

HÄMATO-ONKOLOGIEZENTRUM BERN



MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

PATIENTENANLASS 31.05.24

LINDENHOFSPITAL BERN



LINDENHOFGRUPPE

PROGRAMM

Freitag, 31. Mai 2024

Lindenhofspital Bern, Grosser Saal EG, Schulgebäude

- 16.00 Uhr Begrüssung und Vorstellung MPN Schweiz**
Frau Ilona Szabo, Frau Regula Stoller und
Dr. med. Stephan R. Schobinger, MPN Schweiz
- 16.15 Uhr Polyzythämia Vera: Wenn das Blut zu dick ist**
Frau Dr. med. Ilka Rüsches & Frau Dr. med. Gabriele
Vetsch, Hämatologie Praxis Bern
Leitung Hämato-Onkologiezentrum, Lindenhofgruppe
- 17.00 Uhr Essenzielle Thrombozythämie:
Symptome und Behandlungsmöglichkeiten**
Frau Dr. med. Véronique Rigamonti,
Gemeinschaftspraxis Morillon, Bern
- 17.30 Uhr Myelofibrose – heutige Behandlungsoptionen
und künftige Perspektiven**
Frau Prof. Dr. med. Sara Christiana Meyer, Chefärztin
Universitätsklinik für Hämatologie, Inselspital, Bern
- ab 18.00 Uhr Verabschiedung & Apéro mit Referentinnen**

HÄMATOLOGIE PRAXIS BERN

WIR SIND EIN TEAM VON ERFAHRENEN UND BESTENS VERNETZTEN
BLUTSPEZIALIST*INNEN, DIE IHNEN EINE GANZHEITLICHE UND EXZELLENT
MEDIZINISCHE BETREUUNG ANBIETEN.

HÄMATOLOGIE PRAXIS
BERN

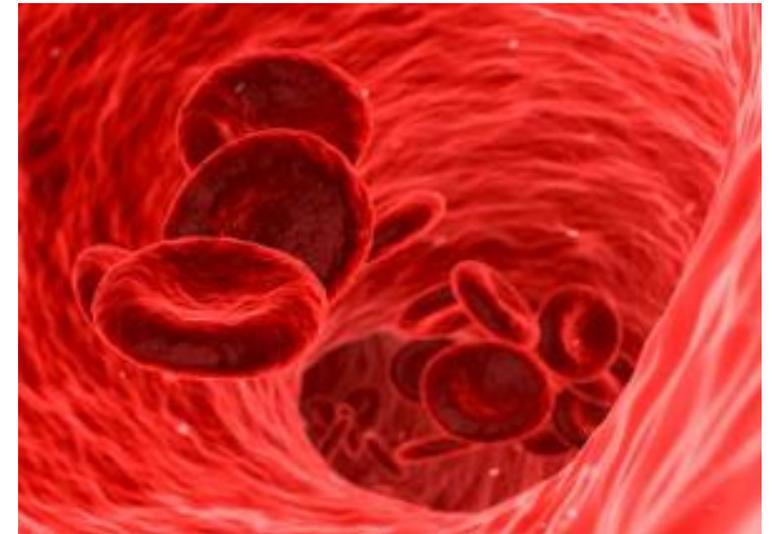


Dr. med. Gabriele Vetsch
Dr. med. Matthias Pollak
Dr. med. Ilka Rüsches-Wolter
Dr. med. Christine Bapst

RECHTLICHE HINWEISE

Die Rechte an der Präsentation gehören den Referentinnen und Referenten. Eine Weiterverbreitung in welcher Form auch immer, ganz oder in Auszügen, bedarf immer des schriftlichen Einverständnis des Referenten/der Referentin.

Allgemeine Anmerkung:
Der Begriff Patient wird geschlechterneutral
verwendet



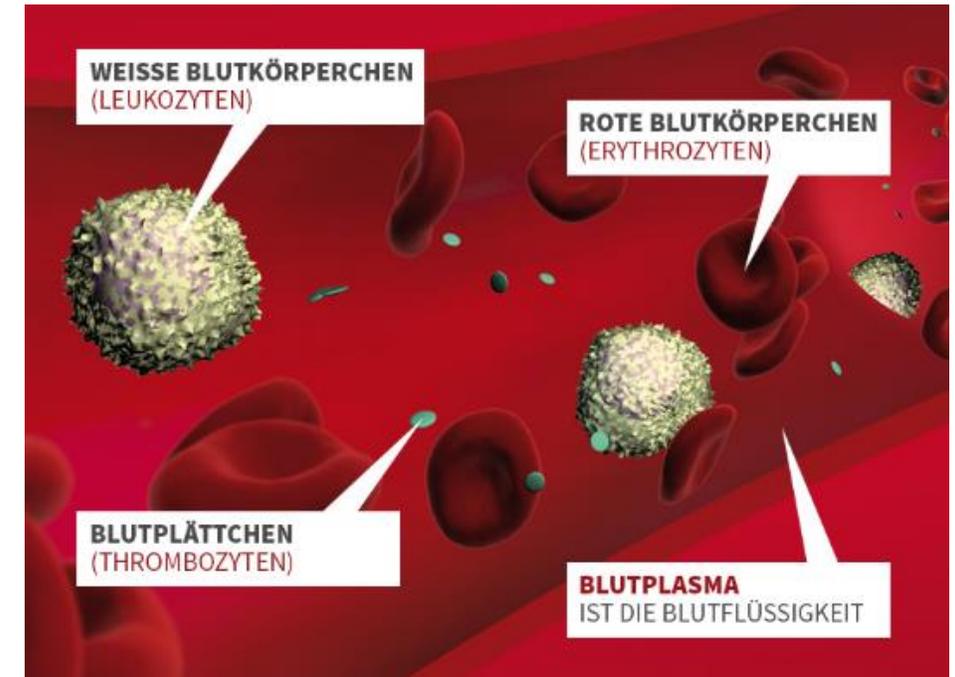
POLYZYTHÄMIA VERA (PV): WENN DAS BLUT ZU DICK IST

