

Diplomarbeit

**Outcome von PatientInnen mit BCR-ABL negativer
myeloproliferativer Neoplasie**

eingereicht von

Lisa Maria Schmitt

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Hämatologie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Albert Wölfler

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Christine Beham-Schmid

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29. Juni 2022

Lisa Maria Schmitt eh

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung – Myeloproliferative Neoplasien.....	1
1.1	Epidemiologie	3
1.2	Pathogenese.....	3
1.3	Polycythaemia Vera	7
1.3.1	Klinisches Erscheinungsbild	7
1.3.2	Diagnostik.....	8
1.3.3	Risikostratifizierung.....	9
1.3.4	Therapie	9
1.3.5	Post-PV Myelofibrose und Leukämische Transformation.....	11
1.4	Essentielle Thrombozythämie	13
1.4.1	Klinisches Erscheinungsbild	13
1.4.2	Diagnostik.....	14
1.4.3	Risikostratifizierung.....	15
1.4.4	Therapie	16
1.4.5	Post-ET Myelofibrose und Leukämische Transformation.....	17
1.5	Primäre Myelofibrose	19
1.5.1	Klinisches Erscheinungsbild	19
1.5.2	Diagnostik.....	20
1.5.3	Risikostratifizierung.....	22
1.5.4	Therapie	24
1.6	Überleben	26
1.7	Nierenfunktion von PatientInnen mit Myeloproliferativen Neoplasien	27
2	PatientInnen und Methoden	28
2.1	PatientInnen.....	28
2.2	Datenerhebung	28
2.3	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Demographische und krankheitsspezifische Daten im PatientInnenkollektiv	
	30	
3.1.1	PV	30
3.1.2	ET.....	31
3.1.3	PMF.....	31

3.2	Überleben	33
3.2.1	Gesamtkollektiv	33
3.2.2	Diagnose	33
3.2.3	Prä-PMF vs. Overt-PMF	34
3.2.4	Mutationsstatus: JAK2 V617F vs. CALR/MPL.....	35
3.2.5	Geschlecht	36
3.2.6	Alter bei Diagnose	37
3.2.7	Multivariate Analyse der Gesamtkohorte	38
3.3	Nierenfunktion.....	40
3.3.1	Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose	40
3.3.2	Nierenfunktion im Krankheitsverlauf	48
4	Diskussion	55
5	Literaturverzeichnis.....	60

Abkürzungen

CKD	englisch: Chronic Kidney Disease
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
PV	Polycythaemia Vera
ET	Essentielle Thrombozythämie
PMF	Primäre Myelofibrose
OS	englisch: Overall Survival
WHO	englisch: World Health Organisation
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CNL	Chronische Neutrophilenleukämie
MPN-U	Myeloproliferative Neoplasien, unklassifizierbar
NOS	englisch: not otherwise specified
HSC	englisch: Haematopoietic Stem Cell
GCSF	englisch: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
JAK	Janus-Kinase
MPL	englisch: Myeloproliferative Leukemia Virus
TPOR	Thrombopoietin-Rezeptor
CALR	Calreticulin
ER	Endoplasmatisches Retikulum
EPO	Erythropoietin
ELN	englisch: European Leukemia Net
ASS	Acetylsalicylsäure
VWS	Von-Willebrand-Syndrom
MF	Myelofibrose
IWG-MRT	englisch: International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment
IPSET	International Prognostic Score for ET
NCCN	englisch: National Comprehensive Cancer Network
AML	Akute Myeloische Leukämie
Prä-PMF	präfibrotische PMF
Overt PMF	fibrotische PMF
LDH	Laktatdehydrogenase
IPSS	englisch: International Prognostic Scoring System

DIPSS	englisch: Dynamic International Prognostic Scoring System
MIPSS	englisch: Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System
Allo-SCT	Allogene Stammzelltransplantation (engl.: Allogeneic Stem Cell Transplant)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
HR	englisch: Hazard Ratio
CI	englisch: Confidence Interval
CKD-EPI	englisch: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
MDRD	englisch: Modification of Diet in Renal Disease

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum GesamtpatientInnenkollektiv	33
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Diagnosen ET, PMF und PV. Das Überleben der PatientInnen mit der Diagnose PMF war signifikant niedriger als das der PatientInnen mit PV/ET ($p < 0,001$).	34
Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Diagnosen ET, overt PMF und prä-PMF. Der Unterschied zwischen der overten PMF und der prä-PMF erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,052$).	35
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Driver-Mutationen JAK2 V617F bzw. CALR innerhalb der PatientInnengruppe mit der Diagnose PMF ($p=0,031$)	36
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum männlichen (m) und weiblichen (f) Geschlecht ($p=0,003$).	37
Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Altersgruppen < 70 und > 70 Jahren ($p<0,001$).	38
Abbildung 3-7: CKD-Stadien bei Verwendung der CKD-EPI- bzw. der MDRD-Formel	42
Abbildung 3-8: CKD-Stadien bei Patienten mit Polycythaemia Vera, Essentieller Thrombozythämie und Primärer Myelofibrose zum Zeitpunkt der Diagnose	44
Abbildung 3-9: CKD-Stadien bei Männern (m) bzw. Frauen (f)	45
Abbildung 3-10: CKD-Stadien in den Altersgruppen unter 70 Jahren bzw. über 70 Jahren. In der Altersgruppe über 70 Jahren sind die Formeln CKD-EPI bzw. Berlin 1 dargestellt.	46
Abbildung 3-11: Kaplan-Meier-Kurve. Gesamtüberleben der PatientInnen mit oder ohne CKD ($p = 0,001$).	47
Abbildung 3-12: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 2 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,624$ für PV vs. ET; $p=0,308$ für PV vs. PMF; $p=0,668$ für ET vs. PMF).	49
Abbildung 3-13: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 5 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,079$ für PV vs. ET; $p=0,871$ für PV vs. PMF; $p=0,160$ für ET vs. PMF).	49

Abbildung 3-14: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 10 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (p=0,196 für PV vs. ET; p=0,801 für PV vs. PMF; p=0,172 für ET vs. PMF).	50
Abbildung 3-15: Veränderung der eGFR nach 2 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen - Therapie vs. keine Therapie (p=0,098).	52
Abbildung 3-16: Veränderung der eGFR nach 5 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen - Therapie vs. keine Therapie (p=0,198).	52
Abbildung 3-17: Veränderung der eGFR nach 10 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen mit medikamentöser Therapie.	53
Abbildung 3-18: Veränderung der eGFR nach 2 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen – Anagrelid vs. Hydroxyurea allein vs. keine Therapie. Der Unterschied zwischen Anagrelid und Hydroxyurea allein war nicht statistisch signifikant (p=0,097).	53
Abbildung 3-19: Veränderung der eGFR nach 5 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen – Anagrelid vs. andere Therapie vs. keine Therapie. Der Unterschied zwischen Anagrelid und anderer Therapie war nicht statistisch signifikant (p=0,695).	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Häufigkeit des Auftretens charakteristischer Driver-Mutationen bei PatientInnen mit MPN (modifiziert nach (7, 9)).....	2
Tabelle 1-2: Diagnosekriterien der PV nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))	8
Tabelle 1-3: Risikostratifizierung der PV nach den Leitlinien des ELN (modifiziert nach (23))	9
Tabelle 1-4: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-PV MF (modifiziert nach (27))	12
Tabelle 1-5: Diagnosekriterien der ET nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))	14
Tabelle 1-6: Risikofaktoren für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse nach dem IPSET-Score, wie er für die Leitlinien des ELN herangezogen wird. Ein Score von 0 – 1 wird als low risk, ein Score von 2 als intermediate risk und ein Score von ≥ 3 als high risk eingestuft (modifiziert nach (23))......	15
Tabelle 1-7: Risikofaktoren für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse nach revidiertem IPSET-Score von 2015 (modifiziert nach (31))......	16
Tabelle 1-8: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-ET MF (modifiziert nach (27))	18
Tabelle 1-9: Diagnosekriterien der prä-PMF nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))......	20
Tabelle 1-10: Diagnosekriterien der overt-PMF nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))......	21
Tabelle 1-11: Einteilung in Risikogruppen und medianes Überleben nach dem IPSS Score (modifiziert nach (43))	22
Tabelle 1-12: Einteilung in Risikogruppen nach dem DIPSS Score (modifiziert nach (44))	23
Tabelle 1-13: Risikofaktoren und ihre Gewichtung nach dem DIPSS-plus Score (modifiziert nach (45))	23
Tabelle 1-14: Einteilung in Risikogruppe und mediane Überlebenszeit nach dem DIPSS-plus Score (modifiziert nach (45)).....	24
Tabelle 3-1: Demographische und krankheitsspezifische Daten im PatientInnenkollektiv (Angaben in % in Klammern)	32

Tabelle 3-2: Multivariate Analyse der Gesamtkohorte nach den Parametern Diagnose, Alter bei Diagnose und Geschlecht.	39
Tabelle 3-3: Demographische Parameter und mittlere eGFR in der Subgruppe des Gesamtkollektivs, bei der die eGFR zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben wurde	41
Tabelle 3-4: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien bei Verwendung der CKD-EPI- bzw. der MDRD-Formel	42
Tabelle 3-5: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien (nach EPI) auf die einzelnen Krankheitsentitäten aufgeschlüsselt	43
Tabelle 3-6: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien bei Männern bzw. Frauen ...	44
Tabelle 3-7: CKD-Stadien bzw. mittlere eGFR in den Altersgruppen unter 70 Jahren bzw. über 70 Jahren. In der Altersgruppe über 70 Jahren werden die Formeln CKD-EPI bzw. Berlin 1 dargestellt.	46
Tabelle 3-8: Multivariate Analyse der GFR-Subkohorte nach den Parametern Diagnose, Alter bei Diagnose, Geschlecht und Vorliegen einer CKD.	47
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der eGFR-Änderung der einzelnen Diagnosegruppen ET, PV und PMF nach jeweils 2, 5 und 10 Jahren.....	50

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist ein genereller Risikofaktor für thrombotische Ereignisse sowie für eine höhere Gesamt mortalität. Dennoch ist über die Inzidenz und die Auswirkungen der CKD bei PatientInnen mit BCR-ABL-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN), die die Polycythaemia vera (PV), die essentielle Thrombozythämie (ET) und die primäre Myelofibrose (PMF) umfassen, wenig bekannt. Ziel dieser Studie war es, eine Kohorte von MPN-PatientInnen hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens, sowie ihrer Nierenfunktion bei Diagnose und im Krankheitsverlauf zu charakterisieren und Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität zu identifizieren.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurde das Gesamtüberleben von PatientInnen bestimmt, bei denen zwischen 1988 und 2019 an der Medizinischen Universität Graz eine MPN diagnostiziert wurde (n=620). Weiterhin wurde die Nierenfunktion zum Zeitpunkt ihrer Diagnose (n=214) sowie während des Krankheitsverlaufes (n=127) für bis zu 10 Jahre ermittelt.

Ergebnisse: Eine Niereninsuffizienz, definiert durch ein CKD-Stadium ≥ 3 wurde bei 21,9% der MPN-PatientInnen gefunden, mit der niedrigsten Inzidenz bei ET-PatientInnen (6,9 % vs. 27,9 % (PV) vs. 27,3 % (PMF)). Die Reduktion der errechneten glomerulären Filtrationsrate über den Krankheitsverlauf hinweg unterschied sich nicht signifikant zwischen den Krankheitsentitäten. Ein CKD-Stadium von ≥ 3 zum Zeitpunkt der Diagnose resultierte in einem verringerten Gesamtüberleben (65,3 vs. 86,5 % und 45,6 vs. 74,6 % nach 5 bzw. 10 Jahren, $p < 0,001$). In einer multivariaten Analyse war ein geringeres Gesamtüberleben mit der Diagnose PMF, dem männlichen Geschlecht und einem höheren Alter assoziiert, sowie bei PMF-PatientInnen mit einer JAK2 V617F-Mutation.

Schlussfolgerungen: Eine signifikante CKD kann in etwa einem Fünftel der MPN-PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt gefunden werden und könnte zu einem nachteiligen Krankheitsverlauf beitragen. Jedoch sind prospektive Studien notwendig um die exakte Rolle einer CKD auf den klinischen Verlauf von MPN-PatientInnen zu bestimmen.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a general risk factor for thrombosis and overall mortality. However, little is known about the incidence and impact of CKD in patients with BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) encompassing polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The aim of this study was to characterize the overall survival as well as the renal function at diagnosis and during the disease course in a cohort of MPN patients and to identify risk factors for increased mortality.

Methods: In this retrospective study we determined overall survival (OS) in patients diagnosed with MPN at the Medical University of Graz between 1988 and 2019 (n=620) and analyzed their renal parameters at time of diagnosis (n=214) as well as during their disease course up to ten years (n=127).

Results: Renal insufficiency as defined by a CKD stage ≥ 3 was found in 21.9 % of MPN patients with the lowest incidence in ET patients (6.9 % vs. 27.9 % (PV) vs. 27.3 % (PMF)). Reduction of the estimated glomerular filtration rate during disease course did not differ significantly between disease entities. CKD stage ≥ 3 at diagnosis resulted in reduced OS (65.3 vs 86.5 % and 45.6 vs. 74.6 % at 5 and 10 years, respectively, $p < 0.001$). In multivariate analysis, lower OS was associated with PMF diagnosis, male gender and higher age, as well as a JAK2 V617F mutational status in PMF patients.

Conclusions: Significant CKD can be found in around one fifth of MPN patients at diagnosis and may contribute to an adverse disease outcome. However, prospective studies are needed to determine the exact impact of CKD on the clinical course of MPN patients.

1 Einleitung – Myeloproliferative Neoplasien

Der Begriff der „myeloproliferativen Syndrome“ wurde 1951 von William Dameshek geprägt. Er ordnete dieser Krankheitsgruppe fünf Entitäten zu, die sowohl klinisch als auch histopathologisch viele Gemeinsamkeiten aufwiesen, bis dato jedoch mehrheitlich als voneinander abgegrenzte Zustandsbilder betrachtet wurden (1).

Heute ist von der Gruppe der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) die Rede, ein Begriff, der durch die WHO-Klassifikation von 2008 eingeführt und in der aktuell gültigen Revision von 2016 beibehalten wurde. Obwohl die Begrifflichkeiten sich ein wenig von der ersten Einordnung durch Dameshek unterscheiden, sind die wesentlichen gemeinsamen Merkmale gleichgeblieben. Die Erkrankungen, die in dieser Gruppe durch die WHO zusammengefasst werden, sind folgende (2, 3):

- Chronische Myeloische Leukämie (CML)
- Chronische Neutrophilenleukämie (CNL)
- Polycythaemia Vera (PV)
- Primäre Myelofibrose (PMF)
- Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Chronische Eosinophilenleukämie, not otherwise specified (NOS)
- Myeloproliferative Neoplasien, unklassifizierbar (MPN-U)

Die Chronische Myeloische Leukämie nimmt unter den Myeloproliferativen Neoplasien eine Sonderrolle ein, da sie durch das Vorhandensein einer charakteristischen genetischen Aberration, dem Philadelphia-Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion, definiert ist (4, 5). Durch diesen Umstand muss sie in Abgrenzung zu den anderen MPN gesehen werden und soll nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Im Folgenden sollen nur die drei klassischen, sogenannten Philadelphia-Chromosom-negativen, MPN betrachtet werden: Polycythaemia Vera, Essentielle Thrombozythämie und Primäre Myelofibrose.

Diese drei Entitäten sind genotypisch und phänotypisch nicht immer leicht voneinander abzugrenzen und können in manchen Fällen sogar ineinander übergehen (6).

Auch für die Philadelphia-Chromosom-negativen MPN wurden charakteristische Driver-Mutationen identifiziert, welche aber im Gegensatz zur CML keine krankheitsdefinierende Rolle einnehmen, sondern über die verschiedenen Entitäten hinweg nachweisbar sein können. Sie kommen jedoch mit unterschiedlichen Häufigkeiten bei den einzelnen Erkrankungen vor (7-9). Diese sind in Tabelle 1-1 dargestellt. Insgesamt lässt sich bei mehr als 90% der PatientInnen mit einer MPN eine dieser Mutationen nachweisen (6).

Driver-Mutation		PV	ET	PMF
JAK2	JAK2V617F	95 – 97%	50 – 60%	50 – 60%
	JAK2 exon 12	1 – 3%	-	-
MPL		-	2 – 5%	3 – 8%
CALR		-	20 – 25%	25 – 30%

Tabelle 1-1: Häufigkeit des Auftretens charakteristischer Driver-Mutationen bei PatientInnen mit MPN (modifiziert nach (7, 9))

Alle MPN sind Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen. Durch die oben genannten aktivierenden Mutationen kommt es zu einer Steigerung der Produktion von myeloischen Zellen im Knochenmark. Diese Zellen sind nicht, wie bei anderen myeloischen Neoplasien, unreif und funktionsuntüchtig, sondern simulieren vielmehr eine benigne Myeloproliferation mit einem Übermaß an reifen, funktionsfähigen, klonalen Blutzellen. Sie zeichnen sich deshalb häufig durch einen wesentlich milderen Krankheitsverlauf aus, der allein durch symptomatische Therapien günstig beeinflusst werden kann. Die mutierten hämatopoetischen Stammzellen der MPN haben jedoch immer das Potential zur Expansion und Transformation. So können aus allen MPN im Verlauf eine Myelofibrose oder eine akute Leukämie hervorgehen, wenn auch mit unterschiedlicher Frequenz bei den verschiedenen Entitäten (6).

1.1 Epidemiologie

Die Aussagen von Studien und Registern zur Inzidenz der verschiedenen MPN in der Europäischen Union weichen zum Teil stark voneinander ab. Die häufigste Entität ist die PV mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0,4 bis 2,6 pro 100 000 Einwohner. Männer (0,5 – 3,0/ 100 000/ Jahr) sind etwas häufiger betroffen als Frauen (0,3 – 2,8/ 100 000/ Jahr). Das mediane Alter bei Diagnose wird mit 65 – 74 Jahren angegeben. Für die ET als zweithäufigste Entität werden jährliche Inzidenzraten zwischen 0,38 und 1,7 pro 100 000 angegeben. Im Gegensatz zu den anderen MPN sind hier Frauen (0,64 – 2,0/ 100 000/ Jahr) häufiger betroffen als Männer (0,4 – 2,0/ 100 000/ Jahr). Das durchschnittliche Alter bei Diagnose wird mit 64,3 bis 73 Jahren angegeben und ist bei der ET am niedrigsten. Die niedrigste jährliche Inzidenz wird für die PMF mit ca. 0,3 pro 100 000 angegeben. Männer (0,32 – 0,9/ 100 000/ Jahr) sind häufiger betroffen als Frauen (0,2 – 0,7/ 100 000/ Jahr). Das mediane Alter bei Diagnose ist bei der PMF am höchsten (69 – 76 Jahre) (10).

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der MPN ist noch immer in weiten Teilen ungeklärt. Mit der Identifikation der verschiedenen Driver-Mutationen wurden jedoch in den vergangenen Jahren wichtige Schritte in ihrer Aufklärung getan, die eine entscheidende Rolle für die Risikostratifizierung und Therapie spielen (11). Bei allen MPN kommt es zur somatischen Mutation einer hämatopoetischen Stammzelle (HSC) mit klonaler Expansion und anschließender Hyperplasie einer oder mehrerer myeloischer Zellreihen (7). Wieso dieselben Mutationen letztendlich zu verschiedenen Erkrankungen mit unterschiedlichen phänotypischen Präsentationen und Prognosen führen können, wird nach wie vor nicht zur Gänze verstanden. Alle identifizierten Mutationen führen jedoch auf die ein oder andere Weise zu einer dauerhaften und autonomen Aktivierung der physiologischen Signalwege der Hämatopoese (6).

JAK2

JAK2 ist eine Tyrosinkinase, der eine bedeutende Rolle bei der Signaltransduktion von bestimmten Zytokin-Rezeptoren zukommt. Im Speziellen ist sie mit Rezeptoren vergesellschaftet, die essenziell für die Regulation der normalen Hämatopoese sind: dem Erythropoietin-, Thrombopoietin- und GCSF-Rezeptor (GCSF = Granulocyte Colony Stimulating Factor). Die im Folgenden näher erläuterten Driver-Mutationen der MPN führen direkt oder indirekt zu einer Fehlregulation von JAK2 und begründen damit die phänotypischen Merkmale einer pathologischen Myeloproliferation (9).

JAK2 V617F

Die Assoziation einer JAK2 V617F Mutation mit Myeloproliferativen Neoplasien wurde erstmals im Jahr 2005 beschrieben. Es handelt sich dabei um eine Gain-Of-Function-Punktmutation, bei der es zu einem Austausch von Guanin durch Thymin im Nukleotid 1849 im Exon 14 des JAK2-Gens kommt. Daraus resultiert ein Austausch der Aminosäure Valin (V) durch Phenylalanin (F) im Codon 617 der JH2 Pseudokinase-Domäne (V617F). Die funktionelle Folge dieser Mutation ist eine direkte, ligandenunabhängige Aktivitätssteigerung von JAK2 (12-15).

Im Krankheitsverlauf kommt es häufig zu einem Übergang von einer JAK2 V617F-Heterozygotie zu einer Homozygotie als Folge von mitotischer Rekombination (7).

JAK2 Exon 12

Bei einem Großteil der PatientInnen mit PV, bei denen keine JAK2 V617F Mutation nachweisbar war, wurden im Jahr 2007 mehrere Mutationen im Exon 12 des JAK2-Gens identifiziert. Diese sind ausschließlich mit der PV assoziiert und kommen nicht im Rahmen anderer MPN vor (16).

Die identifizierten Mutationen im Exon 12 sind meist kleinere Insertionen oder Deletionen (7).

MPL

MPL (= Myeloproliferative Leukemia Virus) ist das Gen, das für den Thrombopoietin-Rezeptor (TPOR) codiert. Verschiedene aktivierende MPL-Mutationen wurden bei JAK2-negativen MPN nachgewiesen (17). Am häufigsten treten die W515L- und die W515K-Punktmutation auf, es wurden aber auch andere, seltenere Substitutionen beschrieben (7). W515 ist an der Verbindung zwischen der Transmembran- und der zytoplasmatischen Domäne des Rezeptors lokalisiert. Diese Verbindung ist notwendig, um den Rezeptor in seinem Ruhezustand zu halten und schützt vor einer autonomen Daueraktivierung (9). Das Vorkommen von MPL-Mutationen ist auf die ET und die PMF beschränkt, während sie bei der PV im Allgemeinen nicht auftreten (7).

CALR

Calreticulin (CALR) ist ein Protein, das im endoplasmatischen Retikulum (ER) als Chaperon unter anderem eine wichtige Funktion für die korrekte Faltung von Glykoproteinen hat. Außerhalb des ER spielt es auch eine Rolle in verschiedenen anderen biologischen Vorgängen, wie Proliferation, Apoptose und immunogenem Zelltod. Mutationen im für CALR codierenden Gen wurden erst im Jahr 2013 bei einem großen Teil der JAK2-negativen MPN als Driver-Mutationen identifiziert (8, 18).

Mittlerweile wurden mehr als 50 verschiedene CALR-Mutationen beschrieben, die alle auf dem Exon 9 lokalisiert sind. Es handelt sich ausnahmslos um Insertionen und Deletionen, die zu +1 Frameshifts führen. Durch diese spezifische Verschiebung des Leserasters kommt es bei der Translation von CALR zu einer veränderten Aminosäure-Sequenz und infolgedessen zu einem veränderten, positiv geladenen C-Terminus des Proteins. Beim nicht mutierten CALR besitzt dieser C-Terminus negative Ladungen für die Bindung von Calcium-Ionen. Diese Bindungsstellen gehen also mit der Mutation verloren. Je nach Art der Mutation fällt dieser Verlust kleiner oder größer aus. Deshalb werden die häufigsten Mutationen in zwei Typen unterteilt: Eine 52-bp Deletion (Typ 1) und eine 5-bp Insertion (Typ 2). Bei der Typ 1 Mutation kommt es zu einem Verlust fast aller Calcium-Bindungsstellen, während bei der Typ 2 Mutation noch etwa 50% der ursprünglich

vorhandenen negativen Ladungen erhalten bleiben. Diese beiden Mutationstypen kommen bei der ET und der PMF mit sehr unterschiedlicher Frequenz vor: Bei der ET ist das Verhältnis zwischen Typ 1 (55%) und Typ 2 (35%) relativ ausgeglichen, während bei der PMF Typ 1 (75%) deutlich häufiger vorkommt als Typ 2 (15%) (7). Mutiertes sowie nicht mutiertes CALR binden im ER an MPL. Beim mutierten CALR kommt es durch die positiven Ladungen des veränderten C-Terminus jedoch zu einer stärkeren Bindung. Das mutierte CALR wandert zusammen mit MPL vom ER an die Zellmembran, wo die Bindung weiter bestehen bleibt. Es führt dort zu einer Aktivierung von MPL und folglich auch zur Aktivierung des JAK2-Signalwegs (7).

1.3 Polycythaemia Vera

1.3.1 Klinisches Erscheinungsbild

Klassischerweise kommt es bei der PV zu einer Hyperproliferation von allen drei myeloischen Zellreihen. Sie kann sich also mit gleichzeitiger Erythrozytose, Leukozytose und Thrombozytose manifestieren. Diese Blutbildveränderungen können von einer Splenomegalie begleitet sein. In manchen Fällen präsentiert sich die Erkrankung aber auch durch eine isolierte Erythrozytose, Leukozytose, Thrombozytose oder Splenomegalie, bzw. mit beliebigen Kombinationen aus den genannten Auffälligkeiten (19).

Die meisten PatientInnen sind zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch und fallen lediglich mit erhöhten Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Werten im Rahmen einer Routineuntersuchung auf. Unspezifische krankheitsassoziierte Symptome beinhalten Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Müdigkeit. Häufig berichten PatientInnen über einen starken Juckreiz, der vor allem nach dem Duschen oder Baden auftritt (sog. aquagener Pruritus). In einigen Fällen kommt es auch zu einem brennenden Schmerz in Händen oder Füßen (Erythromelalgie), der manchmal von einem Erythem oder einer Zyanose begleitet sein kann (20).

Etwa ein Drittel der PatientInnen zeigen bei Erstmanifestation eine palpable Splenomegalie, Pruritus und vasomotorische Symptome. Thrombozytose und stattgehabte venöse Thrombosen sind bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger als bei Männern. Umgekehrt haben Männer anamnestisch häufiger ein arterielles thromboembolisches Ereignis oder eine Splenomegalie zum Diagnosezeitpunkt. Insgesamt wird bei 16% der PatientInnen über arterielle, bzw. bei 7% über venöse thromboembolische Ereignisse und bei 4% über Blutungsereignisse zum Zeitpunkt der Diagnose berichtet (21). Bei mehr als 85% der PatientInnen mit PV ist der Erythropoietin-Spiegel im Serum zum Zeitpunkt der Diagnose erniedrigt (22).

1.3.2 Diagnostik

Die aktuell gültigen Diagnosekriterien der WHO für die PV sind in Tabelle 1-2 dargestellt. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle Hauptkriterien (A1 bis A3) erfüllt sind oder wenn zwei Hauptkriterien und das Nebenkriterium (B1) erfüllt sind (3).

Diagnosekriterien der PV, WHO 2016		
Hauptkriterien	A1	Hb > 16.5 g/dl bei Männern bzw. >16.0 g/dl bei Frauen oder Hkt > 49% bei Männern bzw. > 48% bei Frauen oder erhöhte Erythrozytenmasse (> 25% über Normwert)
	A2	Knochenmarkbiopsie: Hyperzellularität mit trilineärer Myeloproliferation (Panmyelose) inkl. markanter erythro-, granulo- und megakaryozytischer Proliferation mit pleomorphen, reifen Megakaryozyten (unterschiedlicher Größe)
	A3	Nachweis einer JAK2 V617F oder einer JAK2 Exon 12 Mutation
Nebenkriterium	B1	Erniedrigter Serum-Erythropoietin-Spiegel

Tabelle 1-2: Diagnosekriterien der PV nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))

Es gibt multiple Ursachen für eine sekundäre Polyglobulie, die bei Verdacht auf eine PV ausgeschlossen werden sollten, insbesondere wenn keine JAK2 V617F Mutation nachweisbar ist. In diesem Fall sollte der Serum-Erythropoietin (EPO)-Spiegel bestimmt werden. Ist dieser erhöht, weist das auf sekundäre Ursachen hin, ist er erniedrigt sollte auf eine JAK2 Exon 12 Mutation getestet und eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Ein normaler oder erhöhter Serum-EPO-Spiegel ist ein starker Hinweis auf eine sekundäre Polyglobulie und kann beispielsweise durch EPO-produzierende Tumoren, Nierenerkrankungen,

chronische Hypoxämie, Androgen- oder Steroids substitution, ein reduziertes Plasmavolumen oder EPO-Substitution bedingt sein (20, 22).

1.3.3 Risikostratifizierung

PatientInnen mit PV werden nach ihrem Alter und ihrer Anamnese für thromboembolische Ereignisse in zwei Risikogruppen unterteilt: Low Risk und High Risk (Tabelle 1-3) (22, 23). Die Einführung einer Intermediate Risk - Gruppe aus jungen PatientInnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wird gegenwärtig diskutiert, ist aber noch nicht validiert worden (23).

Risikogruppe	Merkmale
Low Risk	Alter < 60 Jahre und anamnestisch kein thromboembolisches Ereignis
High Risk	Alter ≥ 60 Jahre oder Stattgehabtes thromboembolisches Ereignis

Tabelle 1-3: Risikostratifizierung der PV nach den Leitlinien des ELN (modifiziert nach (23))

1.3.4 Therapie

Erstlinien-Therapie

Die Therapie der PV ist in erster Linie symptomatisch und zielt auf eine Reduktion des Risikos für thromboembolische Komplikationen ab. Daher wird eine Therapieentscheidung auf Grundlage der Risikostratifizierung getroffen. Die Reduktion des Risikos für eine leukämische Transformation ist ebenfalls ein entscheidender Faktor für die Therapieauswahl (19, 20).

Die Leitlinien des ELN empfehlen für alle PatientInnen mit PV eine Kombinationstherapie, bestehend aus Aderlässen und niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS). Als Zielwert gilt ein Hämatokrit von < 45%. Zu Beginn der Aderlasstherapie sollen ein- bis zweimal pro Woche etwa 300 – 450 ml Blut

entnommen werden. Wenn der Zielwert erreicht ist, können die Aderlässe in größeren Intervallen durchgeführt werden. Eine zusätzliche zytoreduktive Therapie mittels Hydroxyurea oder Interferon alpha-2a wird für PatientInnen der High Risk – Kategorie empfohlen. Auch im Falle einer schlecht tolerierten Aderlasstherapie ist eine zytoreduktive Therapie indiziert. Durch rezidivierende Aderlässe kann es zu einem symptomatischen Eisenmangel kommen, der eine Supplementationstherapie notwendig machen kann. Wenn dadurch ein erneuter Anstieg des Hämatokrit induziert wird, sollte ebenfalls auf eine zytoreduktive Therapie umgestellt werden, ebenso bei symptomatischer Splenomegalie, schwerer Krankheitssymptomatik, Thrombozytenzahlen von $> 1.500.000 /\mu\text{l}$ oder Leukozytenzahlen von $> 15.000 /\mu\text{l}$ (23).

Der in den Leitlinien festgelegte Zielwert von $< 45\%$ für den Hämatokrit berücksichtigt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede und manche Experten sprechen sich für einen niedrigeren Zielwert bei Frauen aus (19).

In Fällen mit sehr hohen Thrombozytenzahlen ($> 1.000.000 /\mu\text{l}$) wird der Einsatz von ASS aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom (VWS) teilweise kritisch gesehen. Die zusätzliche Thrombozyten-Aggregationshemmung könnte hier die Gefahr für Blutungskomplikationen erhöhen (22).

Therapie-Adaption und Zweitlinien-Therapie

PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose in der Low Risk – Kategorie waren, sollen entsprechend der ELN-Empfehlungen ab einem Alter von 60 Jahren oder beim Auftreten thromboembolischer Komplikationen auf eine zytoreduktive Therapie umgestellt werden. Hierfür kommen Hydroxyurea, Interferon alpha-2a oder Ruxolitinib in Frage (23).

1.3.5 Post-PV Myelofibrose und Leukämische Transformation

Die Rate der leukämischen Transformationen wird für die PV mit 2,3 – 14,4% nach 10 Jahren bzw. 5,5 - 18,7% nach 15 Jahren angegeben (24). Risikofaktoren dafür sind höheres Alter, Leukozytose, ein abnormer Karyotyp, Retikulinfibrose, Splenomegalie, TP53- oder RUNX1-Mutationen (akquiriert), sowie der Einsatz von Pipobroman, Radiophosphor (P^{32}) und Busulfan (21, 24). Die Transformation in eine post-PV Myelofibrose (post-PV MF) ist häufiger. Sie wird mit Häufigkeiten von 4,9 – 6% nach 10 Jahren bzw. 6 – 14% nach 15 Jahren angegeben (24). In einer retrospektiven Studie an 116 spanischen PatientInnen betrug die Rate hierfür sogar 16% nach 10 Jahren sowie 34% nach 15 Jahren (25). In einer prospektiven Studie an 338 italienischen PatientInnen mit PV wurde außerdem eine JAK2 V617F Allel-Last von $\geq 50\%$ als unabhängiger Risikofaktor für den Übergang in eine Myelofibrose, aber nicht für eine leukämische Transformation identifiziert (26).

Für die Diagnose der Post-PV Myelofibrose (post-PV MF) wurden von der IWG-MRT (international working group for myelofibrosis research and treatment) konkrete Diagnosekriterien definiert. Um die Diagnose stellen zu können, müssen beide Hauptkriterien (A1 und A2) sowie zumindest zwei der vier Nebenkriterien (B1 – B4) erfüllt sein (Tabelle 1-4) (27).

Diagnosekriterien der post-PV MF (IWR-MRT)		
Hauptkriterien	A1	Dokumentierte Diagnose einer PV (nach den WHO-Kriterien)
	A2	Knochenmarkfibrose Grad 2-3 (auf einer Skala von 0-3) bzw. Grad 3-4 (auf einer Skala von 0-4)
Nebenkriterien	B1	Anämie oder Keine Notwendigkeit mehr für eine Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder Keine Notwendigkeit mehr für eine zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythropoese
	B2	Leukoerythroblastisches Blutbild
	B3	Zunehmende Splenomegalie, definiert als: Größenzunahme einer palpablen Splenomegalie um ≥ 5 cm (Distanz vom Rand der Milz zum linken Rippenbogen) oder Auftreten einer neuen palpablen Splenomegalie
	B4	Entwicklung von ≥ 1 von 3 konstitutionellen Symptomen: > 10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß bzw. Fieber unklarer Genese ($> 37,5^{\circ}\text{C}$)

Tabelle 1-4: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-PV MF (modifiziert nach (27))

1.4 Essentielle Thrombozythämie

1.4.1 Klinisches Erscheinungsbild

Bei der ET kommt es klassischerweise zu einer sich langsam entwickelnden, persistierenden Thrombozytose mit ≥ 450.000 Thrombozyten / μl . Differentialdiagnostisch ist sie von einer reaktiven Thrombozytose abzugrenzen. Folgende klinische Begleiterscheinungen weisen in diesem Zusammenhang auf eine zugrundeliegende myeloische Neoplasie hin (28):

- Vasomotorische Symptome (z.B. Migräne)
- Konstitutionelle Symptome (z.B. Nachtschweiß oder ungewollter Gewichtsverlust)
- Splenomegalie
- Multiple Thrombosen unterschiedlicher Lokalisation oder Thrombose an ungewöhnlichen Lokalisationen (z.B. Pfortaderthrombosen oder Budd-Chiari-Syndrom)
- Pathologischer Blutausstrich (z.B. mit Nachweis von leukoerythroblastischem Blutbild oder Dakryozyten)

Eine klonale Thrombozytose kann auch im Rahmen einer PMF (besonders bei der präfibrotischen Form) oder PV auftreten (28, 29).

Bei einigen PatientInnen treten auch bei völlig unauffälligem Blutbild Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen auf. 9,7 – 29,4% der PatientInnen mit ET haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein thromboembolisches Ereignis erlitten. Im Krankheitsverlauf werden hierfür Inzidenzen zwischen 8% und 30,7% angegeben. Arterielle Thrombosen treten generell etwas häufiger auf als venöse (29).

Paradoxerweise können besonders bei sehr hohen Thrombozytenzahlen ($> 1.000.000/\mu\text{l}$) auch Blutungsereignisse auftreten. Diese sind in erster Linie durch ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom (VWF) bedingt (22).

1.4.2 Diagnostik

Tabelle 1-5 zeigt die aktuell gültigen Diagnosekriterien der WHO für die Essentielle Thrombozythämie. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn entweder alle Hauptkriterien (A1 bis A4) oder die ersten drei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium (A1 bis A3 und B1) erfüllt sind (3).

Diagnosekriterien der ET, WHO 2016		
Hauptkriterien	A1	Thrombozytenzahl $\geq 450.000/\mu\text{l}$
	A2	Knochenmarkbiopsie: Proliferation insb. der Megakaryozytenlinie mit erhöhter Anzahl vergrößerter, reifer Megakaryozyten mit hyperlobulierten Nuclei. Keine signifikante Zunahme oder Linksverschiebung der neurophilen Granulopoese oder Erythropoese und keine oder geringe Zunahme der Retikulinfasern (Grad 0 - 1).
	A3	WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, PMF, myelodysplastische Syndrome oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt.
	A4	Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation
Nebenkriterium	B1	Nachweis eines klonalen Markers oder fehlende Evidenz für eine reaktive Thrombozytose

Tabelle 1-5: Diagnosekriterien der ET nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))

1.4.3 Risikostratifizierung

Zur Abschätzung des Risikos für ein venöses oder arterielles thromboembolisches Ereignis hat sich der IPSET-thrombosis Score etabliert und dient als Grundlage für die Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Der Score wurde 2012 entwickelt und 2015 revidiert. So werden 2012 die Gruppen low risk, intermediate risk und high risk unterschieden und 2015 um eine vierte Gruppe (very low risk) erweitert, die in einer retrospektiven Analyse ein signifikant niedrigeres Risiko für thromboembolische Ereignisse zeigte. Die Leitlinien des ELN behalten weiterhin die drei ursprünglichen Gruppen des Scoring-Systems von 2012 bei (Tabelle 1-6), während das NCCN die revidierte Form mit vier Risikogruppen von 2015 (Tabelle 1-7) heranzieht. Dementsprechend sind auch die risikoadaptierten Therapieempfehlungen der beiden Fachgesellschaften etwas unterschiedlich (23, 28, 30, 31).

Risikofaktor	Score
Alter > 60 Jahre	1
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	1
Stattgehabte Thrombose	2
JAK2V617F-Mutation	2

Tabelle 1-6: Risikofaktoren für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse nach dem IPSET-Score, wie er für die Leitlinien des ELN herangezogen wird. Ein Score von 0 – 1 wird als low risk, ein Score von 2 als intermediate risk und ein Score von ≥ 3 als high risk eingestuft (modifiziert nach (23)).

Risikogruppe	Kriterien
Very low risk	<ul style="list-style-type: none"> • Kein stattgehabtes thromboembolisches Ereignis • Alter ≤ 60 Jahre • Ausschluss einer JAK2-Mutation
Low risk	<ul style="list-style-type: none"> • Kein stattgehabtes thromboembolisches Ereignis • Alter ≤ 60 Jahre • Nachweis einer JAK2-Mutation
Intermediate risk	<ul style="list-style-type: none"> • Kein stattgehabtes thromboembolisches Ereignis • Ausschluss einer JAK2-Mutation • Alter > 60 Jahre
High risk	<ul style="list-style-type: none"> • Stattgehabtes thromboembolisches Ereignis oder • Alter > 60 Jahre und Nachweis einer JAK2-Mutation

Tabelle 1-7: Risikofaktoren für venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse nach revidiertem IPSET-Score von 2015 (modifiziert nach (31)).

1.4.4 Therapie

Erstlinientherapie

Das primäre Ziel einer medikamentösen Therapie der ET ist die Prävention von thromboembolischen Ereignissen bzw. Blutungsereignissen. Daher sind die Empfehlungen der Leitlinien in Anlehnung an die Risikostratifizierung des IPSET-thrombosis Scores erstellt worden (28).

Die Leitlinien des NCCN empfehlen für die Gruppen Very Low Risk und Low Risk eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) (28). Der Nutzen dieser Therapie für die Very Low Risk Gruppe wird jedoch in Frage gestellt (28, 32). In einer retrospektiven Studie an 433

PatientInnen der Low Risk Kategorie war eine low-dose ASS Therapie bei Nachweis einer CALR Mutation mit einem höheren Blutungsrisiko ohne Reduktion des Thromboserisikos assoziiert (33).

Für die Intermediate Risk Kategorie empfehlen die NCCN-Leitlinien initial ebenfalls lediglich eine Therapie mit niedrigdosierter ASS, während für die High Risk Gruppe eine zusätzliche zytoreduktive Therapie bereits als First-Line-Therapie empfohlen wird. Diese kann aus Hydroxyurea, Interferon alpha-2a oder Anagrelid bestehen (28).

Die Leitlinien des ELN empfehlen für die Low Risk und Intermediate Risk Kategorie eine Therapie mit low-dose ASS, wenn die PatientInnen ≥ 60 Jahre alt sind oder wenn unkontrollierte kardiovaskuläre Risikofaktoren oder eine JAK2V617F Mutation vorhanden sind. Eine zytoreduktive Therapie wird in Kombination mit low-dose ASS initial nur für die High Risk Gruppe in Form von Hydroxyurea oder Interferon alpha empfohlen. Anagrelid empfiehlt das ELN erst als Zweitlinientherapie (23).

Therapie-Adaption und Zweitlinientherapie

Sobald PatientInnen mit ET im Krankheitsverlauf der High Risk Kategorie zugeordnet werden müssen (durch Erreichen des Alters von 60 Jahren oder durch das Auftreten eines thromboembolischen oder hämorrhagischen Ereignisses), wird seitens des ELN die Umstellung auf eine zytoreduktive Therapie empfohlen. Auch eine Krankheitsprogression (erkennbar z.B. an einer zunehmenden Splenomegalie) und die fehlende Kontrolle krankheitsassoziiertes Symptome können Indikationen für eine zytoreduktive Therapie sein. Für die Zweitlinientherapie nach Hydroxyurea werden Anagrelid oder Interferon alpha empfohlen (23).

1.4.5 Post-ET Myelofibrose und Leukämische Transformation

Das Risiko für eine leukämische Transformation wird für die ET mit 0,65 - 4% nach zehn Jahren bzw. 2,1 - 5,3% nach 15 Jahren angegeben und ist damit niedriger als bei der PV oder der PMF (6, 24, 34, 35). Risikofaktoren für eine post-ET AML sind höheres Alter, Leukozytose, Anämie, extreme Thrombocytose, Thrombosen, Retikulinfibrose und TP53- bzw. RUNX1-Mutationen (24).

Die post-ET Myelofibrose tritt deutlich häufiger, mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,8 – 4,9% nach 10 Jahren bzw. 4 – 11% nach 15 Jahren, auf. Risikofaktoren sind höheres Altern, Leukozytose, Anämie, Retikulinfibrose, Abwesenheit einer JAK2617F Mutation, Einsatz von Anagrelid und Nachweis einer ASXL1 Mutation (24).

Die IWG-MRT hat für die Diagnose der Post-ET Myelofibrose (post-ET MF) ebenso wie für die post-PV MF konkrete Diagnosekriterien definiert. Um die Diagnose stellen zu können, müssen beide Hauptkriterien (A1 und A2) sowie zumindest zwei der fünf Nebenkriterien (B1 – B5) erfüllt sein (Tabelle 1-8) (27).

Diagnosekriterien der post-ET MF (IWR-MRT)		
Hauptkriterien	A1	Dokumentierte Diagnose einer ET (nach den WHO-Kriterien)
	A2	Knochenmarkfibrose Grad 2-3 (auf einer Skala von 0-3) bzw. Grad 3-4 (auf einer Skala von 0-4)
Nebenkriterien	B1	Anämie und ein Abfall des Hb um ≥ 2 g/dl im Vergleich zum Ausgangswert
	B2	Leukoerythroblastisches Blutbild
	B3	Zunehmende Splenomegalie, definiert als: Größenzunahme einer palpablen Splenomegalie um ≥ 5 cm (Distanz vom Rand der Milz zum linken Rippenbogen) oder Auftreten einer neuen palpablen Splenomegalie
	B4	Erhöhte LDH
	B5	Entwicklung von ≥ 1 von 3 konstitutionellen Symptomen: > 10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß bzw. Fieber unklarer Genese ($> 37,5^{\circ}\text{C}$)

Tabelle 1-8: Diagnosekriterien der IWG-MRT für die post-ET MF (modifiziert nach (27))

1.5 Primäre Myelofibrose

1.5.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Primäre Myelofibrose (PMF) manifestiert sich in den meisten Fällen mit unspezifischen Symptomen und wird häufig im Rahmen von Routineuntersuchungen anhand von Blutbildveränderungen (Thrombozytose und/oder Anämie) suspiziert (36, 37).

Die am häufigsten berichteten Symptome sind konstitutionelle Beeinträchtigungen wie starke Fatigue, die von mehr als 80% der PatientInnen in einer groß angelegten PatientInnen-Befragung angegeben wird. Auch Pruritus (52,2%), Nachtschweiß (49,2%), Knochenschmerz (43,9%), Fieber (13,7%) und Gewichtsverlust (13,1%) werden von vielen PatientInnen beschrieben (38). Als Ursache für die konstitutionellen Symptome wird eine abnorme Zytokinproduktion vermutet (39).

Initiale Blutbildveränderungen können bei der PMF sehr variabel sein. In einer retrospektiven Analyse mit 340 PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte sich in 38% der Fälle ein Hämoglobin-Wert < 10 g/dl. 24% aller PatientInnen benötigten initial bereits eine Bluttransfusion. Bei 45% wurden im peripheren Blut zirkulierende Blasten mit einem Anteil von $\geq 1\%$ nachgewiesen. 18% hatten Thrombozytenzahlen von $< 100\,000$ / μ l. Die mediane Thrombozytenzahl lag bei 304 000 / μ l. Leukozytosen mit $> 25\,000$ / μ l waren bei 13%, Leukopenien mit $< 4\,000$ / μ l 12% nachweisbar (40).

Als Folge einer extramedullären Hämatopoese kommt es häufig zu einer palpablen Splenomegalie, sowie in geringerem Ausmaß auch zu einer Hepatomegalie. Dadurch können verschiedene abdominelle Beschwerden, wie generelles abdominelles Unwohlsein, Bauchschmerzen oder ein verstärktes Sättigungsgefühl und Appetitlosigkeit, bedingt sein (37).

Im Verlauf der Erkrankung können thromboembolische sowie Blutungskomplikationen auftreten. Thromboembolische Ereignisse treten häufiger und auch schon vor der initialen Diagnose auf, Blutungsereignisse seltener und überwiegend danach (41).

1.5.2 Diagnostik

Die revidierte WHO-Klassifikation von 2016 definiert erstmals Kriterien für die Diagnose der präfibrotischen PMF. Diese sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst. Um die Diagnose stellen zu können, müssen alle Hauptkriterien (A1 – A3) und mindestens ein Nebenkriterium (B1, B2, B3 oder B4) erfüllt sein (Tabelle 1-9) (3). Von besonderer Bedeutung ist hier die Abgrenzung zur klinisch ähnlich imponierenden ET, die sich jedoch deutlich in ihrer Prognose und den Therapiestrategien unterscheidet. Für eine korrekte Diagnose ist neben der histomorphologischen Beurteilung der Knochenmarkbiopsie auch das Erfassen der Nebenkriterien von großer Bedeutung, da diese bei der prä-PMF signifikant häufiger auftreten als bei der ET (42).

Diagnosekriterien der prä-PMF, WHO 2016		
Hauptkriterien	A1	Knochenmarkbiopsie: Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, ohne Retikulinfibrose > Grad 1, begleitet von erhöhter Knochenmarks-Zellularität, granulozytärer Proliferation und häufig verringerter Erythropoese
	A2	WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, ET, myelodysplastische Syndrome oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt.
	A3	Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation oder Nachweis eines anderen klonalen Markers oder fehlender Nachweis einer geringgradigen reaktiven Myelofibrose
Nebenkriterien	B1	Anämie (nicht auf Komorbiditäten zurückführbar)
	B2	Leukozytose ≥ 11 G/ μ l
	B3	Palpable Splenomegalie
	B4	Erhöhte LDH

Tabelle 1-9: Diagnosekriterien der prä-PMF nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))

Die Diagnose der fibrotischen (overten) PMF kann nach den in Tabelle 1-10 aufgelisteten Kriterien gestellt werden. Hierfür müssen ebenfalls alle Hauptkriterien (A1 – A3) und mindestens ein Nebenkriterium (B1, B2, B3, B4 oder B5) erfüllt sein (3).

Diagnosekriterien der overt-PMF, WHO 2016		
Hauptkriterien	A1	Knochenmarkbiopsie: Megakaryozytäre Proliferation und Atypie, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3
	A2	WHO-Kriterien für ET, PV, BCR-ABL1-positive CML, myelodysplastische Syndrome oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt
	A3	Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation oder Nachweis eines anderen klonalen Markers oder fehlender Nachweis einer reaktiven Myelofibrose
Nebenkriterien	B1	Anämie (nicht auf Komorbiditäten zurückführbar)
	B2	Leukozytose ≥ 11 G/ μ l
	B3	Palpable Splenomegalie
	B4	Erhöhte LDH
	B5	Leukoerythroblastisches Blutbild

Tabelle 1-10: Diagnosekriterien der overt-PMF nach den aktuell gültigen WHO-Kriterien von 2016 (modifiziert nach (3))

1.5.3 Risikostratifizierung

Ein erstes prognostisches Scoring-System für die PMF, das International Prognostic Scoring System (IPSS), wurde 2009 von der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) entwickelt. Es ist nur zum Zeitpunkt der initialen Diagnose anwendbar und unterscheidet 4 Risikogruppen: Low Risk, Intermediate-1 Risk, Intermediate-2 Risk und High Risk. Für die Einteilung in die Risikogruppen wird das Auftreten von fünf verschiedene Risikofaktoren betrachtet: Alter > 65 Jahre, Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen, Hb < 10 g/dl, Leukozyten > 25.000 / μ l, Blasten im peripheren Blut > 1%. Die Gruppeneinteilung mit dem jeweiligen medianen Überleben der einzelnen Risikogruppen ist in Tabelle 1-11 dargestellt (43).

Risikogruppe	Anzahl der Risikofaktoren	Medianes Überleben (Monate)
Low	0	135
Intermediate-1	1	95
Intermediate-2	2	48
High	≥ 3	27

Tabelle 1-11: Einteilung in Risikogruppen und medianes Überleben nach dem IPSS Score (modifiziert nach (43))

Das IWG-MRT entwickelte in weiterer Folge ein dynamisches Scoringssystem (DIPSS), das zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf angewandt werden kann. Es berücksichtigt dieselben Risikofaktoren wie das IPSS, jedoch wird ein Hb < 10 mg/dl mit zwei Punkten gewichtet, alle anderen mit einem Punkt. Die Gruppeneinteilung nach Anzahl der Punkte unterscheidet sich ebenfalls vom IPSS und ist in Tabelle 1-12 dargestellt. Nach dieser Einteilung führt allein ein Abfall des Hb auf < 10 mg/dl bereits zu einem Intermediate-1 Risiko (44).

Risikogruppe	Punkte
Low	0
Intermediate-1	1 - 2
Intermediate-2	3 - 4
High	5 - 6

Tabelle 1-12: Einteilung in Risikogruppen nach dem DIPSS Score (modifiziert nach (44))

Mit der Identifikation weiterer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben, die weder IPSS- noch DIPSS-relevant sind, wurde eine Erweiterung der etablierten Scoring-Systeme entwickelt. DIPSS wurde im Jahr 2011 zu DIPSS-plus weiterentwickelt, das weitere, prognostisch ungünstige, biologische Faktoren berücksichtigt. Diese sind in Tabelle 1-13 dargestellt. Ein ungünstiger Karyotyp ist in diesem Zusammenhang definiert als komplexer Karyotyp oder eine oder mehrere folgender Abberationen: +8, -7/7q-, i(17)q, -5/5q-, 12p-, inv(3) oder 11q23-Rearrangement (45).

Risikofaktoren	Gewichtung (Punkte)
DIPSS Low Risk	0
DIPSS Intermediate-1 Risk	1
DIPSS Intermediate-2 Risk	2
DIPSS High Risk	3
Notwendigkeit für eine Erythrozyten-Transfusion	1
Thrombozyten < 100 000 / μ	1
Ungünstiger Karyotyp	1

Tabelle 1-13: Risikofaktoren und ihre Gewichtung nach dem DIPSS-plus Score (modifiziert nach (45))

Die Einteilung in Risikogruppen nach DIPSS-plus und die jeweilige mediane Überlebenszeit sind in Tabelle 1-14 dargestellt.

Risikogruppe	Punkte	Medianes Überleben (Monate)
Low	0	185
Intermediate-1	1	78
Intermediate-2	2 – 3	35
High	4 - 6	16

Tabelle 1-14: Einteilung in Risikogruppe und mediane Überlebenszeit nach dem DIPSS-plus Score (modifiziert nach (45))

Rezent wurden weitere Scoring-Systeme publiziert, die die prognostische Bedeutung von Driver- und Bystander-Mutationen berücksichtigen (MIPSS-70 und MIPSS-70plus) (46, 47). Diese spielen zum jetzigen Zeitpunkt noch eine untergeordnete Rolle im klinischen Alltag (23, 36).

1.5.4 Therapie

Therapie asymptomatischer PatientInnen mit Low bzw. Intermediate-1 Risk

Das ELN empfiehlt für PatientInnen, die der IPSS/DIPSS/DIPSS-plus Low oder Intermediate-1 Risikogruppe zuzuordnen sind und keine Symptome haben, lediglich eine Observanz ohne medikamentöse Therapie. Voraussetzung dafür ist, dass keine signifikante Anämie (Hb < 10 g/dl), Splenomegalie (palpable Milzgröße > 10 cm), Leukozytose (> 25.000 / μ l) oder Thrombozytose (> 1.000.000 / μ l) besteht. Sollte aufgrund einer Leuko- bzw. Thrombozytose eine zytoreduktive Therapie notwendig sein, wird als Erstlinientherapie Hydroxyurea empfohlen (23).

Therapie der MF-assoziierten Anämie

Die Wahl eines Medikamentes im Fall einer MF-assoziierten Anämie hängt in erster Linie von der individuellen Risikokonstellation der PatientInnen sowie vom Toxizitäts-Profil des jeweiligen Wirkstoffes ab. Zur Wahl stehen hier Androgene, Prednisolon, EPO, Danazol sowie Thalidomid(-analoge) (23).

Therapie der MF-assoziierten Splenomegalie

Der JAK-Inhibitor Ruxolitinib wird vom ELN als Erstlinientherapie für bei PatientInnen der Intermediate-2 oder High Risk Kategorie empfohlen, bei denen eine MF-assoziierte Splenomegalie vorliegt. Für die Low Risk und Intermediate-1 Risikogruppen wird im Falle einer therapiebedürftigen Splenomegalie in erster Linie Hydroxyurea empfohlen. Bei PatientInnen der Intermediate-1 Risikogruppe und stark symptomatischer Splenomegalie wird ebenfalls Ruxolitinib als Erstlinienmedikament empfohlen. Auch wenn die Splenomegalie nicht auf eine Therapie mit Hydroxyurea anspricht, sollte auf Ruxolitinib umgestiegen werden (23).

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) stellt die einzige kurative Therapieoption für die PMF dar. Die therapieassoziierte Mortalität und Morbidität sind allerdings hoch (20 – 30%). Daher ist die Therapieentscheidung hier im Hinblick auf die Prognose und die Risikokonstellation der einzelnen PatientInnen zu treffen (36).

Das ELN empfiehlt die Erwägung einer allo-SCT für alle PatientInnen der Intermediate-2 oder High Risk Gruppe, die für eine solche Therapie geeignet sind. Ebenso wird diese Empfehlung für PatientInnen der Intermediate-1 Risk Gruppe ausgesprochen, die sich mit einer refraktären, transfusionsbedürftigen Anämie, einem Anteil an Blasten im peripheren Blut von über 2% in zumindest zwei manuellen Messungen, einer nachteiligen Zytogenetik oder Hochrisiko-Mutationen präsentieren (23).

Splenektomie

Eine palliative Splenektomie wird vonseiten des ELN nur in Fällen von therapieresistenter, symptomatischer Splenomegalie als Therapieoption angeraten, wenn der Einsatz von Hydroxyurea oder Ruxolitinib aufgrund einer medikamenteninduzierten Anämie nicht zielführend ist (23).

1.6 Überleben

Das Gesamtüberleben von PatientInnen mit MPN hängt sowohl von der diagnostizierten Entität als auch von verschiedenen anderen Faktoren ab.

Im Jahr 2014 wurde eine Studie an 1581 amerikanischen und italienischen PatientInnen veröffentlicht, die nach den WHO-Kriterien von 2008 diagnostiziert wurden. In dieser Studienpopulation betrug das mediane Überleben der 826 amerikanischen PatientInnen 19,8 Jahre für die ET, 13,5 Jahre für die PV und 5,9 Jahre für die PMF. Obwohl die Überlebensdauer der PatientInnen mit ET verhältnismäßig sehr lang war, war sie im Vergleich mit der gesunden Bevölkerung signifikant geringer. Alter, Mutationsstatus und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf den Überlebenszeitvorteil der ET gegenüber der PV (48).

In derselben Studie wurde ein Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der jeweiligen Driver-Mutation vorgenommen.

Hier zeigte sich für die PMF eine signifikant schlechtere Prognose der triple-negativen PatientInnen im Vergleich zu allen anderen. Im Gegensatz dazu hatten PatientInnen mit einer CALR-Mutation eine signifikant höhere Überlebensdauer als PatientInnen mit JAK2-Mutation und triple-negative PatientInnen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen CALR- und MPL-Mutationen. Bei der ET zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Driver-Mutation auf das Gesamtüberleben (48).

Eine rezentere Studie aus dem Jahr 2017 untersuchte den Unterschied im Überleben von PMF-PatientInnen und berücksichtigte auch die 2016 durch die WHO eingeführte Unterscheidung zwischen präfibrotischer und overter PMF. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben von 7,2 Jahren für die overte und 14,7 Jahren für die präfibrotische PMF. In weiterer Folge wurde auch ein Vergleich mit ET-PatientInnen angestellt. Diese hatten mit einem medianen Überleben von 30,2 Jahren eine signifikant bessere Prognose als PatientInnen mit präfibrotischer PMF. Diese Resultate verdeutlichten die Konsequenzen einer korrekten Unterscheidung dieser verschiedenen Entitäten für das Outcome der PatientInnen (49).

1.7 Nierenfunktion von PatientInnen mit Myeloproliferativen Neoplasien

Die wechselseitigen Auswirkungen von Myeloproliferativen Neoplasien auf die Nierenfunktion und umgekehrt sind noch in weiten Teilen ungeklärt. In der Vergangenheit wurde von verschiedenen Gruppen über das Auftreten einer MPN-assoziierten Glomerulopathie berichtet, die in Nierenbiopsien nachgewiesen werden konnte. Die PatientInnen zeichneten sich vor allem durch eine Proteinurie sowie reduzierte Nierenfunktion aus. Die glomerulären Veränderungen wurden zum Großteil bei PMF-PatientInnen gefunden. Es schien sich insgesamt jedoch um eine eher seltene Spätkomplikation zu handeln (50-52).

Mehrere retrospektive Studien weisen allerdings darauf hin, dass PatientInnen mit MPN häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine reduzierte Nierenfunktion haben und dass sich der Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) über die Krankheitsdauer für die Verschiedenen Entitäten unterscheidet (53-55).

Andererseits muss geklärt werden, wie sich eine bestehende chronische Niereninsuffizienz (definitionsgemäß einhergehend mit einer GFR von unter 60 ml/min/1,73 m² für mindestens drei Monate (56)) auf den Krankheitsverlauf von PatientInnen mit MPN auswirkt. Mehrere Studien legen nahe, dass diese PatientInnen ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse haben (57, 58). Speziell für die PMF wurde auch ein kürzeres Gesamtüberleben beobachtet (58).

2 PatientInnen und Methoden

2.1 PatientInnen

In diese retrospektive Studie wurden sämtliche PatientInnen (n = 620) mit den Diagnosen Polycythaemia Vera, Essentielle Thrombozythämie und Primäre Myelofibrose eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 11.08.1988 und 19.03.2019 am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz mittels Knochenmarkbiopsie diagnostiziert wurden. Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Votum 30-145 ex 17/18).

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über die elektronische Datenbank MEDOCS. Es wurden für alle Patienten Alter, Geschlecht, Befund der Knochenmarkbiopsie und Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben. Als primärer Endpunkt wurde der Tod jeglicher Ursache gewählt. Die Aufzeichnung der Überlebensdaten erfolgte bis einschließlich 10.06.2020.

Zusätzlich wurde der Serum-Kreatinin-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und im Krankheitsverlauf für die PatientInnen erhoben, für die die jeweiligen Daten verfügbar waren.

2.3 Statistische Analyse

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert in Microsoft Excel® für Microsoft 365 sowie in SPSS® Statistics 26 gesammelt. Es erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung des Gesamtkollektivs sowie einzelner Subgruppen. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven visualisiert. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz kam ein log-rank Test zur Anwendung. Zusätzlich wurden unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben mittels Cox-Regression ermittelt.

Zur Berechnung der eGFR wurden die CKD-EPI-Formel und die MDRD-Formel für alle PatientInnen, sowie die Berlin1-Formel für die Altersgruppe über 70 Jahre herangezogen.

Für die Berechnung des eGFR-Verlaufs über die Krankheitsdauer wurde für alle EinzelpatientInnen, für die Kreatinin-Messwerte über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnose vorlagen, eine Regressionsgerade berechnet. Über deren Steigung wurde die Änderung der eGFR über 2, 5 bzw. 10 Jahre erhoben, wenn ein entsprechend langer Beobachtungszeitraum gegeben war. Die Mittelwerte der verschiedenen Diagnosegruppen wurden im Anschluss miteinander verglichen. Dafür wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die Daten der einzelnen Gruppen normalverteilt waren. Zur Ermittlung der statistischen Signifikanz wurde im Fall von normalverteilten Daten ein t-Test für unabhängige Stichproben und im Fall von nicht normalverteilten Daten ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und krankheitsspezifische Daten im PatientInnenkollektiv

Tabelle 3-1 zeigt die Verteilung demographischer und krankheitsspezifischer Merkmale im PatientInnenkollektiv. Das Gesamtkollektiv (n = 620) umfasst PatientInnen mit den histopathologisch gestellten Diagnosen Polycythaemia vera (n = 204), Essentielle Thrombozythämie (n = 159) sowie Primäre Myelofibrose (n = 257). Innerhalb der PMF-PatientInnen wurde bei 189 eine präfibrotische PMF diagnostiziert, bei 68 eine overte PMF.

Im Gesamtkollektiv ist das Häufigkeitsverhältnis zwischen männlichen (n = 304) und weiblichen (n = 316) PatientInnen weitgehend ausgeglichen, mit einem leichten Überhang aufseiten der Frauen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 63,28 Jahre. 242 PatientInnen waren älter als 70 Jahre. 179 PatientInnen sind während des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Die am häufigsten nachgewiesene Driver-Mutation im Gesamtkollektiv war die JAK2 V617F Mutation (n = 323). Deutlich seltener wurden eine CALR- (n = 30), MPL- (n = 6), JAK2 Exon 12- (n = 5) bzw. überhaupt keine Mutation (n = 12) gefunden. Bei 244 PatientInnen war der Mutationsstatus unbekannt.

3.1.1 PV

In der Gruppe mit der Diagnose Polycythaemia Vera war die Geschlechterverteilung mit jeweils 102 Männern bzw. Frauen genau ausgeglichen. Das mittlere Erkrankungsalter betrug in dieser Gruppe 63,93 Jahre mit 81 PatientInnen über 70 Jahren. 36 der 204 PatientInnen sind während des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Die mit Abstand häufigste Driver-Mutation in dieser Gruppe war die JAK2 V617F Mutation mit 150 positiven Befunden. Bei 5 PatientInnen wurde eine JAK2 Exon 12 Mutation nachgewiesen, in einem Fall konnte keine der bekannten Mutationen nachgewiesen werden. Bei 48 PatientInnen war der Mutationsstatus unbekannt.

3.1.2 ET

Mit 105 weiblichen und 54 männlichen PatientInnen ist in der Gruppe mit der Diagnose Essentielle Thrombozythämie das Gewicht deutlich aufseiten der Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 57,13 Jahren und ist bei dieser Entität am niedrigsten. Nur 37 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose über 70 Jahre alt. Während der Beobachtungszeit wurden 30 Todesfälle verzeichnet.

Nachgewiesene Driver-Mutationen waren JAK2 V617F bei 74, CALR bei 11 und MPL in einem Fall. 4 PatientInnen waren ohne Mutationsnachweis und bei 69 war der Mutationsstatus nicht bekannt.

3.1.3 PMF

Insgesamt wurden 257 PatientInnen mit PMF diagnostiziert. Davon waren 148 männlich und 109 weiblich. Das mittlere Erkrankungsalter war in dieser Gruppe mit 66,57 Jahren am höchsten. 124 PatientInnen waren älter als 70 Jahre und 113 PatientInnen sind während des Beobachtungszeitraums verstorben.

In 99 Fällen konnte eine JAK2 V617F Mutation nachgewiesen werden. CALR war in 19, MPL in 5 Fällen mutiert. In 7 Patienten konnte keine Mutation nachgewiesen werden, bei 127 war der Mutationsstatus unbekannt.

189 der 257 PMF-PatientInnen wurden in der präfibrotischen Krankheitsphase diagnostiziert. In den anderen 68 Fällen war die PMF overt.

Parameter	PatientInnen, n = 620	PV, n = 204	ET, n = 159	PMF		
				Gesamt, n = 257	Prä-PMF, n = 189	Overt PMF, n = 68
Geschlecht						
männlich	304 (49)	102 (50)	54 (34)	148 (57,6)	106 (56,1)	42 (61,8)
weiblich	316 (51)	102 (50)	105 (66)	109 (42,4)	83 (43,9)	26 (38,2)

Mittleres Erkrankungs- alter in Jahren	63,28	63,93	57,13	66,57	67,14	65
Minimum	10,36	23,61	10,36	25,77	25,77	40,97
Maximum	92,75	87,43	88,67	92,75	92,75	86,4
Über 70 Jahre	242 (39)	81 (39,7)	37 (23,3)	124 (48,2)	96 (50,8)	28 (41,2)
Unter 70 Jahren	378 (61)	123 (60,3)	122 (76,7)	133 (51,8)	93 (49,2)	40 (58,8)
PatientInnen- status						
am Leben	441 (71,1)	168 (82,4)	129 (81,1)	144 (56)	108 (57,1)	36 (52,9)
verstorben	179 (28,9)	36 (17,6)	30 (18,9)	113 (44)	81 (42,9)	32 (47,1)
Mutations- status						
JAK2 V617F	323 (52,1)	150 (73,5)	74 (46,5)	99 (38,5)	76 (40,2)	23 (33,8)
CALR	30 (4,8)	0	11 (6,9)	19 (7,4)	14 (7,4)	5 (7,4)
MPL	6 (1)	0	1 (0,6)	5 (1,9)	2 (1,1)	3 (4,4)
JAK2 Exon 12	5 (0,8)	5 (2,5)	0	0	0	0
triple negativ	12 (1,9)	1 (0,5)	4 (2,5)	7 (2,7)	4 (2,1)	3 (4,4)
unbekannt	244 (39,4)	48 (23,5)	69 (43,4)	127 (49,9)	93 (49,2)	34 (50)

Tabelle 3-1: Demographische und krankheitsspezifische Daten im PatientInnenkollektiv (Angaben in % in Klammern)

3.2 Überleben

3.2.1 Gesamtkollektiv

Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv betrug 81,2% bzw. 67,4% (Abbildung 3-1).

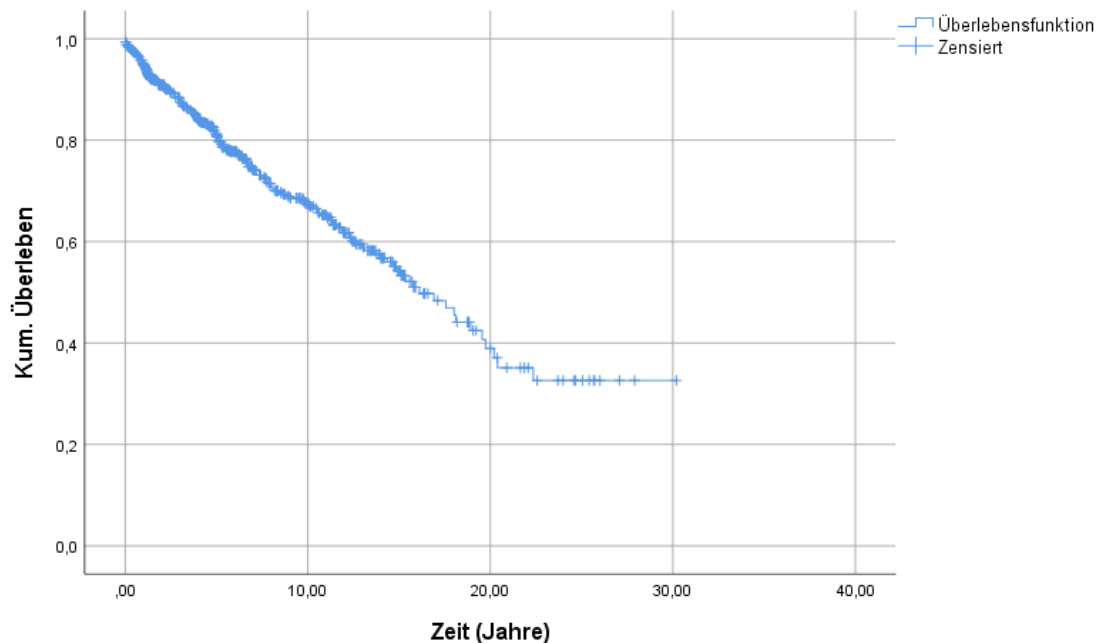


Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum GesamtpatientInnenkollektiv

3.2.2 Diagnose

Die PatientInnen mit der Diagnose Essentielle Thrombozythämie hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90,6% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 83,4%. Bei der Polycythaemia Vera betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 91,4% und die 10-Jahres-Überlebensrate 77,8%. In der PMF-Gruppe wurde eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate von 67,1% bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 47,5% erreicht ($p < 0,001$; Abbildung 3-2).

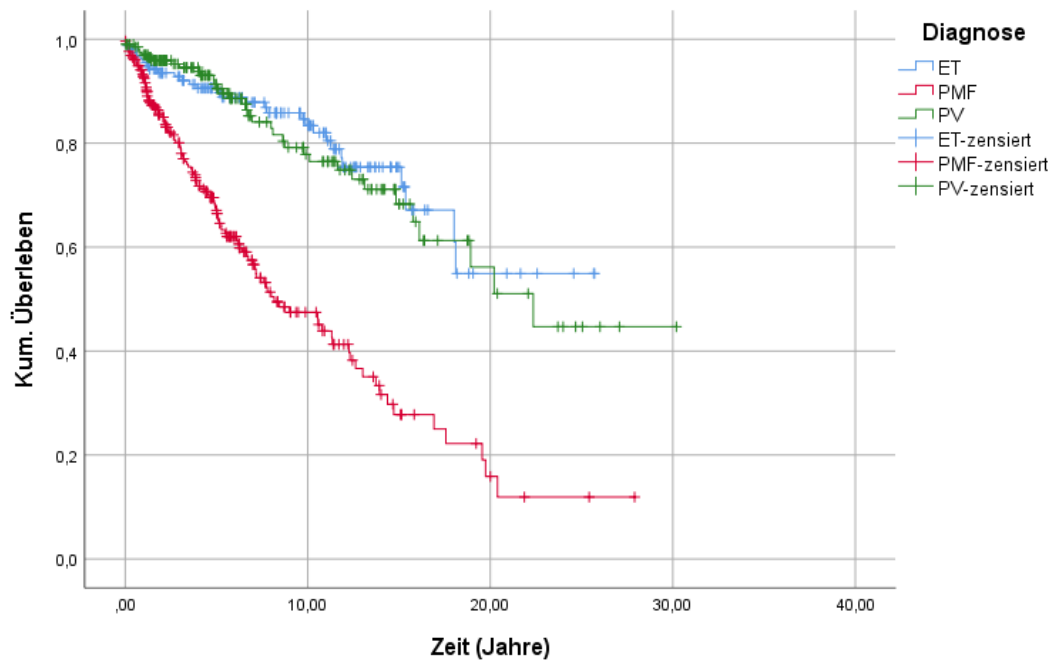


Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Diagnosen ET, PMF und PV. Das Überleben der PatientInnen mit der Diagnose PMF war signifikant niedriger als das der PatientInnen mit PV/ET ($p < 0,001$).

3.2.3 Prä-PMF vs. Overt-PMF

Innerhalb der PMF-Kohorte erreichten die PatientInnen im präfibrotischen Krankheitsstadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70,0% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 51,6%. Die PatientInnen mit einer overt PMF erreichten niedrigere Werte: Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 58,2%, die 10-Jahres-Überlebensrate 34,0% ($p = 0,052$; Abbildung 3-3).

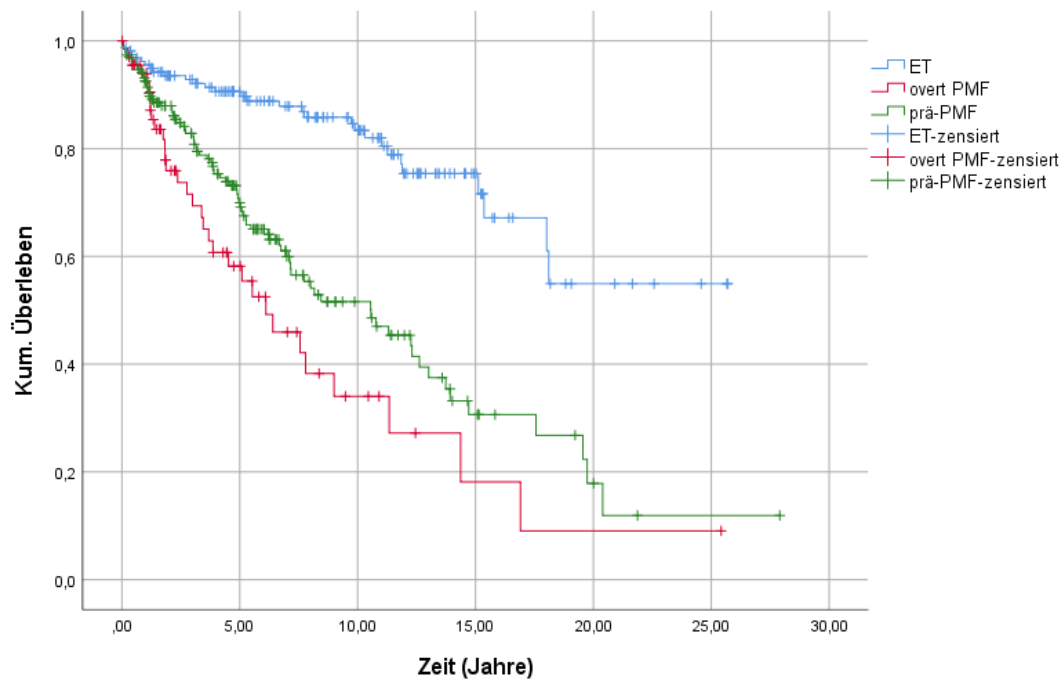


Abbildung 3-3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Diagnosen ET, overt PMF und prä-PMF. Der Unterschied zwischen der overt PMF und der prä-PMF erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,052$).

3.2.4 Mutationsstatus: JAK2 V617F vs. CALR/MPL

Das Überleben der PatientInnen mit der Diagnose PMF wurde auch anhand der Driver-Mutationen JAK2 V617F bzw. CALR und MPL betrachtet. Hierbei zeigte sich in der JAK2-Gruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72,4% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 46,3%. Die PatientInnen mit einer CALR oder MPL Mutation erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 95,8% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 71,9% ($p = 0,031$; Abbildung 3-4).

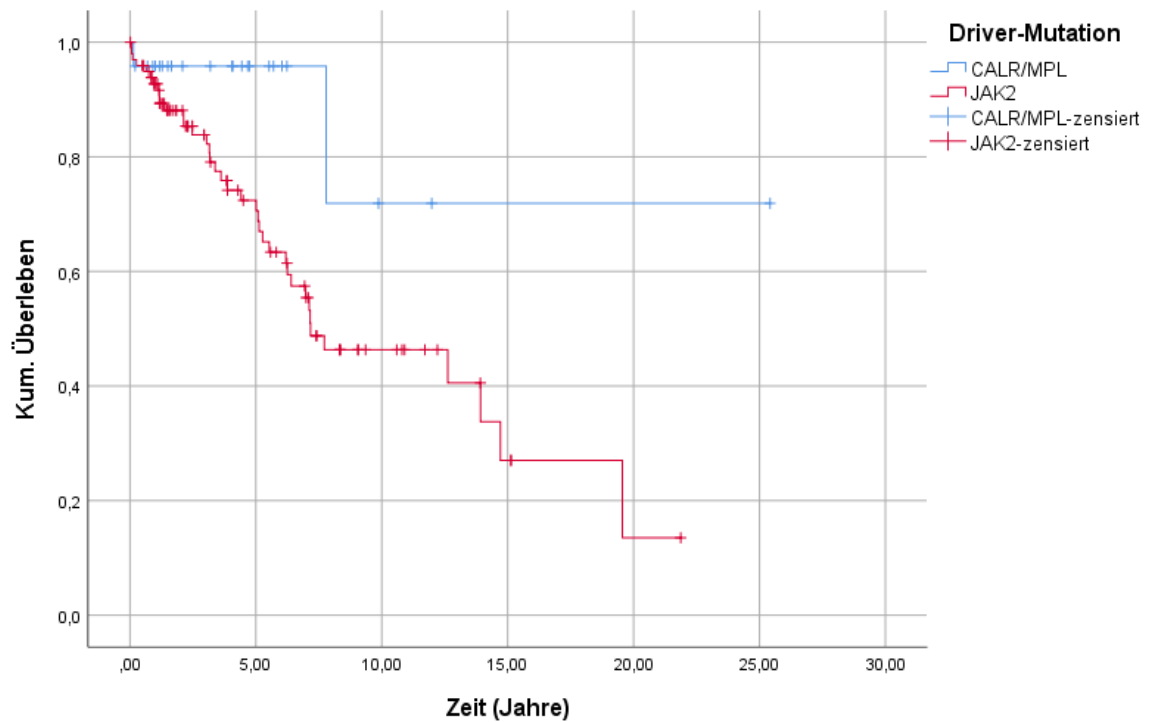


Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Driver-Mutationen JAK2 V617F bzw. CALR innerhalb der PatientInnengruppe mit der Diagnose PMF ($p=0,031$)

3.2.5 Geschlecht

Bei der Aufteilung der Gesamtkohorte nach Geschlecht zeigte sich bei den Männern eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78,2% sowie eine 10-Jahres-Überlebensrate von 61,7%. Die Frauen erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84,0% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 72,5%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,003$; Abbildung 3-5).

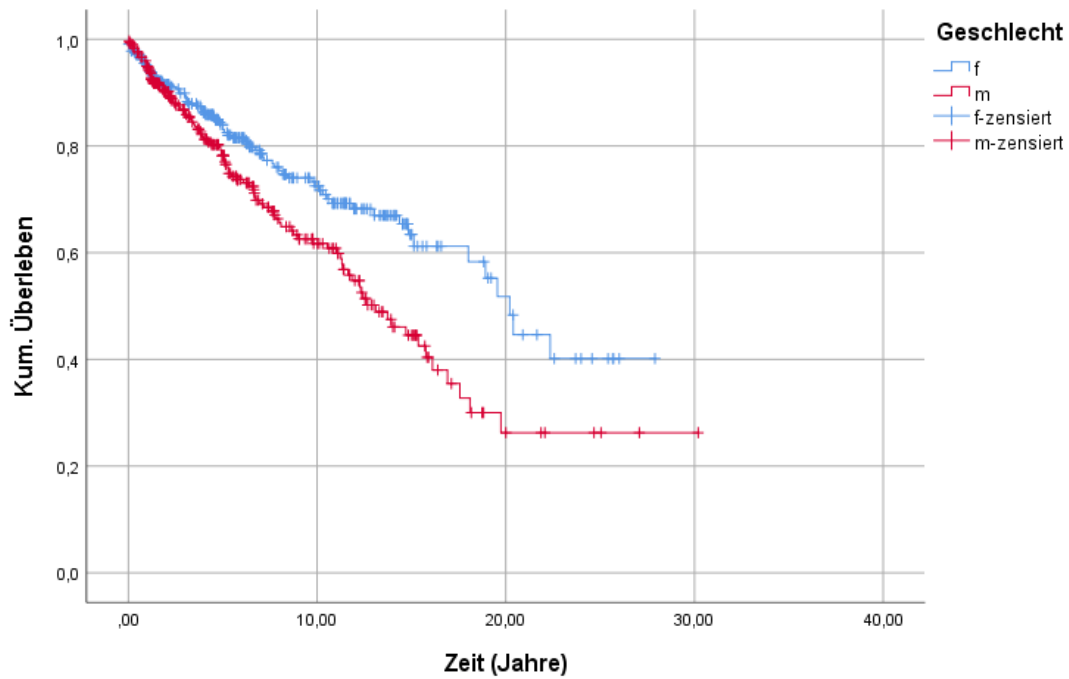


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum männlichen (m) und weiblichen (f) Geschlecht ($p=0,003$).

3.2.6 Alter bei Diagnose

In der Altersgruppe unter 70 Jahren erreichten die PatientInnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89,7% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 79,7%. Bei den PatientInnen über 70 Jahren betrug die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 66,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate 42,3% ($p < 0,001$; Abbildung 3-6).

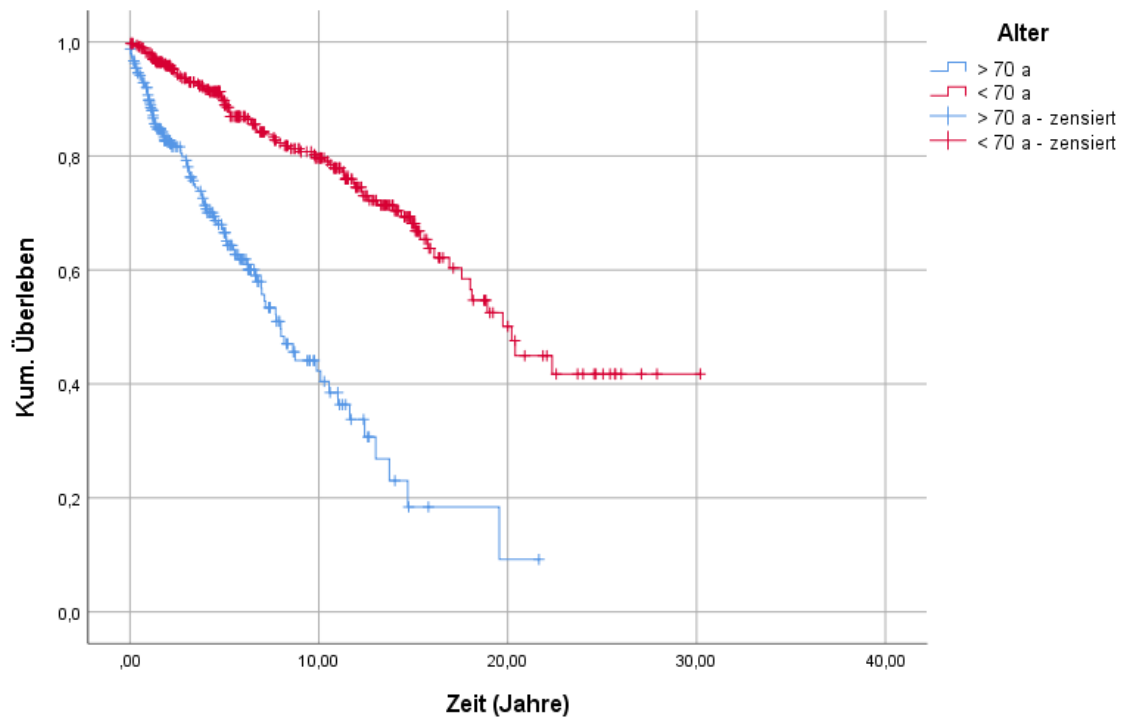


Abbildung 3-6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu den Altersgruppen < 70 und > 70 Jahren ($p < 0,001$).

3.2.7 Multivariate Analyse der Gesamtkohorte

In einer multivariaten Analyse der Gesamtkohorte (Cox-Regression) nach den Parametern Diagnose, Alter und Geschlecht, zeigten sich folgende Parameter als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben: Die Diagnose PMF (HR = 3,223; im Vergleich zu PV), das Alter bei Diagnose (HR = 1,069; pro Jahr) sowie männliches Geschlecht (HR = 1,47). Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Covariablen	HR	95% CI der HR		p-Wert
		Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert	
Diagnose ET im Vergleich zu PV	1,169	0,718	1,904	0,53
Diagnose PMF im Vergleich zu PV	3,223	2,204	4,714	< 0,001
Alter (bei Diagnose, pro Jahr)	1,069	1,054	1,084	< 0,001
Weibliches Geschlecht	0,68	0,503	0,918	0,012

Tabelle 3-2: Multivariate Analyse der Gesamtkohorte nach den Parametern Diagnose, Alter bei Diagnose und Geschlecht.

3.3 Nierenfunktion

3.3.1 Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose

In diese Auswertung wurden alle PatientInnen des Gesamtkollektivs eingeschlossen, bei denen in zeitlichem Zusammenhang zur Diagnose die errechnete glomeruläre Filtrationsrate erhoben wurde (n = 214). Tabelle 3-3 zeigt die Verteilung der demographischen Parameter sowie die mittlere eGFR zum Zeitpunkt der Diagnose in dieser Subgruppe.

Die Anzahl an männlichen und weiblichen PatientInnen ist in dieser Kohorte ebenso wie in der Gesamtkohorte nahezu ausgeglichen, hier ist ebenso ein leichter Überhang aufseiten der Frauen vorhanden. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 60,55 Jahren etwas niedriger als im Gesamtkollektiv. Innerhalb dieser Subgruppe hatten 68, 58 bzw. 88 PatientInnen die Diagnosen Polycythaemia Vera, Essentielle Thrombozythämie bzw. Primäre Myelofibrose, was in etwa dem Häufigkeitsverhältnis im Gesamtkollektiv entspricht.

Die mittlere errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrug 75,44 ml/min nach der CKD-EPI- bzw. 72,34 ml/min nach der MDRD-Formel. Die Häufigkeit der einzelnen CKD-Stadien bei Verwendung der CKD-EPI- bzw. der MDRD-Formel wird in Tabelle 3-4 dargestellt. Bei Verwendung der CKD-EPI-Formel wurden 48, 119, 36, 8 bzw. 3 PatientInnen den CKD-Stadien 1, 2, 3A, 3B bzw. 4 zugeordnet. Bei Verwendung der MDRD-Formel wurden 31, 131, 39, 10 bzw. 3 PatientInnen den CKD-Stadien 1, 2, 3A, 3B bzw. 4 zugeordnet. Somit hatten PatientInnen tendenziell ein höheres CKD-Stadium bei Verwendung der MDRD-Formel. Abbildung 3-7 verdeutlicht diesen Effekt.

Parameter		PatientInnen, n = 214 (%)
Geschlecht		
	männlich	104 (48,6)
	weiblich	110 (51,4)
Mittleres Erkrankungsalter in Jahren		60,55
	Minimum	10,36
	Maximum	93,1
Diagnose		
	PV	68 (31,8)
	ET	58 (27,1)
	PMF	88 (41,1)
Mittlere eGFR bei Diagnose (ml/min) nach CKD-EPI		75,44
	Minimum	19,48
	Maximum	140,86
Mittlere eGFR bei Diagnose (ml/min) nach MDRD		72,34
	Minimum	19,89
	Maximum	174,24

Tabelle 3-3: Demographische Parameter und mittlere eGFR in der Subgruppe des Gesamtkollektivs, bei der die eGFR zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben wurde

		CKD-EPI	MDRD
CKD-Stadium	1	48 (22,4%)	31 (14,5%)
	2	119 (55,6%)	131 (61,2%)
	3A	36 (16,8%)	39 (18,2%)
	3B	8 (3,7%)	10 (4,7%)
	4	3 (1,4%)	3 (1,4%)

Tabelle 3-4: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien bei Verwendung der CKD-EPI- bzw. der MDRD-Formel

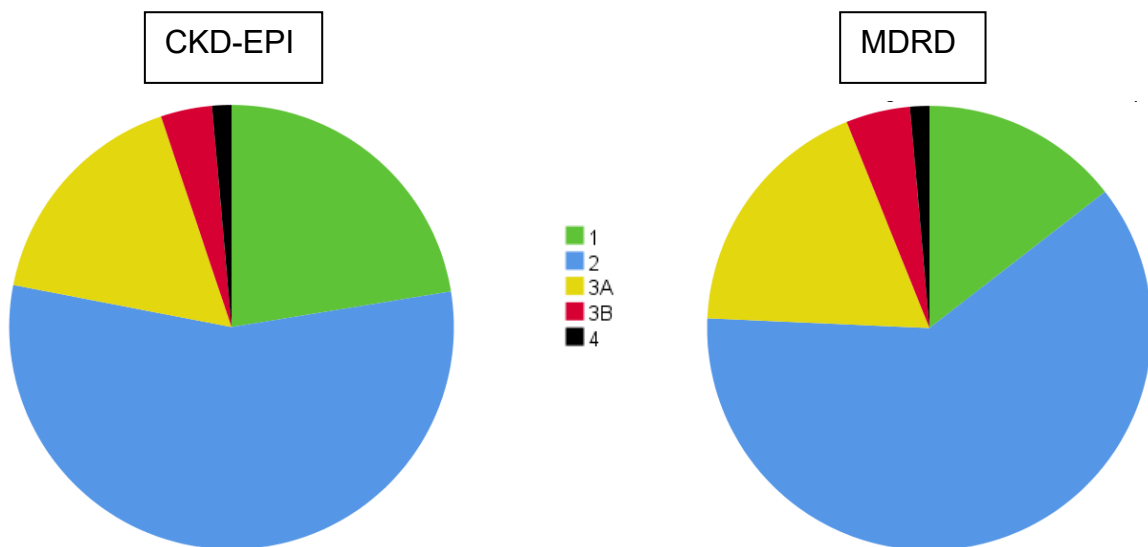


Abbildung 3-7: CKD-Stadien bei Verwendung der CKD-EPI- bzw. der MDRD-Formel

Tabelle 3-5 und Abbildung 3-8 zeigen die Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien in den einzelnen Diagnosegruppen. Die PatientInnen mit der Diagnose ET hatten im Mittel die beste Nierenfunktion. In dieser Gruppe gab es keine Fälle mit einem höheren CKD-Stadium als 3A und der Anteil der PatientInnen im Stadium 1 war im Verhältnis zur Gesamtgruppe überdurchschnittlich hoch.

Bei den PatientInnen mit den Diagnosen PV und PMF waren die Unterschiede geringer ausgeprägt. Zwar gab es bei der PV einen höheren Anteil an PatientInnen im Stadium 1 als bei der PMF, jedoch ebenso einen verhältnismäßig hohen Anteil in den Stadien 3B und 4.

		ET (n = 58)	PMF (n = 88)	PV (n = 68)	Gesamt (n = 214)
CKD-Stadium	1	20 (34,5%)	12 (13,6%)	16 (23,5%)	48 (22,4%)
	2	34 (58,6%)	52 (59,1%)	33 (48,5%)	119 (55,6%)
	3A	4 (6,9%)	18 (20,5%)	14 (20,6%)	36 (16,8%)
	3B	0	5 (5,7%)	3 (4,4%)	8 (3,7%)
	4	0	1 (1,1%)	2 (2,9%)	3 (1,4%)
Mittlere eGFR (ml/min)		84	71,11	73,77	75,44

Tabelle 3-5: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien (nach EPI) auf die einzelnen Krankheitsentitäten aufgeschlüsselt

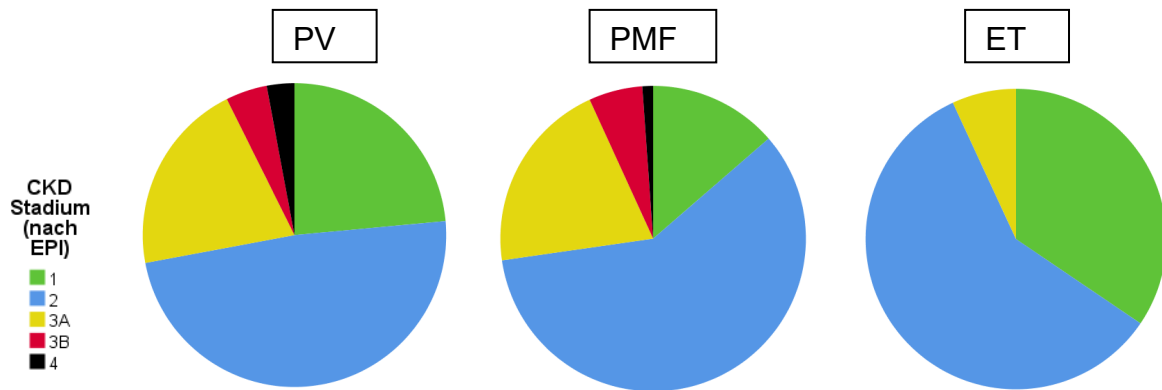


Abbildung 3-8: CKD-Stadien bei Patienten mit Polycythaemia Vera, Essentieller Thrombozythämie und Primärer Myelofibrose zum Zeitpunkt der Diagnose

In Tabelle 3-6 und Abbildung 3-9 sind die Unterschiedlichen Häufigkeiten der CKD-Stadien bei männlichen und weiblichen PatientInnen dargestellt. Frauen hatten im Mittel eine niedrigere eGFR als Männer. Auch waren die Anteile in den CKD-Stadien 1 und 2 niedriger und in den Stadien 3A bis 4 deutlich höher als bei den Männern.

		Männer (n = 104)	Frauen (n = 110)
CKD-Stadium	1	25 (24%)	23 (20,9%)
	2	63 (60,6%)	56 (50,9%)
	3A	15 (14,4%)	21 (19,1%)
	3B	1 (1%)	7 (6,4%)
	4	0	3 (2,7%)
Mittlere eGFR (ml/min)		77,36	73,63

Tabelle 3-6: Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien bei Männern bzw. Frauen

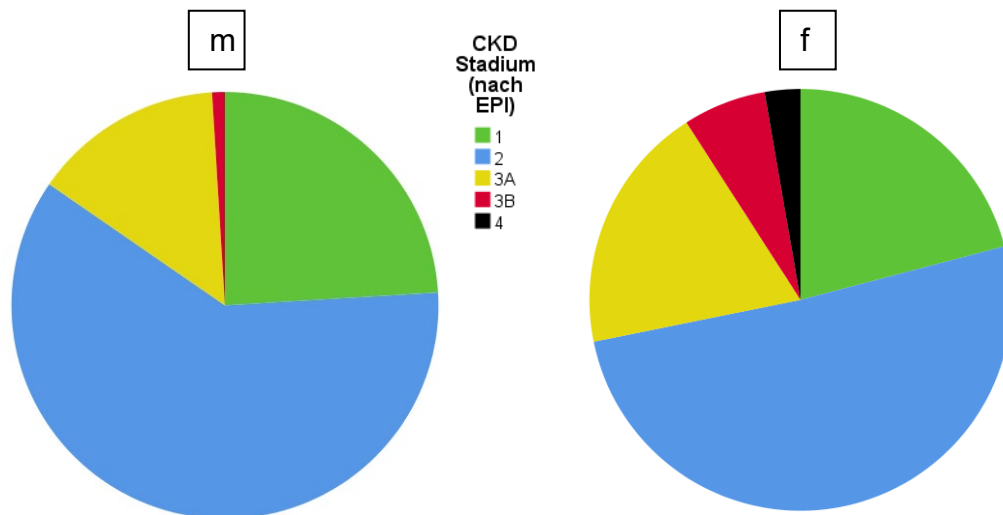


Abbildung 3-9: CKD-Stadien bei Männern (m) bzw. Frauen (f)

In der Altersgruppe über 70 Jahren wurde zusätzlich die eGFR nach der Berlin 1 Formel berechnet. Tabelle 3-7 und Abbildung 3-10 zeigen die CKD-Stadien sowie die mittlere eGFR in den Altersgruppen über und unter 70 Jahren sowie für die Altersgruppe über 70 Jahren die Berechnungen nach der CKD-EPI- bzw. der Berlin 1 Formel.

Hier wurde einerseits ein großer Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen sichtbar und andererseits zwischen den beiden Formeln CKD-EPI und Berlin 1. Die Altersgruppe unter 70 Jahren hatte im Mittel eine deutlich höhere eGFR als die über 70 Jahren. Auch waren von den PatientInnen unter 70 deutlich mehr in den CKD-Stadien 1 und 2 und deutlich weniger in den Stadien 3A bis 4 einzuordnen. Bei den PatientInnen über 70 Jahren war lediglich eine Person im Stadium 1. Wurde für die Berechnung der eGFR die Berlin 1 Formel angewandt, ergab sich eine noch geringere mittlere eGFR und es fand tendenziell eine Verschiebung der Häufigkeiten zu den höheren CKD-Stadien statt.

		<70 a (n = 146)	>70 a (n = 68)	
Formel		CKD-EPI	CKD-EPI	Berlin 1
CKD- Stadium	1	47 (32,2%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
	2	82 (56,2%)	37 (54,4%)	25 (36,8%)
	3A	14 (9,6%)	22 (32,4%)	31 (45,6%)
	3B	2 (1,4%)	6 (8,8%)	9 (13,2%)
	4	1 (0,7%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)
mittlere eGFR (ml/min)		81,42	62,62	54,99

Tabelle 3-7: CKD-Stadien bzw. mittlere eGFR in den Altersgruppen unter 70 Jahren bzw. über 70 Jahren. In der Altersgruppe über 70 Jahren werden die Formeln CKD-EPI bzw. Berlin 1 dargestellt.

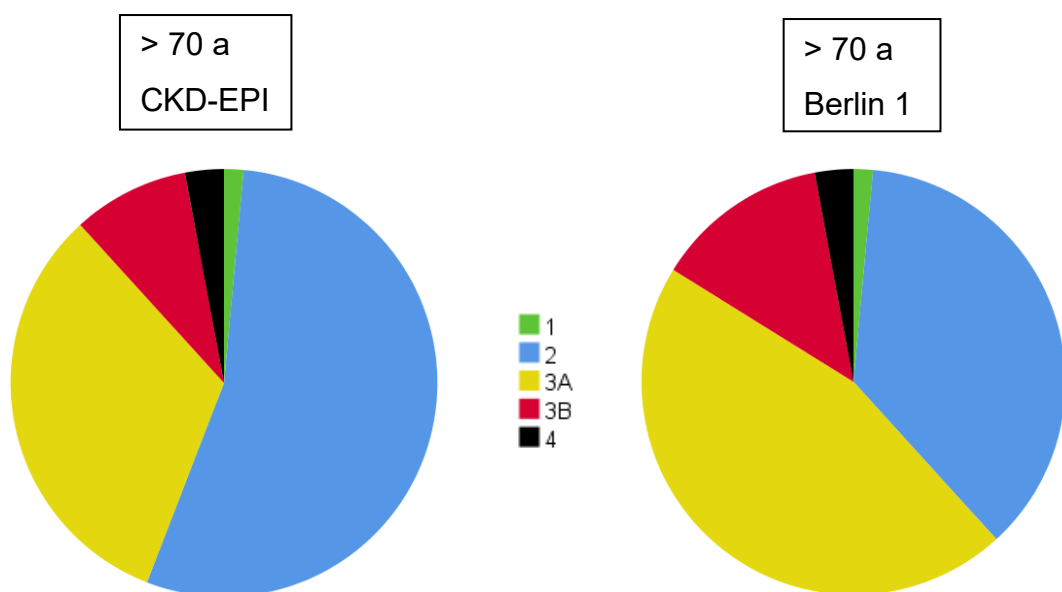


Abbildung 3-10: CKD-Stadien in den Altersgruppen unter 70 Jahren bzw. über 70 Jahren. In der Altersgruppe über 70 Jahren sind die Formeln CKD-EPI bzw. Berlin 1 dargestellt.

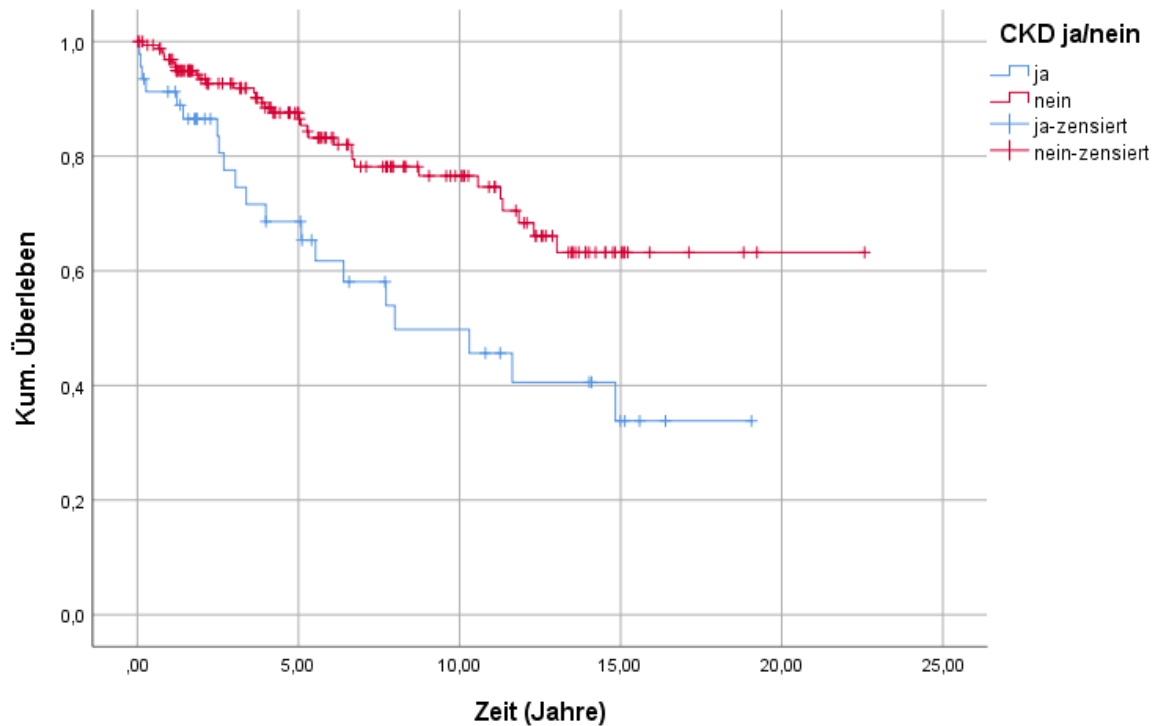


Abbildung 3-11: Kaplan-Meier-Kurve. Gesamtüberleben der PatientInnen mit oder ohne CKD ($p = 0,001$).

Abbildung 3-11 zeigt das unterschiedliche Gesamtüberleben der PatientInnen mit oder ohne CKD. Das Vorliegen einer CKD wurde definiert als Nierenfunktionseinschränkung im Sinne eines CKD Stadium 3a, 3b oder 4. Es zeigt sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei den PatientInnen mit CKD ($p = 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den PatientInnen mit CKD 65,3%, die 10-Jahres-Überlebensrate 45,6%. Die PatientInnen ohne CKD (definiert als CKD Stadium 1 oder 2) erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86,5% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 74,6%.

Covariablen	HR	p-Wert
männliches Geschlecht	1,8	0,048
Diagnose ET*	0,86	0,761
Diagnose PMF*	4,97	<0,001
Alter (pro Jahr)	1,07	<0,001
CKD Stadium ≥ 3	1,71	0,092

Tabelle 3-8: Multivariate Analyse der GFR-Subkohorte nach den Parametern Diagnose, Alter bei Diagnose, Geschlecht und Vorliegen einer CKD.

In einer multivariaten Analyse dieser PatientInnengruppe erreichte das Vorliegen einer CKD als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben keine statistische Signifikanz ($p = 0,092$). Männliches Geschlecht, die Diagnose PMF und höheres Alter zeigten sich, wie auch im Gesamtkollektiv, auch in dieser Subkohorte als unabhängige Risikofaktoren (Tabelle 3-8).

3.3.2 Nierenfunktion im Krankheitsverlauf

Bei den PatientInnen, bei denen nach der histopathologischen Sicherung der Diagnose noch weitere Kreatinin-Messwerte über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren vorlagen, wurde die Änderung der eGFR im Verlauf der Erkrankung berechnet ($n = 127$). Diese Auswertung konnte für 110 PatientInnen über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Diagnose, für 88 PatientInnen über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnose und für 47 PatientInnen über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Diagnose durchgeführt werden.

Die in die Auswertung einbezogenen PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel 58,42 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt für die Diagnose ET, PV und PMF betrug 53,98 Jahre, 62,42 Jahre bzw. 59,33 Jahre.

Abbildung 3-12 zeigt die Veränderung der eGFR für die Entitäten ET ($n = 34$), PMF ($n = 42$) und PV ($n = 34$) nach zwei Jahren. Diese betrug im Median -1,95 ml/min bei ET-, -0,94 ml/min bei PMF- und -2,12 ml/min bei PV-PatientInnen. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

In Abbildung 3-13 ist derselbe Vergleich nach 5 Jahren dargestellt. Hier betrug die mediane Veränderung der eGFR für die ET ($n = 30$) -5,68 ml/min, für die PMF ($n = 31$) -2,41 ml/min und für die PV ($n = 27$) -2,29 ml/min. Auch diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

Die Veränderung nach 10 Jahren ab Diagnose wird für alle Entitäten in Abbildung 3-14 gezeigt. Die mediane Veränderung der eGFR betrug hier -9,69 ml/min für die ET ($n = 21$), 1,8 ml/min für die PMF ($n = 13$) sowie -1,92 ml/min für die PV ($n = 13$). Die Unterschiede waren ebenfalls nicht statistisch signifikant.

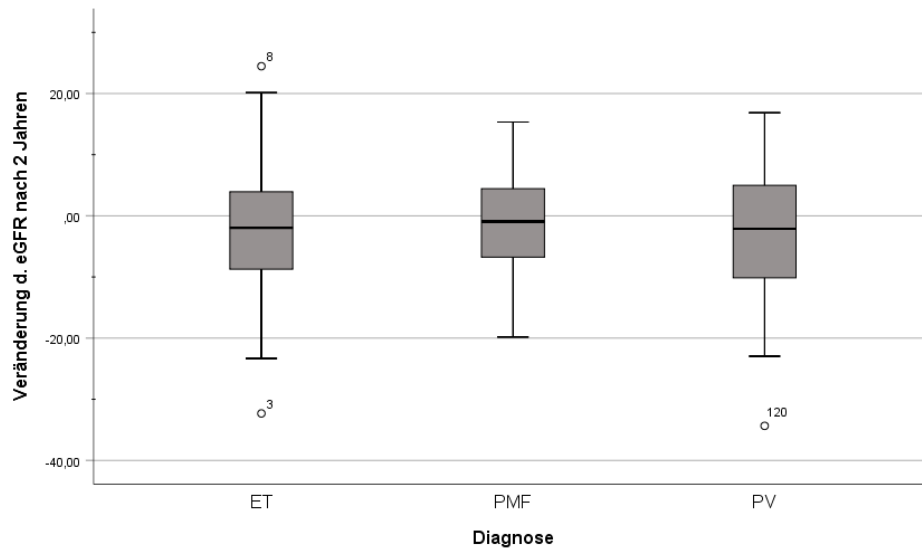


Abbildung 3-12: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 2 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,624$ für PV vs. ET; $p=0,308$ für PV vs. PMF; $p=0,668$ für ET vs. PMF).

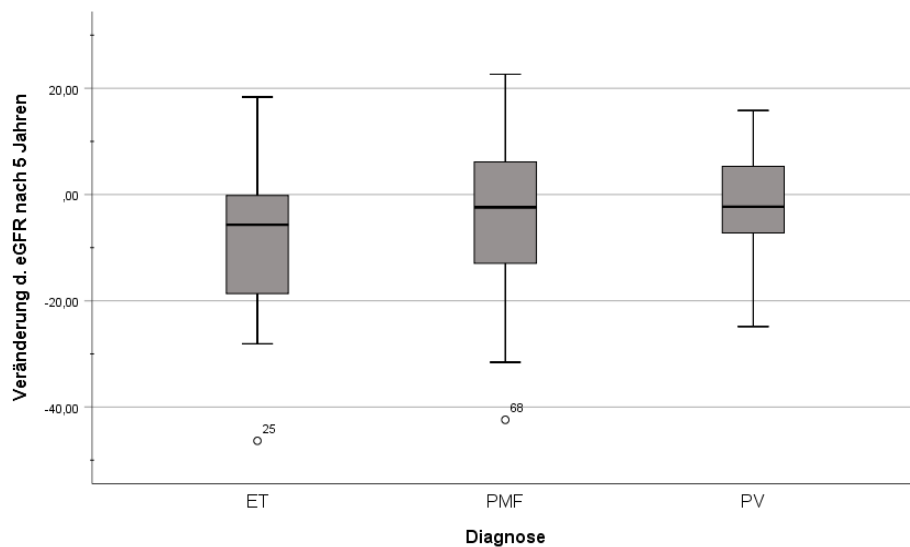


Abbildung 3-13: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 5 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,079$ für PV vs. ET; $p=0,871$ für PV vs. PMF; $p=0,160$ für ET vs. PMF).

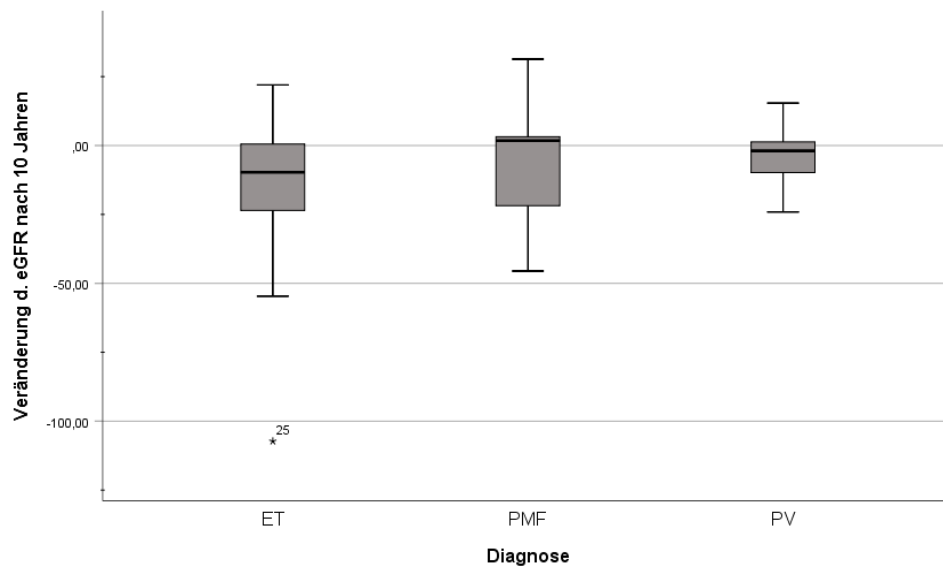


Abbildung 3-14: Veränderung der eGFR für die Diagnosen ET, PMF und PV nach 10 Jahren. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,196$ für PV vs. ET; $p=0,801$ für PV vs. PMF; $p=0,172$ für ET vs. PMF).

	ET		PV		PMF	
	Änderung gesamt	Änderung pro Jahr	Änderung gesamt	Änderung pro Jahr	Änderung gesamt	Änderung pro Jahr
Beobachtung über 2 Jahre	-1,95 ml/min	-0,975 ml/min/a	-2,12 ml/min	-1,06 ml/min/a	-0,94 ml/min	-0,47 ml/min/a
Beobachtung über 5 Jahre	-5,68 ml/min	-1,136 ml/min/a	-2,29 ml/min	-0,458 ml/min/a	-2,41 ml/min	-0,482 ml/min/a
Beobachtung über 10 Jahre	-9,69 ml/min	-0,969 ml/min/a	-1,92 ml/min	-0,192 ml/min/a	1,8 ml/min	0,18 ml/min/a

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der eGFR-Änderung der einzelnen Diagnosegruppen ET, PV und PMF nach jeweils 2, 5 und 10 Jahren.

In einer weiterführenden Analyse wurde die Veränderung der eGFR in der Gruppe der PatientInnen mit der Diagnose ET anhand der eingesetzten krankheitsspezifischen Therapeutika verglichen. Von den 34 PatientInnen, für die eine Auswertung über einen Zeitraum von zwei Jahren gemacht werden konnte, haben 25 eine medikamentöse Therapie erhalten, während 9 keine Therapie erhalten haben.

Abbildung 3-15 zeigt die Entwicklung der Nierenfunktion für diese beiden Untergruppen. In der Gruppe der therapierten PatientInnen betrug der mediane Unterschied nach zwei Jahren $-2,69$ ml/min, während in der Gruppe der PatientInnen ohne Therapie eine Zunahme um $2,03$ ml/min zu verzeichnen war. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Von den 25 PatientInnen, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben, wurden 18 mit Anagrelid (allein oder in Kombination mit anderen Therapeutika) therapiert. 7 PatientInnen erhielten ausschließlich Hydroxyurea. Abbildung 3-18 zeigt den Vergleich der eGFR-Veränderung zwischen den Therapeutika Anagrelid, Hydroxyurea allein und keiner Therapie. Die mediane Änderung betrug $-1,26$ ml/min für die Therapie mit Anagrelid und $-4,16$ ml/min für die mit Hydroxyurea therapierten PatientInnen. Der Unterschied zwischen den PatientInnen, die mit Anagrelid therapiert wurden, und denen, die Hydroxyurea allein erhielten, war ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0,097$).

In Abbildung 3-16 wird der Unterschied zwischen therapierten und nicht therapierten PatientInnen nach 5 Jahren dargestellt. Für diesen Zeitraum konnte eine Auswertung bei 30 PatientInnen gemacht werden, von denen 25 therapiert wurden und 5 nicht. In der Gruppe der therapierten PatientInnen betrug die mediane Änderung $-8,4$ ml/min, bei den PatientInnen ohne Therapie $-4,13$ ml/min. Auch hier wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Von den therapierten PatientInnen erhielten 21 Anagrelid (allein oder in Kombination mit anderen Therapeutika). Die mediane Veränderung der eGFR betrug bei diesen Personen $-7,15$ ml/min, bei den PatientInnen mit alleiniger Hydroxyurea-Therapie ($n=4$) $-12,51$ (Abbildung 3-19). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p=0,695$).

Von den 21 PatientInnen, für die eine Auswertung über einen Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt werden konnte, haben alle eine Therapie mit Anagrelid

erhalten. Die mediane Änderung der eGFR in dieser Gruppe betrug -9,69 ml/min und wird in Abbildung 3-17 gezeigt.

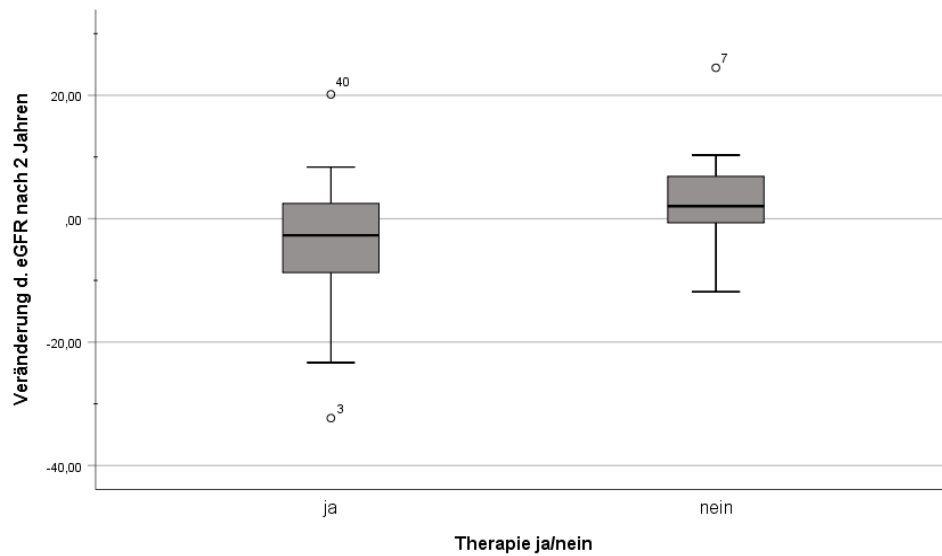


Abbildung 3-15: Veränderung der eGFR nach 2 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen - Therapie vs. keine Therapie ($p=0,098$).

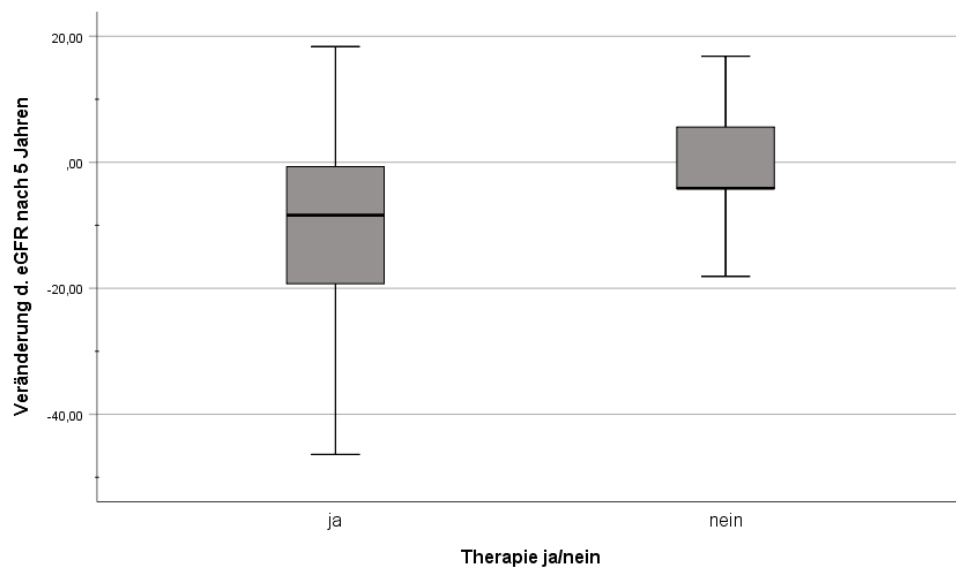


Abbildung 3-16: Veränderung der eGFR nach 5 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen - Therapie vs. keine Therapie ($p=0,198$).

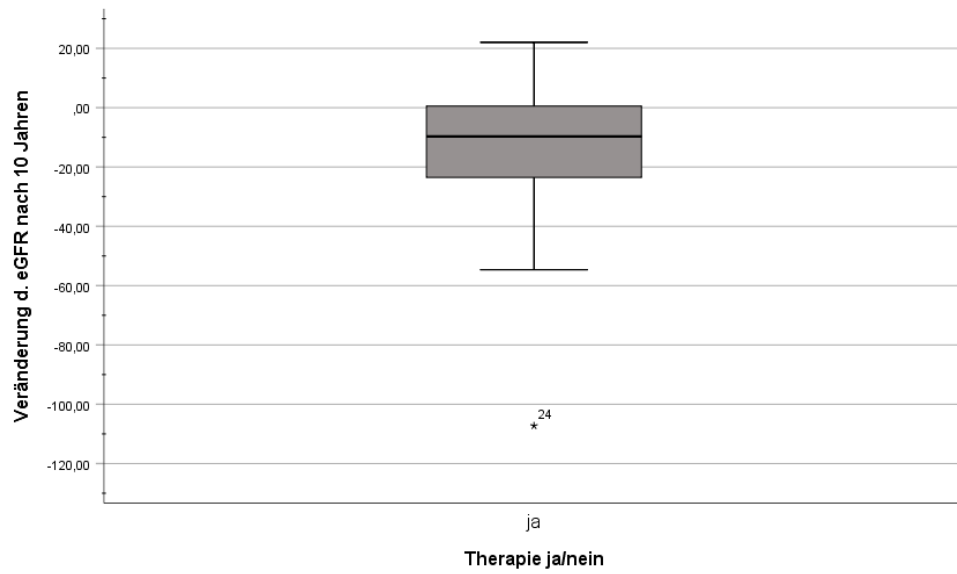


Abbildung 3-17: Veränderung der eGFR nach 10 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen mit medikamentöser Therapie.

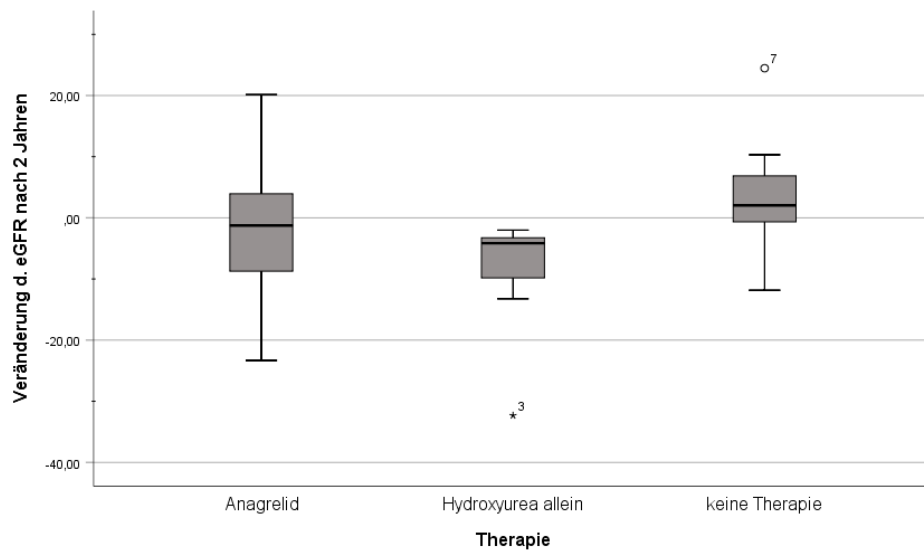


Abbildung 3-18: Veränderung der eGFR nach 2 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen – Anagrelid vs. Hydroxyurea allein vs. keine Therapie. Der Unterschied zwischen Anagrelid und Hydroxyurea allein war nicht statistisch signifikant ($p=0,097$).

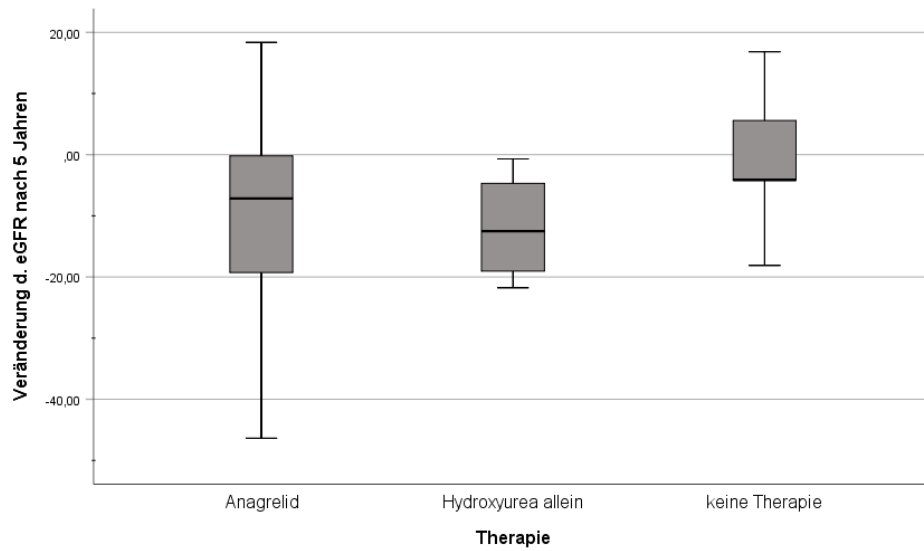


Abbildung 3-19: Veränderung der eGFR nach 5 Jahren innerhalb der Gruppe der ET-PatientInnen – Anagrelid vs. andere Therapie vs. keine Therapie. Der Unterschied zwischen Anagrelid und anderer Therapie war nicht statistisch signifikant ($p=0,695$).

4 Diskussion

Hinsichtlich der Zusammensetzung des untersuchten PatientInnenkollektivs sind folgende Feststellungen zu treffen:

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Entitäten entspricht nicht ihrer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. So ist die PMF in diesem Kollektiv die häufigste Erkrankung, obwohl sie prinzipiell seltener auftritt als die PV oder die ET (10). Der Grund für dieses Ungleichgewicht liegt möglicherweise in der WHO-Klassifikation, die beispielsweise in Großbritannien so nicht angewendet wird.

Ansonsten entsprechen die demographischen Daten großteils dem, was in der Literatur zu den jeweiligen Entitäten beschrieben ist. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist in dieser Arbeit bei allen Krankheitsbildern geringfügig niedriger als erwartet und die Verteilung der Erkrankungshäufigkeit auf die Geschlechter entspricht in etwa dem, was in der Literatur beschrieben ist (10).

Die Häufigkeitsverteilung der Driver-Mutationen entspricht lediglich bei der PV dem, was zu erwarten wäre. Bei den PatientInnen mit ET oder PMF wurde die JAK2 V617F-Mutation überdurchschnittlich häufig nachgewiesen – zumindest bei den PatientInnen, bei denen der Mutationsstatus bekannt ist. Die CALR- und die MPL-Mutation sind in diesem Kollektiv dementsprechend unterrepräsentiert (7-9).

Die Auswertung der Überlebensdaten bestätigt, dass die PMF unter den MPN die Diagnose mit der schlechtesten Prognose ist. PV und ET stehen dementsprechend deutlich besser da. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist allerdings unerwartet klein und auch nicht statistisch signifikant. Prinzipiell wäre bei der ET ein deutlich besseres Überleben zu erwarten als bei der PV (48).

Über den Grund für dieses vergleichsweise schlechte Überleben der ET-PatientInnen kann nur spekuliert werden. Ein möglicher Ansatz wäre die Überrepräsentation der JAK2 V617F-Mutation bei den ET-PatientInnen, die jedenfalls bei der PMF ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben ist. Dieser Zusammenhang konnte für die ET bisher jedoch nicht gezeigt werden (48).

Die prä-PMF zeigt - wie zu erwarten (49) - ein etwas besseres Überleben als die overt-PMF, auch wenn der Unterschied knapp keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,052$). Die Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen der prä-PMF und der

ET werden aber in jedem Fall deutlich und zeigen wie wichtig die korrekte Unterscheidung dieser beiden Entitäten ist.

Bei den PMF-PatientInnen zeigt die JAK2-Mutation, wie erwartet (48), ein schlechteres Überleben als die CALR/MPL-Mutationen. Es wäre prinzipiell interessant, diese Analyse auch für die ET anzustellen. Leider sind im untersuchten PatientInnenkollektiv bei der ET aber noch weniger Fälle mit CALR/MPL-Mutationen vorhanden als bei der PMF, sodass keine sinnvolle Überlebenszeitanalyse durchführbar war.

Im Vergleich zwischen den Geschlechtern haben Männer ein signifikant schlechteres Überleben als Frauen. Männliches Geschlecht ist auch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben. Das ist auch in anderen Studien beschrieben, beispielsweise in einer prospektiven Studie an der John Hopkins University (59). Hier wird auch gezeigt, dass Männer eine höhere JAK2-Mutationslast in ihren CD34+ Zellen haben, mehr zusätzliche somatische Mutationen erwerben und hierbei auch häufiger High-Risk Mutationen aufweisen.

Höheres Alter und die Diagnose PMF sind - wenig überraschend (48) - ebenfalls unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben.

Je nachdem, welche Formel zur Berechnung der eGFR verwendet wurde, hatten in dieser Untersuchung zwischen 21,9% (CKD-EPI) und 24,3% (MDRD) der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose eine eGFR von weniger als 60 ml/min, was per Definition einer CKD entspricht (56). Die Prävalenz der CKD in der Gesamtbevölkerung (global) liegt laut Global Burden of Disease Study 2017 bei 9,1% und in Österreich bei 9,8% (60). In der hier untersuchten Studienpopulation ist die Prävalenz deutlich höher. Natürlich sind die PatientInnen im Mittel aber auch älter als die Gesamtbevölkerung (mittleres Erkrankungsalter: 60,55 Jahre) und die Prävalenz der CKD nimmt bekanntermaßen mit dem Alter stark zu. Die Spannweite der Prävalenz über die Altersgruppen hinweg ging in einer sehr großen amerikanischen Studie von 3% bei den 18- bis 44-jährigen bis 49% bei den 85- bis 100-jährigen. In derselben Arbeit lag die Prävalenz bei einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren bei 20%. Zur Berechnung der eGFR wurde in dieser Arbeit die MDRD-Formel verwendet (61). Damit könnte angenommen werden, dass MPN-PatientInnen jedenfalls zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger an einer CKD erkrankt

sind, als gleichaltrige PatientInnen ohne MPN. Für eine genauere Einschätzung wären allerdings zusätzliche Daten, vor allem Harnalbumin-Messungen, notwendig. In anderen, vergleichbaren Arbeiten zur Prävalenz der CKD bei MPN-PatientInnen wurde zur Berechnung der eGFR die MDRD-Formel verwendet (53, 54), die auch in dieser Arbeit mit einer tendenziell schlechteren Einschätzung der Nierenfunktion einhergeht als die in Österreich weit verbreitete CKD-EPI-Formel.

Das Vorliegen einer CKD zum Diagnosezeitpunkt ging in dieser Studie mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einher. In der Cox-Regression konnte diese Variable jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden.

Um den Zusammenhang zwischen CKD und Überleben bei MPN-PatientInnen besser beurteilen zu können, bedarf es prospektiver Studien mit ausreichend großen PatientInnenkollektiven.

Die PatientInnen mit der Diagnose ET hatten im Mittel die beste Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose. Da es sich hier auch um die jüngste Gruppe handelt, ist das nicht überraschend (61). Bei den PatientInnen mit den Diagnosen PV und PMF waren die Unterschiede geringer ausgeprägt. Zwar gab es bei der PV im Vergleich zur PMF einen höheren Anteil an PatientInnen im Stadium 1, jedoch ebenso einen verhältnismäßig hohen Anteil in den Stadien 3B und 4. Aufgrund des höheren Durchschnittsalters würde man wiederum erwarten, dass die PMF-PatientInnen eine schlechtere Nierenfunktion haben als die PV-PatientInnen (61), was sich hier nicht zeigt.

Frauen hatten im Mittel eine niedrigere eGFR als Männer. Auch waren beim weiblichen Geschlecht die Anteile in den CKD-Stadien 1 und 2 niedriger und in den Stadien 3A bis 4 deutlich höher als beim männlichen. Eine höhere Prävalenz der CKD bei Frauen wird in epidemiologischen Studien häufig angegeben, könnte aber auch Resultat einer Überschätzung aufgrund der verwendeten Formeln sein (62).

Die PatientInnen in der Altersgruppe unter 70 Jahren hatten, wie erwartet (61), im Mittel eine deutlich höhere eGFR als diejenigen über 70 Jahren. Wurde bei den über 70-jährigen für die Berechnung der eGFR die Berlin 1 Formel angewandt, ergab sich eine noch geringere mittlere eGFR und es fand eine Verschiebung der Häufigkeiten zu den höheren CKD-Stadien statt. Es ist davon auszugehen, dass letztere Formel in dieser Altersgruppe eine genauere Näherung an die tatsächliche GFR darstellt (63).

Die GFR nimmt physiologischerweise mit dem Alter ab. In der Literatur wird eine Abnahme von 0,75 ml/min/Jahr als physiologisch angegeben (64).

Besonders die ET-PatientInnen schneiden im hier untersuchten PatientInnenkollektiv über alle Beobachtungszeiträume schlechter ab. Bei den PV-PatientInnen zeigte sich dieser Effekt nur in der ersten zwei Jahren nach der Diagnose und die PMF-PatientInnen schnitten überraschenderweise sogar besser ab.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten erreichten (wie auch in anderen, vergleichbaren Arbeiten (53-55)) keine statistische Signifikanz, könnten somit auch zufällig entstanden sein.

Dennoch ist das Ergebnis auffällig, wenn man bedenkt, dass es sich bei der Gruppe der ET-PatientInnen um die jüngste und diejenige mit der prinzipiell besten Prognose handelt. Man würde also beispielsweise bei den im Durchschnitt älteren und meist auch morbideren PMF-PatientInnen möglicherweise einen stärkeren Rückgang der Nierenfunktion erwarten als bei der ET. Darüber, warum das in dieser Untersuchung nicht der Fall ist, kann nur spekuliert werden. Ein möglicher Zusammenhang besteht in der Geschlechterverteilung: Die ET kommt häufiger beim weiblichen Geschlecht vor (10) und bei Frauen findet sich - auch in dieser Arbeit - eine tendenziell niedrigere eGFR (62). Allerdings müsste sich dieser Effekt dann konsequenterweise auch bei der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen, was nicht der Fall ist. Somit erscheint diese Erklärung unwahrscheinlich. Eine weitere mögliche Ursache könnte in unterschiedlichen medikamentösen Therapien liegen.

Um diese Theorie zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch ein Vergleich des eGFR-Verlaufs der ET-PatientInnen hinsichtlich ihrer Therapie angeschlossen. Die Gruppengröße war hier schon sehr klein und eine statistische Signifikanz der Unterschiede deshalb kaum erreichbar.

Therapierte PatientInnen hatten eine stärkere Abnahme der Nierenfunktion als nicht therapierte. Möglicherweise hängt dieser Umstand aber damit zusammen, dass bei besonders morbiden PatientInnen, die kränkere Nieren haben, auch eher eine Therapieindikation gestellt werden könnte.

Die PatientInnen in der Anagrelid-Gruppe wurden zum Teil auch mit anderen, zusätzlichen Therapeutika behandelt, deshalb können Effekte hier nicht zwingend

Anagrelid zugeschrieben werden. Prinzipiell zeigte sich bei den PatientInnen in der Hydroxyurea-Gruppe ein stärkerer Verlust der Nierenfunktion als bei denen, die (auch) mit Anagrelid therapiert wurden. Diese Beobachtung deckt sich mit einer anderen Arbeit, in der Hydroxyurea ebenfalls mit einer etwas stärkeren Abnahme der eGFR bei ET-PatientInnen assoziiert war (ebenfalls ohne statistische Signifikanz). In der selben Studie wurde interessanterweise für PMF-PatientInnen, die mit Hydroxyurea therapiert wurden, eine deutlich geringere Abnahme der eGFR beschrieben, als bei denen, die kein Hydroxyurea erhielten (55).

In anderen Studien war eine Hydroxyurea-Therapie bei MPN-PatientInnen tendenziell mit einer geringeren Abnahme ((53), keine statistische Signifikanz) oder sogar einer signifikanten Zunahme (54) der eGFR assoziiert. In den zitierten Arbeiten wurde für diese Analyse allerdings keine Unterscheidung hinsichtlich der unterschiedlichen Entitäten getroffen. Dadurch könnte es zu einer Vermischung verschiedener Effekte gekommen sein, was die Aussagekraft deutlich schmälern würde.

Hydroxyurea und Anagrelid werden in der Therapie der ET grundsätzlich als gleichwertig in der Prävention von Blutungsereignissen und thrombotischen Ereignissen beschrieben (65). Möglicherweise ist Anagrelid bei ET-PatientInnen aber die günstigere Therapie hinsichtlich der Nierenfunktion. Zur Überprüfung dieser Hypothese bedürfte es prospektive Untersuchungen in größeren Kohorten.

5 Literaturverzeichnis

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-17.
5. Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol*. 2005;84(8):487-97.
6. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2168-81.
7. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):667-79.
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-405.
9. Zoi K, Cross NCP. Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(9):947-54.
10. 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;92(4):289-97.
11. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91(1):50-8.
12. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
13. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.
14. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387-97.
15. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
16. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007;356(5):459-68.
17. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):e270.

18. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-90.
19. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2019;134(4):341-52.
20. Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Sliwa T, Beham-Schmid C, Gastl G, Geissler K, et al. Austrian recommendations for the management of polycythemia vera. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(17-18):535-42.
21. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
22. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2019;94(1):133-43.
23. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
24. 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;5(11):e366.
25. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Saumell S, Salar A, Abella E, et al. Postpolycythaemic myelofibrosis: frequency and risk factors for this complication in 116 patients. *Br J Haematol*. 2009;146(5):504-9.
26. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574-9.
27. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437-8.
28. Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135-44.
29. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 2019;45(6):604-11.
30. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
31. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(11):e369.
32. Tefferi A, Barbui T. New and treatment-relevant risk stratification for thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *American Journal of Hematology*. 2015;90(8):683-5.
33. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus

- observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31.
34. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. 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;120(6):1197-201.
 35. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol*. 1991;85(3):124-7.
 36. Sliwa T, Beham-Schmid C, Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Gastl G, Geissler K, et al. Austrian recommendations for the management of primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: an expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(9-10):293-302.
 37. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89-101.
 38. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs). *Cancer*. 2007;109(1):68-76.
 39. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2018;93(12):1551-60.
 40. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25-33.
 41. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;9:18.
 42. Jeryczynski G, Thiele J, Gisslinger B, Wölfler A, Schalling M, Gleiß A, et al. Pre-fibrotic/early primary myelofibrosis vs. WHO-defined essential thrombocythemia: The impact of minor clinical diagnostic criteria on the outcome of the disease. *Am J Hematol*. 2017;92(9):885-91.
 43. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
 44. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
 45. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-7.

46. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-8.
47. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1769-70.
48. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.
49. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Rumi E, Rosti V, Delaini F, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129(24):3227-36.
50. Said SM, Leung N, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Grande JP, et al. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. *Kidney Int*. 2011;80(7):753-9.
51. Strati P, Glass WF, Abdelrahim M, Selamet U, Tchakarov A, Workeneh BT, et al. Renal complications of primary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(2):507-10.
52. Alexander MP, Nasr SH, Kurtin PJ, Casey ET, Hernandez LP, Fidler ME, et al. Renal extramedullary hematopoiesis: interstitial and glomerular pathology. *Mod Pathol*. 2015;28(12):1574-83.
53. Christensen AS, Møller JB, Hasselbalch HC. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res*. 2014;38(4):490-5.
54. Baek SW, Moon JY, Ryu H, Choi YS, Song IC, Lee HJ, et al. Chronic kidney disease in the BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasm: a single-center retrospective study. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):790-7.
55. Fukuda Y, Araki M, Yamamoto K, Morishita S, Inano T, Misawa K, et al. Evidence for prevention of renal dysfunction associated with primary myelofibrosis by cytoreductive therapy. *Haematologica*. 2019;104(11):e506-e9.
56. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137-47.
57. Krečak I, Holik H, Martina MP, Zekanović I, Coha B, Gverić-Krečak V. Chronic kidney disease could be a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol*. 2020;112(3):377-84.
58. Lucijanac M, Galusic D, Krecak I, Sedinic M, Holik H, Perisa V, et al. Reduced renal function strongly affects survival and thrombosis in patients with myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2020;99(12):2779-85.
59. Karantanos T, Chaturvedi S, Braunstein EM, Spivak J, Resar L, Karanika S, et al. Sex determines the presentation and outcomes in MPN and is related to sex-specific differences in the mutational burden. *Blood Adv*. 2020;4(12):2567-76.

60. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
61. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):846-53.
62. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-64.
63. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-81.
64. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):2838-44.
65. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.