



# Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative 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.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	2
<b>9 Literatur</b> .....	<b>4</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser:</b> .....	<b>4</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>5</b>

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

Stand: Juli 2014

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

## 1 Zusammenfassung

Die früher als Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE) bezeichneten Erkrankungen werden jetzt in Anlehnung an die WHO-Klassifikation als Myeloproliferative Neoplasien (MPN) bezeichnet. Vor allem die Fortschritte der Molekularbiologie haben zur besseren differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsentitäten und reaktiven Veränderungen geführt. Gleichzeitig ermöglichen sie ein besseres Verständnis klinisch überlappende Krankheitsbilder, und ermöglichen gezielte Therapie.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die im Jahre 2008 neu festgelegte WHO-Klassifikation fasst unter dem Überbegriff „myeloische Neoplasien“ die myeloproliferativen Neoplasien, die akuten myeloischen Leukämien, das myelodysplastische Syndrom, myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) und die myeloiden und lymphoiden Neoplasien mit Eosinophilie und Abnormalitäten von *PBGFRA*, *PDGFRB* und *FGFR1* zusammen. Zur Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zählen

- [chronische myeloische Leukämie \(CML\)](#)
- [Polycythaemia vera \(PV\)](#)
- [essentielle Thrombozythämie \(ET\)](#)
- [primäre Myelofibrose \(PMF\)](#)
- [chronische Eosinophilenleukämie](#)
- Mastozytose
- unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien (MPN,U) [1]

Bis vor einigen Jahren konnte nur die CML aufgrund ihres klonalen Markers (Philadelphia-Chromosom bzw. BCR-ABL) zweifelsfrei diagnostiziert und von den anderen MPN sicher abgegrenzt werden. Die Entdeckung der erworbenen *JAK2*-, *CALR*- und *MPL*-Mutationen und weiterer seltenerer molekularer Marker erlaubt inzwischen den eindeutigen Nachweis der klonalen, autonomen Proliferation und damit die sichere Abgrenzung von reaktiven Zuständen auch bei anderen Entitäten.

Eine Aufstellung der relativen Häufigkeiten des Nachweises der häufigeren klonalen Marker sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

**Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei Myeloproliferativen Neoplasien**

Krankheitsbilder	Mutationen			Onkopedia Link
	CALR	JAK2	MPL	
<b>Essentielle Thrombozythämie (ET)</b>	30-35	50-60	3	<a href="#">Leitlinie Essentielle Thrombozythämie</a>
<b>Polycythaemia Vera (PV)</b>		98		<a href="#">Leitlinie Polycythaemia Vera</a>
<b>Primäre Myelofibrose (PMF)</b>	35	60	8	<a href="#">Leitlinie Primäre Myelofibrose</a>

Die *JAK2<sup>V617F</sup>*-Mutation liegt im Exon 14 des JAK2-Gens und ist bei mehr als 95% der Patienten mit PV und jeweils etwa 30-60% der Patienten mit ET und PMF nachweisbar. In einzelnen Fällen von PV kann die Klonalität durch funktionell ähnliche Mutationen im Exon 12, bzw. bei der ET und PMF im Gen des Thrombopoietinrezeptors „MPL“ belegt werden [2]. Der Nachweis der *JAK2<sup>V617F</sup>*-Mutation oder eines anderen klonalen Markers wurde deshalb in der WHO-Klassifikation 2008 bei allen drei Entitäten als diagnostisches Hauptkriterium aufgenommen. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung dieser Entitäten untereinander ist jedoch wie in der Vergangenheit nur aufgrund der klinischen Merkmale der Erkrankung und bei einzelnen Patienten erst nach längerer Verlaufsbeobachtung möglich. Retrospektive Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Quantität an mutierten *JAK2<sup>V617F</sup>*-Allelen bei MPN-Patienten deuten darauf hin, dass die Menge mutierter Allele bei ET, PV PMF und postpolycythaemischer Myelofibrose in der genannten Reihenfolge zunimmt und dass eine höhere Last mutierter Allele mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf korreliert [3].

Durch die Entdeckung der *JAK2*-Mutation im Jahre 2005 wurde die Grundlage für ein besseres Verständnis der Pathogenese bei PV, ET und PMF und die Basis für eine zielgerichtete Therapie geschaffen. Dennoch bleiben viele Fragen unbeantwortet. Unklar ist das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und somatischen Einflüssen bei der Entstehung myeloproliferativer Erkrankungen. Hinsichtlich der molekularen Grundlagen der Pathogenese wird angenommen, dass die MPN nicht auf der Basis eines einzelnen molekularen Defektes, sondern im Rahmen eines Mehrschrittprozesses entstehen. Die genaue Bedeutung und der Zeitpunkt des Auftretens der *JAK2*-Mutation innerhalb dieser Schritte sind nicht bekannt. Unklar ist auch, warum trotz einheitlicher Mutation unterschiedliche Krankheitsbilder entstehen und warum der klinisch gleiche Erkrankungstyp auch ohne *JAK2*-Mutation angetroffen wird. Auch wurde gezeigt, dass bei Patienten mit MPN andere, die Zellproliferation regulierende Genen mutiert sein können. Nicht geklärt ist auch, welche molekularen Defekte zur genetischen Instabilität und leukämischen Transformation bei MPN führen [1, 4].

Die Aufgabe der hier vorliegenden Leitlinien ist es, den aktuellen Stand von Diagnostik und Therapie der drei häufigsten Formen der Philadelphia-Chromosom- bzw. BCR-ABL-negativen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen, PV, ET und PMF unter Berücksichtigung dieser neuen Erkenntnisse darzustellen. Es sollte hervorgehoben werden, dass es sich bei allen drei Entitäten um Erkrankun-

gen des höheren Lebensalters handelt (Median 60-65 Jahre) und dass die primären Therapieansätze überwiegend auf die Kontrolle der Krankheitssymptome abzielen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, und das Risiko von Thromboembolien zu minimieren. Die einzige kurative Therapieform bei MPN ist die allogene Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation. Zielgruppe hierfür sind Patienten mit PMF mit entsprechender Risikokonstellation, die für eine Transplantation qualifizieren, und junge Patienten mit PV und ET, bei welchen die Indikation streng abgewogen werden muss. In den letzten Jahren wurden verschiedene selektive und nicht-selektive JAK2-Inhibitoren entwickelt, die bisher nur begrenzte Wirksamkeit zeigen und in klinischen Studien geprüft werden [5].

## 9 Literatur

1. WHO classification of tumours of the hemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, 2008.
2. Kralovics R. Genetic complexity of myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008;22:1841-1848. DOI:10.1038/leu.2008.233
3. Vannucchi A, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAJ617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840-846. DOI:10.1182/blood-2006-12-064287
4. Jamieson C, Barroga C, Vainchenker W. Miscreant myeloproliferative disorder stem cell. *Leukemia* 2008;22:2011-2019. DOI:10.1038/leu.2008.290
5. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008;22:23-30. DOI:10.1038/sj.leu.2404948

## 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  
Tel: 0621 383-4131  
Fax: 0621 383-2128  
[eva.lengfelder@umm.de](mailto:eva.lengfelder@umm.de)

### **Prof. Dr. med. Martin Grieshammer**

Johannes Wesling Klinikum Minden  
Klinik für Hämatologie / Onkologie  
Hans-Nolte-Str. 1  
32429 Minden  
Tel: 0571 790-4201  
Fax: 0571 790-294200  
[martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

**Prof. Dr. med. Petro E. Petrides**  
Hämatol. Onkolog. Schwerpunktpraxis  
am Isartor  
Zweibrückenstr. 2  
80331 München  
Tel: 089 229009  
Fax: 089 229448  
[petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

*nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen*