

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloprolifera- tive Erkrankungen (CMPE))

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.1.1 Klassifikation.....	2
2.1.2 Definition und Charakteristika einzelner Entitäten	3
2.1.2.1 CML.....	3
2.1.2.2 Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozythämie, Primäre Myelofi- ... brose	3
2.1.2.3 Chronische Neutrophilen-Leukämie, chronische Eosinophilen- Leukämie, Myeloproliferative Neoplasien, NOS	4
2.1.3 Neuere Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese	4
2.1.4 Diagnosesicherung	5
2.1.5 Therapieziele	5
10 Literatur	6
16 Anschriften der Verfasser:	7
17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	7

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE))

Stand: September 2023

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Eva Lengfelder, Martin Grießhammer, Petro E. Petrides, Felix Keil

2 Grundlagen

In der WHO/ICC-Klassifikation (Jahr 2022) stellen die chronischen Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) eine Untergruppe der myeloischen Neoplasien dar. Die MPN sind Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die lebenslänglich persistieren. Ihre Ätiologie ist nicht bekannt. Gemeinsamkeiten der verschiedenen MPN sind die klonale Proliferation einer oder mehrerer terminal differenzierter Zellreihen im peripheren Blut. Die Mehrheit der Fälle wird in einer chronischen Phase der Erkrankung diagnostiziert, eine Transformation in eine Blastenphase ist jedoch bei allen Entitäten möglich. Die aktuelle Einteilung umfasst die in [Tabelle 1](#) dargestellten Entitäten [1, 2].

Neben dem klinischen Erscheinungsbild, der Knochenmarkmorphologie, dem Immunphänotyp und dem zytogenetischen Befund, haben vor allem die Fortschritte in der molekularen Charakterisierung der MPN zur Sicherheit der Diagnose und zum besseren Verständnis der Pathogenese beigetragen. Die genauere Kenntnis des genetischen Profils der verschiedenen Entitäten einschließlich der Detektion von Hochrisikokonstellationen erlaubt zumindest bei einem Teil der Fälle eine am molekularen Defekt angreifende, sowie auf das individuelle Risiko zugeschnittene Therapie.

2.1 Definition und Basisinformationen

2.1.1 Klassifikation

Die Gruppe der MPN umfasst folgende Entitäten nach WHO/ICC 2022 [1, 2]

Tabelle 1: Entitäten der MPN

	Onkopedia Leitlinie
Chronische Myeloische Leukämie (CML), <i>BCR::ABL1</i> -positiv	Chronische Myeloische Leukämie
Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)	Chronische Neutrophilen-Leukämie
Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)	Eosinophilie
Essentielle Thrombozythämie (ET)	Essentielle Thrombozythämie
Polycythaemia Vera (PV)	Polycythaemia Vera
Primäre Myelofibrose (PMF)	Primäre Myelofibrose
Juvenile myelomonozytäre Leukämie	
Myeloproliferative Neoplasien, NOS (not otherwise specified)	

Auf die genannten Entitäten wird im nachfolgenden Überblick eingegangen. Bzgl. juveniler myelomonozytärer Leukämie wird auf die pädiatrische Literatur verwiesen.

2.1.2 Definition und Charakteristika einzelner Entitäten

2.1.2.1 CML

Die CML ist eine Myeloproliferative Neoplasie, gekennzeichnet durch die Präsenz des *BCR::ABL1*-Fusionsgens sowie durch eine prominente Vermehrung von Granulozyten in Blut und Knochenmark [1, 2].

Der über lange Zeit angewandte Begriff der akzelerierten Phase hat durch die modernen Therapiemöglichkeiten mit Tyrosinkinaseinhibitoren an Bedeutung verloren. Er wird in der WHO-Klassifikation 2022 nicht mehr verwendet und nur die Unterteilung in chronische und Blastenphase belassen ([Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie](#)) [1].

