

BCR/ABL-negative myeloproliferative Neoplasien

MPN

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

| | |
|-------------------------|--|
| Leitlinie erstellt von: | OA Dr. Veronika Buxhofer-Ausch (OKL); OA Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (OKL) |
| Leitlinie geprüft von: | OA Dr. Hanns Hauser (SR); Dr. Petra Hasengruber (OKL); Dr. Emine Kaynak (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Andreas Petzer (OKL); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI) |
| Fachliche Freigabe: | OA Dr. Veronika Buxhofer-Ausch Leitliniengruppe Protokoll v. 15.01.2013 Revision vom 29.11.2019 |

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Allgemeines | 3 |
| I. | Polycythemia Vera (PV) | 4 |
| I.2 | Diagnostik und Scoring | 4 |
| I.2.1 | Diagnostik | 4 |
| I.2.2 | Differentialdiagnose | 4 |
| I.2.3 | Diagnostische Kriterien nach WHO 2016 | 5 |
| I.2.4 | Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse | 5 |
| I.3 | Behandlungsplan | 6 |
| PV | Behandlungsplan Flowchart | 7 |
| I.4 | Besondere klinische Situationen | 7 |
| PV | und Schwangerschaft | 7 |
| I.5 | Verlaufskontrolle und Nachsorge | 8 |
| I.5.1 | Verlaufskontrollen | 8 |
| I.5.2 | ELN Definition für ein hämatologisches Therapieansprechen | 8 |
| I.5.3 | ELN Definitionen für Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxyurea | 8 |
| I.5.4 | Zeichen der Progression der Myeloproliferation | 9 |
| I.5.5 | Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose | 9 |
| I.5.6 | Therapie der sekundären Myelofibrose | 9 |
| I.6 | Dokumentation und Qualitätsparameter | 9 |
| II. | Essentielle Thrombozythämie (ET) | 10 |
| II.2 | Diagnostik und Scoring | 10 |
| II.2.1 | Diagnostik | 10 |
| II.2.2 | Diagnostische Kriterien nach WHO 2016 | 10 |
| II.2.3 | Risikostratifizierung | 11 |
| II.2.4 | Prognosescore | 11 |
| II.3 | Behandlungsplan | 12 |
| ET | Behandlungsplan Flowchart | 12 |
| II.4 | Besondere klinische Situationen | 13 |
| II.5 | Verlaufskontrolle und Nachsorge | 13 |
| II.5.1 | Verlaufskontrollen | 13 |
| II.5.2 | ELN Definitionen für klinisch hämatologischen Response bei ET | 13 |
| II.5.3 | ELN Definitionen für Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxyurea | 14 |
| II.5.4 | Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose | 14 |
| II.5.5 | Therapie der sekundären Myelofibrose | 14 |
| II.6 | Dokumentation und Qualitätsparameter | 14 |

| | |
|--|----|
| III. Primäre Myelofibrose (PMF) inkl. frühe PMF | 15 |
| III.2 Diagnostik und Scoring | 15 |
| III.2.1 Diagnostik..... | 15 |
| III.2.2 Diagnosestellung nach WHO 2016 | 15 |
| III.2.3 Scoring und Survival bei fortgeschrittener PMF..... | 17 |
| III.3 Behandlungsplan | 19 |
| III.3.1 Konventionelle Therapieformen bei PMF | 19 |
| PMF Behandlungsplan Flowchart..... | 20 |
| III.4 Besondere klinische Situationen | 21 |
| III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge..... | 21 |
| III.6 Dokumentation und Qualitätsparameter..... | 21 |
| 7 Literatur/Quellenangaben..... | 22 |
| Anhang: Chemotherapieprotokolle | 23 |
| Anhang: Studienblatt | 23 |
| Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)..... | 23 |

I. *Polycythemia Vera (PV)*

I.2 Diagnostik und Scoring

I.2.1 Diagnostik

Anamnese/Status

- Schwindel, Kopfschmerz, Juckreiz
- arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen
- Hypertonie, Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten
- Blutungsneigung
- Nikotin
- Tumoranamnese
- Status, insbesondere Milzgröße

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma-GT, AP, Bilirubin, Harnsäure
- EPO-Spiegel
- Arterielle Blutgasanalyse
- Myeloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz)
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Sonographie des Abdomens
- Thorax Röntgen
- EKG
- Echokardiographie
- Lungenfunktion

I.2.2 Differentialdiagnose

- Stresserythrozytose (Verminderung des Plasmavolumens)
- Polyglobulie bei starken Rauchern (erhöhter Anteil von CO-Hb)
- Schwere Exsikkose
- Erworbene sekundäre Erythrozytosen
 - Arterielle Hypoxie bei chronischen Herz- und Lungenerkrankungen, Schlafapnoesyndrom
 - Autonome EPO-Produktion (RCC, Leberzellkarzinom, Hepatom, Phäochromozytom, Hämangioblastom)
- Angeborene Ursachen von Erythrozytosen (ad MLL-Labor Prof. Haferlach in München)
 - Erythropoietinrezeptor-Mutationen mit erhöhter EPO-Sensitivität
 - Gestörte EPO-Genregulation (Chuvash-Polyzythämie)
 - Hämoglobinopathie mit erhöhter Sauerstoffaffinität oder 2,3-DPG-Mangel (z.B. 2,3-DPG-Mutase-Defizienz)
 - Hämoglobinopathie mit normaler O₂-Affinität
 - Heterozygote beta-Thalassämie, alpha-Thalassämia minor (Klinikum Wels)

I.2.3 Diagnostische Kriterien nach WHO 2016

Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337; doi:10.1038/bcj.2015.64

Arber et al. Blood 2016.

| | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| Hemoglobin, g/dl | A1 | > 16,5 in men > 16,0 in women or |
| Red cell mass | | increased |
| Hematocrit, % | | > 49% in men > 48% in women |
| Clonal genetic abnormality | A3 | JAK2 mutation |
| Subnormal serum erythropoietin level | B | yes/no |
| Bone marrow (BM) histology * | A2 | BM with age-adjusted hypercellularity and trilineage growth (panmyelosis) with pleomorphic, mature megakaryocytes |
| Diagnosis of PV requires | A1-3 or A1+2 and the B criterion | |
| A category: major criteria | | |
| B category: minor criteria | | |

* criterion "BM histology" may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis: hemoglobin levels >18,5 g/dL in men (hematocrit 55,5%) or >16,5 g/dL in women (hematocrit 49,5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV MF)

I.2.4 Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse

1. **Thromboembolisches Ereignis**
2. **Alter > 60a**

High risk: mindestens einer der oben genannten Risikofaktoren liegt vor (**blau**)

Low risk: keiner der Risikofaktoren liegt vor

Merke: Zusätzliche Risikofaktoren für Thromboembolien sind Mikrozirkulationsstörungen trotz T-ASS (z.B. Kopfschmerzen, atypischer Thoraxschmerz, Photophobie, Erythromelalgie), bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, symptomatischer Eisenmangel, der weitere Aderlässe nicht erlaubt.

I.3 Behandlungsplan

Man beginnt mit Aderlässen von 250 bis 500 ml in zwei- bis dreitägigen Abständen, bis der Hämatokrit-Wert unter 45% gesenkt ist. Der Hämatokrit sollte möglichst gleichmäßig auf einen Wert von < 45% eingestellt werden (Marchioli et al, N Engl J Med. 2013;368:22-33.) Die Aderlassfrequenz ist im Verlauf den Hämatokrit-Werten anzupassen.

Die Aderlasstherapie wird, falls erforderlich, auch unter zytoreduktiver Therapie fortgeführt, um die Hämatokrit-Werte im gewünschten Bereich zu halten. Der durch die Aderlasstherapie induzierte Eisenmangel bzw. reaktive Thrombozytenanstieg wird nicht substituiert bzw. behandelt.

Interferon alpha

- Besremi® Anfangsdosis 100-125 µg alle 2 Wochen, bei Bedarf steigern um 25-50 µg bis 250 µg, ggfs. anfangs kurz mit Hydroxyurea kombinieren.
- Falls Besremi® nicht bewilligt wird Einstellung auf Pegasys, Start 135 µg/Wo, je nach hämatologischem Ansprechen oder Nebenwirkungen Reduktion auf 90 µg/Wo oder Steigerung auf 180 µg/Wo). Bei anhaltend gutem Ansprechen in der weiteren Folge eventuell Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung (alle 10-14 Tage) möglich.

Hydroxyurea Anfangsdosis: 1g/d (20 mg/kg/d), weitere Steigerung der Dosis möglich

CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko nicht ausgeschlossen!

Ruxolitinib (Jakavi®): Bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea. Initialdosis 2x10mg; Maximaldosis 2x25mg.

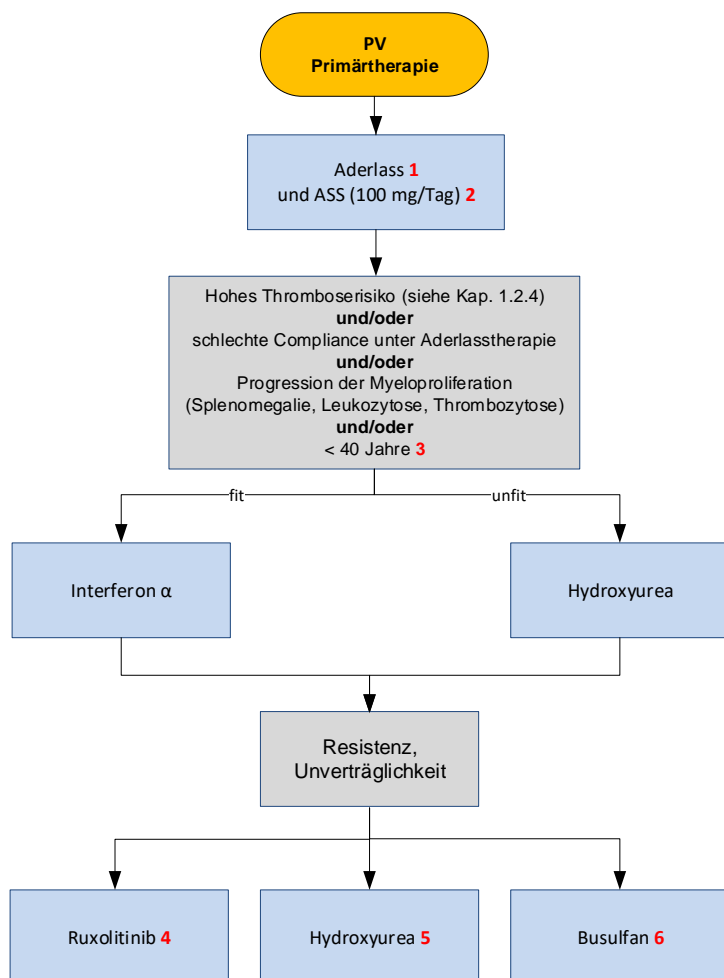
Cave: Erhöhte Gefahr von Lymphomen unter JAK-Inhibitor Therapie bei Patienten mit klonalen B-Zellen im Knochenmark vor Start der Therapie! Daher KMP mit FACS Untersuchung vor Start JAK-Inhibitor! Bei Nachweis von klonalen B-Zellen → erhöhte Wachsamkeit bzgl. eventueller Lymphomentwicklung (Porpacz et al, Blood 2018; 132(7): 694-706)

Anagrelid 1 bis 2 mg/d (MTD 5mg) in allen Altersgruppen bei nicht einstellbarer Thrombozytenzahl eventuell in Kombination mit Hydroxyurea oder Interferon alpha. Anagrelid führt in Kombination mit T-ASS zu einem erhöhten Blutungsrisiko (Steurer et al, Cancer 2004;101:2239-2246.)

Busulfan Anfangsdosis 2mg/d, weitere Steigerung der Dosis bis 6mg/d möglich

CAVE: Erhöhtes Sekundärmalignomrisiko, daher „last option“.

PV Behandlungsplan Flowchart



1 Hämatokriteinstellung < 45%

2 Bei vWF Aktivität oder Ristocetincfaktor-Aktivität < 30% kein ASS

3 Aufgrund des potentiell Krankheits-modifizierenden Effektes sollte Interferon bei Patienten < 40 Jahren unabhängig vom Risikoprofil angedacht werden.

4 Bei Hydroxyurea-Resistenz oder -Intoleranz nach IFα muss Zusage der Krankenkasse eingeholt werden.

5 Nach IFα, falls Patient Kontraindikation für Ruxolitinib hat

6 Bei älteren Patienten (Leukämogenes Potential) -> „last option“

I.4 Besondere klinische Situationen

PV und Schwangerschaft

In Analogie zur ET ist mit einer erhöhten Rate an Spontanaborte aber auch Komplikationen der Mutter zu rechnen (Lebendgeburtenrate 50-60%, Spontanaborte im 1. Trimester ~ 20%, Komplikationen bei der Mutter in in ca. 40%).

Je nach Risikostadium werden Aderlässe, niedrig dosiertes T-ASS, die Kombination mit LMWH sowie Interferon α empfohlen.

Siehe „Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy“, Grieshammer et al., Exp Review of Hematology 2018.

I.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

I.5.1 Verlaufskontrollen

Klinische Untersuchung, Blutbild, Serumchemie

Initialphase der Therapie: alle 1 bis 2 Wochen
nach Erreichen einer stabilen Phase: alle 4 bis 6 Wochen
bei langen Aderlass-freien Intervallen: alle 3 Monate

Ein quantitatives Verlaufsmoitoring der JAK2 Allele wird derzeit routinemäßig nicht empfohlen, kann allerdings für das Monitoring unter Interferon-Therapie hilfreich sein (3-6monatliche Bestimmung).

I.5.2 ELN Definition für ein hämatologisches Therapieansprechen

- Kompletter Response (CR) - alle 5 Kriterien müssen erfüllt sein:
 1. Hkt < 45% ohne Aderlass
 2. Thrombozyten < 400 G/L
 3. Leukozyten < 10 G/L
 4. Normale Milzgröße
 5. Keine krankheits-assoziierten Symptome (vaskuläre Störungen wie Thrombosen, Blutungen, Juckreiz, Kopfschmerzen)
- Partieller Response (PR):
 1. Hkt < 45% ohne Aderlass oder
 2. Response in 3 oder mehr der oben genannten Kriterien
- Kein Response:

Jeder Response, der nicht die minimalen Kriterien des partiellen Responses erfüllt

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

I.5.3 ELN Definitionen für Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxyurea

1. Notwendigkeit von Aderlässen, um nach 3 Monaten einen Hkt < 45% unter Hydroxyurea Therapie >2 g/Tag po zu erzielen oder
2. Unkontrollierbare Myeloproliferation (Thrombozyten > 400 G/L und Leukozyten > 10 G/L) nach 3 Monaten unter Hydroxyurea Therapie > 2 g/Tag po oder
3. Nicht Erreichen einer Reduktion der massiven Splenomegalie (10 cm unter Rippenbogen) um > 50% gemessen mittels Palpation oder Nicht Sistieren Splenomegalie-assoziiierter konstitutioneller Symptome nach 3 Monaten unter Hydroxyurea Therapie > 2 g/Tag po oder
4. ANC < 1000/ μ L oder Thrombozyten < 100 G/L oder Hb < 10 g/dL unter der niedrigsten Hydroxyurea Dosis die notwendig ist, um einen kompletten oder partiellen klinischen Response zu erzielen oder
5. Auftreten von Beinulzera oder anderen Hydroxyurea-assoziierten nicht hämatologischen Toxizitäten wie mukokutane Manifestationen, gastrointestinale Symptome, Pneumonitis oder Fieber unter Hydroxyurea

