



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Myeloproliferative Neoplasie

Standard Operating Procedure (SOP)
Behandlungskonzept



Polyzythämia vera (PV)	Essentielle Thrombozythämie (ET)
Hauptkriterien	
1. Hb > 16.5 g/dl (Männer) oder >16.0 g/dl (Frauen) oder HK > 49 % (Männer) oder > 48 % (Frauen) oder Erhöhte Erythrozytenzahl > 25% über Normwert 2. KM-Biopsie: Hyperzellularität mit gesteigerter trilineärer Hämatopoese 3. Nachweis einer JAK2/V617F-Mutation oder einer JAK2 Exon 12-Mutation	1. Thrombozyten $\geq 450 \times 10^9/L$ 2. KM-Biopsie: Proliferation v.a. der megakaryozytären Linie, vermehrtes Vorkommen von vergrößerten Megakaryozyten mit hyperlobuliertem Nucleus 3. Keine Übereinstimmung mit WHO-Kriterien für BCR-ABL1+CML, PV, PMF, MDS oder andere myeloische Neoplasien 4. Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation
Nebenkriterien	
Erniedrigter EPO-Spiegel im Serum	1. Nachweis eines anderen klonalen Markers 2. Kein Hinweis auf eine reaktive Thrombozytose
Die Diagnose PV benötigt alle 3 Hauptkriterien oder die ersten 2 Hauptkriterien und das Nebenkriterium.	Die Diagnose ET benötigt alle 4 Hauptkriterien oder die ersten 3 Hauptkriterien und ein Nebenkriterium.

Primäre Myelofibrose im präfibrotischen Stadium	Primäre Myelofibrose (PMF)
Hauptkriterien	
1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypie, begleitet von retikulärer Faservermehrung (Grad ≤ 1), gesteigerte KM-Zellularität, granulozytärer Proliferation und oft verringerter Erythropoese 2. Keine Übereinstimmung mit WHO-Kriterien für BCR-ABL1+CML, PV, ET, MDS oder andere myeloische Neoplasien 3. Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation oder Nachweis eines anderen klonalen Markers oder kein Hinweis für eine reaktive KM-Fibrose (Grad ≤ 1)	1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypie begleitet von retikulärer und/oder kollagener Faservermehrung (Grad 2 oder 3) 2. Keine Übereinstimmung mit WHO-Kriterien für BCR-ABL1+CML, PV, ET, MDS oder andere myeloische Neoplasien 3. Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation oder Nachweis eines anderen klonalen Markers oder kein Hinweis für eine reaktive KM-Fibrose (Grad 2 oder 3)
Nebenkriterien	
1. Leukozytose $\geq 11 \times 10^9/L$ 2. Erhöhte Serum-LDH 3. Anämie 4. Tastbare Splenomegalie	1. Leukozytose $\geq 11 \times 10^9/L$ 2. Erhöhte Serum-LDH 3. Anämie 4. Tastbare Splenomegalie 5. Leukoerythroblastose
Die Diagnose prä-PMF benötigt alle 3 Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium.	Die Diagnose prä-PMF benötigt alle 3 Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium.

Diagnostik			
Anamnese	Insbesondere thrombembolische/hämorrhagische Ereignisse, kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Psychoonkologische Statusdiagnostik	mit standardisierten Instrumenten (z.B. FBK oder PO-Bado): Indikationsstellung für psychoonkologische Versorgung		
Körperliche Untersuchung	Insbesondere Palpation (Milzgröße)		
WHO PS			
Knochenmarkaspiration und -biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • mit Faserfärbung, Zytogenetik incl. BCR-ABL1 • Bestimmung des JAK2-Mutationsstatus; bei negativem Befund und V.a. ET/PMF Bestimmung der CALR-Mutation, bei CALR- negativem Befund MPL/W515 Mutation; bei negativem Befund und V.a. PV : Untersuchung des Exons 12 im JAK2 Gen 		
Apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Oberbauchsonographie • Ggf. Röntgen Thorax, Lungenfunktionstest und BGA (Ausschluss sekundärer Polyglobulie) 		
Labor	10 ml Serum	Na, K (cave Pseudohyperkaliämie bei ET), GOT, GPT, AP, Gamma-GT, LDH, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin gesamt, Ferritin, Erythropoetin-Spiegel	Labor Tel.: 4777
	4 ml EDTA	Differential-Blutbild, Retikulozyten	Labor Tel.: 4777 oder 2359
	4 ml Citrat Vollblut	Quick, PTT Blutungszeit (bei > 1.5 Mio. Thrombozyten), VWF	Labor Tel.: 4777
	Knochenmark	Material für Zytologie, FACS, Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik	Hämatolog. Labor Tel.: 2359

PV Risikostratifikation	
Risikofaktoren PV	Risikogruppe
Alter <60 Jahre, keine Thromboembolie (im Gesamtverlauf)	Niedriges Risiko
Alter ≥60 Jahre und/oder Thromboembolie (im Gesamtverlauf)	Hohes Risiko

ET Risikostratifikation		
Risikofaktoren ET	Anzahl Risikopunkte	Risikogruppe
<ul style="list-style-type: none"> • thrombembolische Komplikationen oder schwere Blutungen → 1 Punkt • Alter > 60 Jahre → 1 Punkt • Thrombozyten > 1500 G/L → 1 Punkt 	0 Punkte	Niedrigrisiko
	Keiner der Hochrisikofaktoren, aber vaskuläre Risikofaktoren	Intermediärrisiko
	≥ 1 Punkt	Hochrisiko

IPSS Prognosescore			
Bei Vorliegen eines der jeweiligen Risikofaktoren	Anzahl Risikopunkte	Risikogruppe	Mediane Überlebenszeit
• Alter > 65 Jahre → 1 Punkt	0 Punkte	Niedrigrisiko	135 Monate
• Hb < 10 g/dl → 1 Punkt	1 Punkt	Intermediärrisiko 1	95 Monate
• Leukozyten > 25 G/L → 1 Punkt	2 Punkte	Intermediärrisiko 2	48 Monate
• B-Symptomatik → 1 Punkt	≥ 3 Punkte	Hochrisiko	27 Monate
• Blasten im periph. Blut ≥ 1% → 1 Punkt			

Die Einordnung in den DIPSS Score erfolgt bei Erstdiagnose und jeweils im Verlauf bei klinischer Veränderung

DIPSS Prognosescore (dynamischer Prognosescore)			
Bei Vorliegen eines der jeweiligen Risikofaktoren	Anzahl Risikopunkte	Risikogruppe	Mediane Überlebenszeit
• Alter > 65 Jahre → 1 Punkt	0 Punkte	Niedrigrisiko	Ca. 15,4 Jahre
• Hb < 10 g/dl → 2 Punkte	1 -2 Punkte	Intermediärrisiko 1	Ca. 6,5 Jahre
• Leukozyten > 25 G/L → 1 Punkt			
• B-Symptomatik → 1 Punkt	3-4 Punkte	Intermediärrisiko 2	Ca. 2,9 Jahre
• Blasten im periph. Blut ≥ 1% → 1 Punkt	5-6 Punkte	Hochrisiko	Ca. 1,3 Jahre

Die Einordnung in den DIPSS Score erfolgt bei Erstdiagnose und jeweils im Verlauf bei klinischer Veränderung

DIPSS-Plus-Prognosescore				
IPSS-Risikogruppe	Zusätzliche Risikofaktoren	DIPSS-plus-Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit
• Niedrigrisiko → 0 Punkte	• Transfusionsbedarf → 1 Punkt	Niedrigrisiko	0 Punkte	Ca. 15,4 Jahre
• Intermediärrisiko 1 → 1 Punkt	• Thrombozyten < 100 G/L → 1 Punkt	Intermediärrisiko 1	1 -2 Punkte	Ca. 6,5 Jahre
• Intermediärrisiko 2 → 2 Punkte	• Ungünstiger Karyotyp: komplexer Karyotyp oder 2 Aberrationen (-7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-12p-, 11q23-) → 1 Punkt	Intermediärrisiko 2	3-4 Punkte	Ca. 2,9 Jahre
• Hochrisiko → 3 Punkte		Hochrisiko	5-6 Punkte	Ca. 1,3 Jahre

Vor jeder Therapieeinleitung Vorstellung im hämatoonkologischen Tumorboard (Anmeldung über SAP)

Indikation	Therapie
PV	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie vorhandener CVRF • ASS 100 mg (alle Pat. außer KI, insbesondere bei Mikrozirkulationsstörungen*) • Aderlass bei HKT > 45% (Ziel HKT <45%) • Bei Hochrisiko-PV, bei Progress der Myeloproliferation (Splenomegalie, progr. Leukozytose, progr. Thrombozytose) oder schlechter Verträglichkeit der Aderlasstherapie: Beginn mit zytoreduktiver Therapie mit Hydroxyurea (HU; initial 15-20 mg/kg/Tag) oder IFNa (z.B.: Ropeninterferon alfa-2b; Zulassung seit 02/2019) • 2nd line Ruxolitinib (Jakavi; initial 2x10 mg/Tag) bei Unverträglichkeit oder Resistenz
ET	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie vorhandener CVRF • ASS 100 mg (Pat. nach Risikoprofil, außer KI, insbesondere bei Mikrozirkulationsstörungen*; bei PLT > 1.5 Mio erst nach Zytoreduktion < 1 Mio oder wenn von Willebrand Faktor >30%) • Zytoreduktion mit HU bei Hochrisiko (Z.n. thrombembolischem Ereignis oder Alter > 60 oder PLT > 1.5, Mio; initial 20 mg/kg/Tag) • 2nd line: Anagrelid (0,5-2 mg/Tag), IFNa (nach Kassenanfrage)
PMF	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie: EPO, Ruxolitinib, Steroide • Leuko- /Thrombozytose: HU • Splenomegalie: HU, Ruxolitinib, Milzbestrahlung, Busulfan, Splenektomie • B- Symptomatik: Ruxolitinib • DIPSS high / interm. 2: je nach AZ und Alter allogene SZT
<p>* Mikrozirkulationsstörungen: Kopfschmerzen, Benommenheit, Synkope, atypischer Thoraxschmerz, akrale Parästhesien, Livedo reticularis, Erythromyalgie, Sehstörungen</p>	

Vor jeder Therapieeinleitung Vorstellung im hämatoonkologischen Tumorboard (Anmeldung über SAP)

Indikation	Therapie
PV	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie vorhandener CVRF • ASS 100 mg (alle Pat. außer KI, insbesondere bei Mikrozirkulationsstörungen*) • Aderlass bei HKT > 45% (Ziel HKT <45%) • Bei Hochrisiko-PV, bei Progress der Myeloproliferation (Splenomegalie, progr. Leukozytose, progr. Thrombozytose) oder schlechter Verträglichkeit der Aderlasstherapie: Beginn mit zytoreduktiver Therapie mit Hydroxyurea (HU; initial 15-20 mg/kg/Tag) oder IFNa (z.B.: Ropeninterferon alfa-2b; Zulassung seit 02/2019) • 2nd line Ruxolitinib (Jakavi; initial 2x10 mg/Tag) bei Unverträglichkeit oder Resistenz
ET	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie vorhandener CVRF • ASS 100 mg (Pat. nach Risikoprofil, außer KI, insbesondere bei Mikrozirkulationsstörungen*; bei PLT > 1.5 Mio erst nach Zytoreduktion < 1 Mio oder wenn von Willebrand Faktor >30%) • Zytoreduktion mit HU bei Hochrisiko (Z.n. thrombembolischem Ereignis oder Alter > 60 oder PLT > 1.5, Mio; initial 20 mg/kg/Tag) • 2nd line: Anagrelid (0,5-2 mg/Tag), IFNa (nach Kassenanfrage)
PMF	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie: EPO, Ruxolitinib, Steroide • Leuko- /Thrombozytose: HU • Splenomegalie: HU, Ruxolitinib, Milzbestrahlung, Busulfan, Splenektomie • B- Symptomatik: Ruxolitinib • DIPSS high / interm. 2: je nach AZ und Alter allogene SZT
<p>* Mikrozirkulationsstörungen: Kopfschmerzen, Benommenheit, Synkope, atypischer Thoraxschmerz, akrale Parästhesien, Livedo reticularis, Erythromyalgie, Sehstörungen</p>	

Vor jeder Therapieeinleitung Vorstellung im hämatoonkologischen Tumorboard (Anmeldung über SAP)

Indikation	Therapie
CML in chronischer Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Initial Zytoreduktion mit Hydroxyurea 40 mg/kg, ggf. mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8) • Bei BCR-ABL+ CML TKI-Therapie mit Imatinib 400 (-800) mg/Tag oder Bosutinib 400 mg/Tag oder Dasatinib 100 mg/Tag oder Nilotinib 2x300 mg /Tag • Bei unzureichendem Ansprechen TKI-Wechsel in Abhängigkeit von Erstlinientherapie: Bosutinib 400-600 mg/Tag oder Dasatinib 100 mg/Tag oder Imatinib 400 (-800) mg/Tag oder Nilotinib 2x300-400 mg /Tag • Bei Nachweis einer T315I-Mutation TKI-Wechsel auf Ponatinib (15-) 45 mg/Tag • Bei Progress oder Therapieversagen allogene SZT bei Eignung und Spenderverfügbarkeit
CML in akzelerierter Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Je nach Vorbehandlung und Mutationsstatus Bosutinib 400-600 mg/Tag oder Dasatinib 100-140 mg/Tag oder Imatinib 600-800 mg/Tag oder Nilotinib 2x400 mg /Tag • allogene SZT bei Eignung und Spenderverfügbarkeit
CML in Blastenkrise	<ul style="list-style-type: none"> • Myeloisch: Hydroxyurea, Cytarabin, ggf. Anthrazykline • Lymphatisch: Vincristin, Dexamethason • Je nach Vorbehandlung und Mutationsstatus Bosutinib 400-600 mg/Tag oder Dasatinib 140 mg/Tag oder Imatinib 600-800 mg/Tag • allogene SZT bei Eignung und Spenderverfügbarkeit

Studie	Einschlusskriterien	Ansprechpartner (auswärts)	Ansprechpartner (MRI)
MPN-Register	Alle BCR-ABL neg. MPN	Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Ansprechpartner Dr. med. Deniz Gezer, Telefon 0241 - 80 - 37225, dgezer@ukaachen.de Dr. med. Susanne Isfort, Telefon 0241 - 80 - 37411, sisfort@ukaachen.de Fax: 0241 - 80 - 82136 0241 - 80 - 82180	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)
Ruxo-BEAT-Studie → Ruxolitinib vs. BAT	Hochrisiko-PV und -ET	Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Ansprechpartner Dr. med. Susanne Isfort, Telefon 0241 - 80 - 37411, sisfort@ukaachen.de FAX: 0241 - 80 - 82449	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)

Studie	Einschlusskriterien	Ansprechpartner (auswärts)	Ansprechpartner (MRI)
ENDURE CML → Nach Absetzen IFN vs. Keine Therapie	Ph/BCR ABL+ CML Pat. in chron. Phase	Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg Ansprechpartner Prof. Dr. med. Andreas Burchert, E-mail: burchert@staff.uni-marburg.de Telefon: 06421 586 6511/ -6512 FAX: 06421 586 5062	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)
NAUT → Nilotinib	CML, mol. Rezidiv nach Absetzen eines 2. TKI	III. Medizinische Klinik Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3 68167 Mannheim Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Susanne Sauße E-mail: Susanne.saussele@medma.uni- heidelberg.de Telefon: +49 (0) 621 383 6966 FAX: +49 (0) 621 383 6969	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)

Studie	Einschlusskriterien	Ansprechpartner (auswärts)	Ansprechpartner (MRI)
Fascination → Frontline Asciminib Kombination	Ph/BCR ABL+ CML Pat. in chron. Phase	Friedrich-Schiller-Universität Jena Klinik für Innere Medizin II Bachstraße 18 07743 Jena Ansprechpartner Dr. rer. medic. Christian Fabisch Email: fascination@med.uni-jena.de Telefon +49 (0)3641 9-39 66 70 FAX: +49 (0)3641 9-39 99 67	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)
KRT-232-101 → KRT-232	PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF, nach Ruxolitinib- Versagen	Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie Liebigstr. 20 und 22, Johannisallee 32a, Haus 4, 7 und 9 04103 Leipzig Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker Karolin Hubert Jesse McGreivy, MD Kartos Therapeutics, Inc. Tel: 650-863-9787 Email: jmcgreivy@kartosthera.com	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)

Studie	Einschlusskriterien	Ansprechpartner (auswärts)	Ansprechpartner (MRI)
KRT-232-102 → KRT-232 vs Ruxolitinib	Aderlassabhängige PV	Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie Liebigstr. 20 und 22, Johannisallee 32a, Haus 4, 7 und 9 04103 Leipzig Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker Karolin Hubert Jesse McGreivy, MD Kartos Therapeutics, Inc. Tel: 650-863-9787 Email: jmcgreivy@kartosthera.com	Prof. Dr. Philipp Jost (Tel.: 5941) Dr. Kristina Riedmann (Tel.: 5928)

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
III. Med: Hämatologie/Onkologie	PD Dr. P. Jost, K. Riedmann Prof. Dr. C. Peschel	Prof. Dr. K. Spiekermann PD Dr. M. Fiegl
Klinische Chemie	Prof. Dr. J. Ruland	Prof. Dr. D. Teupser
Pathologie	Prof. Dr. W. Weichert	Prof. Dr. T. Kirchner
Radiologie	Prof. Dr. E. Rummeny	Prof. Dr. W. Sommer Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser
Nuklearmedizin	Prof. Dr. K. Scheidhauer Prof. Dr. M. Schwaiger	Prof. Dr. P. Bartenstein
Strahlentherapie	Prof. Dr. S. Combs	Dr. F. Manapov Prof. Dr. C. Belka
Vom Ersteller freigegeben:	PD Dr. P. Jost Januar 2017	Prof. Dr. K. Spiekermann PD Dr. M. Fiegl Januar 2017
Vom RHCCC freigegeben:	Prof. Dr. P. Herschbach Januar 2017	
Vom CCC ^{LMU} freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann Januar 2017
Version:	4.0 – Januar 2017	

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
III. Med: Hämatologie/Onkologie	PD Dr. S. Heidegger, K. Riedmann Prof. Dr. F. Basserrmann	Prof. Dr. K. Spiekermann
Klinische Chemie	Prof. Dr. J. Ruland	Prof. Dr. D. Teupser
Pathologie	Prof. Dr. W. Weichert	Prof. Dr. F. Klauschen
Radiologie	Prof. Dr. M. Makowski	Prof. Dr. J. Ricke
Nuklearmedizin	Prof. Dr. K. Scheidhauer Prof. Dr. W. Weber	Prof. Dr. P. Bartenstein
Strahlentherapie	Prof. Dr. S. Combs	Dr. F. Manapov Prof. Dr. C. Belka
Vom Ersteller freigegeben:	PD Dr. S. Heidegger April 2021	Prof. Dr. K. Spiekermann April 2021
Vom CCC ^{TUM} freigegeben:	Prof. Dr. H. Algül April 2021	Prof. Dr. V. Heinemann April 2021
Vom CCC ^{LMU} freigegeben:		
Version:	5.0 – April 2021	