

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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 und Pathogenese	2
2.1.2 Diagnosesicherung	4
2.1.3 Therapieziele	4
9 Literatur	4
15 Anschriften der Verfasser:	5
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	5

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

Stand: September 2021

Erstellung der Leitlinie:

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

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

2 Grundlagen

In der aktuellen WHO-Klassifikation (Revision im Jahre 2016) stellen die chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN, früher chronische myeloproliferative Erkrankungen) eine Untergruppe der myeloischen Neoplasien dar. Zu den myeloischen Neoplasien zählt eine Reihe von Krankheitsgruppen: Myeloproliferative Neoplasien (MPN), Mastozytose, myeloide/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Genrearrangement, myelodysplastische/ myeloproliferative Neoplasien, myelodysplastische Syndrome und akute myeloische Leukämie [1, 2].

Neben dem klinischen Erscheinungsbild, der Knochenmarkmorphologie, dem Immunphänotyp und dem zytogenetischen Befund haben vor allem die Fortschritte in der molekularen Charakterisierung zur besseren Abgrenzbarkeit der verschiedenen myeloischen Erkrankungen beigetragen. Die bessere Kenntnis der Pathogenese und des genetischen Profils erlaubt eine klarere Zuordnung des Einzelfalles und zum Teil eine bereits am molekularen Defekt angreifende Therapie. Dies kennzeichnet auch die Gruppe der MPN.

2.1 Definition und Basisinformationen

2.1.1 Klassifikation und Pathogenese

Die Gruppe der MPN umfasst definitionsgemäß folgende Erkrankungen (WHO 2016) [1, 2]

- Chronische myeloische Leukämie (CML), *bcr-abl1*-positiv
- Chronische Neutrophilenleukämie (CNL)
- Polycythaemia Vera (PV)
- Primäre Myelofibrose (PMF)
 - Präfibrotische/frühe PMF
 - Fibrotische („overt“) PMF
- Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Chronische Eosinophilenleukämie, 'not otherwise specified' (CEL-NOS)
- Myeloproliferative Neoplasien, unklassifizierbar (MPN,U)

Am besten charakterisiert sind die klassischen und häufigeren Entitäten CML, ET, PV und PMF. Ursprünglich konnte nur die CML aufgrund ihres klonalen Markers (Philadelphia-Chromosom bzw. *bcr-abl*-Fusionsgen) zweifelsfrei diagnostiziert und von den anderen MPN sicher abgegrenzt werden. Durch den Nachweis der erworbenen ‚Driver‘ Mutationen, im *JAK2*- (*Janus-Kinase*), *CALR*-(*Calreticulin*) und *MPL*-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor) wurde auch bei ET, PV und PMF der Nachweis der Klonalität und damit die sichere Abgrenzung gegenüber reaktiven Zuständen möglich. Im Gegensatz zur CML sind diese Mutationen jedoch nicht spezifisch für

einen einzelnen MPN-Subtyp. Bei den Diagnosekriterien (WHO 2016) der selteneren Entitäten CNL, CEL-NOS und MPN,U kommt dem Nachweis eines klonalen Markers eine wichtige Bedeutung zu. Während CEL-NOS und MPN,U im Wesentlichen aufgrund des Ausschlusses anderer MPN diagnostiziert werden, konnten bei CNL diagnostisch einsetzbare ‚Driver‘-Mutationen (Punktmutationen im ‚colony-stimulating factor 3 receptor‘; *CSFR3*-Mutationen) nachgewiesen werden, welche eng mit der CNL assoziiert sind [3].

Die relativen Häufigkeiten der ‚Driver‘ Mutationen bei den klassischen *bcr-abl* negativen MPN (ET, PV und PMF), sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Bei ET und PMF haben 10% bis 15% Fälle keine der drei Mutationen (‚triple negative‘), sodass ihre sichere Zuordnung zu den MPN in manchen Fällen schwierig sein kann.

Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei ET, PV und PMF

Erkrankung	Mutiertes Gen (Häufigkeit, %)			Onkopedia Leitlinie
	<i>CALR</i>	<i>JAK2</i>	<i>MPL</i>	
ET	20 bis 30	etwa 60	3 bis 5	Essentielle Thrombozythämie
PV		98		Polycythaemia Vera
PMF	20 bis 30	etwa 60	5 bis 8	Primäre Myelofibrose

Alle in [Tabelle 1](#) gelisteten Mutationen betreffen Gene von Tyrosinkinase, 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 *JAK2* V617F-Mutation entspricht einer Punktmutation im Exon 14 des *JAK2*-Gens. Ausschließlich bei PV (2% bis 4%) konnte eine Mutation 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 unterschiedlich Mutationen (Insertionen/Deletionen) im Exon 9 des Calreticulin-Gens, deren genaue Lokalisation wahrscheinlich prognostischen Einfluss hat.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass bei Patienten mit myeloischen Neoplasien, einschließlich MPN, weitere, die Zellproliferation regulierende Gene mutiert sein können (sog. somatische Mutationen oder non-Driver‘- oder Passenger-Mutationen). Beispiele sind Mutationen in den Genen *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *TP53* und anderen, welche die Prognose der Erkrankung unterschiedlich beeinflussen können [4]. Dies gilt auch für auch das Auftreten chromosomaler Aberrationen.

Trotz des besseren Verständnisses der Pathogenese der MPN bleiben noch viele Fragen unbeantwortet: Es wird angenommen, dass die MPN nicht auf der Basis eines einzelnen molekularen Defektes, sondern im Rahmen eines Mehrschrittprozesses entstehen. Neuere molekulare Untersuchungen weisen darauf hin, dass die ‚Driver‘ Mutationen wahrscheinlich schon in der Kindheit (ggf. sogar *in utero*) erworben werden können und dass die Latenz bis zum Auftreten der MPN bis zu einige Dekaden betragen kann [5]. Die pathogenetische Bedeutung der einzelnen ‚Driver‘-Mutationen und der zusätzliche Einfluss somatischer Mutationen sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Offen ist auch, welchen Einfluss die zeitliche Sequenz von Driver- und somatischen Mutationen auf den Krankheitsverlauf hat [6]. Unklar ist bei der Entstehung der MPN weiterhin das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und erworbenen Mutationen und warum bei der gleichen Mutation unterschiedliche Krankheitsbilder auftreten.

2.1.2 Diagnosesicherung

Im Laufe der Jahre wurde die WHO-Klassifikation mehrfach an die Fortschritte der diagnostischen Möglichkeiten angepasst. Bei allen drei Hauptentitäten der MPN (PV, ET, PMF) wurde der Nachweis eines klonalen Markers in die Reihe der diagnostischen Hauptkriterien aufgenommen. Die Knochenmarkhistologie hat hinsichtlich ihrer diagnostischen Bedeutung eine zunehmende Aufwertung erfahren und gehört in der WHO-Klassifikation 2016 zu den obligat zu erhebenden primären Diagnoseparametern. Hervorgehoben werden sollte, dass die Knochenmarkhistologie insbesondere bei der Abgrenzung der ET von präfibrotischer PMF (PMF-0) und von der JAK2-positiven ET gegenüber der PV für eine sichere diagnostische Zuordnung unverzichtbar ist [1, 2]. Trotz zunehmender Genauigkeit der Diagnosekriterien ist in manchen Fällen auch weiterhin eine exakte diagnostische Zuordnung nur aufgrund des Langzeitverlaufes möglich.

Hinsichtlich Differenzialdiagnosen von CNL, CEL-NOS und MPN,U wird auf die Onkopedia-Leitlinien CML, PV, ET, PMF und Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie hingewiesen.

2.1.3 Therapieziele

In den Onkopedia-Leitlinien der drei häufigsten Entitäten PV, ET und PMF wird der aktuelle Stand von Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen ausführlich dargestellt. Hervorzuheben ist, dass es sich bei allen drei Entitäten überwiegend um Erkrankungen des höheren Lebensalters handelt, die aber auch bei jüngeren Menschen auftreten können. Die verfügbaren medikamentösen Therapieansätze sind nicht kurativ. Primäre Therapieziele bei PV und ET sind in erster Linie die Reduktion von arteriellen und venösen Thrombosen und die Kontrolle der Krankheits-symptome. Neben Hydroxycarbamid, Interferon-alpha und Anagrelid stehen auch JAK2-Inhibitoren (bei PMF und PV) zur Verfügung. Die bislang einzige kurative Therapieform bei MPN ist die allogene Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation. Zielgruppe hierfür sind Patienten mit PMF mit ungünstiger Risikokonstellation [6, 7].

9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544.
2. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press 29-79, 2017.
3. Szuber N, Tefferi A.: Current Management of Chronic Neutrophilic Leukemia. Curr Treat Options Oncol 22:59, 2021. DOI:10.1007/s11864-021-00856-x
4. Zoi K, Cross NC. Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. J Clin Oncol 35:947-954, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.70.7968
5. Williams N, Lee J, Moore L et al.: Driver Mutation Acquisition in Utero and Childhood Followed By Lifelong Clonal Evolution Underlie Myeloproliferative Neoplasms. Blood 2020, ASH, LBA-1 (siehe auch: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.374710v1>)
6. 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
7. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F et al.: ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Suppl 5:v85-99, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv203

15 Anschriften der Verfasser:

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. Martin Grießhammer

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

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

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

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grießhammer, Martin	Johannes Wesling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	Nein	Nein	Nein	Nein	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*