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

I.5.4 Zeichen der Progression der Myeloproliferation

- Zunahme der Milzgröße, symptomatische Splenomegalie
- Thrombozyten > 600 G/L
- Leukozyten > 25 G/L
- Zunehmende Aderlassbedürftigkeit
- Leukoerythroblastisches Blutbild

I.5.5 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose

Knochenmarkpunktion mit Histologie

IWG MRT Kriterien für post PV/post ET Myelofibrose (Barosi et al, Leukemia 2008;22:437-438.):

Hauptkriterien:

- Frühere Diagnose einer PV oder ET nach WHO-Kriterien
- Knochenmarksfibrose Grad 2-3 nach der europäischen Klassifikation (Thiele et al, Haematologica 2005;90:1128-1132.)
- Knochenmarkshistologie, bei Unklarheit von Prof. Beham-Schmid (Uniklinik Graz) nachbefunden lassen.

Nebenkriterien (mindestens 2 müssen erfüllt sein):

- Anämie oder deutlicher Abfall der Aderlassfrequenz ohne zytoreduktiver Therapie (PV)
- Anämie mit Hb Abfall > 2 g/dL vom Ausgangswert (ET)
- Blasten im peripheren Blut
- Zunehmende Splenomegalie
- Konstitutionelle Symptome (10% Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiss, Fieber)
- Erhöhte LDH (ET)

I.5.6 Therapie der sekundären Myelofibrose

siehe primäre Myelofibrose

I.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

1. Evaluierung des Response anhand der ELN Kriterien nach 3 und nach 6 Monaten
2. Anzahl der Aderlässe sowie aderlassfreie Intervalle

II. Essentielle Thrombozythämie (ET)

II.2 Diagnostik und Scoring

II.2.1 Diagnostik

Gezielte Anamnese/Status

Schwindel, Kopfschmerz, Juckreiz, arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen - insbesondere Erythromelalgie (schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung der Finger und Zehen), Blutungen, cardiovaskuläre Risikofaktoren.

Bei Thrombozyten > 1.500.000/ μ L besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma GT, AP, Bilirubin, Harnsäure, Epo-Spiegel
- Myloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz)
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Knochenmarkspunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie
- Sonographie des Abdomens
- Thorax Röntgen
- EKG
- optional: Echokardiogramm und Lungenfunktion

II.2.2 Diagnostische Kriterien nach WHO 2016

Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337; doi:10.1038/bcj.2015.64

Arber et al. Blood 2016.

| | | |
|----------------------------|--|--|
| Platelet count | A1 | $\geq 450 \times 10^9/l$ |
| Bone marrow (BM) histology | A2 | BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megacaryocytes. No significant increase or left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers. |
| Criteria of exclusion | A3 | Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm. |
| Clonal genetic abnormality | A4 | Presence of JAK2, CALR or MPL mutation |
| Minor criteria | B | Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis. |
| Diagnosis of ET requires | A1-A4 or A1-A3 and one of the B criteria | |
| A category: major criteria | | |
| B category: minor criteria | | |

II.2.3 Risikostratifizierung

Hochrisikofaktoren (je 1 Punkt)

1. Thromboembolische Komplikation
2. Alter > 60 Jahre
3. Thrombozyten > 1.500.000/ μ l

| Score | Prognosegruppe |
|--|----------------------|
| 0 | niedriges Risiko |
| keine Hochrisikofaktoren, aber kardiovaskuläre Risikofaktoren* | intermediäres Risiko |
| ≥ 1 | hohes Risiko |

* Raucher, arterielle Hypertonie, Diabetes melitus, Hyperlipidämie, vorbekannte positive Thrombophilieparameter

II.2.4 Prognosescore

IPSET International Prognostic Score for essential thrombocythemia

| Risikofaktor | Punkte |
|---|--------|
| Alter > 60 Jahre | 1 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | 1 |
| Thromboembolisches Ereignis in Anamnese | 2 |
| JAK2V617F2Score | 2 |

Risikobewertung (Summe)

| | |
|----------------|----------------------|
| Score 0-1 | Niedriges Risiko |
| Score 2 | Intermediäres Risiko |
| Score ≥ 3 | Hohes Risiko |

Blood. 2012 Aug 9;120(6):1197-201

Revidierter IPSET Thrombose Score

| Thromboserisiko | Faktoren |
|---------------------|---|
| Sehr niedrig | Alter \leq 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese Keine JAK2-Mutation |
| Niedrig | Alter \leq 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese JAK2-Mutation |
| Mittel | Alter > 60 Jahre Kein thromboembolisches Ereignis in Anamnese Keine JAK2-Mutation |
| Hoch | Alter > 60 Jahre und JAK2-Mutation oder Thromboembolisches Ereignis in Anamnese |

Barbui et al. Blood Cancer J. 2015

II.4 Besondere klinische Situationen

ET und Schwangerschaft

Es ist mit einer erhöhten Rate an Spontanaborten zu rechnen (Lebendgeburtenrate ca. 60%; Aborte im 1. Trimester ca. 30%).

Die JAK2-Mutationen scheinen ein unabhängiger Prädiktor für Schwangerschaftskomplikationen zu sein. Die enge Kooperation eines erfahrenen Gynäkologen mit einem Hämatologen ist wichtig!

Siehe „Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy“, Grieshammer et al., Expert Review of Hematology 2018.