- ÜBERBLICK UND DIAGNOSTIK -

Dr. med. Gabriele Vetsch

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

- sind eine Gruppe von bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Anteils des Knochenmarkes
- welche durch eine unkontrollierte Vermehrung (Proliferation) von bestimmten Zellen des Blutes charakterisiert sind



Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

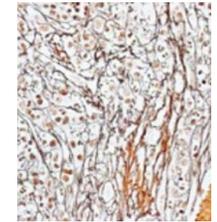
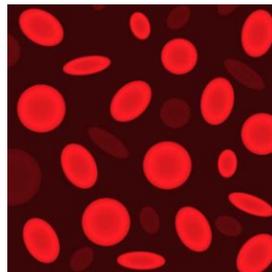
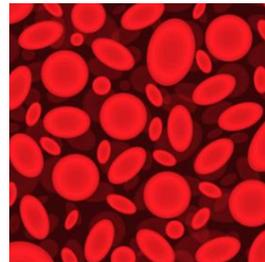
Oft wird die Diagnose als **Zufallsbefund bei einer Routinekontrolle** des Blutbildes gestellt, ohne dass spezifische Krankheitssymptome vorliegen

Bei einem anderen Teil erfolgt hingegen die Diagnose eines MPN's aufgrund von bestimmten Krankheitssymptomen wie: Thrombosen, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß oder Bauchschmerzen aufgrund einer vergrößerten Milz

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Je nach dem welche Zellreihe des Blutes (*weiße Blutzellen, Blutplättchen, rote Blutkörperchen*) betroffen sind ergeben sich folgende Unterarten der MPN

Polycythämia vera (PV)

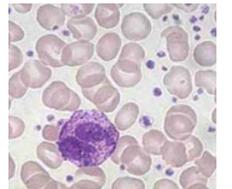


Primäre Myelofibrose

bindegewebiger Umbau (Fibrosierung) des Knochenmarks

Essentielle Thrombozythämie

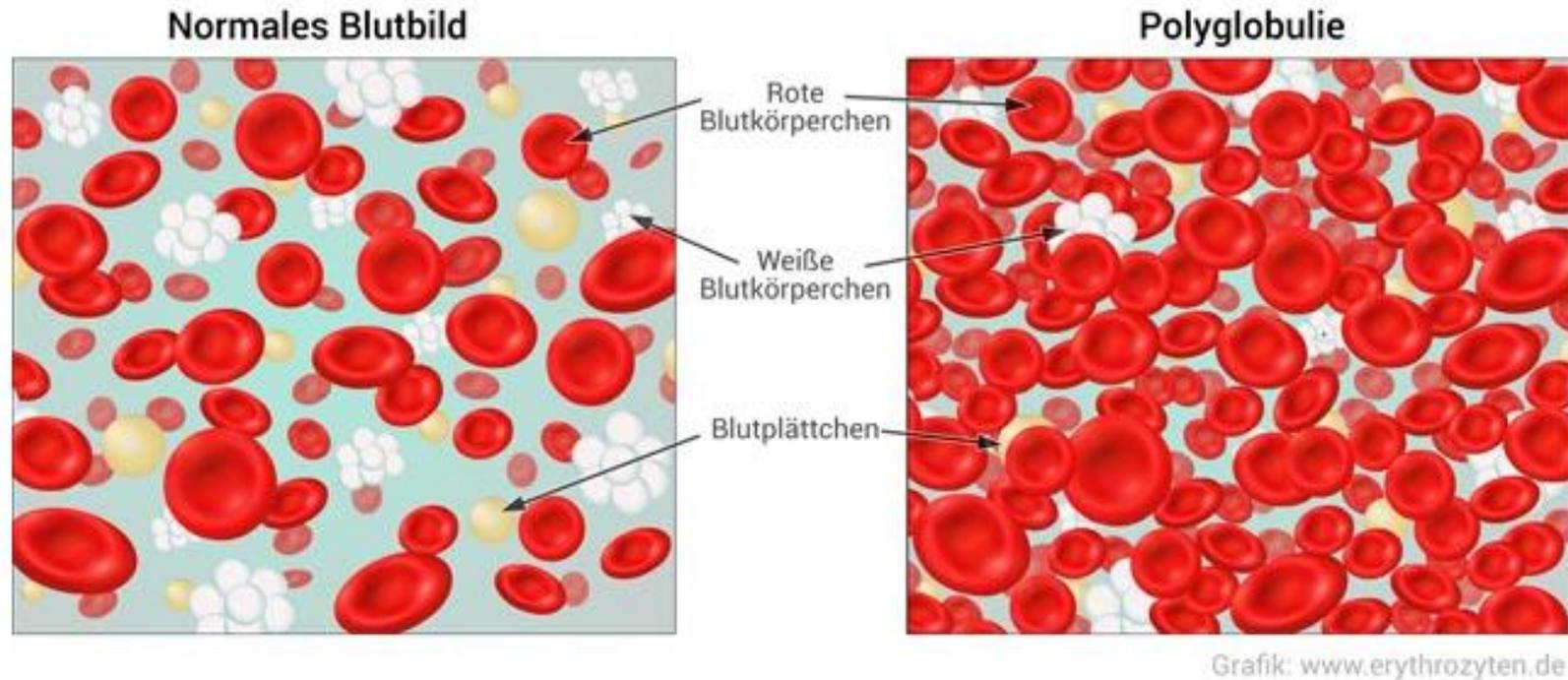
Überschuss von Thrombozyten



- *Chronisch Myeloische Leukämie (CML)*
- *Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)*
- *Chronische Eosinophilen-Leukämie*

Polycythämia vera (PV)

Leitbefund ist die erhebliche vermehrte Zahl der Blutzellen, v.a. der **Erythrozyten**



Polycythämia vera (PV)

Der Name Polycythaemia vera leitet sich vom griechischen ab

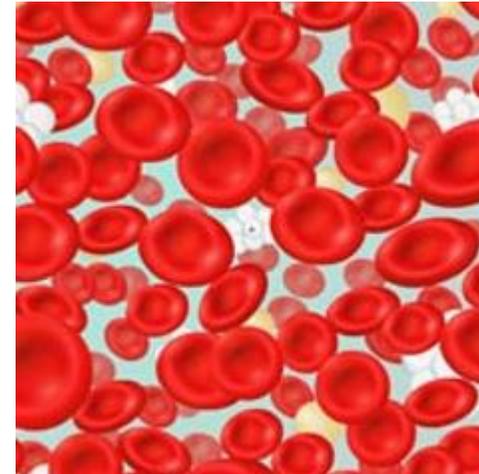
„polys“ für »viele«

„kytos“ für »Zellen«

„haima“ für »Blut«

Und außerdem vom lateinischen

„vera“ für »wahr«



Häufigkeit

Die PV ist eine seltene Erkrankung

Jährlich erkranken **bis zu 150 Menschen in der Schweiz an einer PV**

Sie trifft meistens ältere Menschen ab 60 J., kann aber auch früher auftreten

Die PV kommt etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vor

Entstehung der PV

Erworbene Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle

Die Ursache (Ätiologie) der PV ist ungeklärt

Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lässt sich eine **JAK2-Mutation** nachweisen

Durch die JAK2-Mutation erfolgt eine **unkontrollierte (klonale) Proliferation Blutzellen**

Die PV ist nach dem derzeitigen Stand der Forschung **nicht vererbbar**

Entstehung der PV – JAK2

(JAK = Janus-Kinase)

- Dieses Protein (Enzym) => spielt eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung in der Zelle
 - In Zellen, die diese Mutation tragen, ist das Enzym dauerhaft aktiviert, das heißt der «Schalter» steht permanent auf «Ein»
 - In der Folge teilt sich die Zelle ununterbrochen
- ➔ unkontrollierte Vermehrung der Blutzellen



Klinisches Bild - Symptome

Viele Symptome können anfangs nicht richtig gedeutet werden, da sie auch bei anderen, weitaus häufigeren Erkrankungen auftreten

Symptome, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können, sind:

- Müdigkeit/Erschöpfung (Fatigue)
- quälender Juckreiz (Pruritus), der bei bis zu 70% der Fälle auftritt, v. a. ausgelöst durch Kontakt mit Wasser, Schwitzen oder Reibung: „aquagener Pruritus“
- Nachtschweiss
- Kopfschmerzen/Gesichtsrötung
- Schwindel/Sehstörungen
- Konzentrationsstörungen

UND →

Klinisches Bild - Symptome

- Ohrensausen (Tinnitus)
 - Bauchbeschwerden (vergrösserte Milz)
 - Gewichtsverlust
 - Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühle an Finger od. Zehen (Erythromelalgie)
 - Nasen- und Zahnfleischbluten
 - nicht selten – Bluthochdruck, wegen der erhöhten Blutviskosität
- Auch eine Thrombose, wie z. B. bei einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall, oder in den Darm- oder Lebervenen (Budd-Chiari) kann im Nachhinein zur Diagnose der Polycythaemia vera führen

Krankheitsverlauf

Chronische (polycythämische) Phase (bis zu 20 Jahre):

- gesteigerten Myeloproliferation charakterisiert (oft aller drei Zellreihen, v.a. aber der roten Blutzellen (Erythrozyten))
- zunehmenden Splenomegalie



Krankheitsverlauf

Spätphase:

Das Hauptproblem der Spätphase ist der Übergang in eine sog. ‚Spent‘ Phase

- Rückgang der Erythrocytose und Zunahme der Splenomegalie, verbunden mit Fibrosierung des Knochenmarkes

→ Diese kann dann

- in eine (sekundäre) Post-PV-Myelofibrose (MF) und/oder
- in eine akute Leukämie **übergehen**

Komplikationen / Risiken

Dickeres Blut = höheres Risiko

Unbehandelt – kommt es zu:

- Thrombosen wie:
 - Herzinfarkt
 - Schlaganfall
 - Lungenembolien
 - Thrombosen von Bauchgefäßen
- Der Grund für Thrombosen ist, dass das Blut dicker und zähflüssiger wird, wegen der vielen festen Bestandteile, (der roten Blutkörperchen)



Komplikationen / Risiken

Dickeres Blut = höheres Risiko

Den Anteil dieser festen Bestandteile am Blutvolumen nennt man Hämatokrit.