2.1.2.2 Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozythämie, Primäre Myelofibrose

Bei der PV steht die Erythrozytose im Vordergrund, bei der ET findet sich eine dauerhafte Erhöhung der Thrombozytenzahl, verbunden mit einer Vermehrung von großen, reifen Megakaryozyten im Knochenmark. Die PMF ist durch eine Proliferation von abnormalen Megakaryozyten und Granulozyten mit Ausbildung einer Knochenmarkfibrose und extramedullärer Hämatopoese charakterisiert. Thromboembolische (arteriell und venös) und hämorrhagische Komplikationen stellen mit PV und ET eng verbundene Risiken dar.

Durch die Entdeckung der erworbenen ‚Driver‘ (Treiber-) Mutationen, im *JAK2*- (*Janus-Kinase*), *CALR*-(*Calreticulin*) und *MPL*-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor) wurde bei ET, PV und PMF der Nachweis der Klonalität und damit die sichere Abgrenzung gegenüber reaktiven Zuständen möglich. Alle drei Mutationen betreffen Gene von Tyrosinkinasen, welche über einen gemeinsamen (JAK-STAT-) Signalweg in die Regulation der Zellproliferation eingebunden sind. Die jeweilige Mutation führt zu einer autonomen, vom Bedarf losgelösten Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen. Die drei genannten Mutationen sind nicht spezifisch für einen einzelnen MPN-Subtyp.

Die relativen Häufigkeiten der ‚Driver‘ Mutationen bei ET, PV und PMF, sind in [Tabelle 2](#) dargestellt [3]. Die PV ist ausschließlich mit Mutationen im *JAK2*-Gen (*JAK2* V617F oder *JAK2* Exon12) assoziiert, die *JAK2* V617F-Mutation findet sich aber auch bei anderen MPN. Bei ET und PMF hat ein begrenzter Anteil der Patientinnen und Patienten (Pat.) keine der drei Mutationen (‚triple negative‘), was ihre Zuordnung zu den MPN erschweren kann. Bei Kindern und Jugendlichen mit MPN ist der Anteil an ‚triple negativen‘ Fällen deutlich höher.

Tabelle 2: Klonale, genetische Aberrationen bei ET, PV und PMF [3]

Erkrankung	Mutiertes Gen (Häufigkeit, %)			‚triple negative‘
	<i>CALR</i>	<i>JAK2</i>	<i>MPL</i>	
ET	25	55	5	15
PV		98		2
PMF	30	55	8	7

Die *JAK2* V617F-Mutation entspricht einer Punktmutation im Exon 14 des *JAK2*-Gens. Ausschließlich bei PV (in ca. 2% der Fälle) konnten Mutationen auch im Exon 12 des *JAK2*-Gens identifiziert werden. Die nachgewiesenen *MPL*-Mutationen entsprechen zumeist im Codon 515

des Thrombopoietinrezeptor-Gens lokalisierten Punktmutationen. Bei den *CALR*-Mutationen handelt es sich um eine Reihe von unterschiedlichen Mutationen (Insertionen/Deletionen) im Exon 9 des *CALR*-Gens, deren genaue Lokalisation wahrscheinlich prognostischen Einfluss hat ([Leitlinien Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozythämie und Primäre Myelofibrose](#)).

2.1.2.3 Chronische Neutrophilen-Leukämie, chronische Eosinophilen-Leukämie, Myeloproliferative Neoplasien, NOS

Die CNL ist charakterisiert durch die Negativität von BCR::ABL1, durch eine granulozytäre Proliferation, die zur anhaltenden Blut-Neutrophilie und Hyperzellularität im Knochenmark führt, und durch eine Hepatsplenomegalie. Bei der CEL liegt eine autonome Proliferation von klonalen eosinophilen Vorläuferzellen mit anhaltender Eosinophilie im Blut ($>1.5 \times 10^9/l$) und im Knochenmark vor. Eine MPN, NOS („not otherwise specified“) liegt vor, wenn die Kriterien einer MPN erfüllt sind (Klinik, Labor, Morphologie, klonaler molekularer Marker), eine Zuordnung zu einer spezifischen Entität aber nicht möglich ist [1, 2].