Analog rezenter Fallberichte ist der Einsatz von pegyliertem Interferon eine sichere Alternative zu konventionellem Interferon (Yan Beauverd et al., Haematologica 2016).

II.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

II.5.1 Verlaufskontrollen

Klinische Untersuchung, Blutbild, Serumchemie

Initialphase der Therapie: alle 2 Wochen
nach Erreichen einer stabilen Phase: alle 4 bis 12 Wochen

Ein quantitatives molekulares Verlaufsmoitoring wird derzeit routinemäßig nicht empfohlen, kann aber unter Interferon-Therapie sinnvoll sein (3-6monatliche Bestimmungen).

II.5.2 ELN Definitionen für klinisch hämatologischen Response bei ET

- Kompletter Response (CR) (alle 4 Kriterien müssen erfüllt sein):
 1. Thrombozyten < 400 G/L
 2. Keine krankheits-assoziierten Symptome (vaskuläre Störungen wie Thrombosen, Blutungen, Juckreiz, Kopfschmerzen)
 3. Normale Milzgröße
 4. Leukozyten < 10 G/L
- Partieller Response (PR):

Alle Patienten, die nicht die Kriterien des CR erfüllen, bei denen jedoch Thrombozyten < 600 G/L oder lediglich ein Abfall auf weniger als 50% des Thrombozytenausgangswertes vorliegt.
- Kein Response:

Jeder Response, der nicht die minimalen Kriterien des partiellen Response erfüllt.

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

II.5.3 ELN Definitionen für Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxyurea

1. Thrombozyten > 600 G/L nach 3 Monaten einer Hydroxyurea Therapie von mindestens 2 g/Tag po oder
2. Thrombozyten > 400 G/L und Leukozyten < 2,5 G/L unter Hydroxyurea Therapie jedweder Dosis oder
3. Thrombozyten > 400 G/L und Hb < 10 g/dL unter Hydroxyurea Therapie jedweder Dosis oder
4. Auftreten von Beinulzera oder anderen Hydroxyurea-assoziierten nicht hämatologischen Toxizitäten wie mukokutane Manifestationen, gastrointestinale Symptome, Pneumonitis oder Fieber unter Hydroxyurea

Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.

II.5.4 Diagnosekriterien für Übergang in sekundäre Myelofibrose

Knochenmarkspunktion mit Histologie

IWG MRT Kriterien für post PV/post ET Myelofibrose (Barosi et al, Leukemia 2008;22:437-438.):

Hauptkriterien:

- Frühere Diagnose einer PV oder ET nach WHO/ELN Kriterien
- Knochenmarksfibrose Grad 2-3 nach der europäischen Klassifikation (Thiele et al, Haematologica 2005;90:1128-1132.)
- Knochenmarkshistologie bei Unklarheit von Prof. Beham-Schmid (Uniklinik Graz) nachbefunden lassen.

Nebenkriterien (mindestens 2 müssen erfüllt sein):

- Anämie oder deutlicher Abfall der Aderlassfrequenz ohne zytoreduktive Therapie (PV)
- Anämie mit Hb Abfall > 2 g/dL vom Ausgangswert (ET)
- Blasten im peripheren Blut
- Zunehmende Splenomegalie
- Konstitutionelle Symptome (10% Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiss, Fieber)
- Erhöhte LDH (ET)

II.5.5 Therapie der sekundären Myelofibrose

Siehe primäre Myelofibrose

II.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

1. Evaluierung des Response anhand der ELN Kriterien nach 3 und nach 6 Monaten
2. Anzahl / Wechsel der Therapielinien im Verlauf der Erkrankung (Zeitintervall)

III. Primäre Myelofibrose (PMF) inkl. frühe PMF

III.2 Diagnostik und Scoring

III.2.1 Diagnostik

Gezielte Anamnese/Status

- Symptome: Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen.
- arterielle oder venöse Thromboembolien, Mikrozirkulationsstörungen
- Hypertonie, Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten
- Blutungsneigung
- Nikotin
- Tumoranamnese
- Status, insbesondere Milzgröße

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, Eisenspiegel, Ferritin, PTZ, aPTT, GOT, GPT, gamma GT, AP, Bilirubin, Harnsäure, Epo-Spiegel
- Myeloisches NGS-Panel bei therapiefitten Patienten (Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz)
- Bei PMF intermediate 1 und Alter <65 Jahre: Myeloisches NGS-Panel im Labor für molekulargenetische Diagnostik, Ordensklinikum Linz BHS
- vWF Aktivität oder Ristocetincofaktor-Aktivität

Untersuchungen

- Knochenmarkspunktion mit Aspirationszytologie, Zytogenetik, Histologie
- Sonographie des Abdomens
- Thorax Röntgen
- EKG
- optional: Echokardiogramm und Lungenfunktion

Bei Thrombozyten > 1.500.000/ μ L: erhöhtes Blutungsrisiko - Diagnostik auf erworbenes von Willebrand Syndrom sinnvoll (Bestimmung der Ristocetin Kofaktor Aktivität).

III.2.2 Diagnosestellung nach WHO 2016

Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337; doi:10.1038/bcj.2015.64

Arber et al. Blood 2016.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen früher und fortgeschrittener PMF.