Der Hämatokrit im Blut sollte 45 % nicht überschreiten, denn darüber ist die Gefahr der Thrombosen stark erhöht

=> Daher ist einer regelmässige klinische und Laborkontrolle notwendig

Bei unbehandelter PV stellen die Thrombosen mit über 60% der Todesfälle die häufigste Todesursache dar

→ das Ziel der Behandlung ist also, solche Komplikationen zu verhindern

Komplikationen /Risiken

Die Haupt-Therapieziele bei der PV sind:

- Verbesserung der Symptome, v. a. der Mikrozirkulations-Störungen
- Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Komplikationen
- Verhinderung von schweren Blutungen

Weitere Behandlungsziele sind:

- die Verhinderung von Spätkomplikationen wie
 - Entwicklung einer sekundären Fibrose
 - Übergang in eine akute Leukämie

Klinisches Bild - Krankheitsverlauf

Voraussetzung zur Verhinderung der Komplikationen ist:

- Die richtige Überwachung mit regelmässiger Kontrolle
- Die richtige Behandlung

→ Somit kann die Erkrankung jahrelang stabil bleiben

Diagnostik

Gezielte Anamnese:

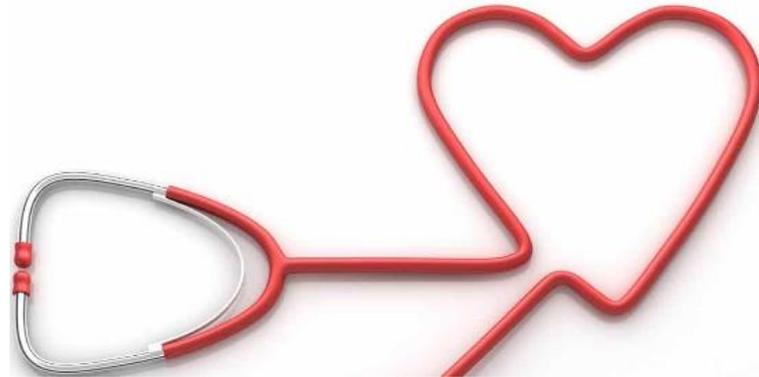
- Kopfdruck/Kopfschmerzen
- Schwindel
- arterielle oder venöse Thromboembolien
- Mikrozirkulationsstörungen (insb. Sehstörungen, Parästhesien, Erythromelalgie, Migräne-artige Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen)
- Pruritus (überwiegend aquagen)
- Blutungen
- Hinweise auf Risikofaktoren für Gefäßkomplikationen (Nikotinkonsum, bek. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie)
- Hinweise auf Herz- oder Lungenkrankheiten
- Hinweise auf maligne Tumoren
- Möglichkeit unkontrollierter Testosteroneinnahme oder von Doping beachten



Diagnostik

Körperliche Untersuchung:

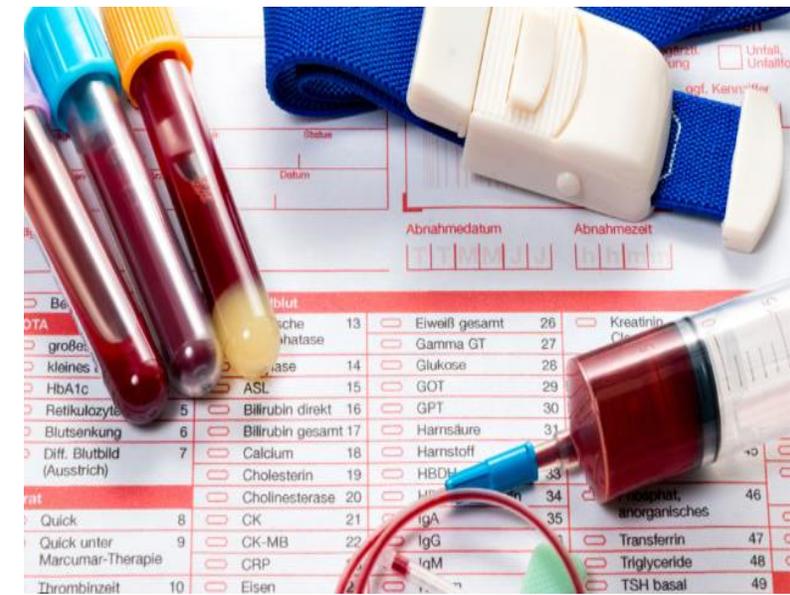
- Bauch untersuchen - Milz- und Lebergröße
- Herzuntersuchung, Blutdruck, Puls
- Lungenauskultation
- Hautinspektion (gerötete Hände/Füsse)



Diagnostik

Labor:

- Blutbild - einschließlich Differenzialblutbild
- Mol. Diagnostik: Mutationen (JAK2, MPL, Calreticulin)
- Erythropoietin
- BSG, CRP, LDH, Ferritin, Harnsäure
- Gerinnungsstatus
- Leberwerte
- Cholesterin (LDL und HDL), Triglyceride, Glucose (HbA1c)
- Arterielle Blutgasanalyse
- Ev. Thrombophilie-Screening bei stattgehabter Thrombose
- Etc.