Bei der Diagnosestellung dieser seltenen Entitäten kommt dem Nachweis eines klonalen Markers zur Abgrenzung reaktiver Zustände eine wichtige Bedeutung zu. Bei CEL ist kein spezifischer klonaler Marker bekannt. Zum Klonalitätsnachweis dienen somatische oder chromosomale Mutationen, sodass die CEL den Ausschluss anderer myeloischer Neoplasien erfordert. Bei CNL konnten in hohem Prozentsatz (über 60%) der Fälle Punktmutationen im Colony-Stimulating Factor 3 Receptor‘ (*CSFR3*-Mutationen) nachgewiesen werden, welche Bestandteil der Diagnosekriterien einer CNL sind. Ob diese Mutationen als spezifisch für CNL angesehen werden können, ist noch unsicher, da sie in der Vergangenheit auch bei manchen Fällen von atypischer CML (nach aktueller WHO-Klassifikation umbenannt in MDS/MPN mit Neutrophilie) beschrieben wurden. Im Gegensatz zur CNL weist ein MDS/MPN mit Neutrophilie in der Regel 10% oder mehr Vorläuferzellen (Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten) im peripheren Blut auf, zeigt gehäuft Dysplasiezeichen der Granulopoese und zeichnet sich (nach WHO 2022) durch das Fehlen einer *CSFR3* Mutation bei Vorhandensein anderer Klonalitätsmarker aus [1, 4] ([Leitlinien Chronische Neutrophilen-Leukämie, Eosinophilie](#)).

2.1.3 Neuere Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese

Die CML konnte aufgrund des Nachweises des Philadelphia-Chromosoms, bzw. des *BCR-ABL1*-Fusionsgens als erste Entität sicher von den anderen MPN abgegrenzt werden. Das Verständnis der komplexen Pathogenese der klassischen *BCR::ABL1*-negativen MPN hat sich nach der Entdeckung der *JAK2* V617F-Mutation kontinuierlich erweitert, wobei die Kenntnisse vielfach noch lückenhaft sind. Insgesamt ist davon auszugehen, dass klinisch manifeste MPN im Rahmen eines Mehrschrittprozesses entstehen. Im Folgenden kann nur auf einige relevante Aspekte eingegangen werden, wobei der Schwerpunkt auf PV, ET und PMF und die *JAK2* V617F-Mutation gelegt wird, welche u.a. aufgrund ihrer höheren Prävalenz in der Forschung prominent behandelt wird.

Wie an Mausexperimenten gezeigt werden konnte, haben „Driver“-Mutationen alleine (*JAK2* V617F) das Potenzial ohne die Anwesenheit kooperierender Mutationen eine MPN (Erythrozytose) zu induzieren [5]. Beim Menschen ist die Grundlage für die Entstehung einer MPN das Auftreten einer der „Driver“ Mutationen (*JAK2* V617F, *CALR*, *MPL*) auf der Ebene der Stamm- bzw. Progenitorzellen mit Ausbildung eines mutierten Zellklons, der zunächst klein ist. So werden prä maligne Zustände mit einer extrem niedrigen varianten Allel-Frequenz (VAF) von *JAK2* V617F beschrieben. Aufgrund der zunehmenden Empfindlichkeit der Methoden ist sogar eine VAF $<0,01\%$ nachweisbar. Inwieweit ein solcher Klon begrenzt bleibt oder proliferiert, bzw. zusätzlich mutiert (klonale Evolution), wird von einer ganzen Reihe von individuellen Faktoren gesteuert, welche den Übergang zunächst in CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate

potential) und anschliessend in eine manifeste MPN entscheidend beeinflussen können [6, 7]. Die Fülle an möglichen Einflußgrößen wird als maßgeblich für die Heterogenität der Krankheitsverläufe angesehen. Rekonstruktionen der klonalen Evolution an Stamm- und Progenitorzellen von MPN weisen darauf hin, dass ‚Driver‘ und somatische Mutationen wohl schon in der Kindheit (ggf. sogar *in utero*) erworben werden können und dass die Latenz bis zum Auftreten der MPN bis zu einigen Dekaden betragen kann [8]. In diesem Zusammenhang ist von zentralem Interesse, wodurch ein Übergang von prämaligen Stadien in das Vollbild einer MPN mit zusätzlich möglicher Transformation in eine Leukämie induziert werden kann.

Bei diesem Prozess wird verschiedenen Faktoren ein relevanter Einfluss zugeordnet [6, 7]. Es ist bekannt, dass bei myeloischen Neoplasien, einschließlich MPN, weitere, die Zellproliferation regulierende Gene mutiert sein können (sog. erworbene somatische Mutationen oder ‚non-Driver‘- oder ‚Passenger‘-Mutationen). Beispiele sind Mutationen in den Genen *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *TP53* u.a. Man geht davon aus, dass diese Zusatzmutationen die Proliferation von ‚Driver‘-mutierten (z.B. *JAK2*-positiven) Klonen und damit die Progression der Erkrankung vorantreiben können. Bei Vorliegen sog. Hochrisikomutationen (z.B. *ASXL1*, *EZH2*, *TP53* u.a.) oder auch bestimmter chromosomaler Aberrationen kann der Verlauf besonders ungünstig beeinflusst werden, zum Teil assoziiert mit einer hohen Rate an Transformation in eine akute Leukämie. Insgesamt ist der Anteil an Pat. hoch, welche neben der ‚Driver‘ Mutation keine weiteren Mutationen haben. Die Anzahl der zusätzlichen somatischen Mutationen steigt mit zunehmendem Alter an und ist bei den verschiedenen Entitäten unterschiedlich [9]. Weitere mögliche Einflussgrößen auf die frühen Stadien der klonalen Hämatopoese mit bislang noch unklarem Pathomechanismus umfassen u.a. bestimmte bevölkerungs-inhärente Allel-Haplotypen und für die Entstehung von MPN prädisponierende Keimbahnmutationen. Auch entzündliche Prozesse scheinen die Expansion mutierter Klone anzutreiben und rücken zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Daneben kommt dem Immunsystems eine Funktion bei der Kontrolle und möglichen Elimination mutierter Klone zu. Offen ist, welchen Einfluss die zeitliche Sequenz des Auftretens von Driver- und somatischen Mutationen auf den Krankheitsverlauf hat und warum bei der gleichen Mutation unterschiedliche Krankheitsbilder entstehen [6, 7].

2.1.4 Diagnosesicherung

Die Diagnose der MPN wird auf der Grundlage der WHO/ICC-Klassifikation (Jahr 2022) gestellt. Im Laufe der Jahre wurde die WHO-Klassifikation weiterentwickelt und den Fortschritten in der molekularen Diagnostik angepasst. Hierbei ist auch die Bedeutung der Knochenmarkhistologie zunehmend in den Vordergrund gerückt. So beziehen die aktuellen Diagnosekriterien den Klonalitätsnachweis und den Befund der Knochenmarkhistologie als entscheidende Kriterien in die Diagnosestellung einer MPN ein. Nach den aktuellen Klassifikationen ist insbesondere bei PV, ET und PMF die Beurteilung der Knochenmarkhistologie essentiell und stellt ein Hauptdiagnosekriterium dar. Insbesondere bei der Abgrenzung der ET von präfibrotischer PMF (PMF-0 und PMF-1) und von der *JAK2*-positiven ET gegenüber der PV ist die Knochenmarkhistologie für eine sichere diagnostische Zuordnung unverzichtbar. Bei Fällen ohne Nachweis eines klonalen Markers ist die Zuordnung zu einer bestimmten Entität oft nur über den Ausschluss anderer Formen von MPN möglich. Auch kann die sichere Abgrenzung von reaktiven Zuständen schwierig sein. In manchen Fällen, insbesondere bei MPN, NOS, ist eine exakte diagnostische Zuordnung, wenn überhaupt, nur aufgrund des Langzeitverlaufes möglich [1, 2].

