

MPN Betroffenenanlass 31.05.2024

# Myelofibrose: Heutige Behandlungsoptionen und Perspektiven

Prof. Dr. med. Sara Meyer, Ph.D.

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern

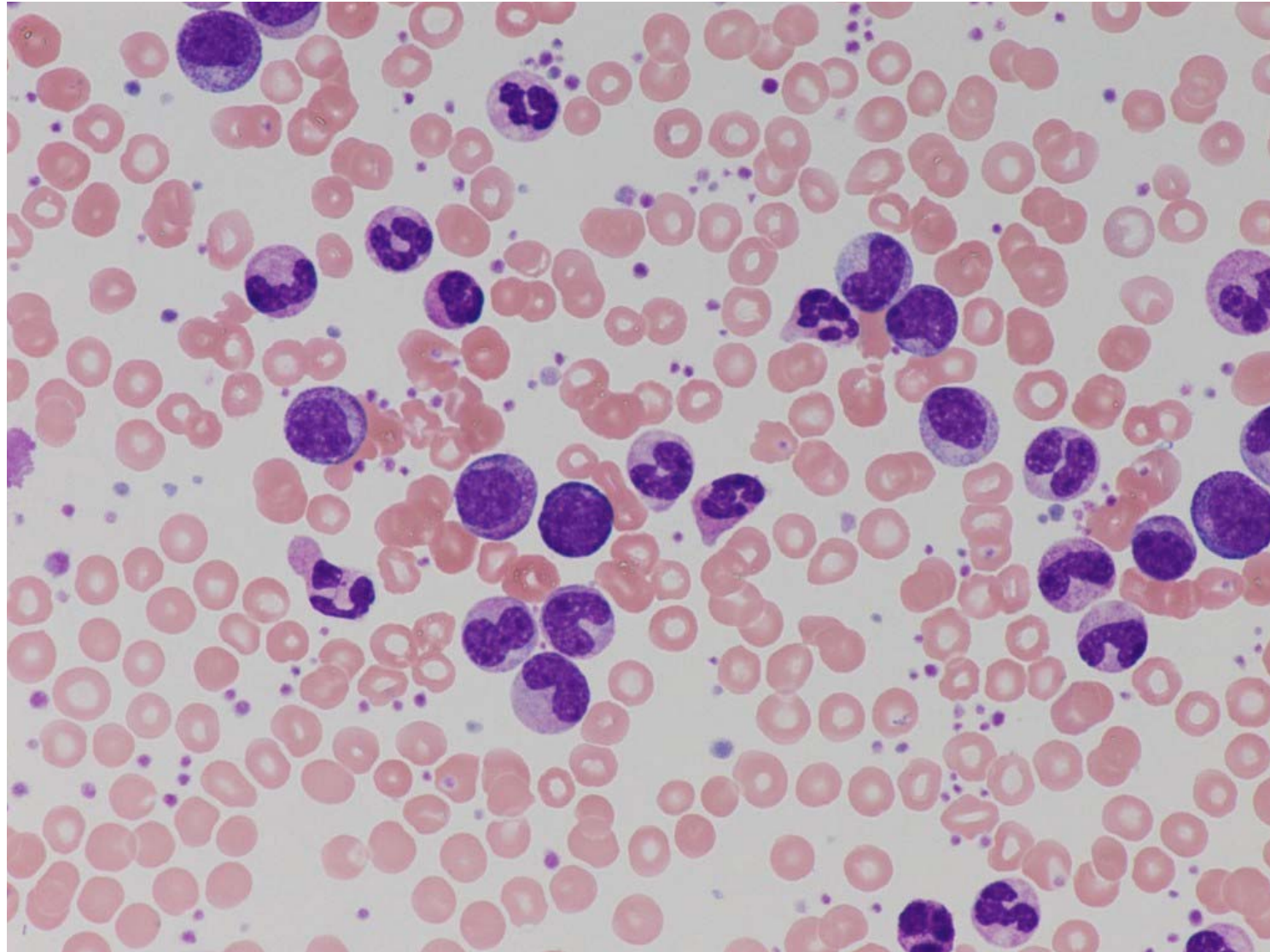
# Menu

---



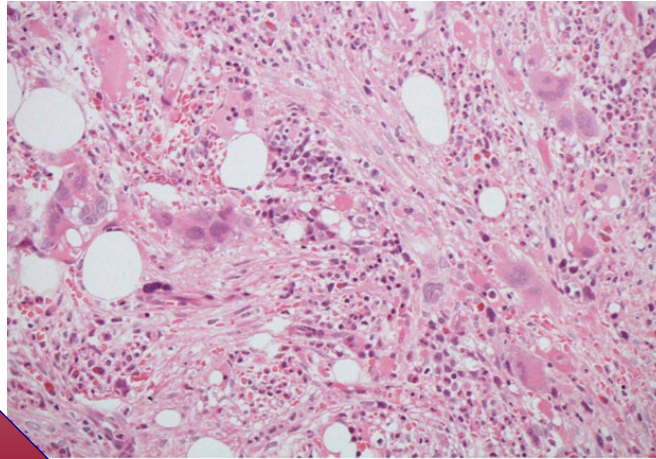
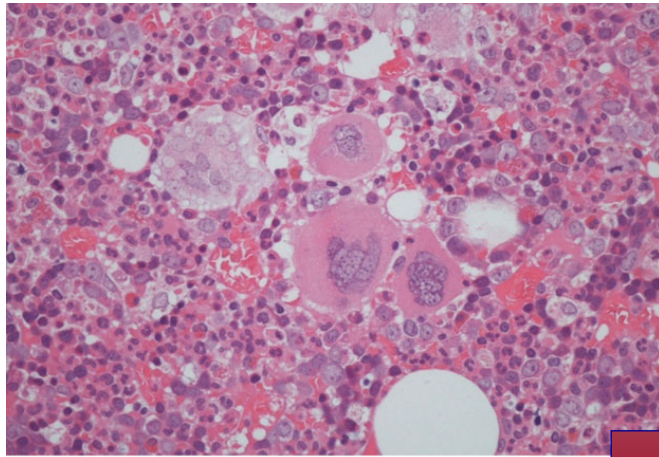
- Wie entsteht eine Myelofibrose?
- Was kann eine zielgerichtete Behandlung bieten?
- Welche Behandlungen mit kurativem Potential gibt es bereits?
- Präfibrotische Myelofibrose: eine neue Form?

# Myeloproliferative Neoplasien: Blut- und Knochenmarkerkrankungen ausgehend von der hämatopoietischen Stammzelle

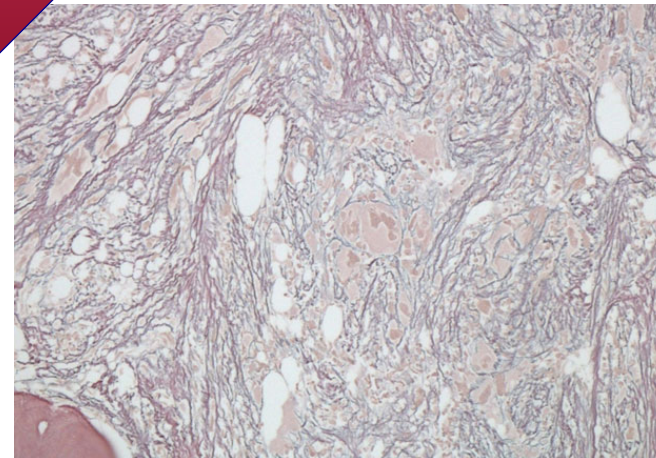
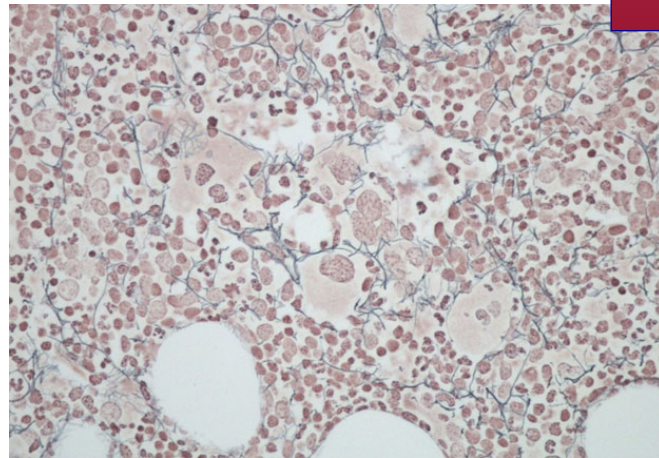


# Entstehung der Myelofibrose: Post-Polycythämia Vera / Essentielle Thrombozythämie Myelofibrose

H&E Färbung



Fibrose Färbung



Polycythämia vera

Post-PV Myelofibrose

# Symptome und Beschwerden bei der Myelofibrose



Extramedulläre Blutbildung

Milzvergrößerung

Allgemein-Beschwerden

Bauchbeschwerden

Frühes  
Sättigungsgefühl

Gewichtsabnahme

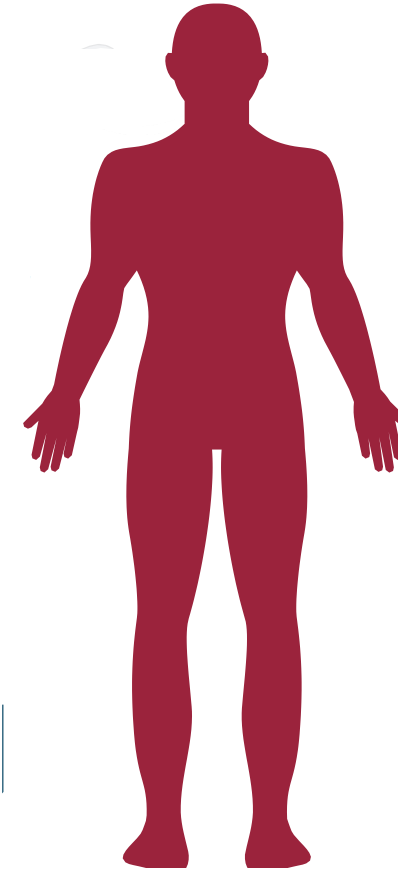
Fatigue

Fieber

Muskelschmerzen

Knochenschmerzen

Erschöpfung



Komplikationen:  
Thrombose, Blutung

Uebergang in eine akute Leukämie

# Entstehung der Myelofibrose: Aus einer vorbestehenden PV / ET oder direkt (primär)

---

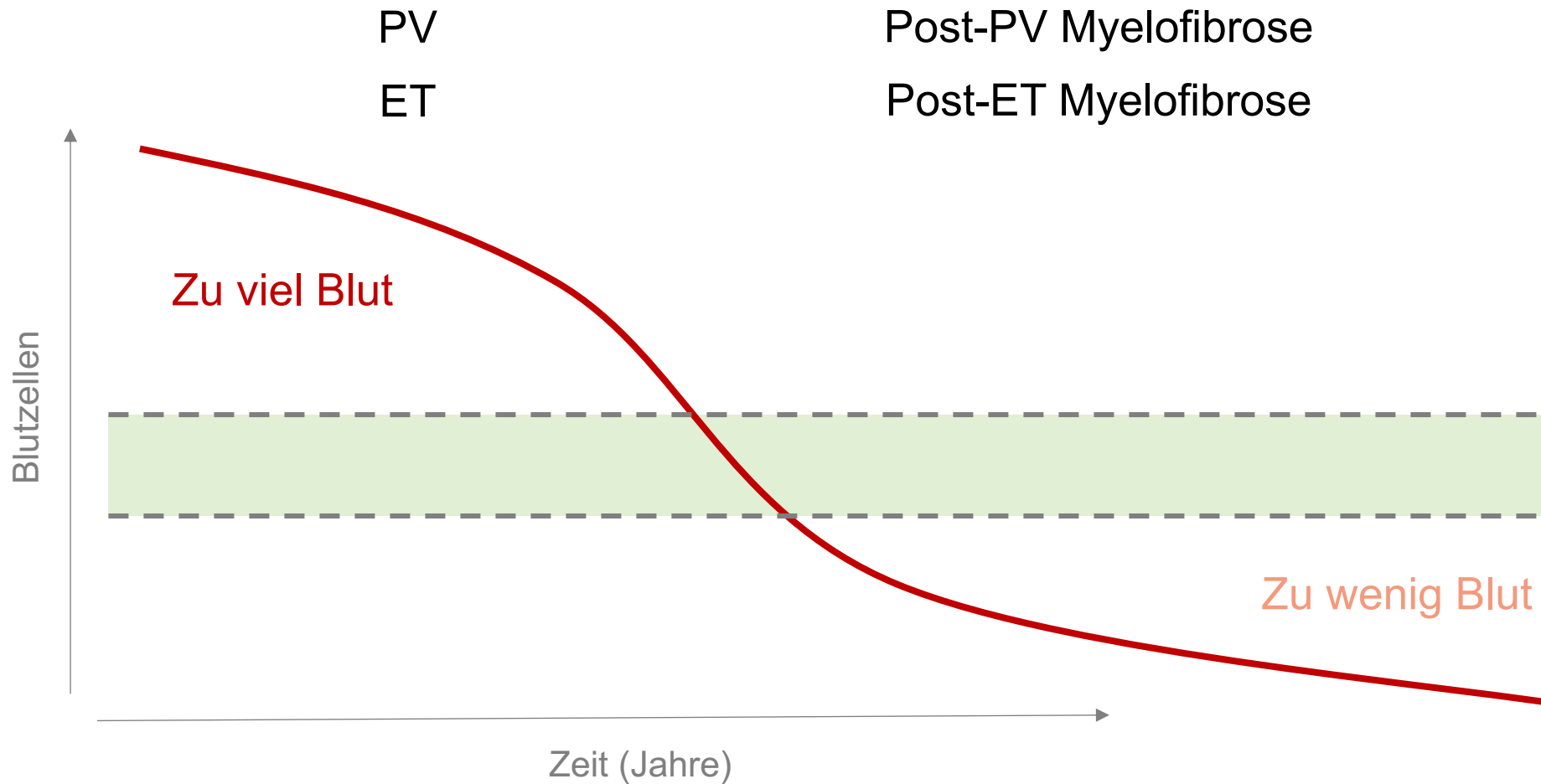
Polycythämia vera  
(PV)

Post-PV Myelofibrose  
(PPV-MF)

Essentielle Thrombozythämie  
(ET)

Post-ET Myelofibrose  
(PET-MF)

# Entwicklung der PV / ET zur Myelofibrose



# Entstehung der Myelofibrose: Aus einer vorbestehenden PV / ET oder direct (primär)

---

Polycythämia vera  
(PV)

Post-PV Myelofibrose  
(PPV-MF)

Essentielle Thrombozythämie  
(ET)

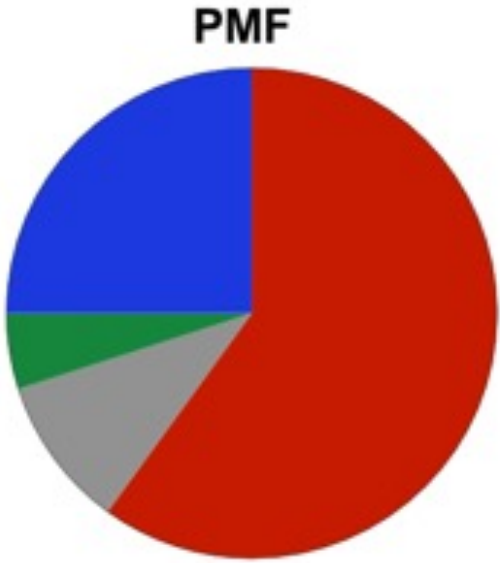
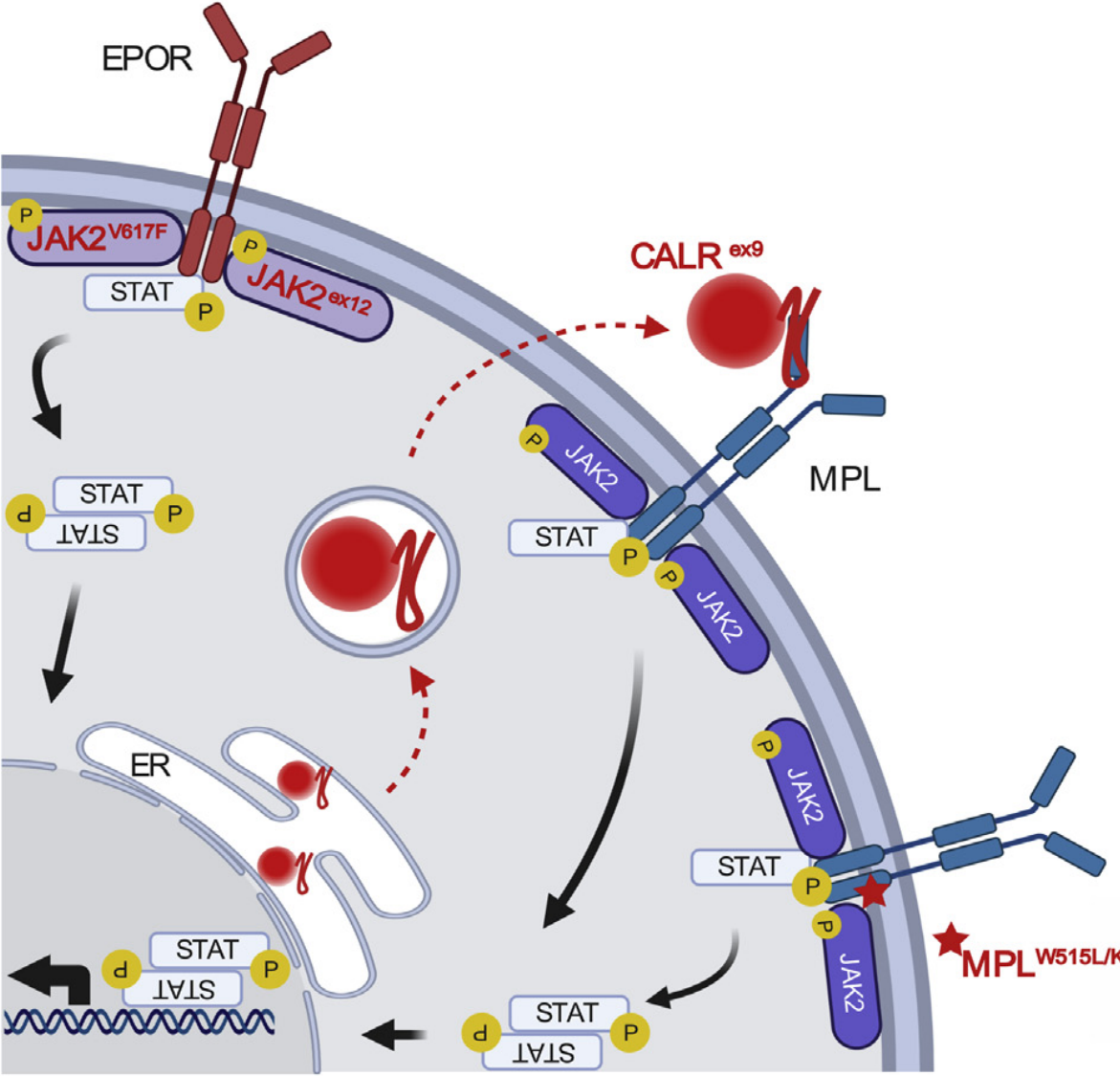
Post-ET Myelofibrose  
(PET-MF)

Keine MPN vorher

**Primäre Myelofibrose**  
(PMF)

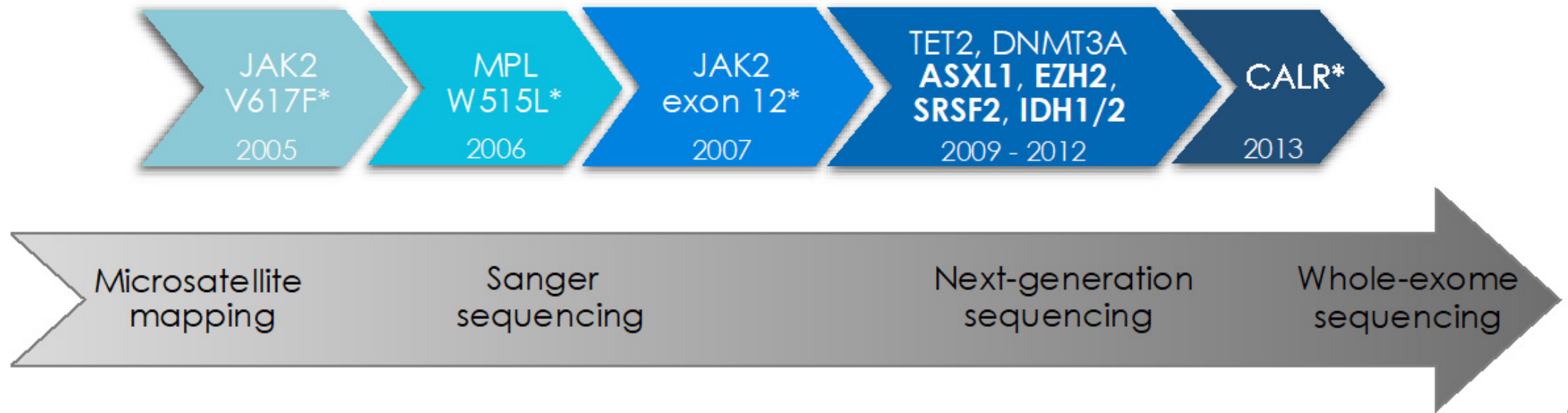


# Gen-Mutationen als Treiber der MPN-Entwicklung

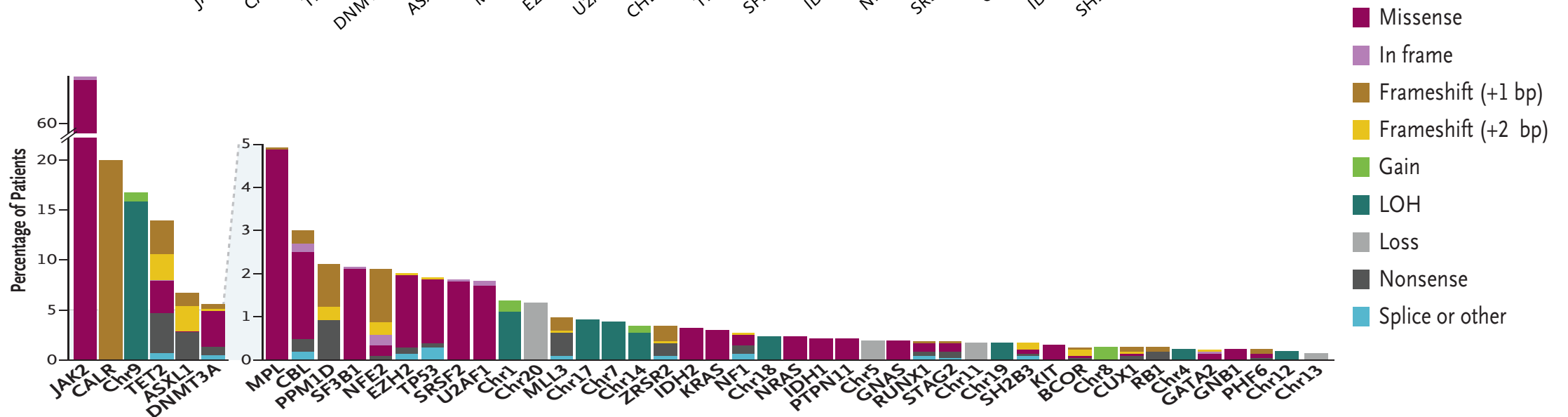
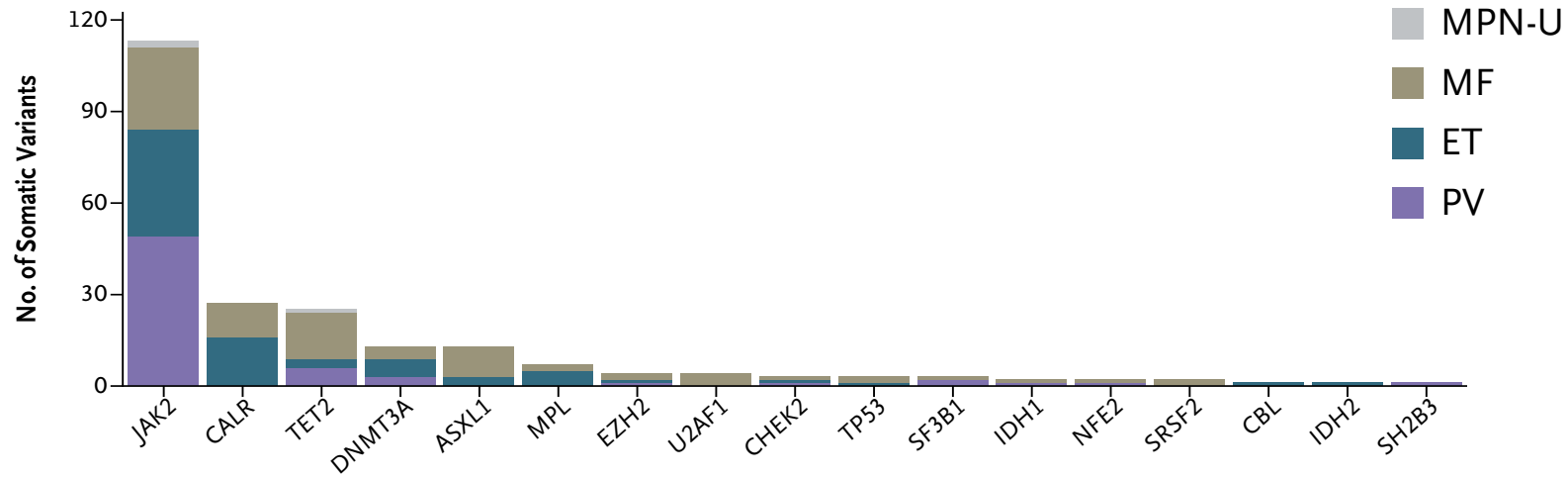


- JAK2<sup>V617F</sup>
- JAK2 exon 12
- CALR
- MPL
- JAK2/CALR/MPL unmutated

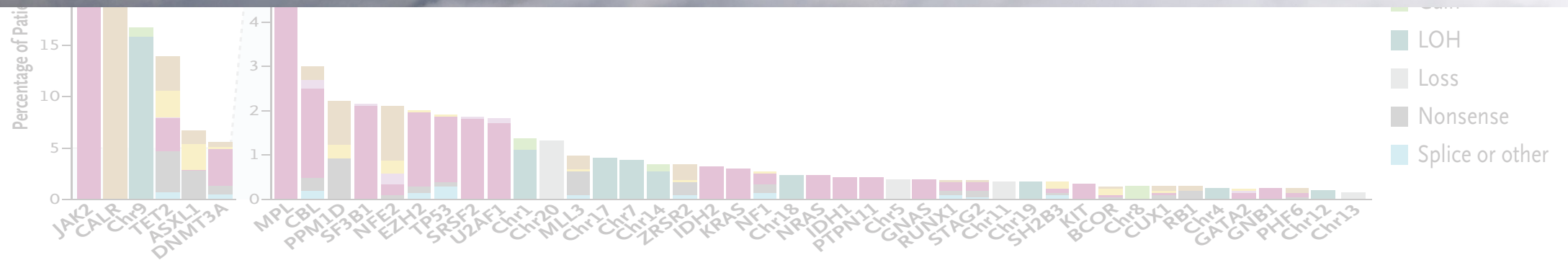
# Rasche technologische Entwicklung in der Genetik...



# Zahlreiche Zusatz-Gen-Mutationen bei der Myelofibrose



# ..sind bekannt und haben eine Bedeutung für die Prognose



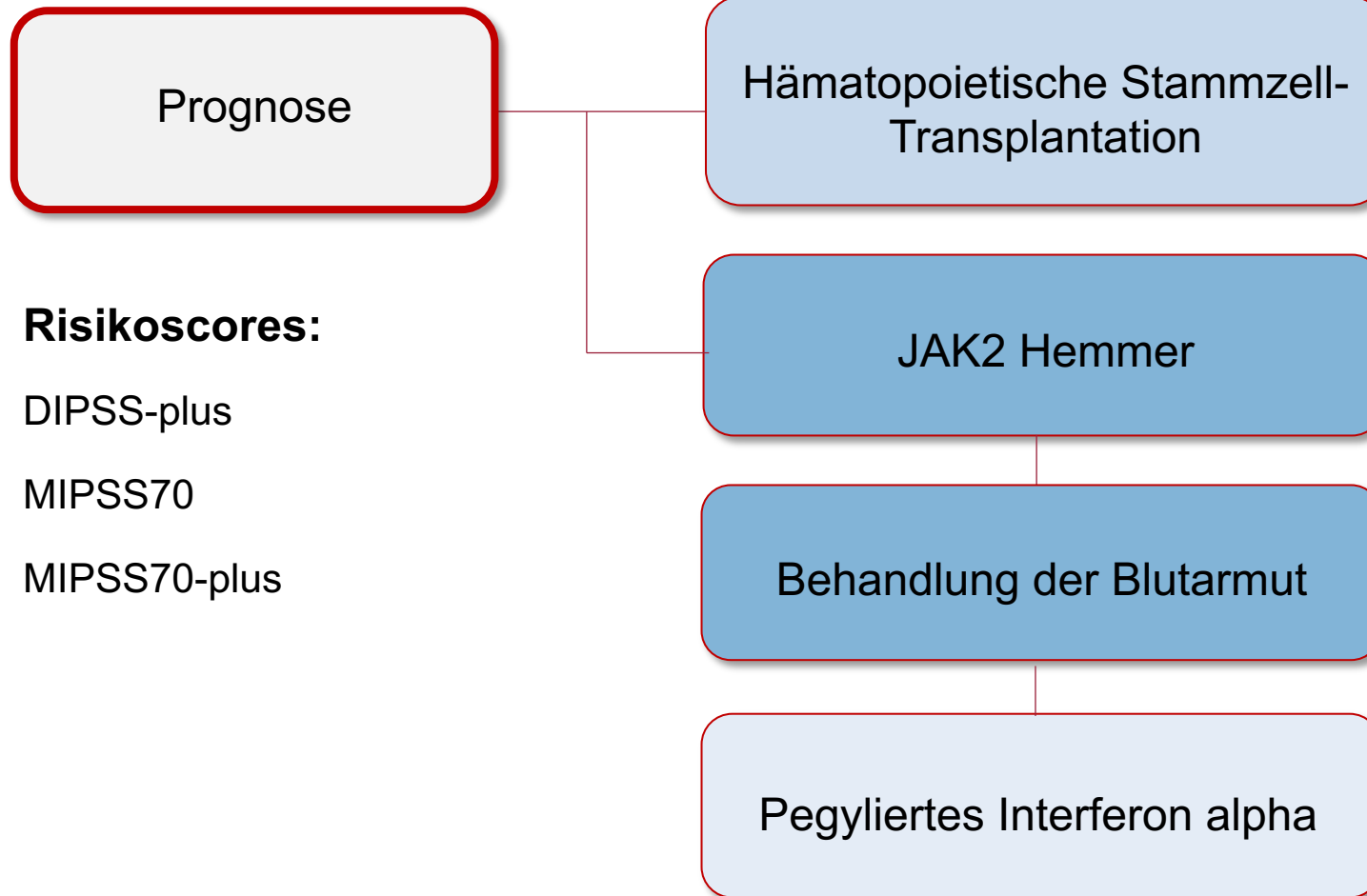
# Menu

---



- Wie entsteht eine Myelofibrose?
- Was kann eine zielgerichtete Behandlung bieten?
- Welche Behandlungen mit kurativem Potential gibt es bereits?
- Präfibrotische Myelofibrose: eine neue Form?

# Behandlung der Myelofibrose: Zielgerichtete Therapie mit modernen JAK2 Hemmern



## Risikoscores:

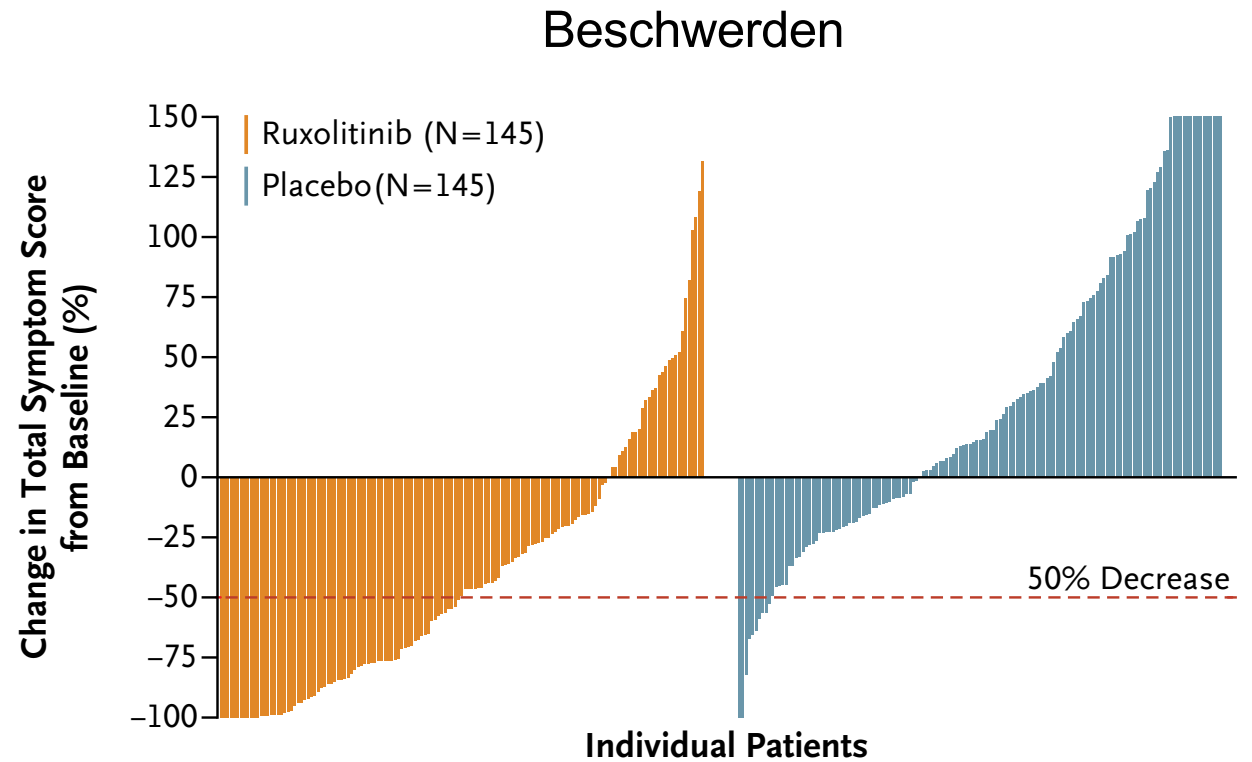
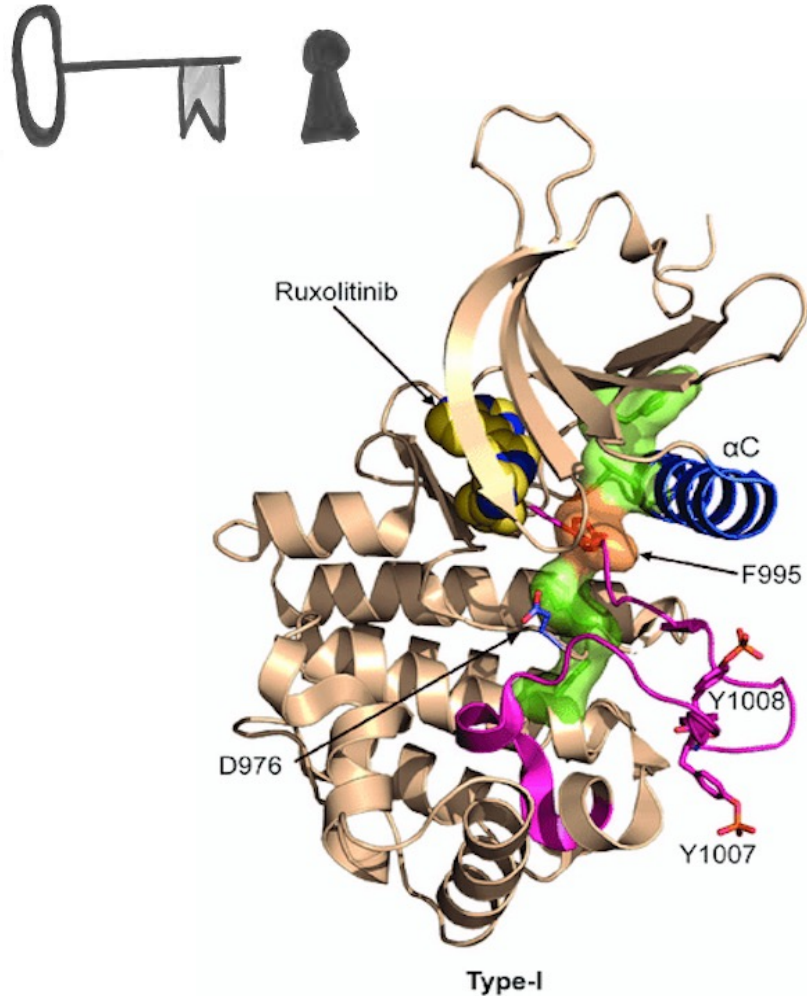
DIPSS-plus

MIPSS70

MIPSS70-plus

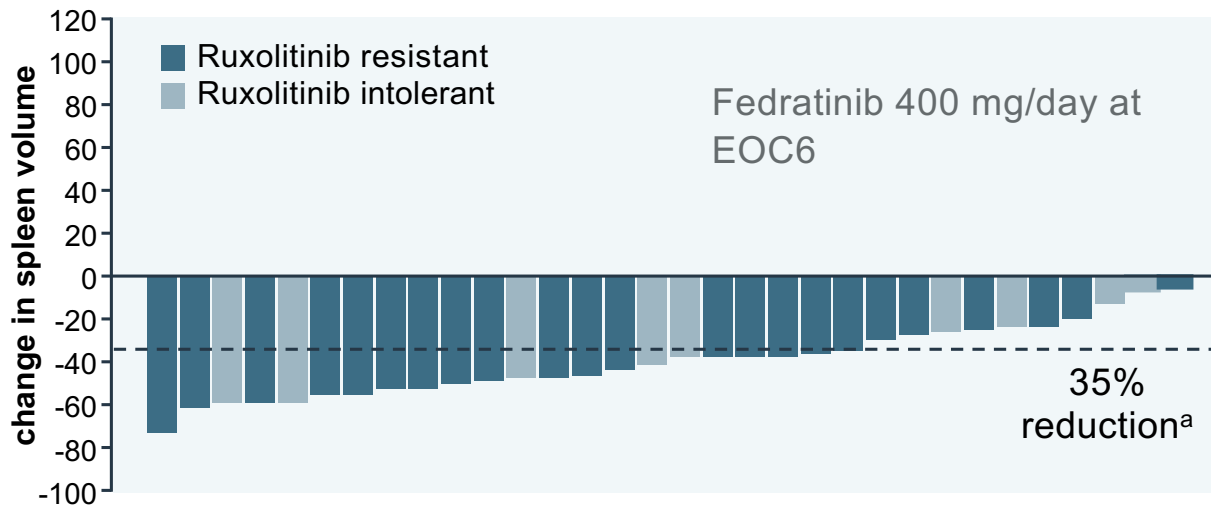


# Ruxolitinib: JAK1/JAK2 Hemmer (zugelassen in der CH seit 2013)



➔ Oft in Kombination mit Erythropoiese-stimulierender Medikation (Erythropoietin)

# Fedratinib: JAK2 Hemmer in 2. Therapielinie (Zulassung in der CH 2021)



## Laborunter- suchung vor Beginn

Bestimmung von  
Vitamin B1 vor  
Therapiebeginn

Im Fall eines  
Vitamin B1  
Mangels:

Therapiebeginn  
erst nach Korrektur  
des Vitamin B1  
Mangels



## Patienten- Beratung

Einnahme mit dem  
Essen empfohlen zur  
Reduktion von  
möglicher Uebelkeit

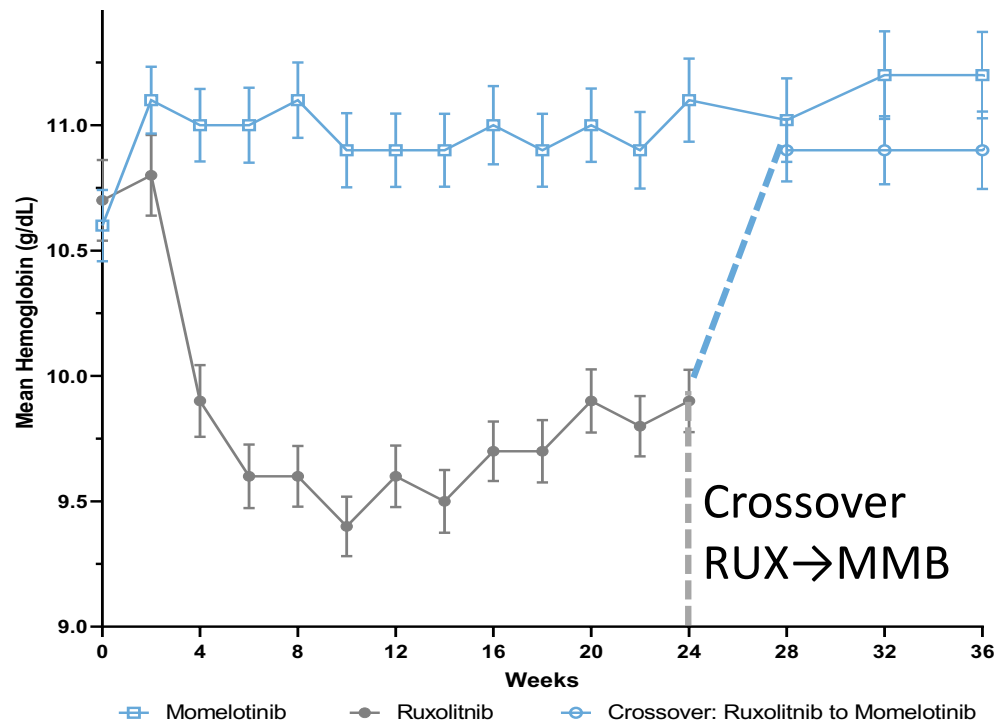
Medikamentöse  
Unterstützung in den  
ersten 8 Wochen

Grapefruitsaft soll  
vermieden werden

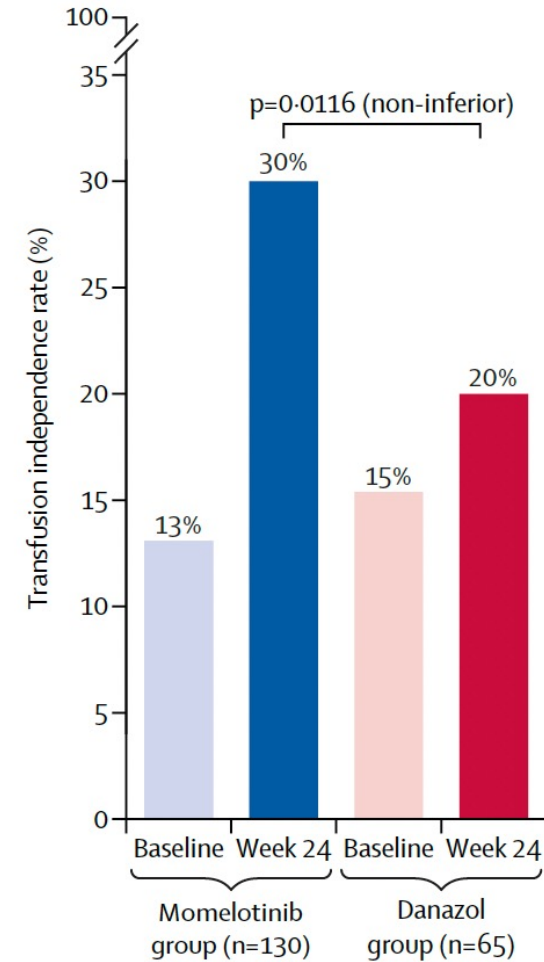


# Momelotinib: JAK1/JAK2 Hemmer (Zulassung in der CH 2024)

## Hämoglobinwert



## Unabhängigkeit von Bluttransfusionen



# Perspektiven der zielgerichteten Behandlung der Myelofibrose: Neue JAK2 Hemmer & Kombinations-Therapien

## Klinische Anwendung

### JAK2 Hemmer

- Ruxolitinib
- Fedratinib
- Momelotinib
- Pacritinib

## Klinische Studien

### *Typ II JAK2 Hemmer*

Blockade von inaktiver JAK2

### *Selektive JAK2 Hemmer*

Hemmung der Genmutation

***Kombination JAK2 Hemmer + pegyliertes Interferon alpha***

***Kombination JAK2 Hemmer + neuen zielgerichteten Therapien***

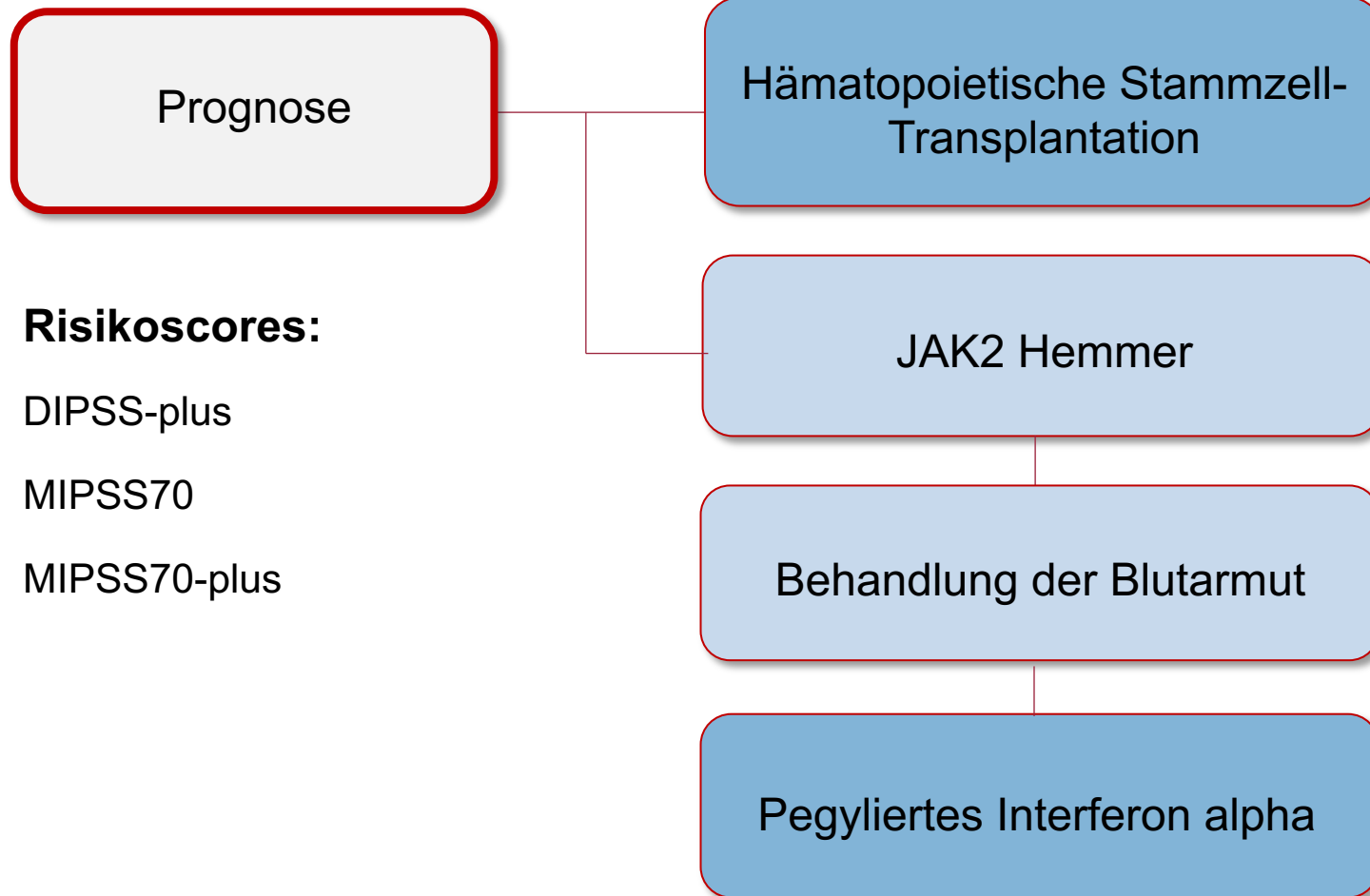
# Menu

---



- Wie entsteht eine Myelofibrose?
- Was kann eine zielgerichtete Behandlung bieten?
- Welche Behandlungen mit kurativem Potential gibt es bereits?
- Präfibrotische Myelofibrose: eine neue Form?

# Behandlungen der Myelofibrose mit kurativem Potential



## Risikoscores:

DIPSS-plus

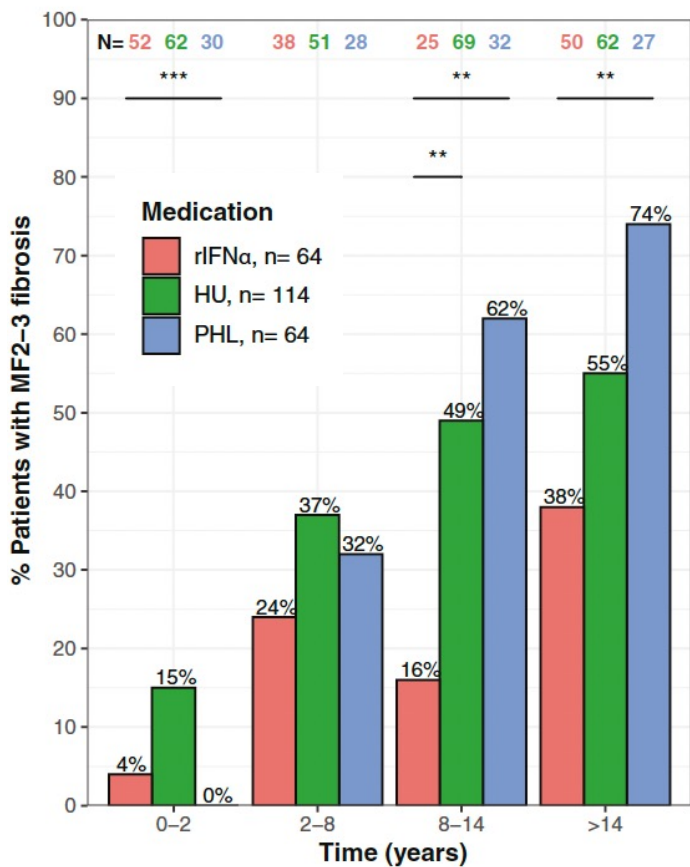
MIPSS70

MIPSS70-plus

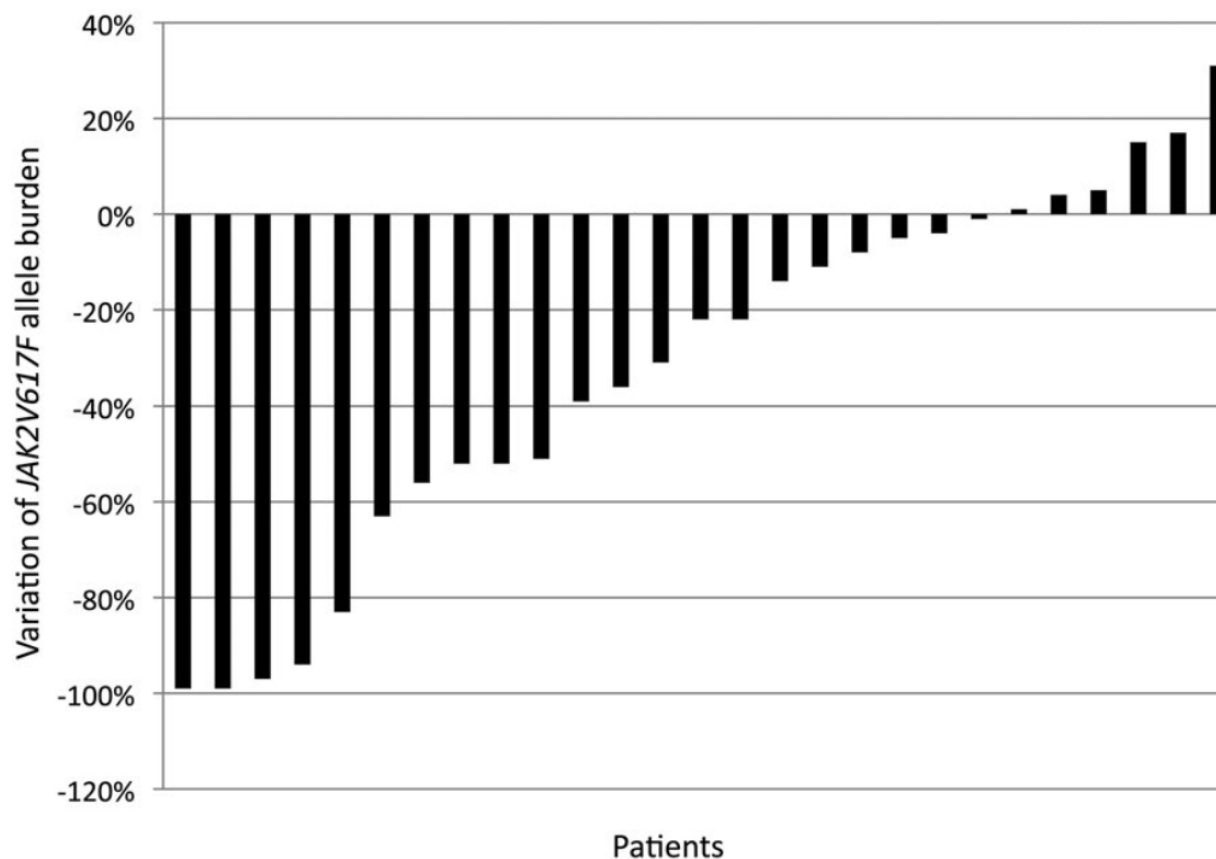


# Behandlungen der Myelofibrose mit kurativem Potential: pegyliertes Interferon alpha

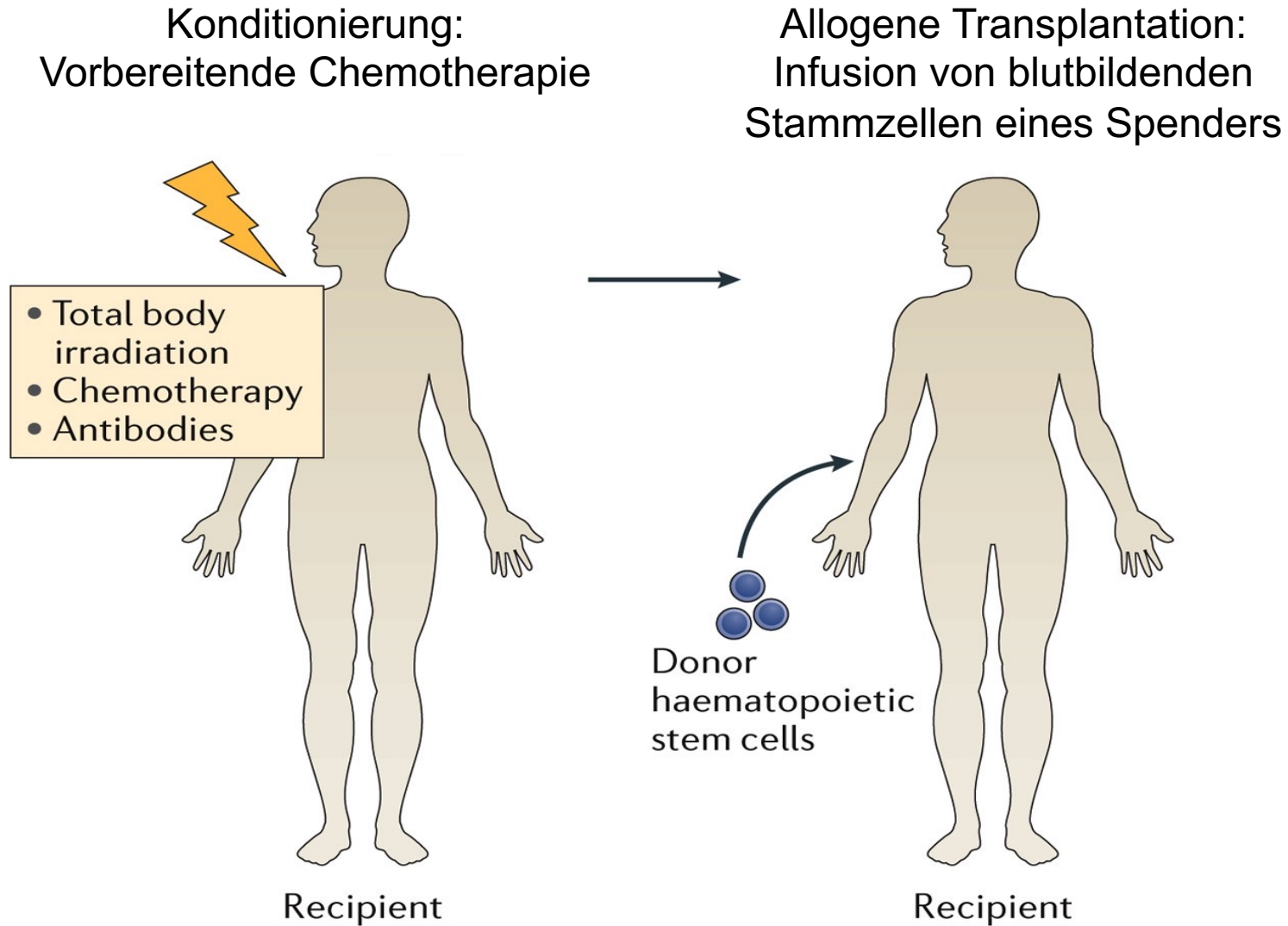
## Reduktion Fibrose-Entwicklung



## Reduktion Anteil Myelofibrose im Knochenmark



# Behandlungen der Myelofibrose mit kurativem Potential: Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation



# Behandlungen der Myelofibrose mit kurativem Potential: Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation



## Kriterien:

- DIPSS-plus intermediate-2 oder high risk
- DIPSS-plus intermediate-1 falls
  - Transfusionsabhängigkeit
  - ungünstige Zytogenetik
  - keine JAK2, CALR, MPL Gen-Mutation
  - ASXL1 Mutation vorhanden
- MIPSS70 or MIPSS70-plus high risk

REVIEW | VOLUME 11, ISSUE 1, E62-E74, JANUARY 2024

[Download Full Issue](#)

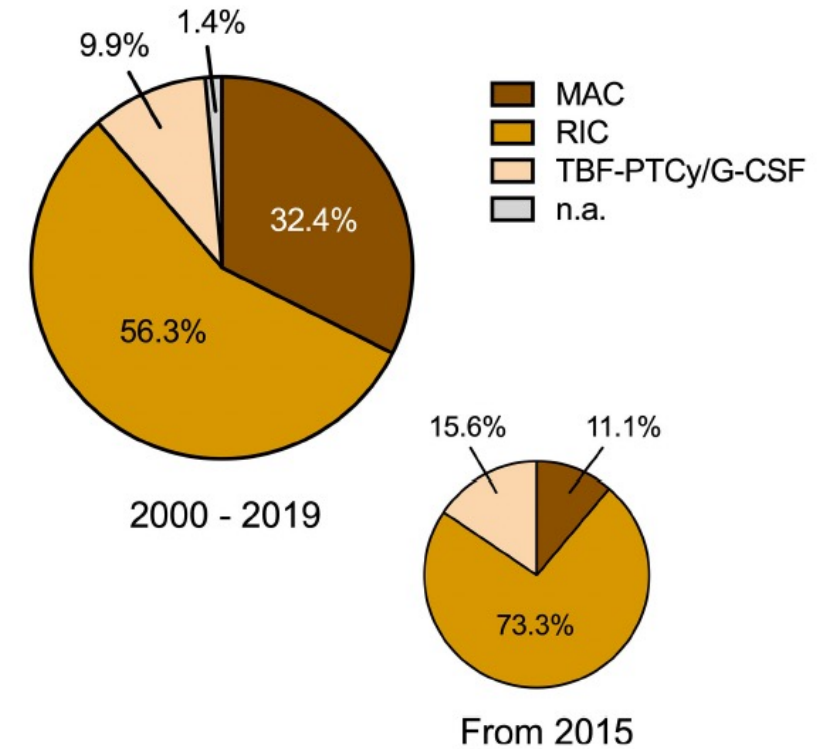
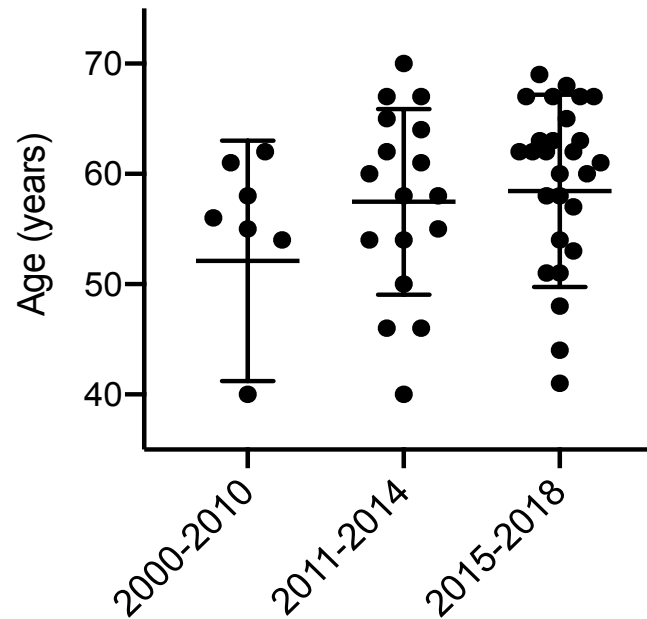
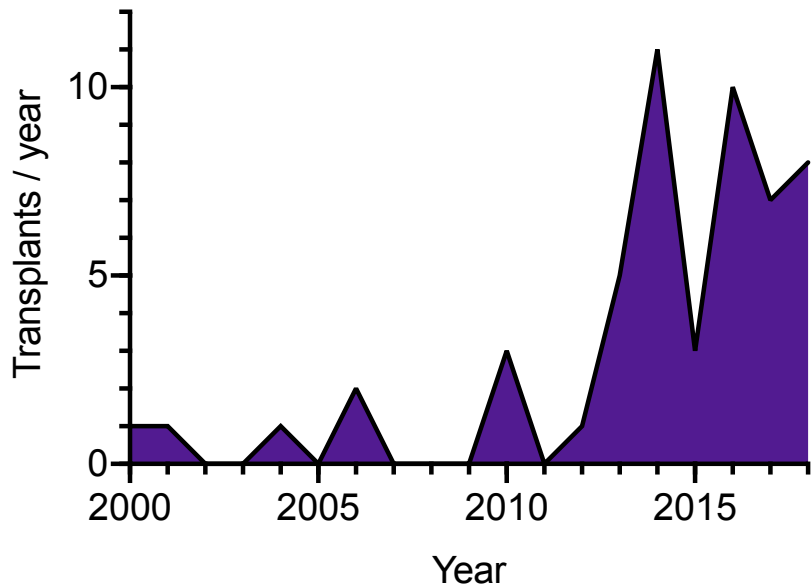
Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group

Prof Nicolaus Kröger, MD • [Andrea Bacigalupo, MD](#) • [Tiziano Barbui, MD](#) • [Markus Ditschkowski, MD](#) •

[Nico Gagelmann, MD](#) • [Prof Martin Griesshammer, MD](#) • et al. [Show all authors](#)

# Allogene Stammzelltransplantation für Myelofibrose: Verbesserte Verfügbarkeit und Verträglichkeit

Retrospektive Auswertung von 1 Zentrum





# Menu

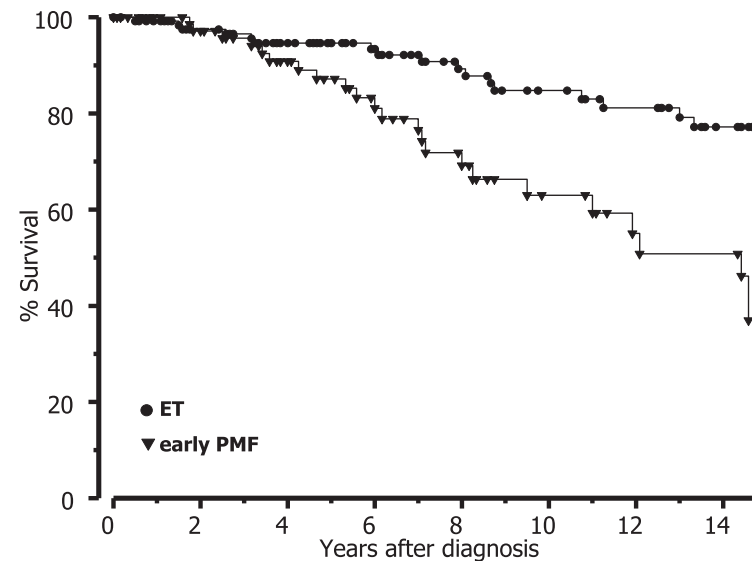
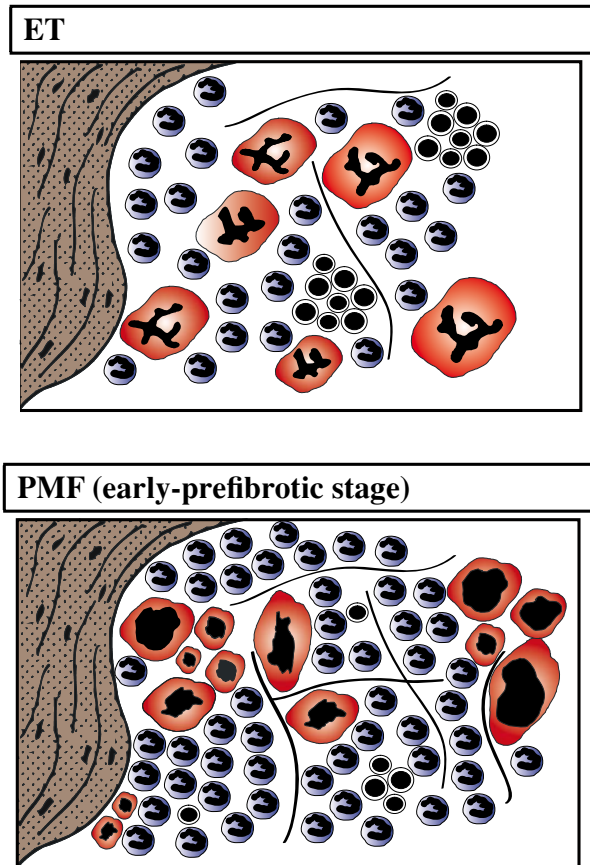
---



- Wie entsteht eine Myelofibrose?
- Was kann eine zielgerichtete Behandlung bieten?
- Welche Behandlungen mit kurativem Potential gibt es bereits?
- Präfibrotische Myelofibrose: eine neue Form?

# Präfibrotische Myelofibrose oder doch ET: Relevant?

DD ET vs. präfibrotische PMF oft schwierig, aber prognostisch relevant



|                       | Vienna           |
|-----------------------|------------------|
| <b>ET</b>             |                  |
| Follow-up, y (median) | 7.3              |
| Person-years          | 1162             |
| Censored patients, %  | 83               |
| Survival, y*          | <u>21.2</u>      |
| 95% CI                | <u>19.1-23.3</u> |
| <b>Early PMF</b>      |                  |
| Follow-up, y (median) | 6.9              |
| Person-years          | 565              |
| Censored patients, %  | 68               |
| Survival, y*          | <u>14.4</u>      |
| 95% CI                | <u>11.8-17.0</u> |

# Essentielle Thrombozythämie (ET): Diagnose

|              |  |
|--------------|--|
| <b>Major</b> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Thrombozyten &gt;450 G/l</li><li>2. KM: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozyten mit<ul style="list-style-type: none"><li>• Erhöhter Anzahl</li><li>• Vergrößert, reif, mit hyperlobulierten Kernen</li><li>• selten leichte Retikulinfaservermehrung, max. Grad 1</li></ul></li><li>3. Erfüllt nicht die WHO Kriterien für<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>BCR-ABL+ CML</i></li><li>• <i>PV, PMF</i></li><li>• MDS, andere myeloische Neoplasien</li></ul></li><li>4. Nachweis einer <b>JAK2, CALR oder MPL</b> Mutation</li></ol> |
| <b>Minor</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nachweis eines <b>klonalen Markers</b> oder</li><li>• Kein Hinweis auf eine reaktive Thrombozytose</li></ul>   |
| Diagnostisch | Alle 4 Major- oder Major-Kriterien 1-3 und Minor-Kriterium   |

# PMF: Diagnose

|              |   |   |                               |
|--------------|---|---|-------------------------------|
| <b>Major</b> | 1.  | KM: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferation und Atypien der Megakaryozyten</li> <li>• Retikulin-/Kollagen-Fibrose Grad 2-3</li> </ul>                                    |                               |
|              | 2.  | Erfüllt nicht die Kriterien für CML, PV, ET, MDS, andere myeloische Neoplasien  | Bone marrow                   |
|              | 3.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>JAK2, CALR oder MPL Mutation</b> oder</li> <li>• Nachweis eines <b>anderen klonalen Markers*</b>, keine reaktiv bedingte Fibrose</li> </ul> | Exclusions                    |
| <b>Minor</b> | a.  | Anämie, die nicht durch andere Erkrankung erklärt ist   | Clonal marker                 |
|              | b.  | Leukozytose $\geq 11$ G/l   |                               |
|              | c.  | Palpable Splenomegalie  |                               |
|              | d.  | LDH-Erhöhung  | Additional markers / symptoms |
|              | e.  | Leukoerythroblastäres Blutbild  |                               |
| Diagnostisch | Alle 3 Major- und mind. 1 Minor-Kriterium |   |                               |

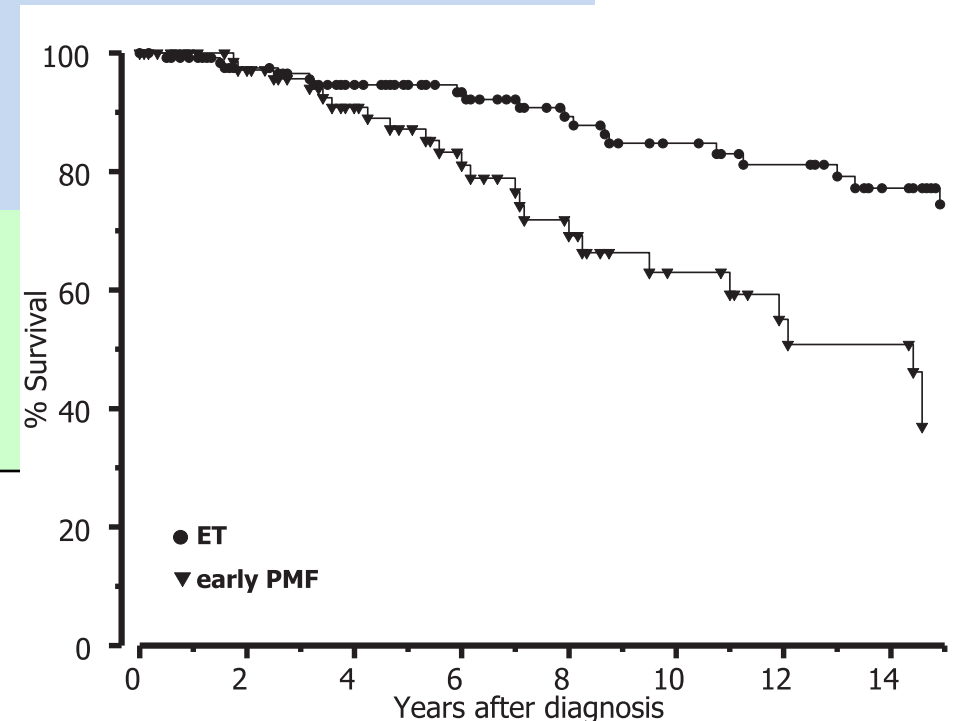
\* Falls *JAK2*, *CALR*, *MPL* negativ: Suche nach häufigsten non-driver Mutationen: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*

# PMF, präfibrotische Form: Diagnose

- Major**
1. KM:
    - Proliferation und Atypien der **Megakaryozyten**
    - Retikulin-Fibrose **maximal Grad 1**
    - Zellularität gesteigert, Proliferation Granulopoese, Erythropoese oft vermindert
  2. Erfüllt nicht die Kriterien für CML, PV, ET, MDS, andere myeloische Neoplasien
  3.
    - **JAK2, CALR oder MPL Mutation** oder
    - Nachweis eines **anderen klonalen Markers\*** oder
    - Keine reaktiv bedingte Retikulin-Fibrose

- Minor**
- a. Anämie, die nicht durch andere Erkrankung erklärt ist
  - b. Leukozytose  $\geq 11$  G/l
  - c. Palpable Splenomegalie
  - d. LDH-Erhöhung

Diagn. Alle 3 Major- und mind. 1 Minor-Kriterium



# Menu

---



- Wie entsteht eine Myelofibrose?
- Was kann eine zielgerichtete Behandlung bieten?
- Welche Behandlungen mit kurativem Potential gibt es bereits?
- Präfibrotische Myelofibrose: eine neue Form?

MPN Betroffenenanlass 31.05.2024

# Myelofibrose: Heutige Behandlungsoptionen und Perspektiven

Herzlichen Dank!

**Symposium Hämatologie, 19.09.2024**

# **Myeloproliferative neoplasms: Cure as a goal, resistance as a challenge**

Prof. Dr. med. Sara C. Meyer, Ph.D.