Diagnostik

Weitere empfohlene Untersuchungen:

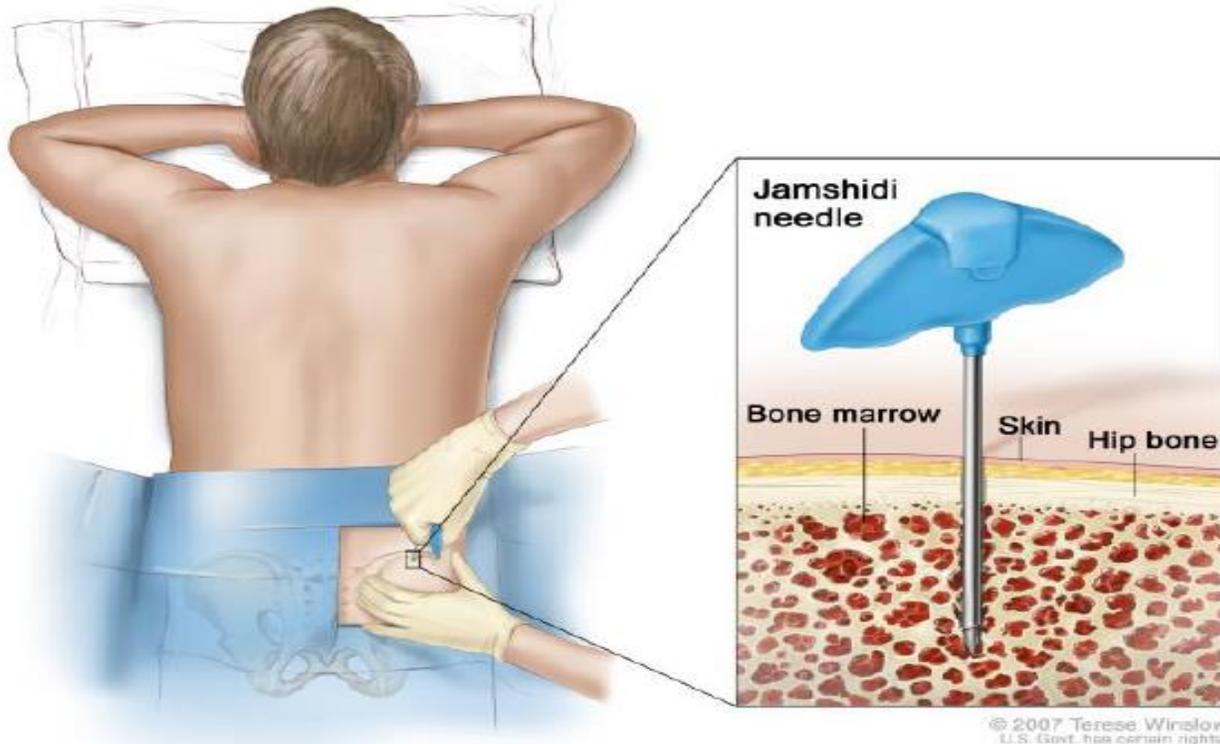
- Sonographie des Abdomens (Bauch)
 - ggf. mit Gefäßdarstellung per Duplexsonografie
 - Röntgenuntersuchung des Thorax (Brustkorb/Lunge)
 - EKG, Echokardiogramm
 - Lungenfunktionsprüfung
- Etc.



Diagnostik

Knochenmarkpunktion

Mit einer Spritze wird unter örtlicher Betäubung Knochenmark aus dem Beckenknochen entnommen



Blutbildung findet statt v.a. in:

- den langen Röhrenknochen
- den platten Knochen
- dem Brustbein

Polycythaemia vera – Diagnose-Kriterien

Die Diagnose der PV wird auf der Basis der WHO/ICC-Kriterien aus dem Jahre 2022 gestellt

Hauptkriterien
A1 Hb >16,5 g/dl Männer (M)/ >16,0 g/dl Frauen (F) oder Hämatokrit >49% M/ >48% F ^{1,2}
A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese
A3 Nachweis einer Mutation im <i>JAK2</i> -Gen (<i>JAK2</i> V617F oder Exon 12 Mutation) ³
Nebenkriterium
B1 Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel

Die Diagnose PV erfordert:

Alle 3 Hauptkriterien oder die ersten 2 Hauptkriterien und das Nebenkriterium

Risiko-Stratifizierung

Die Risikostratifizierung erfolgt nach **Alter** als auch nach **Thrombose**

Gesicherte Risikofaktoren sind:

- bereits stattgehabte thromboembolische Komplikationen
- Alter über 60 Jahre

Weitere, allerdings weniger gesicherte Risikofaktoren sind:

- kardiovaskuläre Risikofaktoren (art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus)
- das Vorliegen einer JAK2-Mutation
- eine Leukozytose $> 11 \text{ G/l}$

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

Prognostische Faktoren

- Die Prognose wird im Wesentlichen durch thromboembolische Komplikationen und im Spätstadium durch das Auftreten einer sekundären Myelofibrose oder einer akuten myeloischen Leukämie bestimmt
- Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen stehen daher einerseits die Prävention derartiger Komplikationen und andererseits die Behandlung von Symptomen oder von bereits eingetretenen Gefäßkomplikationen
- Eine optimale Therapie reduziert das größte Risiko - ein thromboembolisches Ereignis
- Durch aufmerksames Beobachten und bei Bedarf einzuleitender Therapie der Erkrankung kann die Lebenserwartung von PV-Patienten deutlich gesteigert werden

Prognostische Faktoren

- Die Lebenserwartung bei **gänzlich unbehandelter PV** ist aufgrund von Gefäßkomplikationen massiv eingeschränkt
- Heutzutage kann eine PV in den **aller meisten Fällen gut behandelt werden** und die **Erkrankung schreitet oft nur ganz langsam voran**
- Generell ist die Überlebensprognose einer gut kontrollierten PV günstig
- Die Lebenserwartung der älteren Patienten ist bei guter Einstellung der Blutwerte gegenüber der Normalbevölkerung nur wenig eingeschränkt

Prognostische Faktoren

Wichtig, zu wissen:

Die Polycythämia vera kann heutzutage mit
verschiedenen Massnahmen und Medikamenten
gut behandelt werden



QUELLEN/LITERATUR

- Münchner Leukämielabor – Prognose PV (Online 18.06.2021). <https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/myelodysplastisches-syndrom-mds/myeloproliferative-neoplasien-mpn/polycythaemia-vera-pv.html>
- Onkopedia (zuletzt 12/2022) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>
- Leben mit PV <https://www.leben-mit-pv.de/> (zuletzt 11/2022)
- Kompetenznetz Leukämien https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e60/e13935/e39609/index_ger.html
- Mikroskopie-Abbildung – Torsten Haferlach, Hämatologische Erkrankungen, Atlas und diagnostisches Handbuch, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2020, ISBN 978-3-662-59546-6.
- *Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study.* Tefferi A, Rumi E, Finazzi G et al.: *Leukemia* 27:1874-1881, 2013.
- Webseite GSG-MPN <https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>
- Webseite DLH der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe/Informationsblätter <https://www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publicationen/infoblaetter/>
- MPN Patientenunterstützungsverein Schweiz
- MPN-netzwerk.de – Selbsthilfeforum für Betroffene von Myeloproliferativen Neoplasien
- Broschüre [mpn-netzwerk e.V.](#)

POLYZYTHÄMIA VERA (PV): WENN DAS BLUT ZU DICK IST

- THERAPIE -

Dr. med. Ilka Rüsches-Wolter

ALLGEMEIN ZIELE

Was kann ich tun?

Gewichtsnormalisierung, ausgewogene Ernährung

Regelmässige Bewegung

Genug Flüssigkeitsaufnahme

Tragen von Kompressionsstrümpfen/ konsequente Thromboseprophylaxe in Risikosituationen

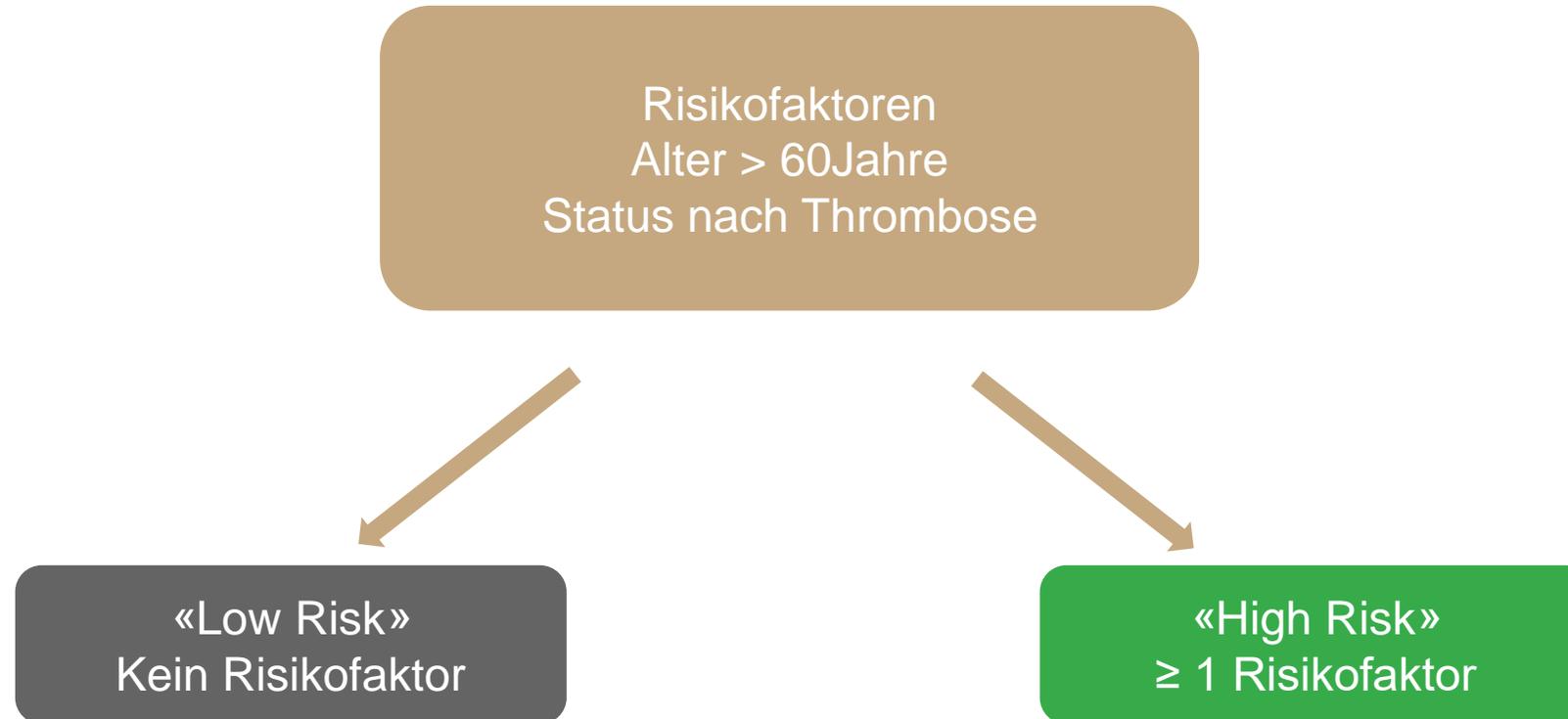
Kein Nikotin

Wenn möglich keine hormonhaltigen Präparate

Behandlung von Kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdrucktherapie, Lipidsenker, gute Blutzuckereinstellung etc.)



RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE



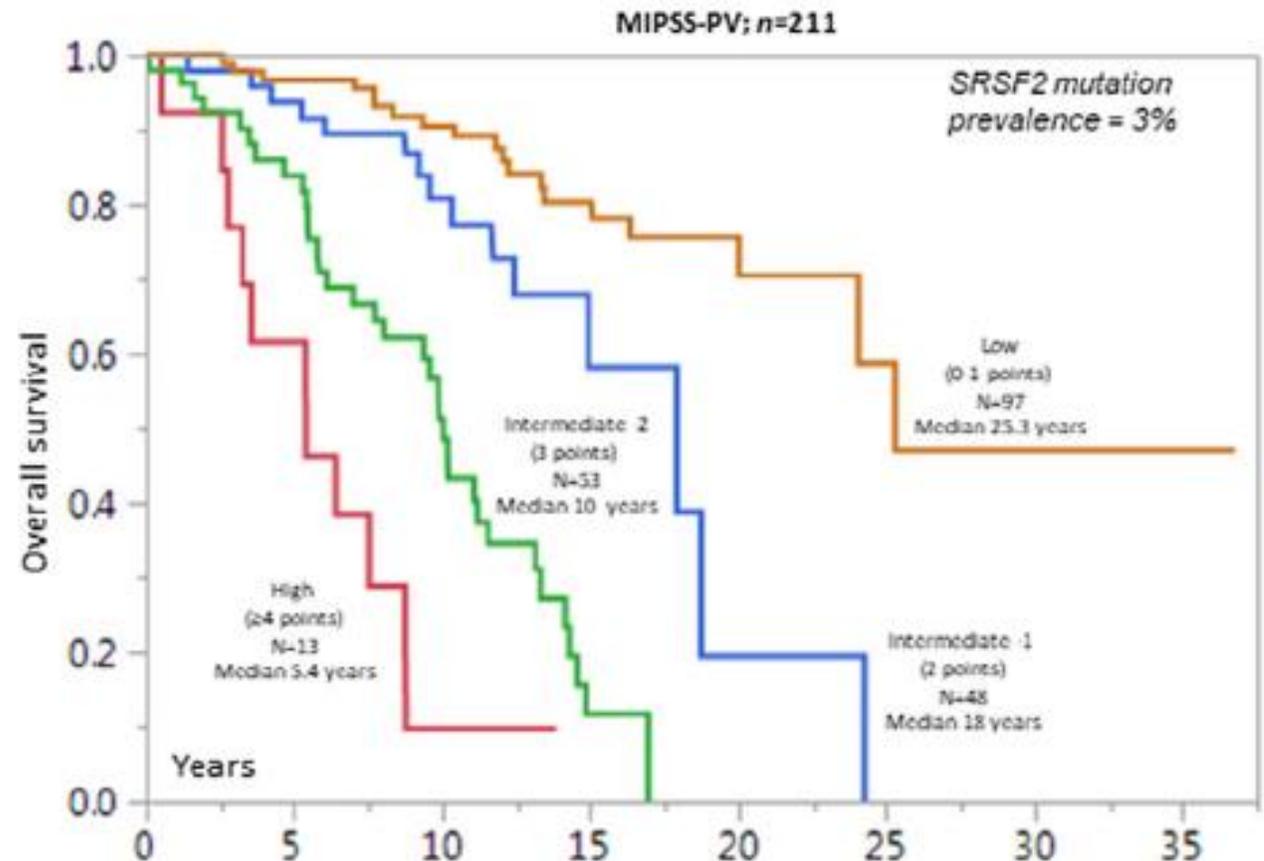
Tefferi A, et al. Am J Hematol. 2013;88:508-516.