2.1.5 Therapieziele

Haupttherapieziel bei den MPN ist die Prävention von Komplikationen sowie der Erhalt oder die Wiederherstellung von Lebensqualität durch Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation, sowie die Vermeidung der Transformation in eine Leukämie oder Myelofibrose. Die verfügbaren

medikamentösen Therapieansätze sind nicht kurativ. Eine Heilung ist nur durch eine allogene Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation möglich, welche ausschließlich Hochrisikosituationen vorbehalten ist.

Neben zytoreduktiven Substanzen wie Hydroxycarbamid, Interferon-alpha und [Anagrelid](#) sind am molekularen Defekt ansetzende zielgerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren in den Vordergrund gerückt. Hierdurch können zum Teil tiefgreifende molekulare Remissionen erzielt werden, was sich positiv auf die Prognose auswirkt. Interferon-alpha setzt auf Stammzelebene an und ist bei verschiedenen myeloischen Neoplasien wirksam. Bei den MPN kann diese Substanz über einen komplexen Mechanismus den natürlichen Verlauf der MPN entscheidend modifizieren und damit positiv beeinflussen [10]. Bei Entitäten mit hoher Rate an vaskulären Komplikationen (arterielle und venöse Thrombosen) werden Hemmstoffe der Blutgerinnung, bzw. der Thrombozytenaggregation eingesetzt [11]. In den [Onkopedia-Leitlinien](#) von [CML](#), [PV](#), [ET](#), [PMF](#), [CNL](#) und [Eosinophilie](#) wird der aktuelle Stand der jeweiligen Therapiemöglichkeiten ausführlich dargestellt.

10 Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](#)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](#)
3. Zoi K, Cross NC: Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Oncol* 35:947-954, 2017. [DOI:10.1200/JCO.2016.70.7968](#)
4. Maxson JE, Tyner JW: Genomics of chronic neutrophilic leukemia. *Blood* 129:715-722, 2017. [DOI:10.1182/blood-2016-10-695981](#)
5. James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 434:1144-1148, 2005. [DOI:10.1038/nature03546](#)
6. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN: JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood* 141:1934-1942, 2023. [DOI:10.1182/blood.2022017697](#)
7. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC: Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 141:1909-1921, 2023. [DOI:10.1182/blood.2022017578](#)
8. Williams N, Lee J, Mitchell E, et al.: Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature* 602:162-168, 2022. [DOI:10.1038/s41586-021-04312-6](#)
9. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al.: Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 379:1416-1430, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1716614](#)
10. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al.: Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia* 35:2592-2601, [DOI:10.1038/s41375-021-01183-8](#)
11. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32:1057-1069, 2018. [DOI:10.1038/s41375-018-0077-1](#)

16 Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Martin Griebßhammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

3. Medizinischen Abteilung
Hämatologisch-Onkologisches Zentrum
Heinrich-Collin-Str. 30
A-1140 Wien
felix.keil@oegk.at

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis
am Isartor
Zweibrückenstr. 2
80331 München
petrides@onkologiemuenchen.de

17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Grießhammer, Martin	Johannes Wesling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	Nein	Nein	Nein	Ja AOP Orphan, Novartis, BMS, AbbVie, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra-Zeneca, Sierre, Lilly, GSK	Nein	Ja AOP Orphan, Novartis, BMS, AbbVie, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra-Zeneca, Sierre, Lilly, GSK	Nein
Keil, Felix	Hanuschkrankenhaus 3. Med Abteilung Heinrich Collinstraße 30 A1141 Wien	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	Nein	Nein	Nein	Ja Vortragshonorar: Novartis	Nein	Nein	Nein
Petrides, Petro E.	selbständig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft