



Polycythämia vera (PV)

Stand: Juli 2020

Durch kontinuierliche Forschung und zielgerichtete Untersuchungen von Blut und Knochenmark ergeben sich verschiedene diagnostische Empfehlungen für Patienten mit Polycythämia vera (PV).

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Polycythämia vera - Definition und Merkmale

Die Polycythämia vera (PV) zählt zu den **myeloproliferativen, BCR-ABL1-negativen Neoplasien**. Obwohl in der Regel eine Hyperplasie aller drei Zellreihen (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten; als so genannte Panmyelose bezeichnet) vorliegt, charakterisiert sich die Polycythämia vera vor allem durch eine dominierende Proliferation der Erythrozyten, weswegen eine sekundäre Erythrozytose differentialdiagnostisch immer ausgeschlossen werden sollte. Zu den sekundären Erythrozytosen zählen in erster Linie die reaktiven Polyglobulien bedingt durch Stress, Rauchen, kardiale Ursachen und Infektionen. Die PV-Variante mit ausschließlicher Vermehrung der roten Zellreihe wird als Polycythämia vera rubra bezeichnet, tritt aber nur sehr selten auf. Darüber hinaus wurde eine „maskierte“ Form der Polycythämia vera beschrieben, welche niedrigere Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte aufweist als die ursprünglich in der WHO 2008 definierte Form (Barbui et al. 2014).

Die Polycythämia vera wird klinisch in zwei Phasen unterteilt: Eine chronische Phase (prä-polyzythämische und polyzythämische Phase), welche durch eine Überproduktion von Erythrozyten und damit einhergehend erhöhtem Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten gekennzeichnet ist. Darauf folgt die sogenannte Spätphase, in der es zu einem Übergang der Erkrankung in eine sekundäre Myelofibrose kommt (Post-PV-Myelofibrose). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren liegt die Rate an Post-PV-MF bei etwa 15%, nach 20 Jahren bei 50%. Diese geht mit einer Zytopenie, einer extramedullären Blutbildung in der Milz, der Leber und anderen Organen sowie mit konsekutiver Splenomegalie einher. Bei einem kleinen Anteil der Patienten (4%) kann es zu einem Übergang in eine Akzeleration auch als Blastenphase bezeichnet (Blastenanteil 10 - 19%) beziehungsweise in eine Blastenkrise (Blastenanteil >20%) kommen (Alvarez-Larrán et al. 2009, Passamonti et al. 2010, Tefferi et al. 2013).

Die jährliche Inzidenz der Polycythämia vera liegt bei 0,01–2,8 / 100.000 Einwohner in Europa und Nordamerika und tritt überwiegend im medianen Alter von 60-65 Jahren auf (Swerdlow et al. 2017).

Polycythämia vera - Klassifikation

Gemäß der WHO-Klassifikation 2017 gehört die Polycythämia vera zu den sogenannten BCR-ABL1-negativen Neoplasien. Die klinische Abgrenzung innerhalb der myeloproliferativen Neoplasien erfolgt unter anderem durch den Nachweis einer klonalen Erythrozytose (siehe auch Kriterien zur Diagnose der Polycythämia vera). Eine Einteilung in Subgruppen wurde innerhalb der WHO-Klassifikation nicht vorgenommen. In der aktuellen Version der WHO wurden die Hämoglobin- und Hämatokrit-Grenzwerte angepasst, um auch die Fälle mit einer sogenannten „maskierten“ Form frühzeitig diagnostizieren zu können. Allerdings ist zu beachten, dass es derzeit keine spezifischen Krankheitsmarker, weder molekularer noch anderer Art gibt, die die Polycythämia vera eindeutig diagnostizieren, weswegen eine Diagnose immer auf Grundlage einer Kombination von klinischen und knochenmarkshistologischen Befunden gestellt werden sollte.

Polycythämia vera WHO-Klassifikation 2017

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Polycythämia vera (PV):

- Chronische Phase (prä-polyzythämische und polyzythämische Phase)
- Spätphase (post-PV-Myelofibrose)

Kriterien zur Diagnose der Polycythämia vera

Hauptkriterien

- Erhöhte Hämoglobinkonzentration (♂: >16,5 g/dL, ♀: >16g/dL) oder erhöhter Hämatokrit (♂: >49%, ♀: >48%)*,**
- Trilineare Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese
- Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (V617F oder Exon 12)

Nebenkriterien

- Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel

Die Diagnose Polycythämia vera erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.

* Bei Fällen mit persistierender Erythrozytose (♂: Hämoglobin >16,5 g/dL oder Hämatokrit >55,5%, ♀: Hämoglobin >16,5 g/dL oder Hämatokrit >49,5%) ist der Verzicht auf eine Knochenmarkbiopsie möglich, wenn eine JAK2-Mutation (Hauptkriterium 3) nachgewiesen wurde und der Erythropoietinspiegel (Nebenkriterium) erniedrigt ist.

** Die Bestimmung der Erythrozytenmasse mit ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten erlaubt die Abgrenzung zwischen echter Polyglobulie und Pseudopolyglobulie. Diese Methode gehört in Deutschland nicht zur Routine. Die in den WHO-Kriterien definierten geschlechtsspezifischen Schwellenwerte für Hämoglobin haben sich in Deutschland nur begrenzt etabliert. Relativ weit verbreitet wird bei Männern und Frauen einheitlich ein erhöhter Hämatokrit herangezogen.

Fakten

Ca.
95%

der Patienten mit PV haben eine JAK2 V617F-Mutation und etwa 3% haben eine JAK2 Exon12-Mutation (Onkopedia Leitlinie PMF).

Diagnostik bei Polycythämia vera

Zytomorphologie

Die zytomorphologische Beurteilung bei den MPN bezieht die Zellularität im Gesamten sowie in den einzelnen hämatopoetischen Reihen ein. Dabei ist auch die Feststellung des Blastenanteils wichtig um eine Akzeleration (Blastenanteil 10 - 19%) oder Blastenkrise (Blastenanteil >20%) abzugrenzen.

Zu den charakteristischen Veränderungen bei der Polycythämia vera zählen:

- Deutliche Hyperzellularität
- Granulopoese ist gesteigert, aber nicht linksverschoben
- Eine gesteigerte und links verschobene Erythropoese
- Megakaryozyten liegen meist vermehrt vor sowie in losen Clustern, Kerne sind größtenteils hyperlobuliert



- Verringerter Eisenspeicher im KM

Chromosomenanalyse

Chromosomale Aberrationen werden bei 14 – 20% der Patienten mit Polycythämia vera bei Erstdiagnose (Sever et al. 2013, Gangat et al. 2008, Swolin et al. 1988) und bei circa 20% in einer chronischen Phase beobachtet (Tang et al. 2017). Hingegen zeigen sich zytogenetische Veränderungen bei 45% bzw. 90% der Patienten in einer vorangeschrittenen bzw. akzelerierten Phase (Tang et al. 2017). Bei Erstdiagnose werden am häufigsten Deletion im langen Arm von Chromosom 20 (del(20q)), Trisomie 8 (+8) und Trisomie 9 (+9) beobachtet. Des Weiteren wurden Deletionen im langen Arm von Chromosom 13 (del(13q)), Deletionen im kurzen Arm von Chromosom 12 (del(12p)) sowie Zugewinne von Material des langen Armes von Chromosom 1 (+1q) beschrieben (Cerquozzi et al. 2015, Reilly 2008, s et al. 2013, Swerdlow et al. 2017, Swolin et al. 2008). Neuere Studien, darunter eine der International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) zeigten, dass Patienten mit einem aberranten Karyotyp ein höheres Risiko für eine Progression und einen insgesamt schlechteren Verlauf aufwiesen (Tang et al. 2017, Tefferi et al. 2013, Dingli et al. 2006). Mit voranschreitender Erkrankung wurden zunehmend komplexe Karyotypen beobachtet, welche vor allem chromosomale Veränderungen im langen Arm eines Chromosoms 5 (del(5q)), Aberrationen von Chromosom 7 (-7/del(7q)), Aberrationen von Chromosom 17 (-17/del(17p)/add(17p)) und eine Monosomie 18 (-18) aufwiesen (Tang et al. 2017). Allerdings ist keine dieser Aberrationen spezifisch für die PV, sie treten ebenfalls bei anderen MPN und auch bei MDS und AML auf (Swerdlow et al. 2017).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

FISH wird überwiegend ergänzend zur Zytogenetik eingesetzt, um eine quantitative Aussage über die Klongröße treffen zu können und einen für den Verlauf geeigneten Marker zu erhalten. Allerdings kann diese Methode nur gezielt für bestimmte Fragestellungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel dem Ausschluss eines *BCR-ABL1*-Rearrangements innerhalb der myeloproliferativen Neoplasien, und wird deswegen die klassische Chromosomenanalyse nicht ersetzen können. Ein Nachweis der für die Polycythämia vera typischen zytogenetischen Veränderungen kann sowohl an Blut- als auch an Knochenmark-Ausstrichen durchgeführt werden.

Molekulargenetik

JAK2 V617F-Mutationen bei Polycythämia vera

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener Mutationen bei Polycythämia vera (Tefferi et al. (1) 2018)

Gen-Mutation	Häufigkeit (%)
JAK2 V617F (Exon 14)	96
JAK2 Exon 12	3
MPL	0
CALR	0
TET2	16
IDH1/2	2
DNMT3A	7
ASXL1	3
EZH2	3
CBL	selten
TP53	27 (in Blastenkrise)

Die genaue Pathogenese der PV konnte noch nicht gänzlich aufgeklärt werden, jedoch scheinen Mutationen in bestimmten Genen einer hämatopoetischen Stammzelle und die daraus resultierende klonale Hämatopoese eine Rolle zu spielen. So lässt sich bei 96% der Patienten mit PV eine Mutation im Exon 14 des Janus-Kinase-2 (*JAK2*)-Gens nachweisen, welches ein Mitglied der Tyrosin-Kinase Familie darstellt und unter anderem an der Signaltransduktion für Erythropoietin, Thrombopoetin und G-CSF beteiligt ist. Diese Mutation führt zu einer dauerhaften Aktivierung der *JAK2*-Kinase, welche mit einer übermäßigen Zellbildung einhergeht. Kann diese nicht nachgewiesen werden, so kann eine Mutation im Exon 12 des *JAK2*-Gens vorliegen (siehe Tabelle 1). Obwohl die *JAK2*-Mutation in einem großen Anteil der PV-Patienten zu finden ist, ist diese nicht spezifisch für die PV und kann auch bei anderen MPN und in einem kleinen Anteil (< 5%) von MDS und AML-Patienten diagnostiziert werden (Swerdlow et al. 2017). Andere Mutationen, wie z.B. im Calreticulin (*CALR*)-Gen oder *MPL*-Mutationen, die bei anderen MPN wie zum Beispiel der primären Myelofibrose häufig diagnostiziert werden, treten bei der PV eher selten auf. *JAK2*, *CALR* und *MPL* werden als „Treiber-Mutationen“ bezeichnet und primär im diagnostischen Routineprogramm bestimmt. Wenn diese negativ ausfallen, können weitere „Nicht-Treiber“ Mutationen untersucht werden (siehe Tabelle 1).

Prognose und Risikostratifizierung bei Polycythämia vera

Die Prognose variiert bei Patienten mit Polycythämia vera sehr stark, weswegen die Risikofaktoren, die sich auf die Überlebenserwartung auswirken, für jeden Patienten weitestgehend individuell beurteilt werden. Bei unbehandelten Patienten mit einer Polycythämia vera zeigt sich eine extrem



verkürzte Lebenserwartung (1,5 Jahre) im Vergleich zu der behandelten Patienten (medianes Überleben zwischen 14 und 19 Jahren) (Tefferi et al. 2019). Arterielle oder venöse Thromboembolien sind dabei die häufigste Ursache für Morbidität und Tod (40% bei behandelten Patienten und 60% bei unbehandelten) gefolgt von den Komplikationen einer Progression im Sinne einer sekundären Myelofibrose oder der Entwicklung einer Blastenkrise (Gruppo italiano 1995, Chiewitz et al. 1962).

In neueren Studien wurde anhand retrospektiver Analysen versucht, verschiedene Prognose-Scores für das Überleben zu etablieren, allerdings zeigte sich kein wirklich einheitliches Bild, weswegen eine Risikostratifizierung für die Therapieentscheidung weiterhin nach dem Thromboserisiko erfolgt und prognostische Modelle sich vorwiegend aufgrund klinischer Daten entwickelt haben (Bonicelli et al. 2013, Tefferi et al. 2013, Vannucchi et al. 2018 (siehe Tabelle 2)). So wird häufig zwischen einem hohen und einem niedrigen Thromboserisiko unterschieden. Gesicherte Risikofaktoren für Thromboembolien sind: höheres Alter (≥ 60 Jahre) und eine bereits stattgefundene arterielle oder venöse Thrombose. Gesicherte Risikofaktoren für eine leukämische Transformation sind: Ebenfalls fortgeschrittenes Alter (≥ 60 Jahre), Leukozytose und aberranter Karyotyp.

Tabelle 2: Risiko Stratifizierung in Patienten mit Polycythämia vera (Vannucchi et al. 2018)

Variablen	Risiko Kategorien	Endpunkt(e) des Score	Verwendung für risikoadaptierte Therapie
Alter ≥ 60 Frühere Thrombosen	Niedrig (keines von beiden) Hoch (beide)	Thromboserisiko	Ja
Alter (57–66 Jahre = 2 Punkte) (67 \geq Jahre = 5 Punkte) Leukozyten $\geq 15 \times 10^9/l$ (= 1 Punkt) Venenthrombose (= 1 Punkt)	Niedrig (0 Punkte) Intermediär (1–2 Punkte) Hoch (≥ 3 Punkte)	Gesamtüberleben	Nein
Leukozytose JAK2 V617F Allellast Generische KV-Risikofaktoren			Formal noch nicht in Risikobewertungen enthalten

KV, kardiovaskulär *Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypertension, Diabetes und Rauchen.

Tefferi et al. haben ebenfalls ein prognostisches dreistufiges Modell mithilfe der Parameter Leukozytenanzahl, Alter, Venenthrombose, leukoerythroblastische Blutausschläge, Thrombozytose und Juckreiz entwickelt. Patienten mit einer erhöhten Leukozytenanzahl, venöser Thrombose und leukoerythroblastischen Blutausschlägen zeigten eine altersunabhängige negative Prognose, während Thrombozytose und Juckreiz mit einem besseren Überleben assoziiert waren. Innerhalb des Systems werden ebenfalls Punkte vergeben, die die Patienten in die Gruppen niedrig (0 Punkte), intermediär (1 oder 2 Punkte) oder hohes Risiko (≥ 3 Punkte) unterteilen. Diese Punktzugegabe erfolgt folgendermaßen: Alter ≥ 67 Jahre (5 Punkte), Alter 57–66 Jahre (2 Punkte), Leukozytenzahl $\geq 15 \times 10^9/l$ (1 Punkt) und Venenthrombose (1 Punkt) (Tefferi et al. 2013).

Da Patienten aber vorrangig durch ein Vorranschreiten der Erkrankung in Richtung einer sekundären Myelofibrose (SMF) gefährdet sind, wurde durch die Gruppe um Passamonti ein „Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MYSEC-PM)“ entwickelt, welches Patienten in insgesamt vier Risiko-Kategorien in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate einstuft: niedrig (< 11 Punkte), intermediär-1 (11 – 13 Punkte), intermediär-2 (14 – 15 Punkte) und Hoch-Risiko (≥ 16 Punkte). Dabei fließen die in Tabelle 3 aufgeführten Parameter in die Kategorisierung und Punktevergabe ein: Alter, Hämoglobinwerte, Thrombozytenwerte, Anzahl zirkulierender Blasten, keine CALR-Mutation sowie konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß etc.) (Passamonti et al. 2017).

Tabelle 3: Ergebnisse der multivariablen Analyse zur Definition von Prädiktoren für ein schlechteres Überleben bei 685 molekular annotierten Patienten mit Post-Essentieller Thrombozythämie und Post-Polycythemia vera Myelofibrose (Passamonti et al. 2017)



Kovarianten	HR	95% CI	P Wert	Risiko Koeffizient Beta	Im MYSEC-PM zugewiesene Punkte
Alter bei SMF Diagnose	1,07	1,05–1,09	<0,0001	0,068	0,15 ^a
Hämoglobin <11 g/dl	2,3	1,6–3,3	<0,0001	0,8	2
Thrombozyten <150 × 10⁹/l	1,7	1,2–2,5	0,006	0,5	1
Zirkulierende Blasten ≥3%	2,9	1,8–4,8	<0,0001	1,1	2
CALR-unmutierter Genotyp	2,6	1,2–5,3	0,001	0,9	2
Konstitutionelle Symptome	1,5	1,0–2,0	0,03	0,4	1

Abkürzungen: CI, confidence interval; HR, Hazard Ratio, SMF: sekundäre Myelofibrose

^a Altersbezogene Risikopunkte. Sie werden zum Vergleich aufgelistet (pro Jahr) mit den anderen Faktoren; pro Altersjahr werden 0,15 Punkt vergeben.

Zytogenetische Prognosefaktoren bei Polycythämia vera

Neuere Studien zeigen, dass Patienten mit einem aberranten Karyotyp einen signifikant schlechteren Verlauf aufweisen als Patienten mit normalen Karyotyp. Parallel zeigte sich, dass während eines zunehmenden Krankheitsstadiums d.h. einer Transformation in eine sekundäre Myelofibrose oder in eine akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise, vermehrt komplex aberrante Karyotypen zu beobachten waren (Tang et al. 2017, Tefferi et al. 2013). Aufgrund dieser neueren Erkenntnisse wurde auch vermehrt in Fachkreisen und Leitlinien eine zytogenetische Untersuchung bei Erstdiagnose und im Verlauf empfohlen (Swerdlow et al. 2017).

Tabelle 4: Zytogenetische Aberrationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (erste KM-Evaluierung) (Tang et al. 2017)

	Polyzythämische Phase (n=271)	Post-PV MF (n=112)	AB/BP Phase (n=39)	Gesamt (n=422)
Normaler Karyotyp	217 (80%)	62 (55%)	4 (10%)	283 (67%)
Aberranter Karyotyp	54 (20%)	50 (45%)	35 (90%)	139 (33%)
Einzelaberrationen	41 (76%)	29 (58%)	5 (14%)	75 (54%)
del(20q)	18	12	1	31
+9	10	0	0	10
+8	6	1	1	8
Andere (einfach)	7	16	3	26
Zwei Aberrationen	9 (17%)	9 (18%)	6 (17%)	24 (17%)
+1q	4	7	4	15
Andere (zweifach)	5	2	2	9
Komplex	4 (7%)	12 (24%)	24 (69%)	40 (29%)
del(5q)/-5	0	4	14	18
del(7q)/-7	1	2	15	18
del(17p)/-17/i(17q)	1	4	9	14

AP/BP: akzelerierte/Blastenphase; Post-PV MF: Post-polyzythämische Myelofibrose.

Molekulargenetische Prognosefaktoren bei Polycythämia vera

Bisher wurde bei der Polycythämia vera kein allgemeines Scoring-System, wie zum Beispiel der MIPSS70+ bei der Primären Myelofibrose, unter Einbezug klinischer, zytogenetischer als auch molekulargenetischer prognostischer Faktoren eingeführt (Tefferi et al. (2) 2018).

Bei 96% der PV-Patienten zeigt sich eine JAK2-Mutation, welche bei der Diagnosestellung der PV einen großen Durchbruch erzielte, aber anfangs keine große prognostische Relevanz zeigte. In einer aktuelleren Studie konnten allerdings Passamonti et al. zeigen, dass eine JAK2 V617F Allellast von über 50% mit einer fibrotischen Transformation assoziiert zu sein scheint (Passamonti et al. 2010). In einer anderen Studie von Ortman et al. stellte



sich heraus, dass die Reihenfolge, in der zwei verschiedene Mutationen erworben werden, einen erheblichen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten hat. In diesem Fall wurden *JAK2* V617F und *TET2*-Mutationen untersucht: Patienten, die eine initiale *JAK2*-Mutation aufwiesen, zeigten ein größeres Thromboserisiko, während Patienten mit einer initialen *TET2*-Mutation einen indolenteren Verlauf präsentierten (Ortmann et al. 2015).

Weitere Studien untersuchten verschiedene Mutationen, sowohl „Treiber“ als auch „Nicht-Treiber“ Mutationen, im Verlauf und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in eine sekundäre Myelofibrose bzw. eine Blastenphase oder Blastenkrise. Liegen bei Erstdiagnose bereits mehrere Mutationen neben einer der „Treiber“ Mutationen vor, erhöht das das Risiko einer Blastenphase. Ferner zeigte sich über den Verlauf hinweg, dass deutlich mehr Mutationen erworben werden (25,6 Mutationen x 100 Personen-Jahre) im Vergleich zu Patienten, die bei Erstdiagnose eine geringe Anzahl an zusätzlichen Mutationen aufwiesen (1,7 Mutationen x 100 Personen-Jahre). Des Weiteren zeigten Patienten, die bei Erstdiagnose zusätzliche Mutationen aufwiesen, eine höhere Wahrscheinlichkeit unter einer Hydroxyurea-Therapie eine Zytopenie zu entwickeln und damit verbunden ein höheres Risiko eine AML zu bekommen. Die folgenden „Nicht-Treiber“ Mutationen wurden bei der PV am häufigsten festgestellt: *TET2*, *DNMT3A*, *TP53* und *ASXL1*. Patienten mit *ASXL1*, *TP53*, *SRSF2*, *IDH1/2* und *RUNX1* zeigten ein höheres Risiko in eine AML zu transformieren, während Mutationen in *SF3B1* und *IDH1/2* sowie eine hohe *JAK2* V617F Allellast mit einem höheren Risiko der Transformation in eine Myelofibrose assoziiert waren (Senin et al. 2017, Tefferi et al. 2016).

Tabelle 5: „Nicht-Treiber“ Mutationen und deren prognostische Bedeutung (Senin et al. 2017)

	Gene
höhere Wahrscheinlichkeit, eine Zytopenie zu entwickeln	<i>DNMT3A</i> , <i>SRSF2</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>TP53</i>
Höhere Wahrscheinlichkeit eines Mutationserwerbs im Verlauf	<i>SRSF2</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>RUNX1</i> Insgesamt hohe Anzahl an Mutationen bei Erstdiagnose
Signifikant kürzeres Überleben	<i>DNMT3A</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>RUNX1</i>
Höhere Wahrscheinlichkeit einer MF-Transformation (Mutation bei Erstdiagnose)	<i>SF3B1</i> , <i>IDH1/2</i> Hohe <i>JAK2</i> V617F Allellast
Höhere Wahrscheinlichkeit einer AML-Transformation (Mutation bei Erstdiagnose)	<i>ASXL1</i> , <i>TP53</i> , <i>SRSF2</i> , <i>IDH1/2</i> , <i>RUNX1</i> Insgesamt hohe Anzahl an Mutationen bei Erstdiagnose

Empfehlung bei Polycythämia vera

Neben der Erhebung klinischer und laborchemischer Parameter sind eine histologische und eine zytomorphologische Untersuchung des Knochenmarks und Blutes, eine zytogenetische Analyse sowie molekulargenetische Untersuchungen (*JAK2* V617F-Mutation, wenn negativ, Exon 12 des *JAK2*-Gens, wenn negativ, sollten auch *CALR* und *MPL* sowie „non-driver“ Mutationen untersucht werden) empfohlen.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/myelodysplastisches-syndrom-mds/myeloproliferative-neoplasien-mpn/polycythaemia-vera-pv.html#referenzen>