

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. U. Germing

**Myeloproliferative Neoplasien. Epidemiologie, Diagnostik und
Therapieverlauf anhand von 264 Patienten am UKD**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Birgül Cakmak Sarikaya

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Korreferentin: Prof. Dr. med. Feride Kröpil

Zusammenfassung

Die Diagnosekriterien für Myeloproliferative Neoplasien (MPN) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden 2008 aufgrund bedeutender Erkenntnisse in der Molekulargenetik überarbeitet. Die Januskinase 2 (JAK2)-Mutation, als wichtiger Marker einer somatischen Mutation, diente als zusätzlicher Faktor für die Diagnose der BCR-ABL1- negativen, klassischen MPN. Die Subtypen der MPN wurden um die frühe Form der PMF (primäre Myelofibrose) als eigene Entität erweitert und die systemische Mastozytose nicht mehr zu den myeloproliferativen Neoplasien angerechnet. Die Knochenmarkshistologie gewann stärkere Bedeutung in der Differenzierung der Subtypen der klassischen MPN (Polycythämia vera, essentielle Thrombozythämie und primäre Myelofibrose).

Mittels der Daten von 264 Patienten, bei denen zwischen 1980 und 2019 im UKD ein MPN diagnostiziert und therapiert worden ist, wurden folgende Punkte analysiert.

1. Epidemiologische Kennzahlen der MPN am UKD
2. Diagnostik und deren Vollständigkeit in Bezug auf Abgrenzung zwischen den verschiedenen myeloproliferativen Neoplasien
3. Beschreibung der klinischen Charakteristika und Komplikationen im Krankheitsverlauf
4. Beschreibung der Therapien im Krankheitsverlauf
5. Abschätzung der Prognose der verschiedenen MPN

Unter den myeloproliferativen Neoplasien wurde die essentielle Thrombozytämie mit 34,5% am häufigsten diagnostiziert, gefolgt von der Polyzythämia vera (31,1%) und der primären Myelofibrose (27,7%), die anderen Entitäten sind extreme Raritäten.

Die Diagnostik beruhte in erster Linie auf der Knochenmarksmorphologie und genetischen Untersuchungen, bei einem Teil der Patienten war aber eine klare Zuordnung zu den verschiedenen MPN nicht möglich, weil die erforderlichen genetischen Untersuchungen nicht durchgeführt worden waren.

Zu den häufigsten eingesetzten Therapien der Myeloproliferative Neoplasien zählte die Gabe von Hydroxyurea, einem zytoreduktiven Therapeutikum, Acetylsalicylsäure und der Aderlaß. 34,1% der Patienten bedurften gar keiner Therapie und wurden nur beobachtet. Lediglich 7,6% der Patienten wurden in kurativer Intention allogenen stammzelltransplantiert.

Die mediane Überlebenszeit der Polyzythämia vera lag bei 26 Monaten, die der PMF bei 12 Monaten, die Patienten mit ET erreichten die mediane Überlebenszeit nicht, das 2 Jahres-Überleben lag bei 75%. Für eine genauere Beschreibung der selteneren MPN sind größere, multizentrische Datenerhebungen erforderlich.

Summary

The World Health Organization (WHO) diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms (MPN) have been revised in 2008 due to significant insights in the field of molecular genetics. The Janus kinase 2 (JAK2)-mutation, which serves as an important genetic marker, served additionally as a factor for the diagnosis of BCR-ABL1- negative, classic MPN. The sub-types of the MPN have been expanded as an own entity from the earlier form of the PMF (primary myelofibrosis) and the systemic mastocytosis have not been accredited to the myeloproliferative neoplasias anymore. The bone marrow histology gained importance in the differentiation of the sub-types in the classical MPN (Polycythemia vera, essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis).

This work aimed at an answer of the following questions based on data of 264 patients who have been diagnosed and treated for MPN in the Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) between 1980-2019.

1. Frequency of MPN in the UKD
2. Diagnosis and their completeness with regard to the differentiation to different myeloproliferative neoplasms
3. Description of clinical characteristics and complications
4. Description of therapies during the course of the disease
5. Prognosis of the different type of MPN

Among the myeloproliferative neoplasms, the essential thrombocythaemia has been diagnosed the most with 34,5% of the time, followed by the polycythemia vera (31,1%) and the primary myelofibrosis (27,7%). The other entities are extreme rarities.

The diagnosis is mainly based on the bone marrow histology and genetic examinations. Clear distinction was not possible with a proportion of patients due to missing genetic examinations.

Among the most used therapies was hydroxyurea as cytoreduction therapy, aspirin and the phlebotomy. 34,1% of patients did not need any therapy and have only been observed. Only 7,6% of patients underwent the Polycythemia transplantation of allogenic stem cells with curative intention.

The median survival time of polycythemia vera was 26 months, that of PMF 12 months, the patients with ET did not achieve the median survival time, the 2-year survival was 75%. Larger multicentric data collection is necessary to better describe characteristics of the rare type of MPN.

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
ASS	Acetylsalicylsäure
ASXL1	<i>Additional sex-comb like 1</i>
BCR-ABL	<i>Breakpoint cluster region-abelson murine leukemia viral oncogene homolog</i>
CALR	Calreticulin
CEL	Chronische eosinophilen Leukämie
CEL-NOS	<i>Chronic eosinophilic leukaemia - not otherwise specified</i>
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CNL	Chronische neutrophilen Leukämie
CSF3R	<i>Colony-stimulating factor 3 receptor</i>
ET	Essentielle Thrombozythämie
ETV6-JAK2	<i>ET variant 6</i>
FGFR1	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
GIPPS	Genetisch inspiriertes prognostisches Scoring-System
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HMR	<i>High molekular risk mutations</i>
IPSET	<i>International prognostic score for ET</i>
JAK2	Januskinase 2
KM	Knochenmark
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS/MPN-U	<i>Myelodysplastic/Myeloproliferative neoplasm-unclassifiable</i>
MIPSS	Mutations- und karyotypbasiertes internationales prognostisches Scoring System
MPD	<i>Myeloproliferative disorders</i>
MPL	Thrombopoetin Rezeptor
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MPN-U	<i>Myeloproliferative neoplasm unclassifiable</i>
n.a.	<i>not available</i>
PCMI-JAK2	<i>Pericentriolar material 1</i>
PDGFRA	<i>Platelet-derived growth factor receptor A</i>
PDGFRB	<i>Platelet-derived growth factor receptor B</i>
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET MF	Post-Essentielle Thrombozythämie Myelofibrose

Post-PV MF	Post-Polycythämia vera Myelofibrose
PV	Polyzythämia vera
SRSF2	<i>Serine/arginine-rich splicing factor 2</i>
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
U2AF1-Q157	<i>U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VHR	<i>Very high risk</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: MPN Fälle vor und nach der ersten Revision der WHO-Kriterien 2008
- Abbildung 2: Überleben des gesamten Patientenkollektivs n= 263
- Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen
- Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko
- Abbildung 5: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen
- Abbildung 6: Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten
- Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit der Subgruppen nach der WHO-Klassifikation 2016
-
- Tabelle 1: Unterscheidung der Prä-PMF von der PMF nach Rumi et al., 2018
- Tabelle 2: WHO-Diagnosekriterien der post-PV-MF und post-ET-MF nach Tefferi, 2019
- Tabelle 3: WHO-Diagnosekriterien der ET 2016 (Barbui et al., 2018)
- Tabelle 4: WHO-Diagnosekriterien der PV 2016 (Barbui et al., 2018)
- Tabelle 5: WHO-Diagnosekriterien der PMF 2016 (Tefferi, 2019)
- Tabelle 6: WHO-Diagnosekriterien der CEL-NOS (Bain et al., 2017)
- Tabelle 7: WHO-Diagnosekriterien der CNL 2016 (Elliott & Tefferi, 2018)
- Tabelle 8: MIPPSS70 + 2.0 nach Tefferi, 2021
- Tabelle 9: Prognostisches Model nach Tefferi, 2021
- Tabelle 10: Risikostratifizierung für die ET (Tefferi & Barbui, 2017)
- Tabelle 11: Häufigkeiten der Subtypen
- Tabelle 12: Geschlechtsverteilung
- Tabelle 13: Alter bei Erstdiagnose
- Tabelle 14: Anzahl und Anteil der Patienten nach Subtyp und nach Erstdiagnosejahr
- Tabelle 15: Ergebnisse der Blutbilduntersuchung
- Tabelle 16: Hämoglobin (g/dl) nach Geschlecht
- Tabelle 17: Vorhandensein eines leukoerythroblastoiden Blutbildes
- Tabelle 18: Komplikationen der MPN im Krankheitsverlauf
- Tabelle 19: Transformation der ET und PV in eine sekundäre Myelofibrose
- Tabelle 20: Ergebnisse der Knochenmark-Immunzytometrie mit Messung der CD34+ Zellfunktion
- Tabelle 21: AML-Übergang bei CD34+ Fällen
- Tabelle 22: Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik
- Tabelle 23: Chromosomenanalyse
- Tabelle 24: Karyotyp-Befunde der jeweiligen Subtypen
- Tabelle 25: Kategorisierung der Karyotypen

Tabelle 26:	Chromosomenbefund der ET
Tabelle 27:	Chromosomenbefund der PV
Tabelle 28:	Chromosomenbefund der PMF
Tabelle 29:	Chromosomenbefund der CEL
Tabelle 30:	Chromosomenbefund der MPN-U
Tabelle 31:	Molekulargenetische Untersuchung
Tabelle 32:	Ergebnisse der molekulargenetischen Analyse bei den jeweiligen Subtypen
Tabelle 33:	Häufigkeiten der verschiedenen Therapien
Tabelle 34:	Therapie nach Subgruppe
Tabelle 35:	Therapie der ET
Tabelle 36:	Therapie der PV
Tabelle 37:	Therapie der PMF
Tabelle 38:	Therapie der CEL
Tabelle 39:	Therapie der CNL
Tabelle 40:	Therapie der MDS/MPN-U
Tabelle 41:	Übersicht der WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Fälle unter den jeweiligen Subgruppen
Tabelle 42:	Übersicht der WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Fälle
Tabelle 43:	Anteil WHO Klassifikation nach Erstdiagnosejahr
Tabelle 44:	Anteil WHO-Klassifikation (2016) nach gruppiertem Erstdiagnosejahr
Tabelle 45:	Übersicht der Altersklassen unter den WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten
Tabelle 46:	Altersklasse und Diagnose
Tabelle 47:	Altersklasse nach WHO-Klassifizierung
Tabelle 48:	Medianes und 2-Jahresüberleben der gesamten Patientengruppe
Tabelle 49:	Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen
Tabelle 50:	Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko
Tabelle 51:	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen
Tabelle 52:	Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen
Tabelle 53:	Vergleich der benachbarten Altersklassen im Überleben
Tabelle 54:	Überleben bei WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten
Tabelle 55:	Medianes Überleben und 2-Jahres-Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten
Tabelle 56:	Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten nach Subtyp
Tabelle 57:	Medianes Überleben und 2-jahres Überleben der WHO-Gruppen
Tabelle 58:	Medianes Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren

- Tabelle 59: Multivariate Analyse mit klinischen Parametern
Tabelle 60: Multivariate Analyse mit Laborparametern
Tabelle 61: Multivariate Analyse mit erweiterten klinischen Parametern

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Myeloproliferative Neoplasien	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Pathogenese.....	2
1.2 WHO-Klassifikation der MPN.....	3
1.3 Philadelphia-Chromosom-negative MPN	4
1.3.1 Essentielle Thrombozythämie (ET).....	4
1.3.2 Polycythämia vera (PV)	4
1.3.3 Primäre Myelofibrose (PMF)	7
1.3.4 Chronische Eosinophilen Leukämie-NOS (not otherwise specified) (CEL)	8
1.3.5 Chronische Neutrophilen Leukämie (CNL)	9
1.3.6 Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm-unclassifiable (MDS/MPN-U)	9
1.4 Klinik	10
1.5 Diagnostik und Diagnosekriterien nach WHO	12
1.6 Prognosefaktoren	18
1.7 Therapie.....	21
2 Ziele der Arbeit	25

3 Patienten und Methoden.....	25
3.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs	25
3.2 Methoden der Datenerhebung	25
3.3 Erhobene Daten.....	26
3.3.1 Daten zur Erstdiagnose	26
3.3.2 Daten zur Therapie.....	26
3.3.3 Daten zum Krankheitsverlauf	27
3.3.4 Follow-up-Daten.....	27
3.4 Einordnung nach WHO-Klassifikation 2016.....	27
3.5 Statistische Methoden.....	28
4 Ergebnisse	30
4.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika und der durchgeführten Diagnostik und Therapie.....	30
4.1.1 Epidemiologische Daten (Häufigkeiten, Geschlechtsverteilung, Alter bei Erstdiagnose in Jahren)	30
4.1.2 Laborparamete zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	33
4.1.3 Klinische und Anamnestische Parameter	35
4.1.4 Durchgeführte Diagnostik bei Erstdiagnose der verschiedenen MPN- Subtypen	37
4.1.5 Ergebnisse der Mutationsanalyse	38
4.1.6 Therapie der jeweiligen Subtypen.....	43
4.2 Einordnung MPN-Subtypen nach der WHO-Klassifikation 2016	48
4.2.1 Anzahl und Anteil der Patienten mit WHO-Klassifikation nach Erstdiagnosejahr.....	49
4.2.2 Vergleich Durchschnittalter bei WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten.....	50
4.2.3 Anzahl und Anteil der Patienten in den verschiedenen Altersklassen verteilt über die WHO-Gruppen.....	51
4.3 Überlebenszeitanalysen	52
4.3.1 Überleben des Gesamtkollektivs.....	52
4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen	53
4.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom zyto-genetischen Risiko	54

4.3.4	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen.....	55
4.3.5	Überleben im Vergleich zu WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Patienten.....	57
4.3.6	Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen nach WHO-Klassifikation	58
4.3.7	Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren	59
4.4	Multivariate Analyse.....	60
5	Diskussion.....	61
6	Literaturverzeichnis.....	67

1 Einleitung

1.1 Myeloproliferative Neoplasien

1.1.1 Definition

Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) stellen eine große Erkrankungsgruppe des Knochenmarks dar, die sich zum einen von den Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und zum anderen von den akuten Leukämien abgrenzen lassen. Gemeinsames Hauptcharakteristikum ist die autonome Proliferation klonaler Zellen im Knochenmark bei weitgehend erhaltener Differenzierungsfähigkeit. Grundsätzlich zeigen die MPN einen langsamen, chronischen Krankheitsverlauf. In einigen Fällen jedoch kann es zu einem Übergang in eine Knochenmarksfibrose oder akuten Leukämie (sekundäre AML) kommen. Typisch ist dabei ein sogenannter Blastenschub, d.h. eine Ausschwemmung von Vorläuferzellen der Hämatopoese in die Blutbahn, welches mit einer schlechten Prognose verbunden ist (Tefferi und Pardanani 2015). Zu den MPN zählen insgesamt sieben Subtypen: die essentielle Thrombozythämie (ET), die Polyzythämia vera (PV), die primäre Myelofibrose (PMF), die chronische myeloische Leukämie (CML), die chronische eosinophilen Leukämie (CEL), die chronische neutrophilen Leukämie (CNL) und die unklassifizierbaren myeloproliferativen Neoplasien (MPN-U) (Barbui et al., 2016).

Ein typisches molekulargenetisches Merkmal sind somatische und damit erworbene, nicht vererbare Mutationen in den hämatopoetischen Stammzellen, die zur Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen (Erythropoese, Thrombopoese, Granulopoese) und Eosinophile oder Monozyten), führen (Kvasnicka, 2019). Dabei zeigen die Zellen, im Vergleich zu anderen hämatologischen Neoplasien wie der AML oder MDS, meist keine oder nur milde Dysplasiezeichen auf. Der wesentliche Unterschied zwischen den Subtypen ergibt sich unter anderem durch die betroffene myeloische Zellreihe. Bei der PV ist vorwiegend die Erythropoese, bei der ET die Thrombopoese und bei der CML die Granulopoese betroffen. Bei der CEL proliferieren vor allem die Eosinophilen, bei der CNL die Neutrophilen und bei der MPN-U meist mehrere der Reihen.

Oft handelt es sich um Mutationen im sogenannten JAK2-Gen, die als klonale Marker dienen. Ausgenommen hiervon ist die chronische myeloische Leukämie (CML), die als einziger Subtyp eine Translokation im Philadelphia- Chromosom mit einem BCR-ABL-Transkript aufweist und daher von den anderen Subtypen (BCR-ABL1-negativ) als BCR-ABL1-positive MPN oder Philadelphia-Chromosom-positive MPN abgegrenzt wird (Kvasnicka, 2019, Zho und Xu 2015, Chereda und Melo, 2015).

Weiterhin werden innerhalb der BCR-ABL1-negativen MPN die häufiger vorkommende ET, PV und PMF als sogenannte „klassische MPN“ unterschieden (Kvasnicka, 2019). Ihnen gemeinsam sind zudem Mutationen in den Genen JAK2- 617V, Calreticulin,- und MPL. Diese werden auch als Driver-Mutation (Treiber-Mutation) bezeichnet, da sie den Phänotyp und damit die betroffene Zellreihe bestimmen (Skoda et al., 2015).

1.1.2 Epidemiologie

In Europa und Nordamerika liegt die jährliche Inzidenz bei 2,85 pro 100.000 Personen (Titmarsh et al., 2015). Bevorzugt betroffen sind Erwachsene in der fünften bis siebten Lebensdekade, wobei auch Fälle bei unter 20-Jährigen bekannt sind (Giona et al., 2012, Moulard et al., 2014).

In Europa hat die essentielle Thrombozythämie die höchste Inzidenz (1,60 pro 100.000), gefolgt von der Polycythämia vera (1,05 pro 100.000) und der primären Myelofibrose (Titmarsh et al. 2014). Die chronische Eosinophilenleukämie und die chronische Neutrophilenleukämie kommen sehr selten vor (Helbig et al., 2012, Szuber et al., 2020). Insgesamt sind hier die Informationen zu der Inzidenz sehr rar. Die CEL wurde beispielsweise erstmals 2008 in die WHO-Klassifikation aufgenommen (Vardiman et al., 2009). Die Angabe zur Inzidenz mit 0,03 pro 100.000 Einwohner erfolgte zudem ohne Abgrenzung zur idiopathischen HES (Crane et al., 2010).

1.1.3 Ätiologie

Die genaue Ätiologie der myeloproliferativen Neoplasien ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass ionisierende Strahlung und gefährliche Stoffe wie Benzol mögliche Auslöser sein könnten (Caldwell et al., 1984, Seaman et al., 2009).

Es wird auch über familiäre MPN-Fälle berichtet, denen eine Keimbahnmutation zugrunde liegt und die demnach vererbt sind (Rumi und Cazolla, 2017, Elbracht et.al. 2021).

1.1.4 Pathogenese

Die BCR-ABL-negativen, klassischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) weisen somatische Mutationen in den hämatopoetischen Stammzellen auf. Diese erworbenen Mutationen betreffen in den meisten Fällen eine Tyrosinkinase und ihre Signaltransduktionswege für das Gen (JAK2). Das JAK2-Gen spielt eine Rolle in der Blutbildung und wird durch Wachstumsfaktoren aktiviert (Hussein et al., 2012, Larsen et al., 2006).

Das mutierte Gen JAK2-V617F ist jedoch empfindlicher gegenüber den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und besitzt eine gesteigerte Tyrosinkinaseaktivität, die dazu führt, dass es zu einer klonalen (eine Ursprungszelle betreffend) Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen mit

ausgereiften Zellen, meist ohne Dysplasiezeichen kommt. Das betroffene Gen bestimmt die jeweils betroffene Zellreihe und damit den Phänotyp der Krankheit (Helbig, 2018). Weitere wichtige sogenannte Treibermutationen sind die Gene Calreticulin und MPL (Ikejiri, 2017). Alle drei Mutationen (JAK-V617F, Calreticulin, MPL) schließen sich gegenseitig aus (Bellucci und Michiels, 2006, Kvasnicka, 2019) und sind folgendermaßen auf die klassischen MPN verteilt:

Die JAK2-V617F Mutation kommt bei über 95% der Polyzythämia vera (PV) Patienten und bei etwa 60% der ET und PMF Patienten vor.

Die Calreticulin Mutation wird bei der PV nicht nachgewiesen, bei der ET in 20% der Fälle und bei der PMF in 25% der Fälle.

Die MPL Mutation kommt in 3% der Fälle bei der ET und in 7% der Fälle bei der PMF vor (Tefferi und Pardanani, 2015).

1.2 WHO-Klassifikation der MPN

Die Classification of Tumors der World Health Organization (WHO) aus dem Jahre 2001 wurde 2008 aufgrund neuerer Erkenntnisse in der Molekulargenetik überarbeitet. Die Januskinase 2 (JAK2), als wichtiger somatischer Marker, diente als Diagnosekriterium für die BCR-ABL1-negative, klassische MPN. Des Weiteren wurde die bisherige Terminologie „myeloproliferative Erkrankungen (MPD)“ auf „Myeloproliferative Neoplasien (MPN)“ umgeändert (Rajnai et al., 2006, Tefferi et al., 2009). Die Knochenmarkshistologie, als entscheidendes Merkmal zur Klassifizierung vor allem der Polycythämia vera, der essentiellen Thrombozythämie und primären Myelofibrose, gewann stärkere Bedeutung (Michiels et al., 2007). Die letzten Änderungen und die aktuelle Version der WHO-Klassifikation stammen aus dem Jahr 2016. Hier wurden unter anderem die Subtypen der MPN um die offene fibrotische Form der PMF (primäre Myelofibrose, PMF) als eigene Entität erweitert und von der frühen/präfibrotischen primären PMF (Prä-PMF) abgegrenzt (Rumi et al., 2018). Die systemische Mastozytose wurde nicht mehr zu den myeloproliferativen Neoplasien gerechnet (Arber et al., 2016, Barbui et al., 2018). In den Diagnosekriterien der PV wurden die Schwellenwerte für Hämoglobin und Hämatokrit gesenkt und die Knochenmarksmorphologie als eines der Hauptkriterien für die PV Diagnose betrachtet, unter anderem um die sogenannten „maskierten PV“-Fälle, die sich in der Frühphase mit isolierter Thrombozytose nicht von der JAK-2 mutierten ET unterscheiden ließen, frühzeitig als PV erkennen und therapieren zu können. Des Weiteren dient die Knochenmarksmorphologie der Unterscheidung zwischen einer ET und einer präfibrotischen/frühen PMF (Prä-PMF) (Barbui et al., 2018).

1.3 Philadelphia-Chromosom-negative MPN

1.3.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)

Es handelt sich bei der ET um eine klonale hämatopoetische Stammzellstörung, die zusammen mit der PV und der PMF zu den BCR-ABL-negativen, klassischen MPN gehört (Kvasnicka, 2019). Leitbefund der ET ist eine gesteigerte Megakaryopoese mit Thrombozythämie, welche in etwa 60% der Fälle auf eine Mutation im JAK2-V617F-Gen zurückzuführen ist.

Eine Thrombozytose kann auf der Basis einer malignen Knochenmarkserkrankung, wie bei der ET, aber auch reaktiv als sekundäre Folge von anderen Tumoren oder Erkrankungen auftreten. Da eine Infektion, chronische Entzündungen, Hämolyse, Eisenmangel oder Gewebeschädigungen oder eine operative Asplenie Thrombozythämien zeigen können, sollten im Rahmen der Diagnose einer ET, Thrombozythämien mit sekundärer/reaktiver Ursache ausgeschlossen werden (Al Dahouk und Karges, 2014, Tefferi et al., 2005).

Der Nachweis einer JAK2-Mutation ist mit einem höheren Auftreten von thrombembolischen Ereignissen assoziiert (Barbui et al., 2013). Zudem kommt es bei diesen Patienten häufiger zum Übergang in eine Myelofibrose (post-ET-MF) oder akuten Leukämie (AML). Allgemein liegt das Risiko für eine Myelofibrose nach 15 Jahren bei 9% und für eine AML bei 2% (Chuzi und Stein, 2017). Weitere somatische Mutationen sind im Calreticulin-Gen (20%) und MPL-Gen (3%) nachweisbar (Tefferi und Pardanani, 2015, Tefferi und Barbui, 2017). Diese zeigen, im Vergleich zur JAK V617F- Mutation, keine erhöhte Thrombosegefahr (Robinson & Godfrey 2021). Das Vorhandensein einer MPL-Mutation ist verbunden mit einem schnelleren Übergang der ET in eine Myelofibrose (Tefferi und Vannucchi, 2017). In 10-15% der Fälle ist keines der Driver-Mutationen nachweisbar. Bei diesen Fällen ist vor allem die Knochenmarksmorphologie richtungsweisend (Bellucci und Michiels, 2006, Kvasnicka, 2019). Mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 33 Jahren bei den <60-jährigen Patienten, hat sie unter allen Entitäten die günstigste Prognose. Die Mortalitätsrate entspricht der Normalbevölkerung und steht im Verhältnis 1:1 (Tefferi und Pardanani, 2015).

1.3.2 Polycythämia vera (PV)

In 95% der Fälle weist die PV eine somatische Mutation im JAK2-Gen auf, das zur vermehrten Bildung von dysplasiefreien Blutzellen der Erythropoese führt (Lengfelder 2013, Spivak, 2019). Mutationen im Calreticulin oder MPL- Gen werden bei der PV kaum beobachtet (Tefferi und Pardanani 2015, Helbig, 2018, Kvasnicka, 2019). Unter allen Subtypen kommt es lediglich bei der PV zu einer isolierten Erythrozytose, die durch erythropoetinunabhängige Proliferation der Erythrozyten gekennzeichnet ist, sowie mit einem typischen Anstieg des Plasmavolumens

einhergeht (Rain, 2005, Spivak, 2019). Neben dieser **primären erworbenen** Form der Erythrozytose sind **primäre angeborene**, jedoch seltenere Störungen mit Defekten des Erythropoetinrezeptors, bekannt (Lauten et al., 2019). Eine weitere Gruppe stellen die sekundären **erworbenen** Polyglobulien dar (McMulin, 2016). Hierbei wird abhängig vom Volumen- oder Sauerstoffgehalt des Körpers die Erythrozytose, erythropoetinabhängig, gesteigert.

Es wird zwischen einer sekundären absoluten und relativen Polyglobulie unterschieden.

Bei der absoluten Polyglobulie führt Sauerstoffmangel durch vermehrte Bildung von Erythropoetin zur gesteigerten Erythrozytenbildung, um die Sauerstoffversorgung der Organe zu gewährleisten. Beispiele sind Nikotinabusus, Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler, obstruktive Lungenerkrankungen, Schlafapnoesyndrom oder der Aufenthalt in großer Höhe.

Eine relative Polyglobulie liegt vor, wenn auf Grund von Volumenverlusten (Erbrechen, Durchfall) oder verminderter Volumenzufuhr das Plasmavolumen abnimmt und hierdurch die Konzentration der Erythrozyten in Relation zu dieser, erhöht erscheint. Dabei ist der Hämatokritwert erhöht, aber die Erythrozytenmasse liegt im Normbereich. Da neben Erythropoetin auch Cortisol an der Regulation der Erythropoese mitwirkt, können auch erhöhte Cortisolspiegel (M. Cushing) zu einer Erythrozytose führen.

Weitere Differentialdiagnosen sind Nierenerkrankungen und Tumoren, die zu einer gesteigerten EPO-Produktion und nachfolgend zu einer gesteigerten Erythrozytenbildung führen können (Schneider et al., 2017, Wille et al., 2019, Lauten et al., 2019, Spivak, 2019, Haider und Anwer, 2021).

Subnormale Erythropoetinwerte werden zur Differenzierung der nicht JAK-2 mutierten PV verwendet (Barbui et al., 2015). Die multipotente hämatopoetische Vorläuferzelle kann jedoch auch zu einer isolierten Leukozytose oder isolierten Thrombozytose führen, wobei die gängigste Form der PV aus einer Kombination aus Erythro- Leuko- und Thrombozytose besteht und erst nach Jahren des Krankheitsverlaufes auftreten kann. Jegliche Kombinationen ohne phänotypisch veränderte Zellreihen sind jedoch möglich (Spivak 2018, Tefferi und Spivak, 2005).

Die gesteigerte Erythropoese mit erhöhtem Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert sowie erhöhter Erythrozytenmasse, führt im Vergleich zu den anderen Subtypen, sehr viel häufiger und auch sehr früh im Krankheitsverlauf zu thrombembolischen Ereignissen (Bellucci & Michiels 2006, Spivak 2018), die die Morbidität und Mortalität der Betroffenen prägen (Tefferi et al., 2013).

Die Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Ereignisse steigt bei Patienten mit zunehmendem Lebensalter an. Weitere Risikofaktoren sind anamnestisch bekannte thrombembolische Ereignisse, eine Leukozytose und der molekulargenetische Nachweis einer JAK2-Mutation (Finazzi und Barbui, 2007). Vorrangiges Therapieziel ist es daher thrombembolische Ereignisse zu verhindern.

Als Komplikationen der PV werden die extramedulläre Hämatopoese mit Thrombosen und Blutungen, Knochenmarksfibrose und die Transformation der PV in eine akute Leukämie (AML)

beschrieben (Tefferi und Spivak, 2005, Aruch und Mascarenhas, 2016). Die Gefahr hierfür liegt bei der PV mit etwa 3% höher als bei der ET (etwa 1%) (Tefferi und Barbui, 2017) und entsteht unabhängig von einer Myelofibrose (Bellucci und Michiels, 2006). Der Übergang in eine Myelofibrose (sekundäre MF) steigt bei einer JAK2 V617-Mutation (homozygot) an (Bellucci und Michiels, 2006).

1.3.3 Primäre Myelofibrose (PMF)

Die PMF zählt zusammen mit der PV und der ET zu den Philadelphia-Chromosom-negativen MPN und hat unter diesen Subtypen den aggressivsten Krankheitsverlauf (Masarova und Verstovsek, 2019). Die mittlere Überlebensdauer beträgt 5-7 Jahre (Mascarenhas und Hoffmann, 2013).

Driver-Mutationen in den Genen JAK2, MPL und Calreticulin kommen bei über 90% der Patienten vor und führen zur Proliferation der myeloischen Zellen, bei der in der **frühen (präfibrotischen Phase)** sich ein hyperzelluläres Knochenmark mit gesteigerter Megakaryozytopoese und Granulozytopoese darstellt. Dabei zeigen die Megakaryozyten Atypien und die Granulozyten können linksverschoben (unreif) sein. Die Erythropoese ist meistens verringert. Im Krankheitsverlauf kommt es zur vermehrten Fibrose (Grad 2 oder 3) und Hypozellularität im Knochenmark. In dieser Phase wird die PMF auch als **offene PMF** bezeichnet (Thiele et al., 2001; Vannucchi et al., 2013), (Tabelle 1).

Prä-PMF	Offene PMF
KM-Fibrosegrad 0-1 Hyperzelluläres KM mit gesteigerter Granulopoese und verringerter Erythropoese	KM-Fibrosegrad 2-3 + Leukoerythroblastozytose

Tabelle 1: Unterscheidung der Prä-PMF von der PMF nach Rumi et al., 2018

Des Weiteren existieren subklonale Mutationen, die keine diagnostische Relevanz besitzen, aber wichtig sind für die Prognose hinsichtlich der Entwicklung einer Myelofibrose oder akuten Leukämie (Mozes et al., 2017). Die wichtigste Mutation betrifft das ASXL1-Gen und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (Christina et al., 2018).

Ähnliche klinische Merkmale, Thrombozythämie und der molekulargenetische Nachweis von gleichen Driver-Mutationen kann zu einer Fehldiagnose zwischen einer ET und einer präfibrotischen PMF führen. Die Unterscheidung beider Entitäten ist jedoch relevant hinsichtlich des Überlebens, der Leukämieentwicklung und Beschleunigung der Transformation in eine offene PMF, da bei der ET diese Faktoren günstiger ausfallen und ein anderes therapeutische Vorgehen beinhalten (Thiele und Kvasnicka, 2006, Tefferi, 2018).

Die Knochenmarksmorphologie, insbesondere die Histopathologie, stellt die wichtigste Untersuchung zur Unterscheidung der ET von einer präfibrotischen PMF, dar (Kirito, 2012, Barbui et al., 2013).

Die ET zeigt kein hyperzelluläres KM. Die Megakaryozyten sind reif und vergrößert, haben aber keine Atypien. Die Granulopoese ist nicht linksverschoben (unreife Zellen).

Eine Myelofibrose kann auch als Komplikation im Krankheitsverlauf einer PV oder ET auftreten. Es wird dann entweder von einer post-PV MF oder post-ET MF gesprochen (Passamonti et al., 2018), (Tabelle 2).

post - PV - MF	post - ET - MF
Die Diagnose wird gestellt, wenn alle Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien erfüllt sind	
Hauptkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer PV nach den WHO-Kriterien • KM-Fibrose Grad 2-3 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer ET nach den WHO-Kriterien • KM-Fibrose Grad 2-3
Zusätzliche Nebenkriterien	
Anämie oder nicht mehr erforderliche Aderlass-Therapie	Anämie und Hämoglobin-Abfall um $\geq 2\text{g/dl}$
Leukoerythroblastoider Blutausschlag	Leukoerythroblastoider Blutausschlag
Zunehmende Splenomegalie	Zunehmende Splenomegalie
Entwicklung von Allgemeinsymptomen	Entwicklung von Allgemeinsymptomen und Erhöhung des LDH

Tabelle 2: WHO-Diagnosekriterien der post-PV-MF und post-ET-MF nach Tefferi, 2019

1.3.4 Chronische Eosinophilen Leukämie-NOS (not otherwise specified) (CEL)

Die CEL-NOS ist eine Philadelphia-Chromosom negative Myeloproliferative Neoplasie mit Hinweisen für eine klonale Proliferation eosinophiler Vorläuferzellen, die gekennzeichnet ist durch eine Hypereosinophilie im peripheren Blut, im Knochenmark und auch in anderen Geweben mit Endorganschäden. Die Eosinophilenzahl im Blut ist mit $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ definiert (Helbig et al., 2012, Shomali und Gotlib, 2019). Hinzu kommt, dass im peripheren Blut und im Knochenmark Blasten nachweisbar sind, die jedoch, anders als bei der AML, nicht über 20% liegen (Shomali und Gotlib, 2019). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Helbig et al., 2012). Insgesamt handelt es sich bei der CEL-NOS um eine seltene Erkrankung mit aggressivem Verlauf und hoher Wahrscheinlichkeit für den Übergang der Erkrankung in eine akute Leukämie. Das mediane Überleben liegt etwa bei 16 Monaten (Morsia et al., 2020). Zur Risikostratifizierung müssen die nicht hämatologischen Eosinophilien, die sekundär oder reaktiv entstehen, von den hämatologischen primären und klonalen Eosinophilien unterschieden werden. Unter den hämatologischen Eosinophilien werden ferner die beiden Hauptkategorien myeloische/lymphoide Eosinophilien, die eine Translokation in den PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 oder mit PCM1-JAK2 aufweisen, von der MPN-Entität CEL-NOS differenziert (Shomali und Gotlib, 2019).

1.3.5 Chronische Neutrophilen Leukämie (CNL)

Die CNL ist eine Philadelphia-Chromosom und BCR-ABL1-negative MPN mit Nachweis einer somatischen Mutation im CSF3R (colony-stimulating factor 3 receptor). Durch die Kenntnis dieser Driver-Mutation erhält man einen diagnostischen Marker, mit dem sich die passende Therapie definieren lässt (Elliott und Tefferi, 2018). Merkmale der CNL sind eine Leukozytose ($\geq 25 \times 10^9/L$) mit $>80\%$ normalen Granulozyten und $<10\%$ Vorläuferzellen (Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten) und selten Blasten im peripheren Blut. Die Zellen zeigen keine Dysplasiezeichen auf und Monozyten sind nicht vorhanden (Szuber et al., 2020).

1.3.6 Myelodysplastisch/Myeloproliferative Neoplasm-unclassifiable (MDS/MPN-U)

Die nicht-klassifizierbaren Myelodysplastisch/Myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN-U, MPN-U) passen klinisch, laborchemisch, molekulargenetisch und morphologisch zu den MPN, können aber trotzdem keinem der sechs Subtypen der MPN zugeordnet werden, zudem erfüllen sie auch die Kriterien einer Myelodysplasie. Ihre Häufigkeit ist gering, wenn die WHO-Kriterien von 2016 angewendet werden (Iurlo et al., 2017).

1.4 Klinik

Klinik der ET

Die Proliferation von Thrombozyten führt zu Störungen der Mikrozirkulation mit thrombotischen Komplikationen in den Venen und Arterien. Blutungen kommen seltener vor als Thrombosen. Betroffen sind vor allem Patienten mit Thrombozytenzahlen von $>1.500 \times 10^9/L$ und dadurch vermitteltem erworbenem von Willebrand-Syndrom (Fabris und Randi 2009, Michiels et al., 2004). Cerebrale und koronare Ischämien sind typische Störungen. Mögliche Symptome der cerebralen Ischämie sind kurze, plötzliche ischämische Anfälle (TIAs), Kopfschmerzen, Sehstörungen, die klinisch einer Migräne ähneln (Koudstaal und Koudstaal, 1997). Weitere Symptome sind Mikrozirkulationsstörungen der Finger und Zehen, die in Form einer Erythromelalgie in Erscheinung treten und klinisch mit roten, warmen und schmerzhaften Extremitäten einhergehen (Jha et al., 2020). Embolien in den mesenterialen Gefäßen und der unteren Extremitäten mit TVT können ebenfalls vorkommen (Michiels et al., 2006).

Klinik der PV

Die klinischen Symptome und Komplikationen der PV lassen sich durch den Verlauf der Erkrankung beschreiben. In der Frühphase der PV (polyzythämische Phase) dominieren Symptome, die auf eine gesteigerte Erythropoese und ihre Folgen zurückzuführen sind. Die gesteigerte Erythrozytenmasse führt zu arteriellen und venösen Thrombembolien mit tiefer Beinvenenthrombose, pectanginösen Beschwerden und cerebralen Ischämien. Aber auch Thrombosen in abdominalen Organen oder ein Budd-Chiari Syndrom können auftreten (Tefferi und Barbui, 2019, Smalberg et al., 2012). In der späteren Phase der PV (post-PV Myelofibrose) treten Zytopenie, extramedulläre Hämatopoese und folglich Splenomegalie auf (Cerquozzi und Tefferi, 2015). Neben allgemeinen Krankheitssymptomen wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Konzentrationsverlust, Bauchschmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Fieber und Gewichtsverlust, wird die Lebensqualität vor allem durch Mikrozirkulationsstörungen wie der Erythromelalgie und Juckreiz beeinträchtigt (Marton et al., 2016), wobei Juckreiz als günstiger Prognosefaktor gilt (Tefferi et al., 2013).

Klinik der PMF

Die wesentlichen Merkmale der PMF sind die Knochenmarksfibrose, eine extramedulläre Hämatopoese mit daraus resultierender Splenomegalie sowie ein Leukoerythroblastoides Blutbild (Spivak 2017, Tefferi, 2005). In der Frühphase der Erkrankung ist eine enorm gesteigerte Thrombozythämie mit thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen wie bei einer ET oder PV vorhanden. Im Verlauf steigt die Leukozytenzahl an und es lässt sich ein leukoerythroblastoides Differentialblutbild erkennen (Thiele und Kvasnicka, 2006). Mit

Zunahme der Fibrose im Knochenmark treten Symptome auf, die auf eine ineffektive Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie) zurückzuführen sind. Es beginnt eine extramedulläre Hämatopoese mit daraus resultierender Splenomegalie und Hepatomegalie. Ferner können Immunzytometrisch CD34+ Zellen nachgewiesen werden (Barosi et al., 2001). Es treten Beschwerden wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Nachtschweiß und auch Knochenschmerzen auf (Spivak 2017, Swedlow et al., 2. Auflage Lyon 2017). Die Unterscheidung einer präfibrotischen PMF von einer offenen PMF hat diagnostische und prognostische Relevanz unter den Subtypen der MPN.

Klinik CEL

Die Symptome sind vor allem auf die Eosinophilie und ihre toxischen Mediatoren zurückzuführen und können im Grunde jedes Organ betreffen (Gotlib et al., 2004). Myokardiale Fibrose mit Klappenitien und dadurch bedingte Thrombembolien gehören zu den schwerwiegenden klinischen Folgen (Fauci et al., 1982). Zu den häufigsten Symptomen zählen dermatologische, pulmonale und gastrointestinaler Beschwerden (Helbig et al., 2012). Konstitutionelle Symptome sind Gewichtsverlust, Nachtschweiß und zunehmende Schwäche (Gotlib et al., 2004).

Klinik CNL

Die meisten Patienten sind asymptomatisch und fallen durch eine Leukozytose im Blutbild auf. Im Verlauf kommt es zu konstitutionellen Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Knochenschmerzen (Szuber et al., 2020, Elliott und Tefferi 2018).

Klinik MDS/MPN-U

Klinisch stellt sich die MDS/MPN-U ähnlich den anderen 6 Subtypen dar, wobei eine ungeklärte Thrombose im Splanchnikusgebiet ohne laborchemisch erhöhte Thrombozytenwerte ein typisches Merkmal der MPN-U ist (Stefano et al., 2016, Kvasnicka et al., 2. Auflage Lyon 2017).

1.5 Diagnostik und Diagnosekriterien nach WHO

Die Subtypen der BCR-ABL-negativen, klassischen MPN können gleiche laborchemische (Thrombozytose) molekulargenetische (z.B. JAK2 617F-Mutation) und KM-Morphologische (Proliferation der gleichen Zellreihe, Fibrose) Merkmale aufweisen. Daher ist die genaue Betrachtung der Ergebnisse verschiedener Diagnosemethoden sehr wichtig und bedarf in Zusammenschau der Ergebnisse die Erfüllung bestimmter Diagnosekriterien der WHO (Tabellen 3-7).

Die multipotente hämatopoetische Vorläuferzelle bei der PV beispielsweise kann in der Frühphase, wie bei der ET, zu einer isolierten Thrombozytose führen. Diese maskierten PV-Fälle können seit Senkung der Schwellenwerte für Hämoglobin und Hämatokrit in den WHO-Richtlinien 2016, frühzeitig als PV diagnostiziert werden (Barbui et al., 2014).

Erkenntnisse in der Molekulargenetik, die insbesondere die JAK2-617F-Mutation betreffen, haben die Diagnose und Differenzierung der Subtypen ebenfalls erleichtert. Da aber die PV, ET und PMF Mutationen im gleichen Gen aufweisen können, kommt der Knochenmarksmorphologie eine bedeutende Rolle in der Differenzierung der Subtypen der klassischen MPN zu. Wichtige Aussagen kann man über die KM-Zytologie und KM-Histologie gewinnen (Spivak 2017, Barbui et al., 2018)

Entscheidend bei der KM-Zytologie ist die Beurteilung der Zellularität (normozellulär, hyperzellulär oder hypozellulär) und der jeweiligen betroffenen Zellreihe (gesteigerte Erythropoese, Granulopoese - nur bei PMF kann es links verschoben sein) und Megakaryopoese. Dabei werden bei den Megakaryozyten vor allem die Merkmale wie Reife und Größenunterschiede (reif + pleomorph: PV, reif + groß: ET), Atypien (PMF) mit beurteilt. Auch das Vorhandensein von Blasten (Vorläuferzellen) ist relevant, da sie ein Hinweis für den Übergang der Erkrankung in eine akute Leukämie darstellt.

Der Fasergehalt (Retikulin, Fibrin oder Fibrose) im Knochenmark wird anhand der KM-Histologie beurteilt. Er ist vor allem relevant zur Abgrenzung einer ET von der frühen Phase (= präfibrotische Phase) der PMF (Tefferi und Pardanani, 2015).

Für die Erstdiagnose einer BCR-ABL-negativen MPN sollte neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung, ein Labor mit einem Differentialblutbild gemacht werden.

Da eine Erythrozytose oder Thrombozytose auch reaktiv und sekundär entstehen kann, muss diese von einer klonal bedingten Proliferation dieser Zellreihen, abgegrenzt werden. Ursachen für eine Erythrozytose können Exsikkose oder ein Sauerstoffmangel aufgrund verschiedener Grunderkrankungen sein.

Hier macht die Bestimmung des Erythropoetinspiegel Sinn, da sie auch bei den seltenen JAK-2 negativen Fällen der PV im subnormalen Bereich liegt.

Weiterhin sollte ein Screening auf die wichtigsten klonalen Marker erfolgen. Zunächst sollte auf eine JAK2-V617F-Mutation untersucht werden. Diese kommt ungefähr in 95% der Fälle bei der PV, in 60 % der Fälle bei der ET und PMF vor. Fällt die JAK-2 Mutation negativ aus, sollte im nächsten Schritt die Calreticulin und MPL-Mutation getestet werden (Tefferi und Pardanani, 2015).

Die Knochenmarksmorphologie ist zum einen erforderlich, um die Subtypen untereinander zu differenzieren und zum anderen, um sekundäre Ursachen auszuschließen und den Krankheitsverlauf zu beurteilen.

Für das diagnostische Vorgehen bei der CEL wird empfohlen, als ersten Schritt reaktive und sekundäre Ursachen für eine Eosinophilie auszuschließen und dann im zweiten Schritt nach einer myeloischen Erkrankung zu suchen. Hierzu zählen eine Laboruntersuchung und auch ein Blutausstrich, unter anderem mit der Frage nach Blasten, Monozyten und dysplastischen Zellen. Des Weiteren wird die Untersuchung des Knochenmarkes empfohlen (morphologisch, zytogenetisch, immunphänotypisch und molekulargenetisch) (Shomali und Gotlib et al., 2019).

Der Subtyp MPN-U ist keinem der anderen 6 Subtypen zuzuordnen. Zudem ist keine BCR-ABL1-Mutation oder Translokationen für PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 oder PCM1-JAK2 nachweisbar (Kvasnicka et al., 2. Auflage Lyon 2017).

DIAGNOSEKRITERIEN DER ET
Die Diagnose wird gestellt, wenn alle 4 „Major“-Kriterien erfüllt sind oder wenn die ersten 3 „Major“-Kriterien und 1 „Minor“-Kriterium erfüllt sind
4 „Major“-Kriterien
1. Labor: Thrombozytenanzahl $\geq 450 \times 10^9/L$
2. KM-Biopsie: <ul style="list-style-type: none"> • Hauptsächlich Megakaryopoese mit vergrößerten, reifen Megakaryozyten und hyperlobulierten Kernen • Keine signifikante Linksverschiebung der Granulopoese oder der Erythropoese Sehr geringe (\leq Grad 1) Retikulin-Faservermehrung
3. Keine WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML und PV, PMF, MDS oder anderer myeolischer Neoplasien.
4. Molekulargenetik: JAK2-, CARL- oder MPL-Mutation vorhanden
2 „Minor“-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein eines klonalen Markers oder <ul style="list-style-type: none"> • keine Hinweise für eine reaktive Thrombozytose

Tabelle 3: WHO-Diagnosekriterien der ET 2016 (Barbui et al., 2018)

DIAGNOSEKRITERIEN DER PV
Die Diagnose wird gestellt, wenn alle 3 „Major“- Kriterien erfüllt sind oder Die ersten beiden „Major“-Kriterien und das „Minor“-Kriterium erfüllt sind
3 „Major“ Kriterien:
<p>1. Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin > 16,5 g/dl (Männer) Hämoglobin > 16,0 g/dl (Frauen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatokrit > 49 % (Männer) Hämatokrit > 48 % (Frauen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Erythrozytenmasse
<p>2. KM-Biopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperzelluläres KM mit triliniärem Wachstum (Panmyelose) und deutlicher Proliferation aller 3 Zellreihen. Die Megakaryozyten sind dabei pleomorph (haben Größenunterschiede) und sind reif
<p>3. Molekulargenetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAK2 oder JAK2-Exon-12-Mutation nachweisbar
1 „Minor“ Kriterium:
Subnormale Werte des Serumerythropoetin-Spiegels

Tabelle 4: WHO-Diagnosekriterien der PV 2016 (Barbui et al., 2018)

DIAGNOSEKRIETERIEN DER PMF	
Wenn alle 3 Hauptkriterien und 1 Nebenkriterium erfüllt sind	
„Major“- Kriterien	
1.	Proliferation der Megakaryozytose mit Atypien und Retikulin- oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3
2.	Nachweis von JAK2-, CALR-, MPL-Mutation oder einer anderen klonalen Mutation oder fehlende Hinweise für eine reaktive Myelofibrose
3.	Keine WHO-Kriterien für andere myeloische Neoplasien vorhanden
„Minor“-Kriterien	
1.	Keine andere Ursache für die Anämie vorhanden
2.	Leukozytose $\geq 11 \times 10^9/L$
3.	Erhöhte LDH-Werte
4.	Leukoerythroblastose
5.	Palpable Splenomegalie

Tabelle 5: WHO-Diagnosekriterien der PMF 2016 (Tefferi, 2019)

DIAGNOSEKRITERIEN DER CEL-NOS
1. Eosinophilie (absolute Zahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$)
2. WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, BCR-ABL-negative atypische CML, PV, ET, PMF, CNL, CMML sind nicht vorhanden
3. Keine PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1- Translokation und keine PCM1-JAK2, ETV6-JAK2, BCR-JAK2- Fusion vorhanden.
4. Blasten im Blut und im Knochenmark $< 20\%$ und keine anderen Merkmale einer akuten Leukämie
5. Es existiert eine klonale zytogenetische oder molekulargenetische Abnormalität oder Blasten $\geq 2\%$ im peripheren Blut und/oder $\geq 5\%$ im Knochenmark

Tabelle 6: WHO-Diagnosekriterien der CEL-NOS (Bain et al., 2017)

DIAGNOSEKRITERIEN DER CNL
Peripheres Blut mit einer Leukozytose ($\geq 25 \times 10^9/L$) und folgender Zusammensetzung der Leukozytose:
<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 80\%$ segmentkernige und gebänderte neutrophile Granulozyten • $< 10\%$ Vorläuferzellen • selten Blasten • keine dysplastisch veränderten Granulozyten
Keine WHO-Kriterien für eine BCR-ABL1-positive CML oder PMF, PV, ET
Keine Translokationen für PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 oder PCM1-JAK2
Das Vorhandensein einer CSF3R T618I oder anderen CSF3-Mutation oder bei Fehlen der CSF3R-Mutation <ul style="list-style-type: none"> • länger als 3 Monate persistierende Neutrophilie oder • kein Hinweis für eine reaktive Neutrophilie mit fehlender Plasmazellneoplasie oder • wenn eine Plasmazellneoplasie vorhanden ist, dann molekulargenetischer Nachweis klonaler myeloischer Zellen

Tabelle 7: WHO-Diagnosekriterien der CNL 2016 (Elliott & Tefferi, 2018)

1.6 Prognosefaktoren

Die Lebenserwartung unter den jeweiligen MPN ET, PV, PMF, CEL, CNL und MDS/-MPN-U hängt von subtypspezifischen Faktoren ab und ist sehr unterschiedlich.

Das mediane Überleben unter den klassischen MPN liegt für Patienten mit einer ET bei etwa 20 Jahren, mit einer PV bei etwa 14 Jahren und für die PMF bei etwa 6 Jahren (Tefferi et al., 2013). Unter den selteneren Subtypen CEL-NOS, CNL und MDS/-MPN-U liegen nur wenige Daten zur Prognoseabschätzung vor. Insgesamt kann man jedoch sagen, dass die Lebenserwartung dieser Patienten nicht sehr hoch ist (Helbig et al., 2012, Elliott und Tefferi, 2018, Bose et al., 2018).

Für die essentielle Thrombozythämie und Polyzythämia vera wurden 3 Faktoren definiert, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Das höhere Alter (>60 Jahre), die anamnestische Information über das Vorhandensein einer Venenthrombose und eine Leukozytose mit Werten über $11 \times 10^9/L$. Die molekulargenetische Information über das Vorhandensein von Treibermutationen wie JAK-2, Calreticulin oder MPL beeinflussen die Prognose der ET nicht. Das nach Passamonti et al. entwickelte Prognosemodell IPSET (International Prognostic Score for ET) teilt die ET in drei Risikogruppen ein (niedrig- mittel- hoch) (Passamonti et al., 2012).

Bei der Polyzythämia vera hat neben den Faktoren höheres Alter, Venenthrombose in der Anamnese und Leukozytose, ein abnormaler Karyotyp, als Risikofaktor große Bedeutung (Tefferi et al., 2013). Anders ist es bei der PMF, hier wird zwischen einem günstigen oder ungünstigen abnormalem Karyotypen unterschieden (Tefferi und Vannucchi, 2017).

Für die PMF existieren zwei Prognosesysteme. Das GIPSS (genetisch inspiriertes prognostisches Scoring-System) beinhaltet Informationen zum Mutationsstatus und Karyotyp und das MIPSS+Version 2.0 (Mutations- und karyotypverstärktes internationales prognostisches Scoring-System) berücksichtigt zusätzlich klinische Faktoren (Tabelle 8).

In der MIPSS+Version 2.0 wird das mediane Überleben nicht mehr in drei Risikogruppen, sondern in fünf Risikogruppen eingeteilt. Sehr niedriges Risiko, niedriges Risiko, moderates Risiko, hohes Risiko und sehr hohes Risiko.

Die Zuweisung in die jeweilige Gruppe erfolgt anhand von 9 Faktoren, bei denen es sich um fünf genetische Faktoren und vier klinische Merkmale handelt (Tefferi, 2021).

Bei den genetischen Faktoren wird der Karyotyp, der als VHR-Karyotyp (very high risk, sehr hohes Risiko) und unfavorable Karyotyp (ungünstig) bezeichnet wird, berücksichtigt.

Ein VHR-Karyotyp liegt vor, wenn Einzel- oder Mehrfachanomalien (-7, I(17q), inv (3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23) oder eine Trisomie (ausgenommen +8/+9) vorliegt.

Bei Vorhandensein eines VHR-Karyotyp werden 4 Punkte vergeben.

Ein günstiger Karyotyp wird nicht berücksichtigt und liegt vor, wenn der Karyotyp unverändert ist oder eine Einzelanomalie von 13q-, +9, 20q-, Chromosom-1- Translokation/Duplikation oder Geschlechtschromosomanomalie -Y aufweist. Als ungünstige Karyotypen werden alle anderen bezeichnet und erhalten 3 Punkte (Tefferi et al., 2018).

Die sich gegenseitig ausschließenden Treibermutationen JAK-2, Calreticulin oder MPL kommen bei etwa 90% der Patienten mit PMF vor (Vannucchi et al., 2013). Patienten mit einem Typ1/like CALR haben ein besseres Überleben und daher wird bei Vorhandensein dieser Mutation 2 Punkte abgezogen (Tefferi und Vannucchi 2017, Tefferi, 2021).

Weiterhin werden die sogenannten HMR-Mutationen (High Molekular Risk Mutation) berücksichtigt. Es handelt sich um weitere Mutationen bei PMF Patienten, die mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden sind, und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in eine akute Leukämie überzugehen. Es handelt sich dabei um die ASXL1-, SRSF2- und U2AF1-Q157 – Mutation.

Ist nur eine HMR-Mutation vorhanden, werden 2 Punkte vergeben. Sind 2 oder mehr HMR-Mutationen vorhanden, werden 3 Punkte vergeben (Vannucchi et al., 2013, Tefferi, 2018, Tefferi, 2021).

Klinische Merkmale betreffen die geschlechtsabhängigen Hb-Werte, wobei eine schwere von einer mäßigen Anämie unterschieden wird. Bei Frauen mit Werten von <8g/dl und Männern mit Werten von <9g/dl spricht man von einer schweren Anämie und vergibt diesen 2 Punkte. Hämoglobinwerte von 8-9,9g/dl bei Frauen und 9-10,9 g/dl bei Männern werden als mittelschwere Anämie bezeichnet und erhalten 1 Punkt (Nicolosi et al., 2018). Weiterhin werden die Blasten im peripheren Blut berücksichtigt. Blasten $\geq 2\%$ erhalten 1 Punkt. Das Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen wird mit 2 Punkten bewertet (Tefferi, 2021).

Gentische Variablen	Klinische Variablen
VHR Karyotyp - 4 Punkte	Schwere Anämie – 2 Punkte
Ungünstiger Karyotyp - 3 Punkte	Mittelschwere Anämie – 1 Punkt
≥ 2 HMR Mutation - 3 Punkte	\geq Zirkulierende Blasten – 1 Punkt
1 HMR Mutation - 2 Punkte	Konstitutionelle Symptome – 2 Punkte
Type 1/like CALR - 2 Punkte abziehen	

Tabelle 8: MIPSS70 + 2.0 nach Tefferi, 2021

Very low risk (median survival)	Zero points
Low risk (median survival)	1-2 points (16.4 y)
Intermediate risk (median survival)	3-4 points (7.7y)
High risk (median survival)	5-8 points (4.1 y)
Very high risk (median survival)	≥ 9 points (1.8 y)

Tabelle 9: Prognostisches Model nach Tefferi, 2021

In dem prognostischen Model von Tefferi können die Überlebenszeiten abgelesen werden (Tabelle 9).

Szuber et. al definierten ein Scoring-System, welches bisher noch nicht vorhanden war. Hiernach wird die Höhe der Leukozyten, die Höhe der Thrombozyten und Ergebnisse der genetischen Untersuchung mit Vorliegen einer ASXL1-Mutation zur Vorhersage des Langzeitüberlebens mitberücksichtigt (Szuber et al., 2019).

1.7 Therapie

Die Hauptziele in der Therapie der Myeloproliferativen Neoplasien besteht aus der Symptomkontrolle, der Prävention von thrombembolischen Ereignissen (arteriell und venös), Blutungen und der Verhinderung oder Verzögerung der Transformation des MPN in eine Myelofibrose oder akuten Leukämie (Spivak 2017, Tefferi et al., 2013).

Mögliche therapeutische Maßnahmen sind die Medikation mit Acetylsalicylsäure, die Aderlasstherapie, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten sowie der Einsatz von zytoreduktiven und anderen Medikamenten.

Die einzige kurative Therapie ist die Stammzelltransplantation, die bei Auftreten einer Myelofibrose indiziert ist (Tefferi und Pardanani, 2015).

Um das Risiko für thrombembolische Ereignisse abschätzen und die jeweilige Therapie wählen zu können, sind für die ET und die PV Risikogruppen definiert (Barbui et al., 2012).

Bei der ET werden 4 Risikogruppen berücksichtigt (IPSET Thrombose-Score = International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia) (Tabelle 10). Es handelt sich dabei um Gruppen mit folgendem Risiko für Thrombosen: **sehr** geringes Risiko, geringes Risiko, mittleres Risiko und hohes Risiko. In die Risikobewertung fließen das Alter, die anamnestische Information über eine Thrombose und der JAK-2 Mutation-Status ein (Haider et al., 2016). Bei der PV werden niedrig-risiko Patienten von den hoch-risiko- Patienten unterschieden. Ein hohes Risiko besteht, wenn das Alter >60 ist oder anamnestisch ein thrombembolisches Ereignis bekannt ist. Das Fehlen eines der beiden Merkmale führt zur Einteilung des Patienten in die Niedrigrisiko-Gruppe.

Zur Thromboseprophylaxe und Reduktion von Beschwerden wie Erythromelalgie und migräneähnlichen Kopfschmerzen, die Folge der Mikrozirkulationsstörungen sind, wird niedrigdosiertes Aspirin (75-100mg) eingesetzt (Michiels et al., 2006).

Die Empfehlungen für den Einsatz von niedrigdosiertem Aspirin sind bei der ET abhängig von der jeweiligen Risikogruppe. Bei Patienten mit **sehr geringem Risiko** wird beobachtet und nicht therapiert. Patienten mit **geringem Risiko** können eine Aspirintherapie erhalten (Tefferi und Barbui, 2017).

Zu beachten sind Patienten mit Thrombozytenzahlen von $1.500 \times 10^9/L$. Hier liegt häufig ein sekundäres von-Willebrand-Syndrom vor, das zu lebensbedrohlichen hämorrhagischen Komplikationen führen kann (Fabris und Randi, 2009). Ursächlich hierfür wird die von den

Thrombozyten vermittelte Proteolyse von Multimeren (Molekülen) des von-Willebrand-Faktors und das daraus resultierende vWF-Mangel, angesehen (Michiels et al., 2004). Der Einsatz von Aspirin führt zur Verstärkung der Blutungen und wird daher nicht empfohlen.

Bei der PV wird niedrig-dosiertes Aspirin in beiden Gruppen eingesetzt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Landolfi et al., 2004). Aufgrund der Erythrozythämie wird ferner eine Aderlasstherapie, mit dem Ziel, den Hämatokritwert unter 45% zu senken, empfohlen (Tefferi und Barbui, 2020).

Für Hochrisiko-Patienten mit ET oder PV wird zur Prävention von thrombembolischen Komplikationen eine zytoreduktive Therapie mittels Hydroxyurea, als First-Line-Medikament, empfohlen. Hydroxyurea ist ein Antimetabolit, der die DNA-Synthese hemmt (Timson, 1975). (Tefferi & Barbui 2017). Es hat zusätzlich einen antithrombotischen Effekt (Tefferi & Pardanani 2015). Bei Auftreten von Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung von Hydroxyurea wird als Second-Line-Therapie Busulfan, Interferon- α und Anagrelide empfohlen (Samuelson et al. 2015, Aruch und Mascarenhas, 2016, Tremblay et al. 2021).

Busulfan ist ein synthetisches Zytostatikum und wird gelegentlich noch bei älteren Patienten eingesetzt, da unter dieser Therapie bei Patienten mit PV Leukämien aufgetreten sind (Finazzi et al., 2005).

Interferon wird als Second-Line Therapie und bei Patienten unter 40 Jahren und Schwangeren eingesetzt, wenn eine längerfristige Einnahme von Hydroxyurea bedenklich ist (Tremblay et al., 2020)

Patienten mit einer ET und einem mittleren Risiko für thrombembolische Ereignisse sollen keinen Mehrwert an einer zytoreduktiven Therapie zur Thromboseprophylaxe haben (Godfrey et al. 2018). Bei diesen Patienten besteht eine Indikation für eine zytoreduktive Therapie erst bei extremer Thrombozytose von über $1.500 \times 10^9/L$ mit erhöhtem Blutungsrisiko (Barbui et al., 2018) oder Symptomen wie schweren Kopfschmerzen (Robinson und Godfrey, 2021).

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib wird bei Juckreiz und Splenomegalie empfohlen (Tefferi und Barbui, 2019).

Sehr geringes Risiko:
≤ Alter 60, keine Thrombose in der Anamnese, JAK2-Wildtyp: <i>keine Therapie</i>
Geringes Risiko:
≤ Alter 60, keine Thrombose in der Anamnese, JAK-2 Mutation: <i>Aspirin</i>
Mittleres Risiko:
Alter >60, keine Thrombose in der Anamnese, JAK2-Wildtyp: <i>zytoreduktive Therapie möglich</i>
Hohes Risiko:
Alter >60 oder Thrombose in der Anamnese + JAK2-Mutation: <i>zytoreduktive Therapie indiziert</i>

Tabelle 10: Risikostratifizierung für die ET (Tefferi & Barbui, 2017)

Therapie der PMF

Die einzig kurative Therapie bei der PMF ist die Stammzelltransplantation, die jedoch mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen der Transplantation verbunden ist (Ballen et al., 2010, Tefferi, 2018). Die palliative und symptomatische Therapie besteht in erster Linie aus dem gut verträglichen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib. Allgemeine krankheitsassoziierte Symptome wie Müdigkeit und Nachtschweiß werden unter dieser Medikation deutlich gebessert, vermutlich durch Reduzierung proinflammatorischer Zytokine, die im Rahmen der Erkrankung verstärkt produziert werden (Mascarenhas und Hoffmann, 2013). Zudem kommt es zur Abnahme der Milzgröße bei Splenomegalie und Linderung der dadurch bedingten Schmerzen im Abdomen. Darüber hinaus führt Ruxolitinib zum Rückgang einer bestehenden Knochenmarkfibrosierung und verhindert auch den Progress der Fibrosierung (Kvasnicka et al., 2018, Mascarenhas und Hoffmann, 2013). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben wird verlängert (Li et al., 2020). Insgesamt verbessert sich die Lebensqualität der Patienten. Dennoch muss auch das gehäufte Auftreten von Anämien und Thrombozythopenien unter der Ruxolitinib-Therapie berücksichtigt werden (Verstovsek et al., 2012, Harrison et al., 2012). Ein weiteres Medikament, das bei der PMF zum Einsatz kommt, ist das Zytostatikum Hydroxyurea, das zur Kontrolle der Thrombozytose und Leukozytose eingesetzt wird (Martinez-Trillos et al., 2010). Bei Thrombozythämie kann alternativ das Imidazolin-Derivat Anagrelide gegeben werden (Steurer et al., 2004). Imide (Thalidomid) sind insbesondere bei einer Anämie oder Thrombozythämie indiziert (Mesa et al., 2003, Marchetti et al. 2004, Strupp et al., 2003). Das Zytokin Interferon-alpha wird bei Splenomegalie und zur Reduzierung von allgemeinen Krankheitssymptomen eingesetzt (Ianotto et al., 2013).

Zur Reduktion der Eosinophilie bei der CEL können Kortikosteroide eingesetzt werden. Als Second-Line-Therapie zu Kortison wird Interferon- α empfohlen, kann aber auch bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Steroiden als First-Line-Therapie eingesetzt

werden. Eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea ist ebenfalls wirksam gegen die Eosinophilie und Leukozytose (Shomali und Gotlib, 2019).

Da die CSF3R-Mutation zur Aktivierung von JAK-Signalwegen führt, reagieren Patienten mit CNL auf Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitor) mit Verringerung der neutrophilen Granulozytose und Abnahme der Thrombozytose. Die einzige kurative Therapie bleibt dennoch die Stammzelltransplantation (Elliott und Tefferi, 2018).

2 Ziele der Arbeit

Anhand der Daten von 264 Patienten, die zwischen 1980 und 2019 in der UKD die Diagnose einer MPN (ausgenommen die CML) erhalten haben und aufgrund einer MPN therapiert worden sind, sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1- Welche epidemiologischen Kennzahlen der MPN lassen sich anhand der Daten abschätzen?
- 2- Wie gestaltet sich die Diagnostik und deren Vollständigkeit in Bezug auf die Abgrenzung der verschiedenen myeloproliferativen Neoplasien voneinander?
- 3- Welche der klinischen Charakteristika und Komplikationen lassen sich nachweisen?
- 4- Welche Therapien wurden im Krankheitsverlauf eingesetzt?
- 5- Mit welchen Parametern waren die Prognose der verschiedenen MPN assoziiert?

3 Patienten und Methoden

3.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs

Die Daten von 264 Patienten aus dem UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf) wurden in das Patientenkollektiv aufgenommen. Diese bestand aus Patienten, die in der Klinik für Hämato/Onkologie diagnostiziert worden waren, aber auch aus auswärtig diagnostizierten Patienten, die zur Einholung einer Zweitmeinung oder zur Therapie in die Hämatookologische Klinik des UKD überwiesen worden sind. Die Datenerhebung und Dokumentation der Patienten mit MPN ist durch ein Ethikvotum der Universitätsklinik Düsseldorf vorhanden und mit der Nummer 4321 versehen.

3.2 Methoden der Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv aus Aktenordnern des hämatologischen Labors und aus elektronisch erfassten Daten der Patientendatenbank Medico des UKD erhoben. Ferner konnten Patienten aus den Dokumentationen des Aachener Registerprotokolls für BCR-ABL-negative MPN identifiziert werden.

3.3 Erhobene Daten

Es wurden demographische und diagnostische Daten erhoben. Bei den demographischen Daten handelte es sich um das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose. Weiterhin wurden krankheitsspezifische Parameter im Krankheitsverlauf, verschiedene Untersuchungen und die Therapien, erfasst.

3.3.1 Daten zur Erstdiagnose

Die Daten zur Erstdiagnose enthielten die Diagnose des MPN-Subtypen, das Erstdiagnosedatum, das Geburtsdatum, das Alter bei Erstdiagnose, das KM-Punktionsdatum sowie Informationen zu verschiedenen Untersuchungsergebnissen. Hierunter waren die KM-Morphologie mit Befunden zur KM-Zytologie, KM-Histologie (Fibrosegrad), KM-Immunzytologie sowie der Frage nach dem Vorhandensein einer punctio sicca bei KM-Punktion. Bei der KM-Zytologie wurde die Zellularität (normo-hypo-hyperzellulär) und der prozentuale Blastenanteil erfasst. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose und der KM-Punktion wurde ebenfalls berechnet.

Weiterhin wurden Ergebnisse der Zytogenetik (Karyotyp) und Molekulargenetik (Driver-Mutationen JAK2 617F, Calreticulin, MPL und weitere) aufgenommen.

Folgende Blutbildparameter, die im Rahmen der Erstdiagnose ermittelt worden waren, wurden ebenfalls dokumentiert: der Hämoglobin -Hämatokrit -und MCV-Wert, Leukozyten, Thrombozyten, LDH und Kreatinin, prozentuale Anteile der Blutzellen aus einem Differentialblutbild: Lymphozyten, Eosinophile, Metamyelozyten, Monozyten, Myelozyten, Neutrophile Granulozyten, Promyelozyten, Normoblasten und die Frage nach einem Leukoerythroblastoides Blutbild.

Die erfassten klinischen Informationen betrafen die Frage nach dem Vorhandensein einer Splenomegalie, vaskulären Ereignissen mit Blutung, cerebrale Ischämie und Myokardinfarkt und anamnestische Informationen über Malignomerkrankungen.

3.3.2 Daten zur Therapie

Alle verfügbaren Therapieverfahren des MPN, die der Patient erhalten hatte, wurden dokumentiert. Hierzu zählen Aderlässe, Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, Gabe von Acetylsalicylsäure, die allogene Stammzelltransplantation (SZT) mit Datum der SZT und die medikamentöse Therapie mit Hydroxyurea, Anagrelide, Imide, Interferon-alpha und JAK-2 Inhibitoren.

Je nach Subtyp verläuft die Erkrankung langsam, zudem sind zum Diagnosezeitpunkt keine Symptome vorhanden. Da in diesen Fällen der Patient keinen Mehrgewinn in seiner aktuellen

Krankheitslage oder Prognose hat, kann unter Beobachtung des Patienten auf eine Therapie verzichtet werden. Diese Watch and Wait - Strategie und die Frage, ob eine Therapie erfolgte oder nicht wurde ebenfalls dokumentiert.

3.3.3 Daten zum Krankheitsverlauf

Folgende krankheitsspezifische Parameter, die im Krankheitsverlauf auftraten, wurden erhoben: Vaskuläre Ereignisse im Allgemeinen, Blutungen, Myokardinfarkt und cerebrale Ischämie. Bei den beiden letztgenannten wurde zusätzlich das Datum des Ereignisses erfasst.

Weiterhin wurde die Progression in eine AML, als Komplikation der MPN, dokumentiert.

3.3.4 Follow-up-Daten

Das Follow-up Datum zum definitiven Schicksal (verstorben oder lebt noch) des Patienten war der 31.07.2020.

Die Informationen hierzu wurden aus den elektronischen Daten der Patientensoftware des UKD Medico entnommen oder aus den Akten der Hämatonkologischen Klinik herausgesucht.

3.4 Einordnung nach WHO-Klassifikation 2016

Für das Patientenkollektiv, bestehend aus 264 Patienten, wurde überprüft, ob mittels der erhobenen Parameter zur Erstdiagnose, eine Zuordnung in das Klassifizierungssystem der WHO für MPN aus dem Jahre 2016, möglich war.

Laborwerte wie die Thrombozytenanzahl, Hämoglobin- oder Hämatokritwerte und Hinweise für ein leukoerythroblastoides Blutbild wurden in der UKD regelmäßig erhoben, und waren geeignet die Diagnose-Hauptkriterien für die ET und PV zu erfüllen. Die am häufigsten vorkommenden molekulargenetischen Marker wie JAK-2, Calreticulin und MPL konnten ebenfalls erhoben werden. Jedoch muss hier erwähnt werden, dass diese erst nach Erstbeschreibung und Einzug in die WHO-Diagnosekriterien im Jahre 2008 in der Klinik berücksichtigt worden sind. Die Erythrozytenmasse, als optionales Majorkriterium bei der Diagnose der PV und der Erythropoetinspiegel, ein Minorkriterium der PV wurden nicht standardgemäß bestimmt und daher in unserer Analyse nicht berücksichtigt.

Bei der Knochenmarkbiopsie wurden die KM-Zytologie mit Beurteilung der Zellularität (normozellulär, hyperzellulär und hypozellulär) und die KM-Histologie mit Beurteilung des

Fasergehaltes (Fibrosegrad 0-2) herangezogen. Sie stellt ein Majorkriterium für die klassische MPN (ET, PV, PMF) dar.

Patienten, die mit den genannten Parametern in die WHO-Kriterien 2016 zugeordnet werden konnten, wurden als „WHO-klassifizierbar“, alle anderen als „nicht klassifizierbar“, beurteilt.

Detailliert auf die jeweiligen MPN Subtypen wurden folgende Parameter herangezogen:

Die ET wurde bei einer Thrombozytenanzahl $\geq 450 \times 10^9/L$ und dem molekulargenetischen Nachweis einer Mutation des JAK2-, Calreticulin -oder MPL-Gens, gestellt.

Die Diagnose der PV war bei erhöhtem geschlechtsspezifischem Hämatokrit $> 49\%$ (Männer) Hämatokrit $> 48\%$ (Frauen) und Nachweis einer JAK2, gegeben.

Eine Kollagenfibrose Grad 2 oder 3 und passende klinische Befunde wurden zur Kategorisierung einer PMF herangezogen.

Die CEL-NOS wurde durch eine Eosinophilie (absolute Zahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$) und fehlender WHO-Kriterien für einen anderen MPN-Subtypen, gestellt.

Die CNL wurde bei einer Leukozytose ($\geq 25 \times 10^9/L$) mit $< 10\%$ Vorläuferzellen und wenigen Blasten, diagnostiziert.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS IBM (2021). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY:IBM Corp.

Die Bewertung der Häufigkeitsverteilung von kategorialen Variablen erfolgte mittels Pearson χ^2 - Tests (Chernoff und Lehmann 1954).

Die Mittelwerte zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des non-parametrischen Mann-Whitney U-Tests (Mann und Whitney 1947) verglichen. Bei mehr als zwei Gruppen wurde das non-parametrischen Kruskal-Wallis H-Tests (Kruskal und Wallis 1952) angewendet.

Die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und dem Todesdatum wurde als Gesamtüberleben definiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und mit der Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (Kaplan et al., 1958). Das Eintreten des Todes wurde als Endpunkt definiert. Wenn das erwartete Ereignis nicht der Tod war, sondern die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch lebten oder der Verbleib ungeklärt blieb, wurden diese Patienten in der Analyse zensiert. Bei den für lebend beschriebenen Patienten wurde die Zeit zwischen dem Erstdiagnosedatum und dem letzten Hinweis für das Überleben gewählt.

Für den Vergleich der Überlebenszeiten in den Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-rank-Test angewendet.

Die multivariate Analyse erfolgte mittels Proportional-Hazards-Regression nach Cox (Cox 1972). Für die Variablenauswahl wurde die Methode des Einschlusses gewählt. Bei allen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ gewählt.

Ein Ethikvotum für die Analyse der Patientendaten und die Nachbeobachtung liegt vor (Nummer 4321).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika und der durchgeführten Diagnostik und Therapie

4.1.1 Epidemiologische Daten (Häufigkeiten, Geschlechtsverteilung, Alter bei Erstdiagnose in Jahren)

Diagnose	n (%)
Essentielle Thrombozythämie	91 (34.5%)
Polyzythämia vera	82 (31.1%)
Primäre Myelofibrose	73 (27.7%)
Chronische eosinophilen Leukämie-NO	13 (4.9%)
Chronische neutrophilen Leukämie	1 (0.4%)
MDS/MPN-U	4 (1.5%)
Gesamt	264 (100%)

Tabelle 11: Häufigkeiten der Subtypen

Unter den myeloproliferativen Neoplasien kam die essentielle Thrombozythämie mit 34,5% am häufigsten vor, gefolgt von der Polyzythämia vera mit 31,1% und der primären Myelofibrose mit 27,7%. Die CEL wurde mit 4,9%, die CNL mit 0,4% sowie die MPN-U mit 1,5% seltener diagnostiziert.

Geschlecht	n	%
m	143	54.2
f	121	45.8
Gesamt	264	100

Tabelle 12: Geschlechtsverteilung

Alter	
Mittelwert	54.88
Median	57
Std.-Abweichung	14.939
Minimum	18
Maximum	89

Tabelle 13: Alter bei Erstdiagnose

ED	ET	PV	PMF	CEL	CNL	MDS/MPN-U	Gesamt
1980	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1983	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
1986	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1987	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
1988	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1989	3(60%)	2(40%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(100%)
1990	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1991	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1992	1(33.3%)	2(66.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
1993	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1994	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
1995	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)
1996	1(25%)	1(25%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)
1997	2(33.3%)	3(50%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)
1998	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
1999	3(60%)	1(20%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(100%)
2000	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)
2001	3(33.3%)	4(44.4%)	2(22.2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	9(100%)
2002	1(25%)	1(25%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(100%)
2003	4(66.7%)	1(16.7%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)
2004	3(50%)	3(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)
2005	1(16.7%)	3(50%)	1(16.7%)	1(16.7%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)
2006	3(37.5%)	3(37.5%)	2(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	8(100%)
2007	2(66.7%)	0(0%)	1(33.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
2008	4(50%)	3(37.5%)	0(0%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)	8(100%)
2009	3(27.3%)	3(27.3%)	5(45.5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	11(100%)
2010	3(23.1%)	3(23.1%)	6(46.2%)	1(7.7%)	0(0%)	0(0%)	13(100%)
2011	3(25%)	4(33.3%)	3(25%)	2(16.7%)	0(0%)	0(0%)	12(100%)
2012	3(17.6%)	5(29.4%)	8(47.1%)	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	17(100%)
2013	18(60%)	5(16.7%)	6(20%)	0(0%)	0(0%)	1(3.3%)	30(100%)
2014	8(25.8%)	6(19.4%)	14(45.2%)	3(9.7%)	0(0%)	0(0%)	31(100%)
2015	3(30%)	4(40%)	3(30%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	10(100%)
2016	2(22.2%)	1(11.1%)	3(33.3%)	3(33.3%)	0(0%)	0(0%)	9(100%)
2017	3(16.7%)	6(33.3%)	7(38.9%)	1(5.6%)	0(0%)	1(5.6%)	18(100%)
2018	1(12.5%)	3(37.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	8(100%)
2019	0(0%)	4(80%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	5(100%)

Tabelle 14: Anzahl und Anteil der Patienten nach Subtyp und nach Erstdiagnosejahr

Die Tabellen 12-14 stellen verschiedene epidemiologische Parameter zum Erstdiagnosezeitpunkt dar. Neben dem Alter und dem Geschlecht der Patienten wird die Anzahl der Patienten, die in dem Zeitraum von 1980 bis 2019 pro Jahr erstdiagnostiziert worden sind, dargestellt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 57 Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der Älteste 89 Jahre alt.

Die Geschlechtsverteilung veranschaulicht, dass der Anteil an Männern (54,2%) höher ist als bei den Frauen (45,8%). Die zwischen 1980 und 2008 diagnostizierten MPN Fälle (100 Patienten in 25 Jahre) waren in der Anzahl in diesem Zeitfenster etwa konstant. In den Jahren 2009 bis 2014 zeigt sich eine Zunahme der diagnostizierten MPN Fälle, die nach 2015 wieder abnimmt. In den Jahren vor der ersten Revision der WHO-Diagnosekriterien wurden keine CNL- und keine MDS/MPN-U- und lediglich 2 CEL-Fälle diagnostiziert.

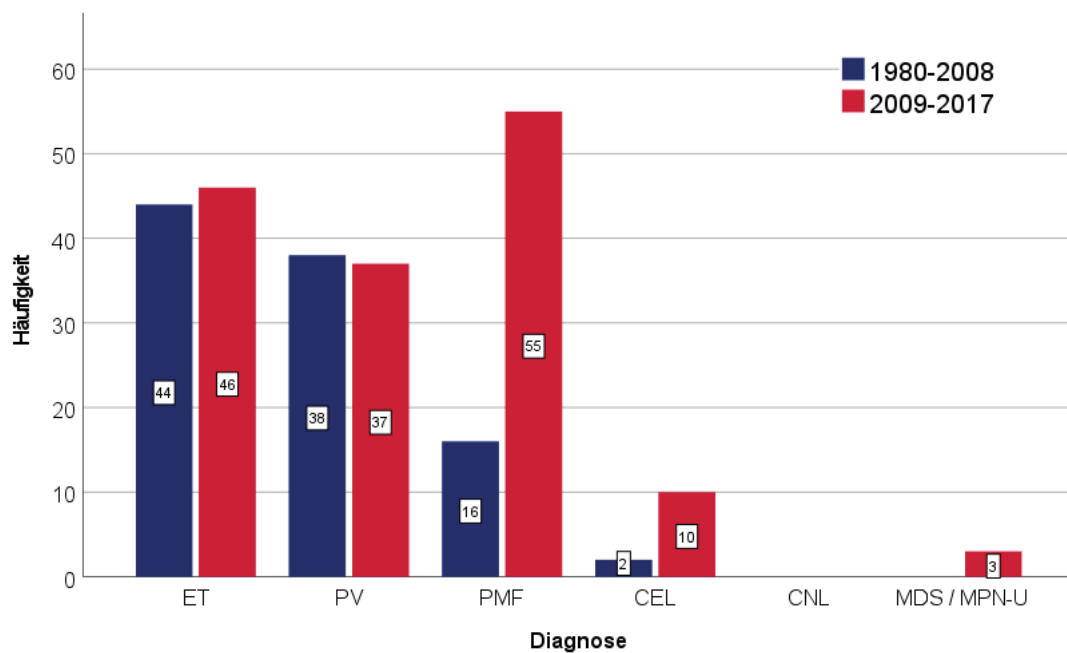


Abbildung 1: MPN Fälle vor und nach der ersten Revision der WHO-Kriterien 2008

Unter den 100 Patienten, die zwischen 1980 und 2008 (25 Jahre) eine MPN Diagnose erhalten hatten, erhielten 44 eine ET, 38 eine PV, 16 eine PMF und 2 eine CEL Diagnose.

Nach der ersten Revision der WHO-Kriterien wurden zwischen 2009 und 2017 (10 Jahre) 151 MPN Fälle diagnostiziert. 46 ET, 37 PV, 55 PMF, 10 CEL, 3 MDS/MPN-U.

4.1.2 Laborparamete zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Hb (g/l)	252	12.698	2.6901	13.000	5.0	19.6
MCV (fl)	232	88.515	11.8459	87.800	54.2	130.1
Hkt (%)	242	39.89	10.735	40.00	20	60
Thrombozyten (x1000/ μ l)	247	439.73	322.920	365.00	9	1895
WBC (x1000/ μ l)	246	12.37	16.420	8.00	2	181
Neutr. Granulozyten (%)	140	62.789	17.2963	65.700	7.0	94.6
Eosinophile (%)	129	6.02	12.735	2.00	0	83
Monozyten (%)	152	7.143	5.6076	6.400	0	41.0
Lymphozyten (%)	159	20.087	11.4642	18.400	1.0	56.8
Normoblasten (%)	24	8.646	15.7773	1.500	0	60.0
Promyelozyten (%)	20	.50	.688	.00	0	2
Myelozyten (%)	46	3.43	3.023	2.50	0	11
Metamyelozyten (%)	45	2.91	2.285	3.00	0	9
LDH (U/l)	218	351.88	297.440	258.50	136	2624
Kreatinin (mg/dl)	215	1.017	.6486	.900	.4	8.6

Tabelle 15: Ergebnisse der Blutbilduntersuchung

Geschlecht	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Median	Minimum	Maximum
m	135	12.913	3.0091	13.000	6.7	19.6
f	117	12.451	2.2547	12.900	5.0	16.6
Insgesamt	252	12.698	2.6901	13.000	5.0	19.6

Tabelle 16: Hämoglobin (g/dl) nach Geschlecht

Die Laborwerte in Tabelle 15 und 16 lagen zeitlich der Erstdiagnose am nächsten. Der mediane Hb-Wert für Männer lag mit 13,0 g/dl unter dem Normbereich und für Frauen mit 12,9 g/dl im Normbereich. Bei einigen Patienten zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Anämie (m: 6,7 g/dl, f: 5,0 g/dl) oder Werte, die über der Norm lagen m:19,6 g/dl. Der Median der Thrombozytenwerte lag mit 365 x1000/ μ l (Thrombozyten Normalwert 150.000-350.000/ μ l) im Normbereich. Einige Patienten hatten jedoch ausgeprägte Thrombozytosen mit Werten von 1895.000/ μ l und extreme Thrombozytopenien mit Werten von 9 x 1000/ μ l. Der Median der Leukozytenwerte (8,0 x 10.000/ μ l) lag im Normbereich (4,0-10,0 x 10.000/ μ l). Die neutrophilen Granulozyten machten mit einem Median von 65,7% etwa den üblichen Anteil an Leukozyten aus. Eosinophile Granulozyten waren mit einem Mittelwert von 2% nicht erhöht. Viele Patienten wiesen Granulozyten-/Monozyten-Progenitoren im Blut auf (Promyelozyt, Myelozyt, Metamyelozyt und Monozyt). Erythrozytenvorläuferzellen (Normoblast) kamen bei 24 Patienten vor. Der Anteil von Lymphozyten an den Leukozyten lag im Normbereich (Median

19,43, 17-47%). Der LDH-Wert stellte sich im Median von 258,5 U/l im Normbereich dar. Das Kreatinin war ebenfalls nicht erhöht und lag mit einem Median von 0,9mg/dl im Normbereich.

Labor:	n (%)
ja	29 (11%)
nein	146 (55.3%)
unbekannt	89 (33.7%)
Gesamt	264 (100%)

Tabelle 17: Vorhandensein eines leukoerythroblastoiden Blutbildes

Der Anteil der Patienten mit einem leukoerythroblastoiden Blutbild ist in der Tabelle 17 zu sehen. Bei 29 Patienten (11%) konnte ein leukoerythroblastoides Blutbild festgestellt werden. Bei 89 Patienten ist der Befund unbekannt, da kein Differentialblutbild vorhanden war.

4.1.3 Klinische und Anamnestische Parameter

		n	%	bek.Ereig.%
Vaskuläre Ereignisse	ja	103	46.60%	52%
	nein	95	43.00%	
	unbekannt	23	10.40%	
Myokardinfarkt	ja	28	10.60%	41,7%
	nein	39	14.80%	
	unbekannt	197	74.60%	
Cerebrale Ischämie	ja	28	60.90%	65%
	nein	15	32.60%	
	unbekannt	3	6.50%	
Blutung	ja	28	13.70%	15,3%
	nein	155	75.60%	
	unbekannt	22	10.70%	

Tabelle 18: Komplikationen der MPN im Krankheitsverlauf

Diagnose	n	% - von 264	% - von ET 91/PV 82
Sek. Mf nach ET	13	4.6	14,3
Sek. Mf nach PV	7	2.5	8,5

Tabelle 19: Transformation der ET und PV in eine sekundäre Myelofibrose

Die häufigsten Komplikationen der MPN sind vaskuläre Ereignisse, die bei etwa der Hälfte unseres Patientenkollektivs vorkamen (46,60%). In 10,6% der Fälle handelt es sich dabei um einen Myokardinfarkt, in 60,9% der Fälle um eine cerebrale Ischämie und in 13,7% der Fälle um eine Blutung. Schwere Komplikationen wie die Transformation in eine Myelofibrose traten bei der ET als sogenannte sekundäre Myelofibrose mit 2,5% und bei der PV mit 4,6% auf.

	CD34 Negativ	CD34 Positiv	Gesamt
essentielle Thrombozytämie	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
Polyzythämia vera	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)
primäre Myelofibrose	13 (59.1%)	9 (40.9%)	22 (100%)
Sek. Mf nach PV	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Sek. Mf nach ET	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
Eosinophilie HES/CEL	8 (100%)	0 (0%)	8 (100%)
Chronische Neutrophilen-Leukämie	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
MPN (unklassifiziert)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)

Tabelle 20: Ergebnisse der Knochenmark-Immunzytometrie mit Messung der CD34+ Zellfunktion

Die Tabelle 20 zeigt, dass bei 15 (25,9%) Patienten in der KM-Immunzytometrie CD34+ Zellen nachgewiesen worden sind. Davon hatten 9 Patienten die Diagnose einer primären Myelofibrose, 3 Patienten eine sekundären Myelofibrose nach einer ET oder PV, 2 Patienten eine ET und 1 Patient eine PV. Insgesamt 74,1% der Patienten wiesen keine CD34+ Zellen auf.

	ja	nein	Gesamt
essentielle Thrombozytämie	2 (2,2%)	89 (97,8%)	91
Polyzythämia vera	0 (0%)	82 (100%)	82
primäre Myelofibrose	5 (6,8%)	68 (93,2%)	73
Sek. Mf nach PV	0 (0%)	7 (100%)	7
Sek. Mf nach ET	0 (0%)	13 (100%)	13
Eosinophilie HES/CEL	0 (0%)	13 (100%)	13
Chronische Neutrophilen-Leukämie	0 (0%)	1 (100%)	1
MPN (unklassifiziert)	0 (0%)	4 (100%)	4
Gesamt	7 (2,5%)	277 (97,5%)	284

Tabelle 21: AML-Übergang bei CD34+ Fällen

Von den 15 (25,9%) der CD34+ Patienten entwickelten 7 Patienten eine akute Leukämie. Dies waren 5 mit einer primären Myelofibrose und 2 mit einer ET.

Von den 74,1% der Patienten, die keine CD34+ Zellen aufwiesen entwickelte niemand eine AML.

4.1.4 Durchgeführte Diagnostik bei Erstdiagnose der verschiedenen MPN-Subtypen

	Alle (n=264, 100%)	ET (n=91, 34.5%)	PV (n=82, 31.1%)	PMF (n=73, 27.7%)	CEL (n=13, 4.9%)	CNL (n=1, 0.4%)	MDS/MPN-U (n=4, 1.5%)
Knochenmark							
KM-Punktion	152 (57.6%)	52 (57.1%)	37 (45.1%)	48 (65.8%)	12 (92.3%)	1 (100%)	2 (50%)
Zellularität	96 (36.4%)	30 (33%)	27 (32.9%)	26 (35.6%)	10 (76.9%)	1 (100%)	2 (50%)
Blasten	62 (23.5%)	16 (17.6%)	14 (17.1%)	20 (27.4%)	9 (69.2%)	1 (100%)	2 (50%)
Histologie (Fibrose)	10 (3.8%)	8 (8.8%)	22 (26.8%)	8 (11%)	1 (7.7%)	2 (200%)	51 (1275%)
Immunzytologie	51 (19.3%)	2 (2.2%)	1 (1.2%)	9 (12.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Peripheres Blut							
Hb g/dl	252 (95.5%)	86 (94.5%)	80 (97.6%)	69 (94.5%)	12 (92.3%)	1 (100%)	4 (100%)
MCV	232 (87.9%)	80 (87.9%)	75 (91.5%)	62 (84.9%)	11 (84.6%)	1 (100%)	3 (75%)
Hkt	242 (91.7%)	84 (92.3%)	78 (95.1%)	63 (86.3%)	12 (92.3%)	1 (100%)	4 (100%)
WBC	246 (93.2%)	82 (90.1%)	78 (95.1%)	68 (93.2%)	13 (100%)	1 (100%)	4 (100%)
Thrombo	247 (93.6%)	85 (93.4%)	77 (93.9%)	68 (93.2%)	12 (92.3%)	1 (100%)	4 (100%)
LDH	218 (82.6%)	74 (81.3%)	65 (79.3%)	64 (87.7%)	12 (92.3%)	1 (100%)	2 (50%)
Kreatinin	215 (81.4%)	78 (85.7%)	64 (78%)	58 (79.5%)	12 (92.3%)	1 (100%)	2 (50%)
Differentialblutbild							
Eosinophile	129 (48.9%)	50 (54.9%)	29 (35.4%)	38 (52.1%)	9 (69.2%)	1 (100%)	2 (50%)
Metamyelozyten	45 (17%)	9 (9.9%)	5 (6.1%)	27 (37%)	3 (23.1%)	0 (0%)	1 (25%)
Monozyten	152 (57.6%)	49 (53.8%)	37 (45.1%)	53 (72.6%)	10 (76.9%)	1 (100%)	2 (50%)
Myelozyten	46 (17.4%)	8 (8.8%)	5 (6.1%)	30 (41.1%)	2 (15.4%)	0 (0%)	1 (25%)
Lymphozyten	159 (60.2%)	53 (58.2%)	40 (48.8%)	53 (72.6%)	10 (76.9%)	1 (100%)	2 (50%)
neutr. Granulozyten	140 (53%)	46 (50.5%)	34 (41.5%)	49 (67.1%)	8 (61.5%)	1 (100%)	2 (50%)
Promyelozyten	21 (8%)	5 (5.5%)	2 (2.4%)	13 (17.8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Normoblasten	24 (9.1%)	3 (3.3%)	4 (4.9%)	15 (20.5%)	1 (7.7%)	0 (0%)	1 (25%)
Zytogenetik							
Zytogenetik	77 (29.2%)	20 (22%)	21 (25.6%)	31 (42.5%)	2 (15.4%)	0 (0%)	3 (75%)
Sonographie/ Ultraschall							
Splenomegalie	100 (37.9%)	15 (16.5%)	32 (39%)	49 (67.1%)	2 (15.4%)	1 (100%)	1 (25%)

Tabelle 22: Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik

Die Tabelle 22 fasst alle Untersuchungen zusammen, die durchgeführt worden sind, um die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie zu erhärten und die jeweilige Subgruppe zu definieren. Die häufigste durchgeführte Untersuchung war die Blutabnahme mit Beurteilung des peripheren Blutbildes 95,5%. Betrachtet wurden das Hämoglobin, die MCV, das Hämatokrit, die Leukozyten, Thrombozyten, das LDH und Kreatinin, gefolgt von dem Differentialblutbild, dass

in 60,2% der Fälle durchgeführt worden ist. Hier wurden alle Werte wie Eosinophile, Monozyten, Lymphozyten, Normoblast, Promyelozyt, Myelozyt, Metamyelozyten berücksichtigt.

Die Knochenmarkpunktion wurde in 57,6% der Fälle durchgeführt. Eine zytologische Beurteilung des Knochenmarkausstriches erfolgte in 36,4% der Fälle. Eine Histologie mit Beurteilung des Fibrosegrades wurde in 3,8% der Fälle und eine Immunzytometrie zur Messung der CD34+ Zellen in 19,3% der Fälle durchgeführt. Unter den klinischen Untersuchungen wurde die sonographisch gesichtete Splenomegalie berücksichtigt. Diese erfolgte bei 37,9% der Patienten. Die zytogenetische Untersuchung (Chromosomen) wurde in 29,2% Fälle durchgeführt.

4.1.5 Ergebnisse der Mutationsanalyse

Die genetische Analyse betraf die zytogenetische und molekulargenetische Untersuchung.

Zytogenetik	n	%
nicht durchgeführt	187	70.8
durchgeführt	77	29.2
Gesamt	264	100

Tabelle 23: Chromosomenanalyse

Eine zytogenetische Bänderungsanalyse (Chromosomen) wurde in 29.2% der Fälle durchgeführt.

Chromosomen	ET	PV	PMF	CEL	MPN-U	gesamt
46,XX/XY	16(20,8%)	18(23,4%)	24(31,2%)	1(1,3%)	2(2,6%)	61(79,22%)
46,XX,del(13)(q13q31)[2]; 46,XX[22]	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46,XX,del(20)(911)[5] /46,XX[9]	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46,XX,inv(9)(p11q12)c(5)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46,XY,del(20)(q11)(3)/46,XY(21)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46,XY(22) Monosomie7	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46XY, del (20)(q11) (6/46,XY 25)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
47-52,XX, +1-6mar (22/46,XX1)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
47,XY,+8 [2] 46,XY [18]	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
5q-6,13,16,20(24)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
del11q	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	1(1,3%)
Konst. Robertson- Translokation, t(13;15)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
Monosomie21	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
Deletion am langen Arm von Chromosom 6	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
46,XY	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
Ringchromosomen 7 (16/21), Monosomie 7 (5/21)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)
t (5;16)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	1(1,3%)
Gesamt	20(26%)	21(27,2%)	31(40,2%)	2(2,6%)	3(3,9%)	77(100%)

Tabelle 24: Karyotyp-Befunde der jeweiligen Subtypen

Bei 77 von 264 Personen wurde eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt.

Von diesen 77 Personen hatten 20 eine ET, 21 eine PV, 31 eine PMF, 2 eine CEL, 3 eine CNL und

Die Tabelle zeigt die Verteilung des Karyotyps auf die jeweiligen Subtypen.

	günstig	intermediär	ungünstig	gesamt
essentielle Thrombozytämie	17(85%)	2(10%)	1(5%)	20(100%)
Polyzythämia vera	19(90.5%)	1(4.8%)	1(4.8%)	21(100%)
primäre Myelofibrose	25(80.6%)	5(16.1%)	1(3.2%)	31(100%)
Eosinophilie HES/CEL	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
MPN-U	2(66.7%)	1(33.3%)	0(0%)	3(100%)
Gesamt	64(83.1%)	10(13%)	3(3.9%)	77(100%)

Tabelle 25: Kategorisierung der Karyotypen

Die Tabelle 25 zeigt die Verteilung der Chromosomenbefunde auf die jeweiligen Subtypen abhängig von der Bedeutung für die Prognose.

ET (n=20)	normal	abnormal	gesamt
46,XX/XY	16(80%)	0(0%)	16(80%)
47-52,XX, +1-6mar (22/46,XX1)	0(0%)	1(5%)	1(5%)
47,XY,+8 [2] 46,XY [18]	0(0%)	1(5%)	1(5%)
Robertson-Translokation, t(13;15)	1(5%)	0(0%)	1(5%)
Monosomie21	0(0%)	1(5%)	1(5%)
Gesamt	17(85%)	3(15%)	20(100%)

Tabelle 26: Chromosomenbefund der ET

Die Karyotypanalyse bei der ET zeigte in 85% (17) der Fälle einen normalen Karyotypen. In 3 Fällen wurde ein abnormaler Karyotyp gefunden.

PV (n=21)	normal	abnormal	gesamt
46,XX/XY	17(80,9%)	0(0%)	17(80,9%)
46,XX,del(20)(911)[5]/46,XX[9]	0(0%)	1(4,7%)	1(4,7%)
46,XY, bcr-abl neg. (FISH)	1(4,7%)	0(0%)	1(4,7%)
46,XY(22) Monosomie7	0(0%)	1(4,7%)	1(4,7%)
Deletion am langen Arm von Chromosom 6.	1(4,7%)	0(0%)	1(4,7%)
Gesamt	19(90.5%)	2(9,5%)	21(100%)

Tabelle 27: Chromosomenbefund der PV

Die Chromosomenanalyse bei der PV wurde in 21 von 82 Fällen gemacht. Von diesen 21 Befunden waren 90,5% (19) normal und 9,52% (2) waren abnormal.

PMF (n=31)	normal	abnormal	gesamt
46,XX/XY	25(80,6%)	0(0%)	25(80,6%)
46,XX,del(13)(q13q31)[2]; 46,XX[22]	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
46,XX,inv(9)(p11q12)c(5)	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
46,XY,del(20)(q11)(3)/ 46,XY(21)	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
46XY, del (20)(q11) (6/46,XY 25)	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
5q-6,13,16,20(24)	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
Ringchromosomen 7 (16/21), Monosomie 7 (5/21)	0(0%)	1(3,2%)	1(3,2%)
Gesamt	25(80.6%)	6(19,3%)	31(100%)

Tabelle 28: Chromosomenbefund der PMF

In 31 Fällen der PMF gibt es einen Befund zur Chromosomenanalyse. In 80,6% (25) zeigte dieser einen normalen Befund an. In fünf Fällen war er abnormal, aber prognostisch irrelevant:

46,XX,del(13)(q13q31)[2]; 46,XX[22]

46,XX,inv(9)(p11q12)c(5)

46,XY,del(20)(q11)(3)/

46,XY(21)

46XY, del (20)(q11)

(6/46,XY 25)

5q-6,13,16,20(24)

In einem Fall (Ringchromosomen 7 (16/21), Monosomie 7 (5/21)) war er ungünstig hinsichtlich der Prognose.

CEL (n=2)	normal	irrelevant	gesamt
46,XX (31)	1(50%)	0(0%)	1(50%)
t(5;16)	0(0%)	1(50%)	1(50%)
Gesamt	1(50%)	1(50%)	2(100%)

Tabelle 29: Chromosomenbefund der CEL

Bei der CEL ergab die Chromosomenanalyse einen normalen und abnormal, aber prognostisch irrelevanten Befund.

MPN-U (n=3)	normal	irrelevant	gesamt
46,XX (25)	1(33,3%)	0(0%)	1(33,3%)
46,XY (24)	1(33,3%)	0(0%)	1(33,3%)
del11q	0(0%)	1(33,3%)	1(33,3%)
Gesamt	2(66,7%)	1(33,3%)	3(100%)

Tabelle 30: Chromosomenbefund der MPN-U

Die Chromosomenanalyse der MPN-U ergab in allen 2 Fällen einen normalen Karyotypen. Eine del11q ist prognostisch irrelevant für die MPN-U.

Molekulargenetik	n	%
nicht durchgeführt	76	28.8
durchgeführt	188	71.2
gesamt	264	100

Tabelle 31: Molekulargenetische Untersuchung

Bei der Molekulargenetik wurden die Mutationen JAK2, Calreticulin, MPL und andere berücksichtigt. Diese erfolgte in 71.2% der Fälle. In 28.8% der Fälle ist der Status unbekannt.

	Alle n=158 (59,8%)	ET n=49 (53,9%)	PV n=50 (60,9%)	PMF n=55 (75,3%)	CEL n=2 (15,3%)	CNL n=0 (0%)	MDS/MPN-U n=2 (50%)
JAK-2	124 (78,5%)	35 (71,4%)	47 (94%)	40 (72,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
CALR	9 (5,7%)	5 (10,2%)	0 (0%)	4 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MPL	8 (5,1%)	6 (12,2%)	0 (0%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
andere	17 (10,8%)	3 (6,1%)	3 (6%)	9 (16,4%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 32: Ergebnisse der molekulargenetischen Analyse bei den jeweiligen Subtypen

Die Tabellen 31 und 32 stellen die Ergebnisse der Mutationsanalyse der molekulargenetischen Untersuchung dar. Von den 264 Patienten wurde bei 158 (59,8%) Patienten eine Mutation nachgewiesen.

Die häufigste diagnostizierte Mutation war die JAK2-Mutation (78,5%), gefolgt von der Calreticulin (5,7%) -und MPL (5,1%) -Mutation. Die restlichen Mutationen machten 10,8% aus. Bezogen auf die jeweiligen Subtypen war die JAK-2 Mutation bei den klassischen MPN (ET, PV, PMF), die häufigste festgestellte Mutation.

Bei der PMF wiesen 55 (75,3%) Patienten eine Mutation auf, bei der PV 82 (60,9%), bei der ET 49 (53,9%), bei der MDS/MPN-U 4 (50%) und bei der CEL 2 (15,3%).

4.1.6 Therapie der jeweiligen Subtypen

Therapie	Therapie appliziert
Acetylsalicylsäure	99 (37.5%)
Aderlass	54 (20.5%)
Erythrozytenkonzentrate	29 (11%)
Thrombozytenkonzentrate	8 (3%)
JAK-2-Inhibitoren	47 (17.8%)
Hydroxyurea	112 (42.4%)
Anagrelide	44 (16.7%)
Immunmodulatoren	9 (3.4%)
Interferon	34 (12.9%)
Steroide	4 (1,52%)
Stammzelltransplantation	20 (7.6%)
Keine Therapie	90 (34.1%)

Tabelle 33: Häufigkeiten der verschiedenen Therapien

Insgesamt wurden 171 (64,8%) der Patienten therapiert. Am häufigsten wurde Hydroxyurea (42,4%) eingesetzt. Weitere Therapeutika waren JAK-2 Inhibitoren (17,8%), Anagrelide (16,7%) und Interferon (12,9%). Am seltensten wurden Immunmodulatoren 9 (3,4 %) eingesetzt. Dabei handelte es sich bei 5 Patienten um Pomalidomid, bei 2 Patienten um Thalidomid, bei einem Patienten um Lenalidomid und bei einem Patienten ist der Wirkstoff unbekannt gewesen. Die Gabe von Acetylsalicylsäure kam mit 37,5% am zweithäufigsten vor. Steroide wurden in 4 Fällen (1,52%) eingesetzt.

Eine Aderlasstherapie erfolgte in 20,5% der Fälle. Die Substitution von Erythrozytenkonzentraten erfolgte in 11% der Fälle und von Thrombozytenkonzentraten in 3% der Fälle. Nur 7,6% der Patienten konnten in kurativer Intension allogene Stammzelltransplantation werden. Bei 90 Patienten (34,1%) erfolgte keine Therapie.

Therapie	Alle	ET n=91	PV n=82	PMF n=73	CEL n=13	CNL n=1	MDS/MPN-U n=4
Acetylsalicylsäure	99 (37.5%)	51 (56%)	33 (40.2%)	12 (16.4%)	1 (7.7%)	0 (0%)	2 (50%)
Aderlass	54 (20.5%)	5 (5.5%)	44 (53.7%)	3 (4.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)
Erythrozytenkonzentrate	29 (11%)	1 (1.1%)	1 (1.2%)	26 (35.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)
Thrombozytenkonzentrate	8 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	47 (17.8%)	7 (7.7%)	12 (14.6%)	26 (35.6%)	2 (15.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Hydroxyurea	112 (42.4%)	40 (44%)	43 (52.4%)	23 (31.5%)	4 (30.8%)	0 (0%)	2 (50%)
Anagrelide	44 (16.7%)	29 (31.9%)	13 (15.9%)	2 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Immunmodulatoren	9 (3.4%)	1 (1.1%)	0 (0%)	8 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Interferon	34 (12.9%)	16 (17.6%)	16 (19.5%)	2 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Stammzelltransplantation	20 (7.6%)	1 (1.1%)	0 (0%)	18 (24.7%)	1 (7.7%)	1 (0%)	0 (0%)

Tabelle 34: Therapie nach Subgruppe

Die Tabelle 34 stellt die Vorgehensweise in der Therapie bei den jeweiligen Subgruppen dar.

Therapie	ET (n=91)
Acetylsalicylsäure	51 (56%)
Aderlass	5 (5.5%)
Erythrozytenkonzentrate	1 (1.1%)
Thrombozytenkonzentrate	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	7 (7.7%)
Hydroxyurea	40 (44%)
Anagrelide	29 (31.9%)
Immunmodulatoren	1 (1.1%)
Interferon	16 (17.6%)
Stammzelltransplantation	1 (1.1%)
Keine Therapie	28 (30,8%)

Tabelle 35: Therapie der ET

Die ET wurde in 69,23% (63) der Fälle therapiert und in 30,8% (28) der Fälle nicht therapiert. Die häufigste Therapie, die eingesetzt wurde, war die Gabe von Acetylsaliylsäure (56%), gefolgt von Hydroxyurea (44%), Anagrelide (31,9%) und Interferon (17,6%). In einem Fall wurden Immunmodulatoren verabreicht und in 7 Fällen JAK2- Inhibitoren. Sehr selten mussten Erythrozytenkonzentrate infundiert werden (1%). Thrombozytenkonzentrate wurden nicht gegeben. Eine Stammzelltransplantation wurde in 1,1% der Fälle durchgeführt.

Therapie	PV (n=82)
Acetylsalicylsäure	33 (40.2%)
Aderlass	44 (53.7%)
Erythrozytenkonzentrate	1 (1.2%)
Thrombozytenkonzentrate	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	12 (14.6%)
Hydroxyurea	43 (52.4%)
Anagrelide	13 (15.9%)
Immunmodulatoren	0 (0%)
Interferon	16 (19.5%)
Stammzelltransplantation	0 (0%)
Keine Therapie	27 (32.9%)

Tabelle 36: Therapie der PV

Die PV wurde in 67,07% (55) therapiert und in 32,9% (27) der Fälle nicht therapiert. Eine zytoreduktive Therapie mittels Hydroxyurea erfolgte in 52,4% der Fälle, gefolgt von Anagreliden (15,9%), Interferon (19,5%) und JAK-2 Inhibitoren (14,6%). Sehr häufig wurde eine Aderlasstherapie durchgeführt (53,7%). Acetylsalicylsäure wurde in 40,2 % der Fälle gegeben. Erythrozytenkonzentrate wurden nur einmal gegeben. Eine Stammzelltransplantation erfolgte nicht.

Therapie	PMF (n=73)
Acetylsalicylsäure	12 (16.4%)
Aderlass	3 (4.1%)
Erythrozytenkonzentrate	26 (35.6%)
Thrombozytenkonzentrate	8 (11%)
JAK-2-Inhibitoren	26 (35.6%)
Hydroxyurea	23 (31.5%)
Anagrelide	2 (2.7%)
Immunmodulatoren	8 (11%)
Interferon	2 (2.7%)
Stammzelltransplantation	18 (24.7%)
Keine Therapie	25 (34,2%)

Tabelle 37: Therapie der PMF

Der Subtyp PMF wurde in 65,75% (48) der Fälle therapiert und in 34,2% (25) der Fälle nicht therapiert. Die zytoreduktive Therapie wurde überwiegend mit JAK-2 Inhibitoren (35,6%) und Hydroxyurea (31,5%) durchgeführt. Immunmodulatoren (11%) und Interferon wurden seltener

angewendet. Sehr häufig wurden Erythrozytenkonzentrate (35,6%) verabreicht. Thrombozytenkonzentrate wurden in 11% der Fälle gegeben. Eine Aderlasstherapie erfolgte in 4,1% der Fälle. Acetylsalicylsäure wurde in 16,4% der Fälle eingesetzt. Sehr häufig musste eine Stammzelltransplantation erfolgen (24,7%).

Therapie	CEL (n=13)
Acetylsalicylsäure	1 (7,7%)
Aderlass	0 (0%)
Erythrozytenkonzentrate	0 (0%)
Thrombozytenkonzentrate	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	2 ((15,4%)
Hydroxyurea	4 (30,8%)
Anagrelide	0 (0%)
Immunmodulatoren	0 (0%)
Interferon	0 (0%)
Steroide	4 (30,8%)
Stammzelltransplantation	1 (7,7%)
Keine Therapie	7 (53,8)

Tabelle 38: Therapie der CEL

Die CEL wurde in 38,46% (5) therapiert und in 53,8% (7) der Fälle nicht therapiert. Am häufigsten erfolgte eine Hydroxyurea (4)- und Steroidtherapie (30,8%), gefolgt von JAK-2 Inhibitoren. Acetylsalicylsäure wurde in 7,7% der Fälle eingesetzt. Eine Stammzelltransplantation erfolgte ebenfalls in 7,7% der Fälle.

Therapie	CNL (=1)
Acetylsalicylsäure	0 (0%)
Aderlass	0 (0%)
Erythrozytenkonzentrate	0 (0%)
Thrombozytenkonzentrate	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	0 (0%)
Hydroxyurea	0 (0%)
Anagrelide	0 (0%)
Immunmodulatoren	0 (0%)
Interferon	0 (0%)
Stammzelltransplantation	1 (0%)
Keine Therapie	0 (0%)

Tabelle 39: Therapie der CNL

In unserer Datenanalyse wurde bei der CNL einmal die Stammzelltransplantation eingesetzt.

Therapie	MDS/MPN-U (n=4)
Acetylsalicylsäure	2 (50%)
Aderlass	2 (50%)
Erythrozytenkonzentrate	1 (25%)
Thrombozytenkonzentrate	0 (0%)
JAK-2-Inhibitoren	0 (0%)
Hydroxyurea	2 (50%)
Anagrelide	0 (0%)
Immunmodulatoren	0 (0%)
Interferon	0 (0%)
Stammzelltransplantation	0 (0%)
Keine Therapie	2 (50%)

Tabelle 40: Therapie der MDS/MPN-U

Die MDS/MPN-U wurde in 50% der Fälle therapiert und in 50% der Fälle nicht therapiert. Acetylsalicylsäure, Aderlasstherapie und Hydroxurea-Gaben erfolgten in 50% der Fälle. In einem Fall wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert (25%). Es erfolgte keine Stammzelltransplantation.

4.2 Einordnung MPN-Subtypen nach der WHO-Klassifikation 2016

Exakt klassifiziert	ET		PV		PMF		CNL	CEL	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Essentielle Thrombozytämie	66 (30%)	25 (56.8%)	86 (35.7%)	5 (21.7%)	90 (36.6%)	1 (5.6%)	91 (34.5%)	88 (35.3%)	3 (20%)
Polyzythämia vera	70 (31.8%)	12 (27.3%)	69 (28.6%)	13 (56.5%)	82 (33.3%)	0 (0%)	82 (31.1%)	81 (32.5%)	1 (6.7%)
primäre Myelofibrose	66 (30%)	7 (15.9%)	69 (28.6%)	4 (17.4%)	56 (22.8%)	17 (94.4%)	73 (27.7%)	70 (28.1%)	3 (20%)
Eosinophilie HES/CEL	13 (5.9%)	0 (0%)	13 (5.4%)	0 (0%)	13 (5.3%)	0 (0%)	13 (4.9%)	6 (2.4%)	7 (46.7%)
Chronische Neutrophilen-Leukämie	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (6.7%)
MPN (unklassifiziert)	4 (1.8%)	0 (0%)	3 (1.2%)	1 (4.3%)	4 (1.6%)	0 (0%)	4 (1.5%)	4 (1.6%)	0 (0%)

Tabelle 41: Übersicht der WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Fälle unter den jeweiligen Subgruppen

		n	%
Alle Patienten	Nicht nach WHO klassifiziert	164	62.10%
	Nach WHO klassifiziert	100	37.90%
Untergruppen	ET	44	16.70%
	PV	23	8.70%
	PMF	18	6.80%
	CEL	15	5.70%
	CNL	0	0,00%
	nicht klassifiziert	164	62.10%

Tabelle 42: Übersicht der WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Fälle

Die Klassifizierung der Patienten nach den WHO-Diagnose-Kriterien 2016 konnte in 37,90% der Fälle erfolgen. Hierbei handelte es sich bei 16,7% der Klassifizierten um eine ET, bei 8,7% um eine PV und bei 6,8% Patienten um eine PMF. Nach CNL-WHO konnte nur 1 Patient eingeteilt werden.

Für die CEL zeigten sich keine Übereinstimmungen, daher konnte kein entsprechender Fall nach WHO ermittelt werden.

4.2.1 Anzahl und Anteil der Patienten mit WHO-Klassifikation nach Erstdiagnosejahr

	Nicht nach WHO klassifiziert	Nach WHO klassifiziert
1980	1 (50%)	1 (50%)
1983	1 (100%)	0 (0%)
1986	2 (100%)	0 (0%)
1987	1 (100%)	0 (0%)
1988	2 (100%)	0 (0%)
1989	4 (80%)	1 (20%)
1990	2 (100%)	0 (0%)
1991	2 (100%)	0 (0%)
1992	3 (100%)	0 (0%)
1993	0 (0%)	2 (100%)
1994	2 (100%)	0 (0%)
1995	3 (75%)	1 (25%)
1996	3 (75%)	1 (25%)
1997	5 (83.3%)	1 (16.7%)
1998	3 (100%)	0 (0%)
1999	3 (60%)	2 (40%)
2000	3 (75%)	1 (25%)
2001	8 (88.9%)	1 (11.1%)
2002	3 (75%)	1 (25%)
2003	5 (83.3%)	1 (16.7%)
2004	6 (100%)	0 (0%)
2005	5 (83.3%)	1 (16.7%)
2006	5 (62.5%)	3 (37.5%)
2007	2 (66.7%)	1 (33.3%)
2008	4 (50%)	4 (50%)
2009	4 (36.4%)	7 (63.6%)
2010	4 (30.8%)	9 (69.2%)
2011	9 (75%)	3 (25%)
2012	8 (47.1%)	9 (52.9%)
2013	19 (63.3%)	11 (36.7%)
2014	22 (71%)	9 (29%)
2015	3 (30%)	7 (70%)
2016	4 (44.4%)	5 (55.6%)
2017	6 (33.3%)	12 (66.7%)
2018	6 (75%)	2 (25%)
2019	1 (20%)	4 (80%)

Tabelle 43: Anteil WHO Klassifikation nach Erstdiagnosejahr

Die Tabelle 43 zeigt die Klassifizierung der Subtypen entsprechend den Erstdiagnosejahren.

	Nicht WHO klassifiziert	nach WHO klassifiziert	gesamt
1980-2008	78 (78%)	22 (22%)	100
2009-2016	73 (54,9%)	60 (45,1%)	133
2017-2019	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31
Gesamt	164 (62,1%)	100 (37,9%)	264

Tabelle 44: Anteil WHO-Klassifikation (2016) nach gruppiertem Erstdiagnosejahr

Die Tabelle 44 zeigt folgende Ergebnisse: die Diagnosen zwischen 1980 und 2008 konnten am wenigsten (22 Patienten) nach den WHO-Kriterien aus dem Jahr 2016 klassifiziert werden. In den darauffolgenden Jahren 2009-2016 wurden mehr Patienten (60) nach WHO klassifiziert. Der Anteil lag bei 45,1% . 2017-2019 stieg der Anteil auf 58,1%.

4.2.2 Vergleich Durchschnittsalter bei WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten

WHO	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Nicht nach WHO klassifiziert	225	55,76	14,941	58,00	19	89
Nach WHO klassifiziert	39	49,77	14,044	49,00	18	81
Insgesamt	264	54,88	14,939	57,00	18	89

Tabelle 45: Übersicht der Altersklassen unter den WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten

Patienten, die nach den WHO Kriterien 2016 klassifiziert worden waren, zeigten ein medianes Alter von 49 Jahren, während die Nicht-Klassifizierten ein medianes Alter von 58 Jahren hatten. Offenbar spielte das Alter bei der Exaktheit der Diagnose eine Rolle.

4.2.3 Anzahl und Anteil der Patienten in den verschiedenen Altersklassen verteilt über die WHO-Gruppen

	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Gesamt
Essentielle Thrombozythämie	15(17.4%)	11(12.8%)	20(23.3%)	12(14%)	21(24.4%)	7(8.1%)	86(100%)
Polyzythämia vera	3(3.7%)	5(6.2%)	19(23.5%)	21(25.9%)	21(25.9%)	12(14.8%)	81(100%)
Primäre Myelofibrose	3(4.2%)	7(9.7%)	12(16.7%)	21(29.2%)	20(27.8%)	9(12.5%)	72(100%)
Chronische eosinophilen Leukämie-NO	2(15.4%)	0(0%)	0(0%)	5(38.5%)	5(38.5%)	1(7.7%)	13(100%)
Chronische neutrophilen Leukämie	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
MDS/MPN-U	0(0%)	0(0%)	1(25%)	0(0%)	3(75%)	0(0%)	4(100%)
Gesamt	23(8.9%)	23(8.9%)	52(20.2%)	59(23%)	71(27.6%)	29(11.3%)	257(100%)

Tabelle 46: Altersklasse und Diagnose

Tabelle 46 zeigt, dass die essentielle Thrombozythämie, die Polycythämia vera und die primäre Myelofibrose über alle Altersklassen verteilt auftritt. Eine ET hatten vor allem Patienten der mittleren (41-50) und älteren (61-70) Altersklasse. Die PV kam vor allem bei Patienten der mittleren bis ältere Altersklasse vor (41-70). Die PMF kam überwiegend in der Altersklasse 51-70-Jährigen vor. Die CEL betraf hauptsächlich die 51-70-Jährigen. Die CNL gehörte der Altersklasse der 61-70-Jährigen an, ebenfalls die MPN-U.

Diagnose (medianes Alter)	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
nicht klassifiziert (57)	14(8.8%)	11(6.9%)	35(21.9%)	37(23.1%)	46(28.7%)	17(10.6%)
ET (49)	5(11.9%)	8(19%)	10(23.8%)	2(4.8%)	9(21.4%)	8(19%)
PV (57)	0(0%)	3(13%)	2(8.7%)	8(34.8%)	8(34.8%)	2(8.7%)
PMF (59)	1(5.9%)	1(5.9%)	4(23.5%)	7(41.2%)	3(17.6%)	1(5.9%)
CEL (56)	3(20%)	0(0%)	1(6.7%)	5(33.3%)	5(33.3%)	1(6.7%)
Gesamt (57)	23(8.9%)	23(8.9%)	52(20.2%)	59(23%)	71(27.6%)	29(11.3%)

Tabelle 47: Altersklasse nach WHO-Klassifizierung

Die Tabelle 47 zeigt die nach WHO 2016 klassifizierten nach Subgruppen an. Bei der ET gehören die Patienten überwiegend der 41-50 (23,8%) Altersklasse an. Die PV Altersgruppe liegt bei 51-70 (28,07%). Die PMF trat am häufigsten bei den 51-60-Jährigen auf (41,2%), und die CEL unter den 51-70-Jährigen.

4.3 Überlebenszeitanalysen

In den folgenden Abbildungen und Tabellen werden die Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs, in Abhängigkeit von den MPN-Subgruppen, des zytogenetischen Risikos, der Altersklassen und anderer Kategorien und Parameter mittels Kaplan-Meier-Plots (p-Wert) ermittelt.

4.3.1 Überleben des Gesamtkollektivs

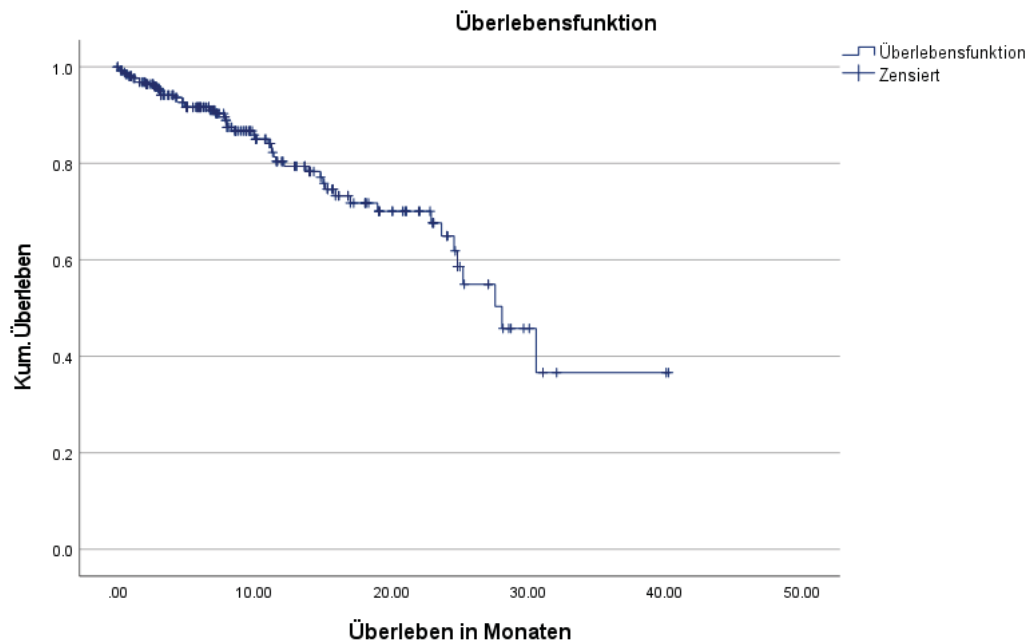


Abbildung 2: Überleben des gesamten Patientenkollektivs n= 263

Gesamtzahl	verstorben	lebend	Prozent	2-Jahres Überleben	Medianes Überleben
263	49	214	81.40%	65.00%	28.1 Monate

Tabelle 48: Medianes und 2-Jahresüberleben der gesamten Patientengruppe

Das 5-Jahresüberleben konnte nicht berechnet werden, weil die Follow-Up Zeit hierfür zu kurz war. Es gab 49 Todesfälle bei insgesamt 263 Personen. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag bei 28,1 Monaten. Das 2-Jahres Überleben betrug 65%.

4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen

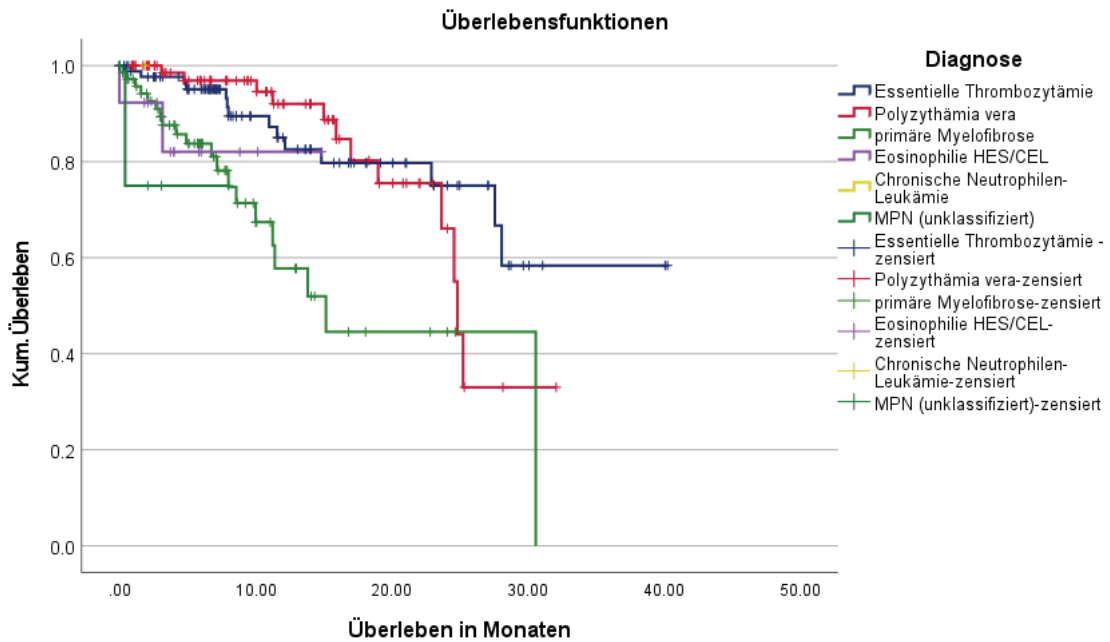


Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen

Diagnose	Gesamtzahl	verstorben	medianes Überleben in Monaten	lebend	%
ET	91	14	nicht erreicht	77	84,60%
PV	81	12	26	69	85,20%
PMF	73	20	12	53	72,60%
CEL	13	2	nicht erreicht	11	84,60%
CNL	1	0	nicht erreicht	1	100,00%
MDS/MPN-U	4	1	nicht erreicht	3	75,00%
Gesamt	263	49	28	214	81,40%

Tabelle 49: Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einer PV und PMF konnte ermittelt werden. Für die PV lag sie bei 26 Monaten und für die PMF bei 12 Monaten. Die restlichen Patienten der Subgruppen ET, CEL, CNL und MPN-U erreichten die mediane Überlebenszeit nicht.

4.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko

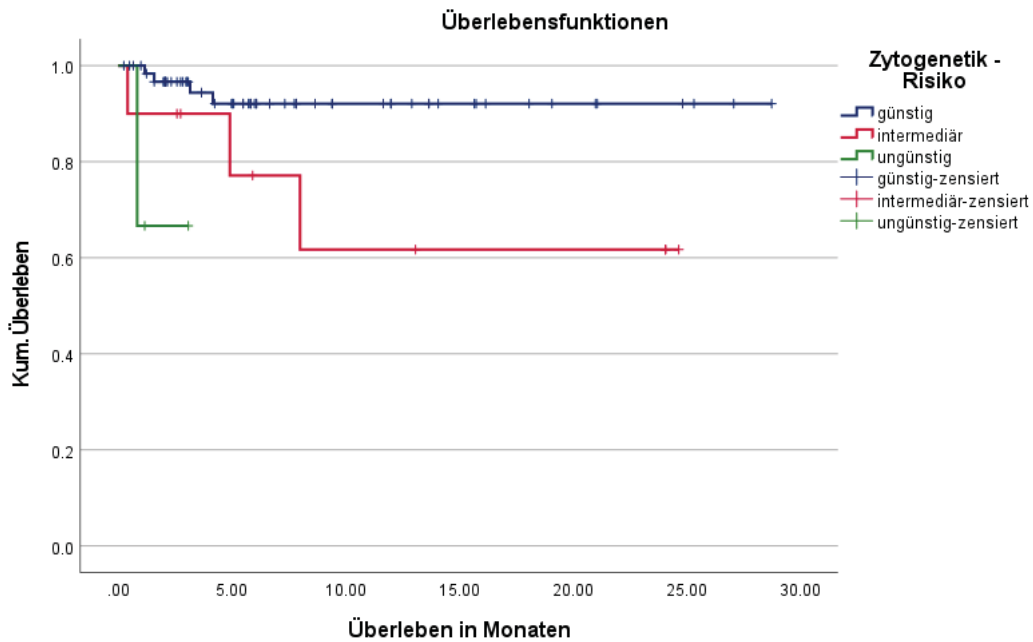


Abbildung 4: Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko

Zytogenetic-Score	Gesamtzahl	verstorben	2-Jahres Überleben	lebend	Prozent
günstig	64	4	92,10%	60	93,80%
intermediär	10	3	61,70%	7	70,00%
ungünstig	3	1	--	2	66,70%
gesamt	77	8	n.a.	69	89,60%

Tabelle 50: Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko

Patienten, die eine zytogenetische Untersuchung erhalten hatten, wurden je nach Karyotyp und damit verbundenem prognostischem Risiko in die Gruppen 1(normal), 2 (abnormal) und 3 (abnormal ungünstig) eingeteilt. Trotz abnormalem Karyotyp besteht nicht immer ein höheres Risiko. Beim Logrank-Test ist ein signifikanter Unterschied im Überleben erkennbar ($p=.005$). / Patienten haben abhängig von ihrem Karyotyp einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p=.005$).

92,10% der Patienten mit einem normalen Karyotyp lebten noch nach 2 Jahren. Das 2- Jahres Überleben von Patienten mit einem abnormalem Karyotyp betrug 61,70%. Bei den Patienten mit einem abnormalen ungünstigen Karyotyp konnte das 2 Jahres-Überleben nicht ermittelt werden, da die Follow-up Zeit bevor 2 Jahre vergangen sind, endete. Jedoch erkennt man, dass je kleiner der Score desto besser das Überleben.

4.3.4 Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

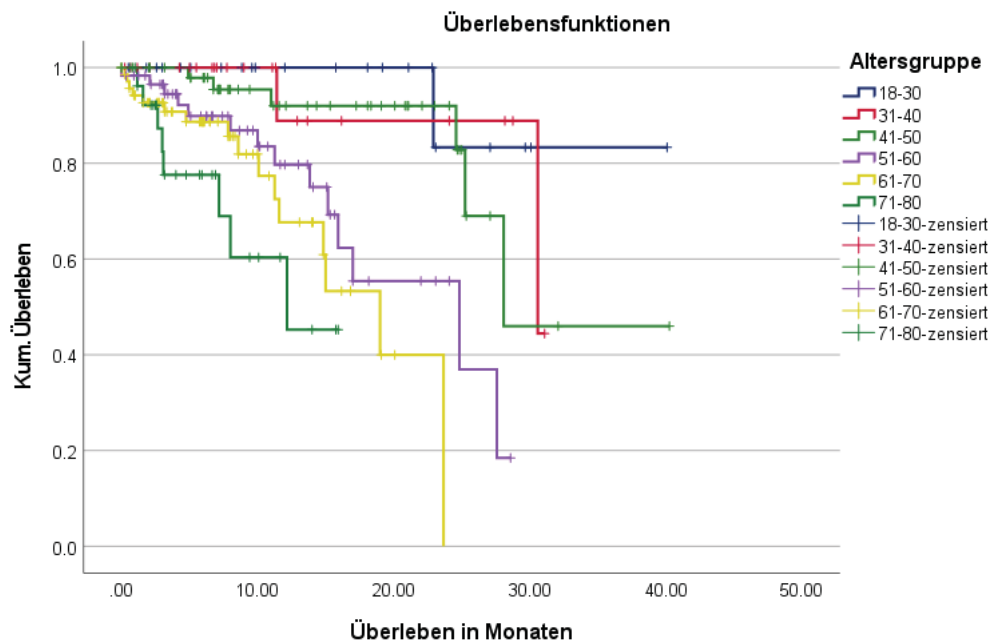


Abbildung 5: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben bezogen auf die Altersklassen ($p < .001$).

Altersgruppe	Gesamtzahl	verstorben	lebend	Prozent
18-30	22	1	21	95.50%
31-40	23	2	21	91.30%
41-50	52	6	46	88.50%
51-60	59	14	45	76.30%
61-70	71	16	55	77.50%
71-80	29	8	21	72.40%
Gesamt	256	47	209	81.60%

Tabelle 51: Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Alter	Patienten gesamt	Medianes Überleben (Monate)	2-Jahres Überleben
18-30	22	n.a.	83.80%
31-40	23	30.583	88.90%
41-50	52	28.083	92.00%
51-60	59	24.833	55.40%
61-70	71	19.000	0%
71-80	29	12.167	--

Tabelle 52: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Bei den Patienten in den Altersklassen 18-30 wurde das mediane Überleben nicht erreicht.

Vergleich	Test	Chi-Quadrat	df	p-Wert
18-30 mit 31-40	Log Rank	0.283	1	0.594
	Breslow	0.457	1	0.499
31-40 mit 41-50	Log Rank	0.413	1	0.520
	Breslow	0.379	1	0.538
41-50 mit 51-60	Log Rank	7.575	1	0.006
	Breslow	5.612	1	0.018
51-60 mit 61-70	Log Rank	1.63	1	0.202
	Breslow	0.817	1	0.366
61-70 mit 71-80	Log Rank	1.47	1	0.225
	Breslow	1.226	1	0.268

Tabelle 53: Vergleich der benachbarten Altersklassen im Überleben

Der Vergleich der benachbarten Altersklassen miteinander wies nur für die 41-50-Jährigen ein signifikant besseres Überleben als die 51-60-Jährigen auf ($p=0.006$). Alle übrigen Vergleiche waren nicht signifikant. Die 41-50-Jährigen hatten ein längeres Überleben von 28 Monaten im Vergleich zu 24 Monaten bei den 51-60-Jährigen.

Das kumulative 2-Jahres-Überleben lag bei den 41-50-Jährigen bei 92%. Von den 61-70-Jährigen überlebten 2 Jahre nach der Diagnose einer MPN keine Patienten.

4.3.5 Überleben im Vergleich zu WHO-klassifizierten und nicht-klassifizierten Patienten

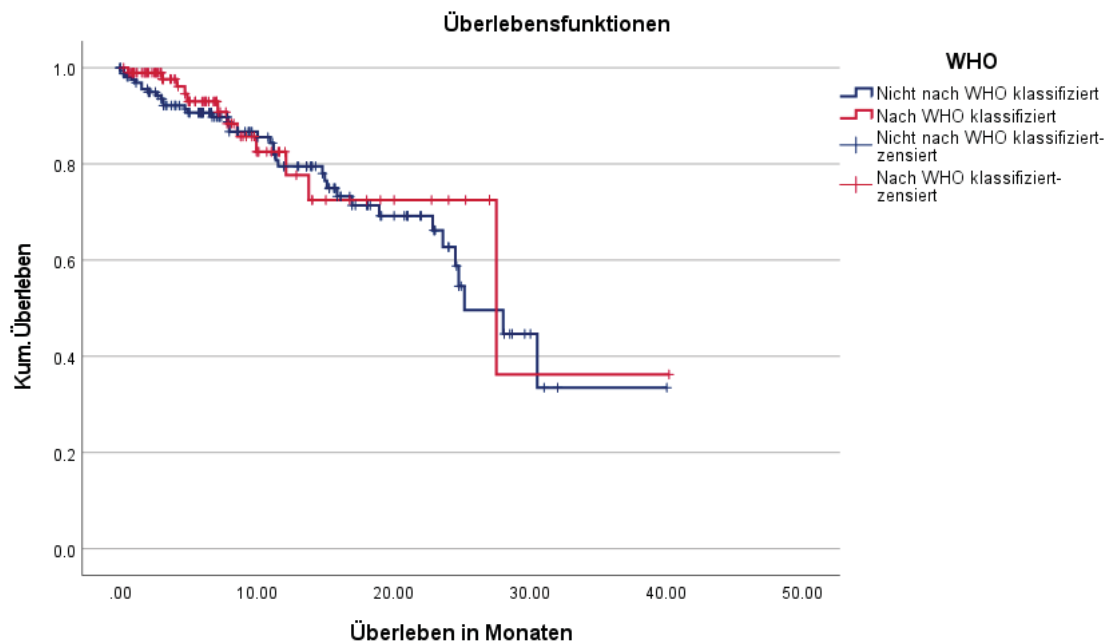


Abbildung 6: Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten

WHO	Gesamtzahl	verstorben	lebend	Prozent
Nicht nach WHO-klassifiziert	164	37	127	77,40%
Nach WHO-klassifiziert	99	12	87	87,90%
Gesamt	263	49	214	81,40%

Tabelle 54: Überleben bei WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten

WHO-Gruppe	Patienten gesamt	Medianes Überleben Monate	2-Jahres Überleben
Nicht nach WHO klassifiziert	164	25,25	62,7%
Nach WHO klassifiziert	99	27,58	72,5%

Tabelle 55: Medianes Überleben und 2-Jahres-Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten

Patienten, die nach WHO 2016 klassifiziert waren (n= 99) unterschieden sich im Überleben nicht signifikant von den nicht-klassifizierten Patienten (n=164) (p=.546).

Die klassifizierten Patienten hatten ein 2-Jahres Überleben von 72,5%. Die Nichtklassifizierten von 62,7 %.

4.3.6 Überleben in Abhängigkeit von Subgruppen nach WHO-Klassifikation

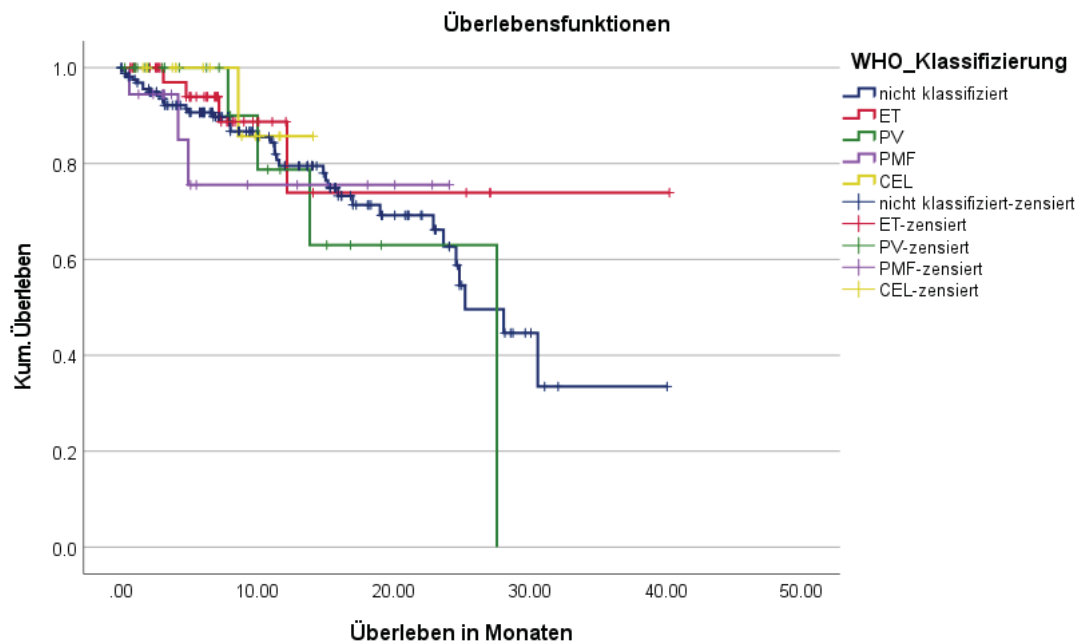


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit der Subgruppen nach der WHO-Klassifikation 2016

WHO	Gesamtzahl	verstorben	lebend	%
nicht klassifiziert	164	37	127	77,40
ET	43	4	39	90,70
PV	23	4	19	82,60
PMF	18	3	15	83,30
CEL	15	1	14	93,30
Gesamt	263	49	214	81,40

Tabelle 56: Überleben der WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten nach Subtyp

Unter den Subgruppen, die nach WHO 2016 klassifiziert werden konnten, wurde kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt ($p=.799$).

WHO Klassifizierung	Patienten	Medianes Überleben	2-Jahres Überleben
nicht klassifiziert	164	25.25	62.7%
ET	43	nicht erreicht	73.9%
PV	23	27.58	63.0%
PMF	18	nicht erreicht	75.60%
CEL	15	nicht erreicht	---

Tabelle 57: Medianes Überleben und 2-jahres Überleben der WHO-Gruppen

Das mediane Überleben der nach WHO nicht-klassifizierten und klassifizierten Subgruppen wurde nicht erreicht.

4.3.7 Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren

Abhängige Variable		Anzahl Patienten	Medianes Überleben Monate	Log-rank	p-Wert
Alter	<60	156	30.583	23.859	<.001
	≥60	107	19.000		
Venenthrombose	nein	257	nicht erreicht	.336	0.562
	ja	6	nicht erreicht		
Leukozyten	≤11	171	28.083	2.312	0.128
	>11	74	23.667		
Karyotyp	normal	64	nicht erreicht	7.011	0.008
	abnormal	13	nicht erreicht		

Tabelle 58: Medianes Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren

In der Tabelle 58 sind die Ergebnisse der Analysen, die den Einfluss von weiteren Faktoren auf das mediane Überleben zeigen, dargestellt.

Das Alter der Patienten und der Karyotyp weisen signifikante Effekte auf das Überleben auf. Personen mit einem normalem Karyotyp haben ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem abnormalem Karyotypen. Ältere Patienten zeigen ein signifikant schlechteres Überleben auf. Patienten, die ≥60 Jahre alt sind, haben ein medianes Überleben von 19 Monaten im Vergleich zu Patienten, die jünger als 60 Jahre sind. Diese haben ein medianes Überleben von 30,5 Monaten.

Eine Venenthrombose in der Anamnese oder der die Höhe des Leukozytenwertes im Blutbild beeinflussten das mediane Überleben nicht signifikant.

4.4 Multivariate Analyse

Mittels einer multivariaten Analyse wurden zunächst klinische Parameter in Bezug auf ihren voneinander unabhängigen prognostischen Einfluß auf das Überleben der Patienten überprüft.

Variable	Chi ²	p
Alter >65	2.024	0.155
Leukozytose (>11x10 ⁹ /L)	0.216	0.642
Venenthrombose	0	0.992
Aberranter Karyotyp	3.168	0.075

Tabelle 59: Multivariate Analyse mit klinischen Parametern

Die 4 in das Regressionsmodell inkludierten Parameter zeigten keinen voneinander unabhängigen Einfluß auf das Überleben, woher am ehesten ein aberranter Karyotyp eine prognostische Rolle spielt (Tab.59).

	Chi ²	p
Leukozyten </> 50.000/μl	2.891	0.089
Thrombozyten </> 50.000/μl	5.889	0.015
LDH </> 240 U/L	4.149	0.042
Hämoglobin </> 9 g/dl	3.265	0.071

Tabelle 60: Multivariate Analyse mit Laborparametern

Wurden die Zellzahlen im Blut und die LDH als kategorielle Variable getestet, zeigten die Patienten mit Thrombozyten > 50.000 und Patienten mit einer LDH < 240 ein signifikant besseres Überleben auf.

	Chi ²	p
Leukozyten </> 50.000/μl	2.018	0.155
Thrombozyten </> 50.000/μl	10.208	0.001
LDH </> 240 U/L	3.111	0.078
Hämoglobin </> 9g/dl	0.643	0.423
Geschlecht (männlich)	7.517	0.006
Altersgruppe </> ≥ 65	26.109	<.001

Tabelle 61: Multivariate Analyse mit erweiterten klinischen Parametern

Wenn zusätzlich das Alter und das Geschlecht berücksichtigt wurden, ergibt sich, dass Thrombozyten $<50000/\mu\text{l}$ und männliches Geschlecht die Prognose unabhängig voneinander verschlechtern. Während die anderen Parameter die Prognose dann nicht mehr relevant beeinflussen.

5 Diskussion

In dieser Arbeit werden die verschiedenen Subtypen der myeloproliferativen Neoplasie gruppiert, mit prognostischen Parametern versehen und deren therapeutische Notwendigkeit dargestellt. Mit Ausnahme der chronischen myeloischen Leukämie (CML) wurden alle 6 Subtypen der myeloproliferativen Neoplasie in die Datenanalyse aufgenommen. Zwischen 1980 und 2019 wurden 264 Patienten mit Diagnose einer MPN identifiziert, die in unserer Klinik diagnostiziert wurden. Die Auswertung der Daten ergab folgende Erkenntnisse:

1. Welche epidemiologischen Kennzahlen der MPN lassen sich anhand der Daten abschätzen?

Die Anzahl der am UKD diagnostizierten myeloproliferativen Neoplasien zeigt nach 2008, wo eine erste Revision der WHO-Leitlinien für Diagnosen von MPN formuliert wurde und nach 2016, in diesem Jahr wurde die WHO-Klassifikation ein zweites Mal revidiert, eine Zunahme. Möglicherweise liegt die Zunahme der Diagnosehäufigkeit aber nicht an den Revisionen der WHO-Klassifikation, sondern eher am Zuweiser-Verhalten von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen. Denn auch bei anderen Neoplasien zeigt sich eine Zunahme der Diagnosen, wie z.B. bei den akuten Leukämien. Dennoch könnte auch die Revision der WHO-Leitlinien im Jahr 2008 und 2016 die Aufmerksamkeit der in der Diagnostik tätigen Ärztinnen und Ärzten unserer Klinik dazu geführt haben, dass die Häufigkeit der korrekt diagnostizierten MPN zugenommen hat.

Die Literatur hält nicht viele Arbeiten zur Inzidenz der verschiedenen MPN-Subtypen bereit, vor allen Dingen der seltenen Subtypen chronische Eosinophilenleukämie, chronische Neutrophilenleukämie und der unklassifizierten myeloproliferativen Erkrankung. Die hier vorgelegten Daten entsprechen bezüglich der Inzidenz denen der Literatur mitgeteilten Häufigkeiten der klassischen myeloproliferativen Dysplasien, angeführt von der Polycythaemia vera, gefolgt von der essentiellen Thrombozythämie und den primären Myelofibrosen. Die beiden Revisionen der WHO-Klassifikation von 2008 und 2016 haben also möglicherweise nicht wesentlich die Inzidenz und damit die Häufigkeit der Neudiagnosen beeinflusst, wahrscheinlich aber die Bekanntheit der Diagnostik. Insbesondere die seltenen Subtypen chronische

Eosinophilenleukämie und chronische Neutrophilenleukämie sind hier mehr Aufmerksamkeit zugestanden worden. Die Tatsache, dass die WHO-Klassifikation aber auch eine Gruppe der „MPN nicht klassifizierbar“ definiert hat, ist ja Ausdruck der Tatsache, dass die myeloproliferativen Neoplasien in ihrer Gänze noch lange nicht verstanden sind.

Die erste Revision von 2008 betraf vor allen Dingen die molekulargenetischen Marker und deren Nutzen im Kontext einer Erstdiagnose, hier allen voran JAK2, Calretikulin, MPL, die große Bedeutung als somatische Marker für die Philadelphia-Chromosom-negativen MPN erlangten. Gerade bei der PV ist neben dem erniedrigten Erythropoetin-Spiegel der aus dem peripheren Blut nachgewiesene JAK2-Mutations-Status ganz in den Mittelpunkt gerückt, da aufgrund dieser beiden Parameter alleine die Diagnose einer MPN vom Typ PV in fast allen Fällen sichergestellt werden kann.

Eine weitere Revision in der WHO-Klassifikation war die Neudefinition, nämlich eine Senkung der Thrombozytenzahlen, die überschritten werden muss, um die Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie stellen zu können. Diese wurde von 600000/ μ l auf 450000/ μ l gesenkt, was dazu geführt haben könnte, dass mehr Patienten mit der Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie erkannt wurden, während man in der Vergangenheit typischerweise sehr viel höhere Thrombozytenzahlen herangezogen hat, um den Verdacht auf ein myeloproliferatives Syndrom zu lenken. Es war uns aber nicht möglich, aufgrund der nicht mehr vorhandenen Krankenunterlagen aus den Dekaden zuvor, diesen Aspekt genauer zu untersuchen. Einfluss auf die Häufigkeit der Diagnose einer primären Myelofibrose hatte die Molekulargenetik nicht in erster Linie, da bei dem Verdacht der primären Myelofibrose in fast allen Fällen eine Knochenmarkhistologie durchgeführt worden ist, die die Diagnose bestätigt. In den letzten Jahren ist unter klinischen Gesichtspunkten allerdings der Nachweis einer JAK2-Mutation als weiterer Trigger für das Durchführen einer Knochenmarkhistologie bei Patienten mit Zytopenie und noch keinem leukoerythroblastischem Blutbild gewachsen.

Ein Argument, dass die neuen WHO-Revidierungen einer Abnahme der myeloproliferativen Syndromhäufigkeit hervorgerufen haben könnte, könnte die Tatsache sein, dass die systemische Mastozytose aus der Gruppe der MPN eliminiert worden ist. Dies spielt mengenmäßig aber wahrscheinlich keine Rolle, weil diese Erkrankung sehr, sehr selten ist. Die Geschlechtsverteilung und das mediane Erkrankungsalter der essentiellen Thrombozythämie ist deckungsgleich mit dem in der Literatur nachgewiesenen mitgeteilten Daten (Fabris und Randi, 2009). Das mediane Erkrankungsalter liegt typischerweise zwischen 65 und 70 Jahren, die Frauen sind etwas häufiger betroffen.

Bei der Polycythaemia vera liegt das mediane Erkrankungsalter bei 61 Jahren und der Geschlechtsproportz ist gleich (Tefferi et al., 2013) Tefferi und Spivak, 2005, haben auch die Inzidenz formal berechnet, die etwa bei 2 Personen pro 100000 Einwohnern pro Jahr für die PV liegt. Damit ist die Polycythaemia vera eine sehr seltene myeloische Neoplasie. Die Prognose von

Patienten, die im Alter unter 60 Jahren diagnostiziert worden sind, ist ebenfalls in der Arbeit von Spivak 2019 und Tefferi und Pardanani, 2015, nicht wesentlich reduziert im Vergleich zur normalen altersentsprechenden Bevölkerung. Die mediane Lebenserwartung von 24 Jahren liegt zwar leicht unter der von ET-Patienten, aber ist dennoch relativ lang. Im Vergleich zu den Arbeiten zu Spivak, Tefferi und Pardanani konnten wir finden, dass die essentielle Thrombozythämie und die PV in unserem Patientengut sich ganz häufig und mit ähnlicher Geschlechtsverteilung auftraten. Auch die Arbeit von Briere von 2007 zeigt, dass die Frauen etwas häufiger von der essentiellen Thrombozythämie betroffen waren.

2. Wie gestaltet sich die Diagnostik und deren Vollständigkeit in Bezug auf die Abgrenzung der verschiedenen myeloproliferativen Neoplasien voneinander?

Bei genauer Durchsicht der Literatur lässt sich feststellen, dass die Revidierung der WHO-Klassifikation von 2008 und 2016 absolut plausibel sind, dass sie jedoch nicht auf retrospektive Daten großer Patientengruppen beruhen, sondern eher auf pathophysiologische Überlegungen sowie zytogenetische und molekularzytogenetische Befunde, die die Einteilung in die verschiedenen Gruppen erleichtern. Dennoch ist aufgrund unserer Daten sehr klar zu erkennen, dass die von der WHO vorgeschriebenen diagnostischen Prozeduren bei kleinteiliger Betrachtung in sehr vielen Fällen auch an unserem Klinikum nicht durchgeführt wurden, weil aufgrund von einfacheren Parametern, wie z.B. dem Erythropoetin-Spiegel bei der Polycythaemia vera oder dem Nachweis einer JAK2-Mutation bei einer Thrombozytose die Verdachtsdiagnose einer ET, respektive die so gut wie sichere Diagnose einer PV, gestellt werden konnte. Auch die Diagnose einer primären Myelofibrose, die sich im Einzelfall aufwendig und kompliziert darstellen kann, gelingt in aller Regel durch den Nachweis eines ausgeprägten fibrosierten Knochenmarks in der Knochenmarkstanze, begleitet von leukoerythroblastischem Blutbild und genetischen Aberrationen, sodass auch hier die kleinteilige Definition der diagnostischen Schritte in unserem Patientenkollektiv nicht immer nachvollziehbar durchgeführt worden sind, und bei kritischer Betrachtung auch nicht unbedingt erforderlich sind. Bei der Diagnose der chronischen Neutrophilenleukämie behilft man sich in den letzten Jahren noch deutlicher als zuvor neben der Knochenmarkzytologie dem Nachweis der GCSF-Rezeptormutation, da diese Mutation zwar nicht ausschließlich, aber doch hochgradig pathognomonisch für die Diagnose einer CNL ist. Die chronische Eosinophilenleukämie stellt diagnostisch gelegentlich hohe Ansprüche an die Untersucher, hier ist es allerdings so, dass es viel häufiger chronische Eosinophilien reaktiver Natur gibt, die mit der chronischen Eosinophilenleukämie nichts zu tun haben. Hier handelt es sich in erster Linie um Ausschlussdiagnostik, bei der tatsächlich ggf. im Einzelfall alle diagnostischen, von der WHO vorgeschlagenen Schritte, durchlaufen werden. Die Diagnose des

„MDN nicht näher klassifizierbar oder unclassifiable“ ist in aller Regel eine Verlegenheitsdiagnose, weil zweifelsfrei ein proliferatives Syndrom, mit in aller Regel zytogenetischen Aberrationen, vorliegt, es jedoch einen oder mehrere Gründe gibt, die die Passgenauigkeiten eine der anderen Kategorien korrumpieren. Es betrifft aber nur sehr, sehr wenige Patienten, die nicht plausibel in andere Gruppen eingeordnet werden können.

3. Welche der klinischen Charakteristika und Komplikationen lassen sich nachweisen?

Die verschiedenen Subgruppen der myeloproliferativen Neoplasien unterschieden sich hinsichtlich der klinischen Charakteristika und Komplikationen erheblich. Diese waren sehr vielgestaltig und reichten von harmlosen Verläufen bis zu schweren Komplikationen mit Ausbildung einer sekundären akuten myeloischen Leukämie. Die in unserem Patientengut nachgewiesenen postdiagnostischen Komplikationen waren in aller Regel vaskuläre Ereignisse. Hiervon waren viele Patienten betroffen bei denen sich Myokardinfarkte, cerebrale Ischämie, aber auch Mikrozirkulationsstörungen auf der einen Seite, auf der anderen Seite allerdings auch Blutungsereignisse zeigten. Insgesamt gesehen sind die thromboembolischen Ereignisse von der Häufigkeit her etwa entsprechend denen der Blutungsereignisse. Bei einem kleinen Teil konnte ein Übergang in eine akute Leukämie nachgewiesen werden, prädiktiver Marker für diese Evolution war in aller Regel der Nachweis von CD34-positiven Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark bei Erstdiagnose.

4. Welche Therapien wurden im Krankheitsverlauf eingesetzt?

Eine therapeutische Notwendigkeit bestand bei den proliferativen Syndromen entweder dadurch, dass das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht war, oder solch ein Ereignis bereits stattgefunden hatte, oder aber, dass eine hämatopoetische Insuffizienz auftrat, im Rahmen einer sich entwickelnden Panzytopenie, oder aber konstitutionelle Symptome auftraten. Die thromboembolischen Ereignisse sind typischerweise auch prognostisch relevant, da sie unter Umständen lebenslimitierend sein können, und häufiger als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung auftreten, sodass deren Verhinderung im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühung, vor allem bei der Polycythaemia vera und der essentiellen Thrombozythämie stehen. Die hämatopoetischen Insuffizienzen, die nicht durch Therapien ausgelöst sind, sondern in erster Linie durch die Krankheit selbst, betreffen ganz überwiegend nur die Patienten mit primärer Myelofibrose, bei denen es zu einer Ermüdung des Knochenmarks, Verlagerung der hämatopoetischen Stammzellen in extramedulläre Organe, vor allem Milz und Leber kommt, und

es dadurch zu einer immer schwächer werdenden Hämatopoese kommt, sowie zu einem vermehrten Abbau dysplastischer Zellen, denn die aus der Milz entstandenen, haben keine normale Ausreifungsfunktion.

Die konstitutionellen Symptome sind ebenfalls in erster Linie zu finden bei den primären Myelofibrosen, seltener bei den anderen hier beschriebenen myeloproliferativen Neoplasien. Die Therapie war natürlich darüber hinaus abhängig von der eventuellen Notwendigkeit des Patienten entsprechend seines Typs der myeloproliferativen Neoplasie, seinem Alter und seiner möglicherweise vorliegenden Komorbiditäten. Zu der Wahl der Therapie und der Indikation zu einer Therapie gibt es nur bei der essentiellen Thrombozythämie und bei der Polycythaemia vera eine leitliniengerechte Risikostratifizierung, die in unserem Patientengut zum Großteil berücksichtigt wurden. Das therapeutische Vorgehen entsprach also im Wesentlichen den in der Literatur beschriebenen.

5. Welche prognostischen Parameter konnten in den verschiedenen myeloproliferativen Neoplasien nachgewiesen werden?

Die Gesamtgruppe der myeloproliferativen Neoplasien verhält sich prognostisch extrem heterogen. Je nach Subtyp ist die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung kaum bis gar nicht eingeschränkt (essentielle Thrombozythämie), auf der anderen Seite gibt es Patienten, vor allen mit der primären Myelofibrose, deren Prognose auf eine sehr kurze Zeit mit Monaten bis Jahren begrenzt ist. Wesentlicher Prognoseparameter ist neben dem Nachweis und dem Auftreten von hämatopoetischer Insuffizienz oder/und thromboembolischen Ereignissen, die genetische Risikostratifizierung, da ein normaler Karyotyp mit einem eher günstigen Verlauf im Vergleich zu einem abnormen Karyotyp assoziiert ist. Trotz abnormalen Karyotyps besteht aber nicht immer ein höheres Risiko. Bei der Polycythaemia vera hat der abnorme Karyotyp größere Bedeutung als Risikofaktor (Tefferi et al., 2013) als bei der primären Myelofibrose. Hier wird zwischen einem günstigen und einem ungünstigen abnormalen Karyotyp unterschieden (Tefferi und Vannucchi, 2017). Diese Phänomene konnten auch in unserem Patientengut nachgewiesen werden, da im Lock-Rein-Test die genetischen Veränderungen Einfluss auf die Prognose unserer Patienten hatten.

Untersuchungen zur chronischen Eosinophilenleukämie in Bezug auf Prognoseparameter sind noch weitgehend fehlend. Die Prognose dieser Gruppe scheint insgesamt eher schlechter zu sein, als die der ET und der PV, unser Patientengut war aber zu klein, um hier klare Aussagen zu finden. Ähnlich verhält es sich mit der chronischen Neutrophilenleukämie. Sicher ist, dass auch hier die

Überlebenswahrscheinlichkeit eingeschränkt ist im Vergleich zu den anderen proliferativen Neoplasien (Cui et al., 2017), aber auch hier ist die bei uns zur Verfügung stehende Patientenzahl zu gering, um saubere Analysen vorlegen zu können.

Die MDS-MPNU-Gruppe, welche sich keiner Gruppe eindeutig zuordnen lässt, hat in einer Arbeit von Bose et al., 2018, ebenfalls eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von nur 21 Monaten. Da diese Gruppe aber vermutlich pathophysiologisch und genetisch heterogen ist, müssten die Analysen sehr vorsichtig und unter Zuhilfenahme großer Patientenkollektive durchgeführt werden. Die Beeinflussung von Gefäßkomplikationen im arteriellen -und venösen System bei den Subtypen ET und PV, welche ja die häufigsten Entitäten in unserer Patientengruppe darstellen, liegt in erster Linie an einer konsequenten Antikoagulation, in dem Fall durch die Gabe von Aspirin, respektive durch zytoreduktive Maßnahmen wie Hydroxyharnstoff, um eine Hyperleukozytose und zu hohen Thrombozytenzahlen entgegenzuwirken. Tefferi und Elliott, 2007 und Abdulkarim, 2017 untersuchten, dass zum Zeitpunkt der Diagnose die Prävalenz von Thrombosen bei der ET bei 10-35%, bei der PV bei 34-39% liegt. Die Inzidenz von Thrombosen liegt bei der ET bei ca. 14% nach 10 Jahren (Passamonti, 2008), wobei interessanterweise das Vorhandensein einer JAK2-Mutation bei der ET mit einem höheren Risiko des Auftretens thromboembolischer Ereignisse assoziiert ist (Barbui et al., 2013).

Liegt eine Tripple-negative ET vor, ohne Nachweis von JAK2-Mutationen, Calretikulin oder MPL-Mutation, ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse offenbar geringer. Hierfür sprechen Daten von Bellucci und Michele, 2006, Kvasnicka, 2019 und Ianotta, 2019.

Das von uns untersuchte Patientengut ist für die diffizilere Darstellung von Komplikationen zu klein, hier bedarf es großer registergestützter Analysen mit mehreren hundert Patienten. Ob jemals eine ausreichende Analyse von Krankheitsverläufen der sehr seltenen Entitäten, vor allen Dingen CEL (chronische Eosinophilenleukämie) und CNL (chronische Neutrophilenleukämie) zustande kommt, bleibt abzuwarten. Ebenso unklar ist bislang, ob es gelingt die Gruppe der MPN-MDS-U in Subentitäten aufzuteilen, um bessere Charakteristika des Krankheitsverlaufs zu erarbeiten.

Die Ergebnisse unserer multivariaten Regressionsanalyse in Bezug auf den prognostischen Wert von krankheitsbiologischen und patientenbezogenen Parametern zeigten, dass neben erniedrigten Thrombozytenzahlen das männliche Geschlecht und ein Alter > 65 voneinander unabhängig die Prognose ungünstig beeinflussen, während andere krankheitsbiologische Parameter, wie genetische Aberrationen offenbar nicht so relevant sind. Dies könnte sich, wenn man eine derartige Analyse innerhalb der einzelnen WHO Gruppen machen würde, anders darstellen. Hierzu müssten aber sehr viel mehr Patienten zur Verfügung stehen, wäre aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen nur im Kontext großer Studiengruppen möglich.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdulkarim K, Samuelsson J, Johansson P, Andréasson B. Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry. *Eur J Haematol*. 2017 Jun;98(6):577-583. doi: 10.1111/ejh.12873. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28251679.
2. Al Dahouk S., Karges W. (2014) Hämatologie. In: Innere Medizin... in 5 Tagen. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41618-7_7
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
4. Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol*. 2016 Mar;23(2):150-60. doi: 10.1097/MOH.0000000000000216. PMID: 26717193.
5. Swerdlow, ST et al., Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer. 2. Auflage Lyon, 2017.
6. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA, Arora M. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Mar;16(3):358-67. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.10.025. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19879949; PMCID: PMC2908949.
7. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 26;122(13):2176-84. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23823316.
8. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, Vannucchi AM, Tefferi A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012 Dec 20;120(26):5128-33; quiz 5252. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23033268.

9. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 26;122(13):2176-84. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23823316.
10. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjan JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Griesshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-1069. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29515238; PMCID: PMC5986069.
11. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, Tefferi A. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6):588-90. doi: 10.1002/ajh.23694. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24535932.
12. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):453-459. doi: 10.1016/j.blre.2016.06.001. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27341755.
13. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A, Tefferi A. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018 Feb 9;8(2):15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y. PMID: 29426921; PMCID: PMC5807384.
14. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2013 Oct;27(10):1953-8. doi: 10.1038/leu.2013.74. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23467025.
15. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 14;5(8):e337. doi: 10.1038/bcj.2015.64. PMID: 26832847; PMCID: PMC4558589.
16. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V, Piaggio G, Marchetti M, Frassoni F. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34(+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001 Dec 1;98(12):3249-55. doi: 10.1182/blood.v98.12.3249. PMID: 11719361.

17. Bellucci S, Michiels JJ. The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leukocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Jun;32(4 Pt 2):381-98. doi: 10.1055/s-2006-942759. PMID: 16810614.
18. Bortz, J., & Lienert, G. (2008). *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
19. Bose P, Nazha A, Komrokji RS, Patel KP, Pierce SA, Al-Ali N, Sochacki A, Shaver A, Ma W, Su X, Daver NG, DiNardo CD, Garcia-Manero G, Loghavi S, Bueso-Ramos C, Kantarjian HM, Sekeres MA, Savona MR, Maciejewski JP, Verstovsek S. Mutational landscape of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm-unclassifiable. *Blood.* 2018 Nov 8;132(19):2100-2103. doi: 10.1182/blood-2018-05-848473. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242087; PMCID: PMC6236463.
20. Caldwell GG, Kelley DB, Heath CW Jr, Zack M. Polycythemia vera among participants of a nuclear weapons test. *JAMA.* 1984 Aug 3;252(5):662-4. PMID: 6737671.
21. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015 Nov 13;5(11):e366. doi: 10.1038/bcj.2015.95. PMID: 26565403; PMCID: PMC4670948.
22. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S107-21. doi: 10.1007/s00277-015-2325-z. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25814077.
23. Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma.* 2017 Dec;58(12):2786-2798. doi: 10.1080/10428194.2017.1312371. Epub 2017 May 15. PMID: 28503969.
24. Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma.* 2017 Dec;58(12):2786-2798. doi: 10.1080/10428194.2017.1312371. Epub 2017 May 15. PMID: 28503969.
25. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):179-81. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.035. PMID: 20639012; PMCID: PMC5781228.

26. Cui YJ, Jiang Q, Liu JQ, Li B, Xu ZF, Qin TJ, Zhang Y, Cai WY, Zhang HL, Fang LW, Pan LJ, Hu NB, Qu SQ, Xiao ZJ. [The clinical characteristics, gene mutations and prognosis of chronic neutrophilic leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017 Jan 14;38(1):28-32. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.006. PMID: 28219221; PMCID: PMC7348402.
27. De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Iurlo A, Randi ML, Pieri L, Rossi E, Guglielmelli P, Betti S, Elli E, Finazzi MC, Finazzi G, Zetterberg E, Vianelli N, Gaidano G, Nichele I, Cattaneo D, Palova M, Ellis MH, Cacciola E, Tieghi A, Hernandez-Boluda JC, Pungolino E, Specchia G, Rapezzi D, Forcina A, Musolino C, Carobbio A, Griesshammer M, Barbui T. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood Cancer J*. 2016 Nov 4;6(11):e493. doi: 10.1038/bcj.2016.103. PMID: 27813534; PMCID: PMC5148051.
28. Elbracht M, Meyer R, Kricheldorf K, Gezer D, Thomas E, Betz B, Kurth I, Teichmann LL, Brümmendorf TH, Germing U, Isfort S, Koschmieder S. Germline variants in DNA repair genes, including BRCA1/2, may cause familial myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2021 Sep 14;5(17):3373-3376. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004811. PMID: 34477817; PMCID: PMC8525218.
29. Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):578-587. doi: 10.1002/ajh.24983. PMID: 29512199.
30. Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):578-587. doi: 10.1002/ajh.24983. PMID: 29512199.
31. Fabris F, Randi ML. Essential thrombocythemia: past and present. *Intern Emerg Med*. 2009 Oct;4(5):381-8. doi: 10.1007/s11739-009-0284-x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19636672.
32. Fahrmeir, L., Heumann, C., Künstler, R., Pigeot, I., & Tutz, G. (2016). *Statistik - Der Weg zur Datenanalyse*. Heidelberg: Springer-Verlag.
33. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982 Jul;97(1):78-92. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-78. PMID: 7046556.

34. Ferreira Cristina S, Polo B, Lacerda JF. Somatic Mutations in Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Hematol*. 2018 Oct;55(4):215-222. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.005. Epub 2018 Apr 17. PMID: 30502850.
35. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5104-11. doi: 10.1182/blood-2006-12-038968. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17264301.
36. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, Gugliotta L, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Marilus R, Patrono C, Pogliani EM, Randi ML, Villegas A, Tognoni G, Barbui T; ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2664-70. doi: 10.1182/blood-2004-09-3426. Epub 2004 Dec 7. PMID: 15585653.
37. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, Mazzucconi MG, Testi AM, Pignoloni P, Orlando SM, Capodimonti S, Nanni M, Leone G, Larocca LM, Foà R. Thrombocytopenia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2219-27. doi: 10.1182/blood-2011-08-371328. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22262773.
38. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, Wilkins BS, Wheatley K, Nangalia J, Griffin J, McMullin MF, Forsyth C, Kiladjian JJ, Green AR, Harrison CN; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocytopenia-1 Study; United Kingdom National Cancer Research Institute Myeloproliferative Neoplasms Subgroup; French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms; the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients with Essential Thrombocytopenia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol*. 2018 Dec 1;36(34):3361-3369. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8414. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30153096; PMCID: PMC6269131.
39. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2879-91. doi: 10.1182/blood-2003-06-1824. Epub 2003 Nov 20. PMID: 15070659.
40. Haider MZ, Anwer F. Secondary Polycythemia. 2021 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32965904.

41. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, Tefferi A. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(4):390-4. doi: 10.1002/ajh.24293. PMID: 26799697.
42. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556. PMID: 22375970.
43. Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *Am J Hematol.* 2012 Jun;87(6):643-5. doi: 10.1002/ajh.23193. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22473587.
44. Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *Am J Hematol.* 2012 Jun;87(6):643-5. doi: 10.1002/ajh.23193. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22473587.
45. Helbig G. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: focus on mutations and JAK2 inhibitors. *Med Oncol.* 2018 Aug 3;35(9):119. doi: 10.1007/s12032-018-1187-3. PMID: 30074114; PMCID: PMC6096973.
46. Helbig G. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: focus on mutations and JAK2 inhibitors. *Med Oncol.* 2018 Aug 3;35(9):119. doi: 10.1007/s12032-018-1187-3. PMID: 30074114; PMCID: PMC6096973.
47. Hussein K, Büsche G, Schlue J, Lehmann U, Kreipe H. Myeloproliferative Neoplasien: Histopathologische und molekularpathologische Diagnostik [Myeloproliferative neoplasms: histopathological and molecular pathological diagnosis]. *Pathologe.* 2012 Nov;33(6):508-17. German. doi: 10.1007/s00292-012-1651-3. PMID: 23085694.
48. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, De Renzis B, Dosquet C, Rey J, Roy L, Dupriez B, Knoops L, Legros L, Malou M, Hutin P, Ranta D, Schoenwald M, Andreoli A, Abgrall JF, Kiladjian JJ. Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol.* 2013 Sep;162(6):783-91. doi: 10.1111/bjh.12459. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23848933.
49. Ianotto JC, Curto-Garcia N, Laueranova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review.

- Haematologica. 2019 Aug;104(8):1580-1588. doi: 10.3324/haematol.2018.200832. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30679326; PMCID: PMC6669170.
50. Ikejiri M. [JAK2, CALR]. Rinsho Byori. 2017 Jan;65(1):59-66. Japanese. PMID: 30695513.
 51. Iurlo A, Gianelli U, Cattaneo D, Thiele J, Orazi A. Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version. Am J Hematol. 2017 Apr;92(4):E48-E51. doi: 10.1002/ajh.24657. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28109016.
 52. Jha SK, Karna B, Goodman MB. Erythromelalgia. 2020 Nov 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491719.
 53. Kirito K. [Classification and diagnosis of essential thrombocythemia]. Rinsho Byori. 2012 Jun;60(6):553-9. Japanese. PMID: 22880233.
 54. Koudstaal PJ, Koudstaal A. Neurologic and visual symptoms in essential thrombocythemia: efficacy of low-dose aspirin. Semin Thromb Hemost. 1997;23(4):365-70. doi: 10.1055/s-2007-996110. PMID: 9263353.
 55. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes J, Kantarjian HM, Verstovsek S. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol. 2018 Mar 15;11(1):42. doi: 10.1186/s13045-018-0585-5. PMID: 29544547; PMCID: PMC5856218.
 56. Kvasnicka HM. The differential diagnosis of classical myeloproliferative neoplasms (MPN): the updated WHO criteria. Rinsho Ketsueki. 2019;60(9):1166-1175. doi: 10.11406/rinketsu.60.1166. PMID: 31597840.
 57. Larsen TS, Pallisgaard N, Christensen JH, Gram-Hansen P, Kerndrup GB, Møller MB, Hasselbalch HC. Nye molekylære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme. II. Janus tyrosinkinase 2-mutationen [New molecular markers within the chronic myeloproliferative disorders. II: the JAK2 mutation]. Ugeskr Laeger. 2006 Sep 25;168(39):3299-303. Danish. PMID: 17032592.
 58. Lauten M, Erlacher M, Knöfler R. Hämatologie. Pädiatrie. 2019:541–70. German. doi: 10.1007/978-3-662-57295-5_23. PMCID: PMC7498388.
 59. Lehmann, E. (1951). Consistency and unbiasedness of certain nonparametric tests. Annals of Mathematical Statistics;22, S. 165-179.
 60. Lengfelder E. Diagnose und Therapie der Polycythaemia vera in der Ära von JAK2 [Diagnosis and therapy of polycythemia vera in the era of JAK2]. Dtsch Med Wochenschr. 2013 Feb;138(7):331-6. German. doi: 10.1055/s-0032-1332856. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23393003.

61. Li Y, Zhu S, Liu W, Ming J, Wang X, Hu X. Ruxolitinib-based combinations in the treatment of myelofibrosis: worth looking forward to. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1161-1176. doi: 10.1007/s00277-020-04028-z. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333155; PMCID: PMC7237512.
62. Mann, H., & Whitney, D. (1947). On a Test Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger Than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*; 18, S. 50-60.
63. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, Demory JL, Ilariucci F, Volpe A, Bordessoule D, Grossi A, Le Bousse-Kerdiles MC, Caenazzo A, Pecci A, Falcone A, Broccia G, Bendotti C, Bauduer F, Buccisano F, Dupriez B. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):424-31. doi: 10.1200/JCO.2004.08.160. PMID: 14752066.
64. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010 Dec;89(12):1233-7. doi: 10.1007/s00277-010-1019-9. Epub 2010 Jun W
65. Marton I, Simon Z, Borbényi Z. Újdonságok, aktualitások a polycythaemia vera diagnosztikájában és kezelésében [Diagnosis and treatment of polycythaemia vera: state of the art]. *Orv Hetil*. 2016 Oct;157(44):1743-1751. Hungarian. doi: 10.1556/650.2016.30583. PMID: 27796129.
66. Masarova L, Verstovsek S. The evolving understanding of prognosis in post-essential thrombocythemia myelofibrosis and post-polycythemia vera myelofibrosis vs primary myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019 May;17(5):299-307. PMID: 31188809.
67. Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood*. 2013 Jun 13;121(24):4832-7. doi: 10.1182/blood-2013-02-482232. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23570800.
68. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):342-7. doi: 10.1007/s11899-016-0334-1. PMID: 27423232.
69. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2534-41. doi: 10.1182/blood-2002-09-2928. Epub 2002 Nov 27. PMID: 12517815.

70. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HA, van Vliet HH. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006 Dec;17(8):528-44. doi: 10.1080/09537100600758677. PMID: 17127481.
71. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HH. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets*. 2004 Mar;15(2):67-84. doi: 10.1080/09537100310001646969. PMID: 15154599.
72. Michiels JJ, De Raeve H, Hebeda K, Lam KH, Berneman Z, Schroyens W, Schwarz J. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leuk Res*. 2007 Aug;31(8):1031-8. doi: 10.1016/j.leukres.2007.01.021. Epub 2007 Mar 23. PMID: 17367853.
73. Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol*. 2019 Mar;12(3):159-171. doi: 10.1080/17474086.2019.1585239. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30793984.
74. Morsia E, Reichard K, Pardanani A, Tefferi A, Gangat N. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):E172-E174. doi: 10.1002/ajh.25811. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32243620.
75. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014 Apr;92(4):289-97. doi: 10.1111/ejh.12256. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24372927.
76. Mózes R, Gángó A, Boha Z, Csomor J, Bödör C. A driver és szubklonális mutációk szerepe a primer mielofibrózis patogenezisében [The role of driver and subclonal mutations in pathogenesis of primary myelofibrosis]. *Magy Onkol*. 2017 Mar 8;61(1):36-45. Hungarian. Epub 2016 Apr 13. PMID: 28273187.
- neoplasms (MPN): the updated WHO criteria. *Rinsho Ketsueki*.
77. Passamonti F, Mora B, Barraco D, Maffioli M. Post-ET and Post-PV Myelofibrosis: Updates on a Distinct Prognosis from Primary Myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Jun;13(3):173-182. doi: 10.1007/s11899-018-0453-y. PMID: 29713873.

78. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, Boggi S, Astori C, Bernasconi P, Varettoni M, Brusamolino E, Pascutto C, Lazzarino M. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008 Nov;93(11):1645-51. doi: 10.3324/haematol.13346. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18790799.
79. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Ruggeri M, Randi ML, Gangat N, Vannucchi AM, Gianatti A, Gisslinger B, Müllauer L, Rodeghiero F, d'Amore ES, Bertozzi I, Hanson CA, Boveri E, Marino F, Maffioli M, Caramazza D, Antonioli E, Carrai V, Buxhofer-Ausch V, Pascutto C, Cazzola M, Barbui T, Tefferi A. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1197-201. doi: 10.1182/blood-2012-01-403279. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22740446.
80. Rain JD. Maladie de Vaquez [Polycythemia vera]. *Rev Prat*. 2005 Oct 15;55(15):1659-68. French. PMID: 16334202.
81. Rajnai H, Bödör C, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi A, Csomor J, Matolcsy A. Uj lehetőség a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnosztikájában--a JAK2 mutáció kimutatása [Novel method in diagnosis of chronic myeloproliferative disorders--detection of JAK2 mutation]. *Orv Hetil*. 2006 Nov 12;147(45):2175-9. Hungarian. PMID: 17402211.
82. Robinson AJ, Godfrey AL. Low-Risk Essential Thrombocythemia: A Comprehensive Review. *Hemasphere*. 2021 Jan 27;5(2):e521. doi: 10.1097/HS9.0000000000000521. PMID: 33880431; PMCID: PMC8051994.
83. Rumi E, Cazzola M. Advances in understanding the pathogenesis of familial myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(5):689-698. doi: 10.1111/bjh.14713. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444727.
84. Rumi E, Sant'Antonio E, Boveri E, Pietra D, Cavalloni C, Roncoroni E, Astori C, Arcaini L; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Diagnosis and management of prefibrotic myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(7):537-545. doi: 10.1080/17474086.2018.1484280. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29862872.
85. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Nov;40(4):474-9. doi: 10.1007/s11239-015-1218-2. PMID: 25894476.

86. Schneider F, Braess J, Feuring-Buske M, Hiddemann W, Spiekermann K. Zu viele Erythrozyten. Wie Sie eine Polyglobulie von der Polyzythämie abgrenzen [Elevated Hemoglobin--polyglobulia or polycythemia?]. *MMW Fortschr Med.* 2007 Apr 12;149(15):40-1, 43. German. doi: 10.1007/BF03364998. PMID: 17668775.
87. Seaman V, Jumaan A, Yanni E, Lewis B, Neyer J, Roda P, Xu M, Hoffman R. Use of molecular testing to identify a cluster of patients with polycythemia vera in eastern Pennsylvania. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):534-40. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0922. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19190168.
88. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019 Oct;94(10):1149-1167. doi: 10.1002/ajh.25617. PMID: 31423623.
89. Skoda RC, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol.* 2015 Aug;43(8):599-608. doi: 10.1016/j.exphem.2015.06.007. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26209551.
90. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012 Dec 13;120(25):4921-8. doi: 10.1182/blood-2011-09-376517. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23043069.
91. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood.* 2019 Jul 25;134(4):341-352. doi: 10.1182/blood.2018834044. Epub 2019 May 31. PMID: 31151982.
92. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2168-2181. doi: 10.1056/NEJMra1406186. PMID: 28564565.
93. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Mar 7;19(2):12. doi: 10.1007/s11864-018-0529-x. PMID: 29516275.
94. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, Pytlik R, Lin W, Schlögl E, Gisslinger H. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer.* 2004 Nov 15;101(10):2239-46. doi: 10.1002/cncr.20646. PMID: 15476273.
95. Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Germing U. Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Leuk Res.* 2003 May;27(5):397-404. doi: 10.1016/s0145-2126(02)00220-5. PMID: 12620291.

96. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2020 Feb;95(2):212-224. doi: 10.1002/ajh.25688. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31769070.
97. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607. PMID: 27991718.
98. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607. PMID: 27991718.
99. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):133-143. doi: 10.1002/ajh.25303. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30281843.
100. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008. Epub 2020 Oct 23. PMID: 32974939.
101. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Jun;33(4):313-20. doi: 10.1055/s-2007-976165. PMID: 17525888
102. Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi AM. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 Jul 31;8(8):72. doi: 10.1038/s41408-018-0109-0. PMID: 30065290; PMCID: PMC6068139.
103. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jul;80(7):923-36. doi: 10.4065/80.7.923. PMID: 16007898; PMCID: PMC7127472.
104. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):97-105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89. PMID: 26182311.
105. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23739289; PMCID: PMC3768558.
106. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH,

- Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Müllauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. doi: 10.1038/leu.2013.163. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23739289; PMCID: PMC3768558.
107. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005 Oct;42(4):206-20. doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.08.003. PMID: 16210034.
108. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005 Oct;42(4):206-20. doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.08.003. PMID: 16210034.
109. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1092-7. doi: 10.1182/blood-2007-04-083501. Epub 2007 May 8. PMID: 17488875.
110. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer*. 2009 Sep 1;115(17):3842-7. doi: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.
111. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 Jan 10;8(1):3. doi: 10.1038/s41408-017-0042-7. PMID: 29321547; PMCID: PMC5802495.
112. Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic Risk Assessment in Myeloproliferative Neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 2017 Aug;92(8):1283-1290. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.06.002. PMID: 28778261.
113. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8520-30. doi: 10.1200/JCO.2004.00.9316. PMID: 16293880.
114. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Dec;93(12):1551-1560. doi: 10.1002/ajh.25230. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30039550.
115. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. Clinical and morphological criteria for the diagnosis of prefibrotic idiopathic (primary) myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2001 Mar;80(3):160-5. doi: 10.1007/s002770000278. PMID: 11320901.

116. Thiele J, Kvasnicka HM. Myelofibrosis in chronic myeloproliferative disorders-- dynamics and clinical impact. *Histol Histopathol.* 2006 Dec;21(12):1367-78. doi: 10.14670/HH-21.1367. PMID: 16977587.
117. Thiele J, Kvasnicka HM. Myelofibrosis in chronic myeloproliferative disorders-- dynamics and clinical impact. *Histol Histopathol.* 2006 Dec;21(12):1367-78. doi: 10.14670/HH-21.1367. PMID: 16977587.
118. Timson J. Hydroxyurea. *Mutat Res.* 1975;32(2):115-32. doi: 10.1016/0165-1110(75)90002-0. PMID: 765790.
119. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rorke M, Mesa R, De Vocht F, Horan S, Fritschi L, Clarke M, Anderson LA. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014 Jun;89(6):581-7. doi: 10.1002/ajh.23690. Erratum in: *Am J Hematol.* 2015 Sep;90(9):850. PMID: 24971434.
120. Tremblay D, Kosiorek HE, Dueck AC, Hoffman R. Evaluation of Therapeutic Strategies to Reduce the Number of Thrombotic Events in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Front Oncol.* 2021;10:636675. Published 2021 Feb 16. doi:10.3389/fonc.2020.636675
121. Vannucchi AM. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica.* 2017 Jan;102(1):18-29. doi: 10.3324/haematol.2015.129155. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27884974; PMCID: PMC5210229.
122. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Finke C, Score J, Gangat N, Mannarelli C, Ketterling RP, Rotunno G, Knudson RA, Susini MC, Laborde RR, Spolverini A, Pancrazzi A, Pieri L, Manfredini R, Tagliafico E, Zini R, Jones A, Zoi K, Reiter A, Duncombe A, Pietra D, Rumi E, Cervantes F, Barosi G, Cazzola M, Cross NC, Tefferi A. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia.* 2013 Sep;27(9):1861-9. doi: 10.1038/leu.2013.119. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23619563.
123. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19357394.
124. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.

- N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807. doi: 10.1056/NEJMoa1110557. PMID: 22375971; PMCID: PMC4822164.
125. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D, Weinzierl E, Hatem J, Jaso J, Kanagal-Shamanna R, Stingo FC, Patel KP, Mehrotra M, Bueso-Ramos C, Young KH, Dinardo CD, Verstovsek S, Tiu RV, Bagg A, Hsi ED, Arber DA, Foucar K, Luthra R, Orazi A. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014 Apr 24;123(17):2645-51. doi: 10.1182/blood-2014-02-553800. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24627528; PMCID: PMC4067498.
 126. Wille K, Sadjadian P, Griesshammer M. Differenzialdiagnose der Erythrozytose – Ursachen und klinische Bedeutung [Differential Diagnosis of Erythrocytosis - Background and Clinical Relevance]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Jan;144(2):128-135. German. doi: 10.1055/a-0739-8340. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674061.
 127. World Health Organization: Classification of Tumours: Pathology & Genetics. IARC Press, Lyon, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES et al., Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. 2001
 128. Zhou H, Xu R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell*. 2015 Jun;6(6):403-12. doi: 10.1007/s13238-015-0143-7. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25749979; PMCID: PMC4444810.
 129. Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, S. e42-e44.
 130. Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, S. 39-41.