Frühe PMF

| | | |
|--|--|---|
| Bone marrow (BM) histology | A1 | BM biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia without reticulin fibrosis > grade 1, accompanied by increased age-adjusted cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis. |
| Criteria of exclusion | A2 | Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm. |
| Clonal genetic abnormality | A3 | Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence, presence of an other clonal marker or no evidence for reactive reticulin fibrosis ^a . |
| Clinical findings | B | criteria (1) Anemia (2) Leukocytosis > 11 G/L (3) Palpable Splenomegaly (4) LDH increase |
| Diagnosis of prePMF requires | A1-A3 and at least one of the B criteria | |
| A category: major criteria B category: minor criteria | | |
| Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; LDH, serum lactate dehydrogenase increased to above upper normal limit of institutional reference range; MDS, myelodysplastic syndromes; MPN, myeloproliferative neoplasm; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization. ^a Minor bone marrow reticulin fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy or toxic (chronic) myelopathies. | | |

PMF

| | | |
|--|--|---|
| Bone marrow (BM) histology | A1 | BM biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia accompanied by either reticulin or collagen fibrosis grades 2 or 3. |
| Criteria of exclusion | A2 | Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm. |
| Clonal genetic abnormality | A3 | Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence, presence of an other clonal marker ^a or no evidence for reactive reticulin fibrosis ^b . |
| Clinical findings | B | criteria (1) Anemia (2) Leukocytosis > 11 G/L (3) Palpable Splenomegaly (4) LDH increase (5) Leukoerythroblastosis |
| Diagnosis of PMF requires | A1-A3 and at least one of the B criteria | |
| A category: major criteria B category: minor criteria | | |
| Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; LDH, serum lactate dehydrogenase increased to above upper normal limit of institutional reference range; MDS, myelodysplastic syndromes; MPN, myeloproliferative neoplasm; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization. ^a In the absence of any of the three major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) is of help in determining the clonal nature of the disease. ^b Bone marrow fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy or toxic (chronic) myelopathies. | | |

III.2.3 Scoring und Survival bei fortgeschrittener PMF

III.2.3.1 International prognostic Scoring System (IPSS) adverse prognostic factors for PMF

(Cervantes et al, Blood 2009;113:2895-2901.)

- | | |
|---|---------|
| ▪ Alter > 65 Jahre | 1 Punkt |
| ▪ Konstitutionelle Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue, Milzschmerzen) | 1 Punkt |
| ▪ Hb < 10 g/dl | 1 Punkt |
| ▪ Leukozyten > 25 G/l | 1 Punkt |
| ▪ Periphere Blasten > 1% | 1 Punkt |

| | | | | |
|-------------|----------------|------------------|------|-------|
| 0 Punkte: | low risk | median survival: | 11.3 | Jahre |
| 1 Punkt: | intermediate-1 | median survival: | 7.9 | Jahre |
| 2 Punkte: | intermediate-2 | median survival: | 4 | Jahre |
| ≥ 3 Punkte: | high risk | median survival: | 2.3 | Jahre |

III.2.3.2 Dynamic International prognostic Scoring System (D-IPSS) adverse prognostic factors for PMF

(Passamonti et al, Blood 2010;115:1703-1708.)

- | | |
|---|----------|
| ▪ Alter > 65 Jahre | 1 Punkt |
| ▪ Konstitutionelle Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue, Milzschmerzen) | 1 Punkt |
| ▪ Hb < 10 g/dl | 2 Punkte |
| ▪ Leukozyten > 25 G/l | 1 Punkt |
| ▪ Periphere Blasten > 1% | 1 Punkt |

| | | | | |
|------------------|----------------|------------------|------|-------|
| 0 Punkte: | low risk | median survival: | 14.2 | Jahre |
| 1 oder 2 Punkte: | intermediate-1 | median survival: | 8 | Jahre |
| 3 oder 4 Punkte: | intermediate-2 | median survival: | 4 | Jahre |
| 5 oder 6 Punkte: | high risk | median survival: | 1.5 | Jahre |

Auch zur Verlaufskontrolle geeignet, misst der Anämie größeres Gewicht bei.

III.2.3.3 Dynamic International prognostic Scoring System (D-IPSS) plus prognostic model for PMF

(Gangat et al, J Clin Oncol 2011;29:392-397.)

Punkte für DIPPS:

- | | |
|-------------------------|----------|
| ▪ High risk | 3 Punkte |
| ▪ Intermediate risk 2 | 2 Punkte |
| ▪ Intermediate risk 1 | 1 Punkt |
| außerdem: | |
| ▪ Ungünstiger Karyotyp* | 1 Punkt |
| ▪ Thrombozyten < 100G/l | 1 Punkt |
| ▪ Transfusionbedarf | 1 Punkt |

| | | | | |
|-------------|----------------|------------------|------|-------|
| 0 Punkte: | Low | median survival: | 15.4 | Jahre |
| 1 Punkt: | intermediate-1 | median survival: | 6.4 | Jahre |
| 2-3 Punkte: | intermediate-2 | median survival: | 2.9 | Jahre |
| ≥ 4 Punkte: | High | median survival: | 1.3 | Jahre |

* Komplexer Karyotyp oder 2 Abberationen einschließlich -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- oder 11q23

III.2.3.4 Scores, die Mutationen miteinbeziehen

MIPSS70/MIPSS70+

<http://www.mipss70score.it/>

(Tefferi et al, J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.
Guglielmelli et al, J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):310-318.)

III.2.3.5 Scoring und Survival bei post ET / PV / MF

MYSEC

<http://mysec-pm.eu/>

(Passamonti et al, Leukemia. 2017 Dec;31(12):2726-2731)

III.2.3.6 Scoring vor geplanter allogener Stammzellentransplantation bei MF (MTSS)

(Gagelmann et al, Session: 634, ASH 2018)

| | Points |
|-------------------------------------|--------|
| Leukocytosis > 25 G/L | 1 |
| Platelets < 150 G/L | 1 |
| KPS < 90 | 1 |
| Age > 57 years | 1 |
| Receipient / donor CMV status (+/-) | 1 |
| ASXL1 | 1 |
| JAK2 / triple negative | 2 |
| MMUD | 2 |

| | | 5 year OS | 5 year NRM |
|-----------|--------------|-----------|------------|
| Score 0-2 | low | 90% | 10% |
| Score 3-4 | intermediate | 77% | 22% |
| Score 5-6 | high | 50% | 36% |
| Score 7-9 | very high | 34% | 57% |

III.3 Behandlungsplan**III.3.1 Konventionelle Therapieformen bei PMF**

JAK2 Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) zugelassen für gesicherte primäre Myelofibrose oder post-PV MF oder post-ET MF mit konstitutionellen Symptomen oder Splenomegalie.

Initialdosis abhängig von Thrombozytenzahl 2xtgl 5-20mg.

Therapiepause bei PLT < 50 G/l

Cave: Erhöhte Gefahr von Lymphomen unter JAK-Inhibitor Therapie bei Patienten mit klonalen B-Zellen im Knochenmark vor Start der Therapie!

Vor Start JAK-Inhibitor → KMP mit FACS Untersuchung!

Bei Nachweis von klonalen B-Zellen → erhöhte Wachsamkeit bzgl. eventueller Lymphomentwicklung.

(Porpaczy et al, Blood 2018; 132(7): 694-706)

Interferon alpha Anfangsdosis: Pegyliertes Interferon alpha (Pegasys, Start 135 µg/Wo, je nach hämatologischem Ansprechen oder Nebenwirkungen Reduktion auf 90 µg/Wo oder Steigerung auf 180 µg/Wo). Bei anhaltend gutem Ansprechen in der weiteren Folge eventuell Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung (alle 10-14 Tage) möglich.

Hydroxyurea (Startdosis 1g/d)

CAVE: Potentiell erhöhte Sekundärmalignomgefahr beachten.

ESA (z.B. Darbepoetin alpha 150-300 µg/Woche sc)

(kontraindiziert bei Splenomegalie, Transfusionsbedürftigkeit oder EPO Spiegel > 125 U/L.)

Androgene (Danazol) 2-3x200mg/Tag

CAVE: Nebenwirkungen (Leberwerte, Virilisierung)

Lenalidomid bei del 5q bei MF

10mg/d po (Überprüfung des Therapieansprechens anhand der IWG MRT Kriterien).

(Zugelassene Höchstdosis 15mg/Tag)

Kortikosteroide 0.5mg/kg/Tag

bei transfusionsbedürftiger Anämie und nach ESA Versagen

(kontraindiziert bei Diabetes mellitus oder Osteoporose)

Splenektomie bei Therapie-refraktärer Splenomegalie mit massiven konstitutionellen Symptomen, Transfusionsbedürftigkeit, Thrombozytopenie, Kachexie, portaler Hypertension, ev. vor allogener Transplantation.

CAVE: perioperative Mortalität bis 10%, Morbidität bis zu 25% (Tefferi et al, Blood 2000;95:2226-2233., Mesa et al, Cancer 2006;107:361-370.)

Milzbestrahlung

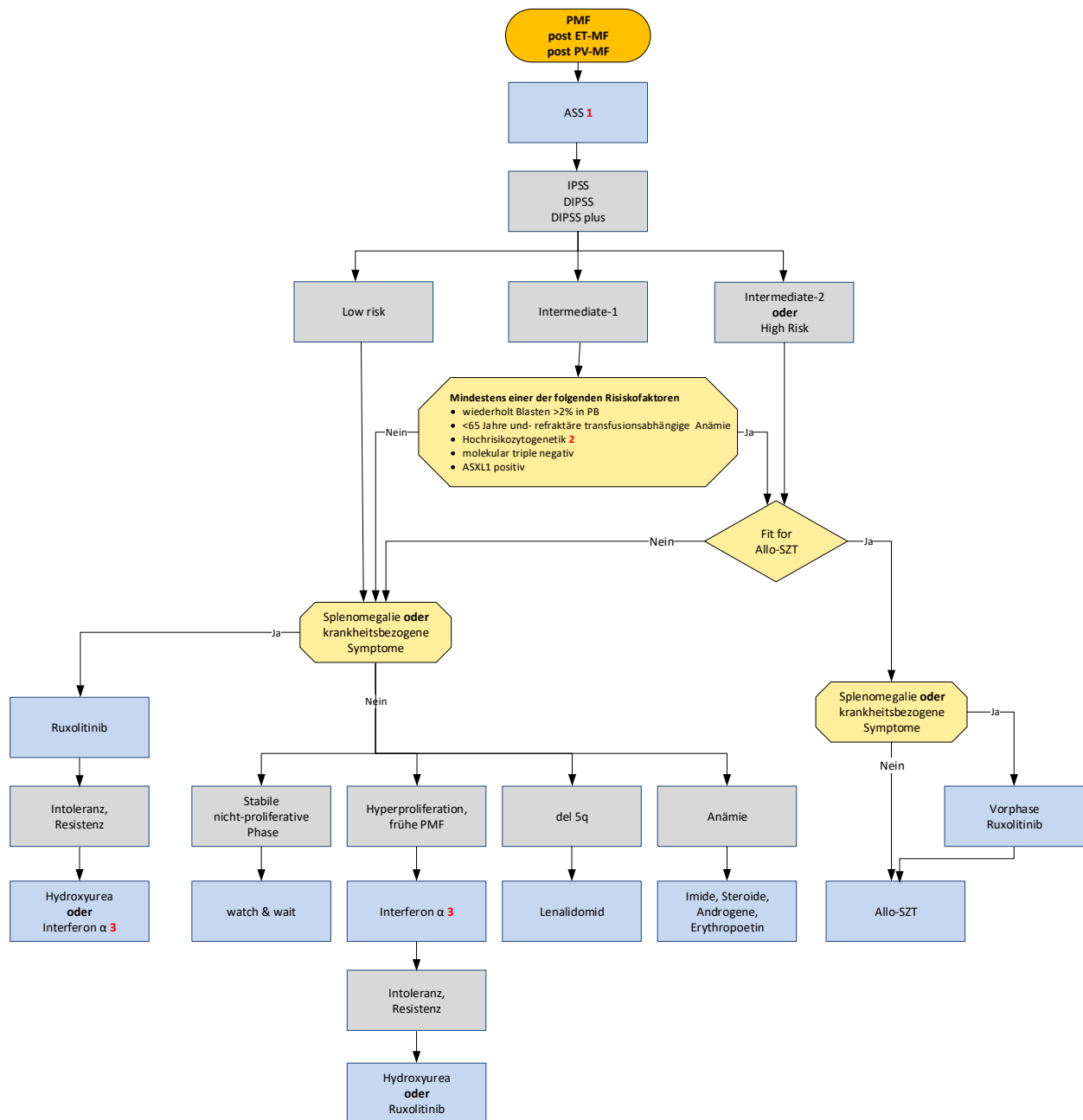
CAVE: schwere prolongierte Zytopenie

Tefferi et al, Leukemia 2007;21:1827-1828.

Mesa et al; Blood 2010;116:4436-4438.

Jabbour et al; Blood 2011;118:899-902.

PMF Behandlungsplan Flowchart



1 Bei CV Risikofaktoren und/oder Mikrozirkulationsstörungen und/oder Alter > 60 Jahre. Bei Willebrand Faktor-Aktivität <30% kein ASS.

2 Komplexer Karyotyp oder 2 Abberationen einschließlich -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- oder 11q23

3 Prognostisch günstige Faktoren für ein Therapiensprechen sind

- noch keine ausgeprägte Splenomegalie (Milz < 6cm unter Rippenbogen)
- keine ausgeprägte Leukopenie und/oder Thrombopenie
- „low grade“ Myelofibrose (Grad 1-2)

Literatur

Ianotto et al. Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):783-91. doi: 10.1111/bjh.12459
 Ngyen & Kiladjian, ASH Educational 2012
 Kröger et al. Leukemia 2015

III.4 Besondere klinische Situationen

III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

III.6 Dokumentation und Qualitätsparameter

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

- Arber et al. Blood 2016 May 19; 127(20):2391-405.
- Bacigalupo et al. Bone Marrow Transplant 2010;45:458-63.
- Barbui et al. J Clin Oncol 2011;29:761-770.
- Barbui et al. Blood. 2012 Aug 9;120(6):1197-201.
- Barbui et al. Blood Cancer Journal (2015) 5, e337.
- Barosi et al. Leukemia 2008;22:437-438.
- Cervantes et al. Blood 2009;113:2895-2901.
- Dupriez et al. Blood 1996;88:1013-1018.
- Gagelmann et al, Session: 634, ASH 2018.
- Gangat et al. J Clin Oncol 2011;29:392-397.
- Griesshammer et al. Blood Review 2008;22:235-245.
- Guglielmelli et al, J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):310-318.
- Gupta et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Sep;20(9):1274-81.
- Jabbour et al. Blood 2011;118:899-902.
- Kröger et al. Leukemia 2015 Nov;29(11):2126-33.
- Marchioli et al. N Engl J Med 2013;368:22-33.
- Mesa et al. Cancer 2006;107:361-370.
- Mesa et al. Blood 2010;116:4436-4438.
- Ngyen & Kiladjian, ASH Educational 2012.
- Passamonti et al. Blood 2010;115:1703-1708.
- Passamonti et al. Blood. 2012;120(6):1197-201.
- Passamonti et al, Leukemia. 2017 Dec;31(12):2726-2731.
- Porpaczy et al, Blood 2018; 132(7): 694-706.
- Steurer et al. Cancer 2004;101:2239-2246.
- Tefferi et al. Blood 2000;95:2226-2233.
- Tefferi et al. Leukemia 2007;21:1827-1828.
- Tefferi Blood 2011;117:3494-3504.
- Tefferi et al, J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.
- Thiele et al. Haematologica 2005;90:1128-1132.
- Vardiman et al. Blood 2009;114:937-951.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Anhang: Studienblatt

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