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

MIPSS SCORE: MUTATIONAL ENHANCED PROGNOSTIC SCORING SYSTEM

Risikofaktoren:

- SRF2 Mutation (2 Punkte)
- Alter (2 Punkte)
- Leukozyten > 11G/l (1 Punkt)
- Abnormaler Karyotyp (1 Punkt)



Tefferi A, et al. Am J Hematol. 2020 Jan;94(1):133-143

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **LOW RISK** POLYCYTHÄMIA VERA

- Monitoring bzgl. Blutung/Thrombose
- Einstellung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren
- Aspirin cardio 100mg/d¹
- Aderlass mit Zielhämatokrit <45%²

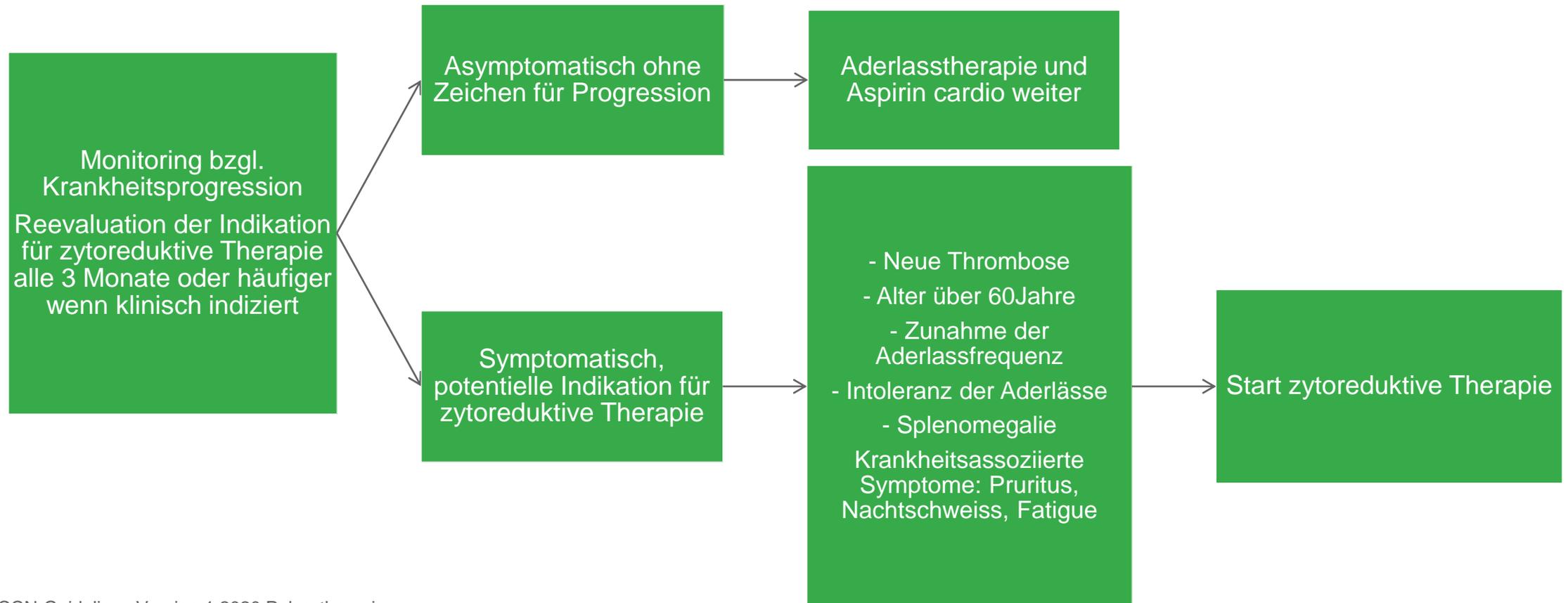
1.Landolfi R., et al. N Eng J Med 2004; 350:114-124

2.Hämatokrit < 45% basiert auf den Daten der CYTO-PV Studie (Marchioli R, et.al. N. Eng J. Med 2013; 368:22-33



RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **LOW RISK** POLYCYTHÄMIA VERA



NCCN Guidelines Version 1.2020 Polycythaemia vera

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **HIGH RISK** POLYCYTHÄMIA VERA

- Monitoring bzgl. Blutung/Thrombose
- Einstellung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren
- Aspirin cardio 100mg/d¹
- Zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea oder pegyliertem Interferon alpha



Bristol-Myers Squibb SA



Roche Pharma

IFN alpha (vorzugsweise pegyliertes IFN alpha) wird international empfohlen, ist aber bisher nicht für diese Indikation zugelassen. Bevorzugt bei jüngeren Patienten, bei schwangeren Patientinnen und bei Patienten, die eine Therapie mit Hydroxyurea ablehnen

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **HIGH RISK** POLYCYTHÄMIA VERA

ROPEGINTERFERON ALPHA 2B (BESREMI®)

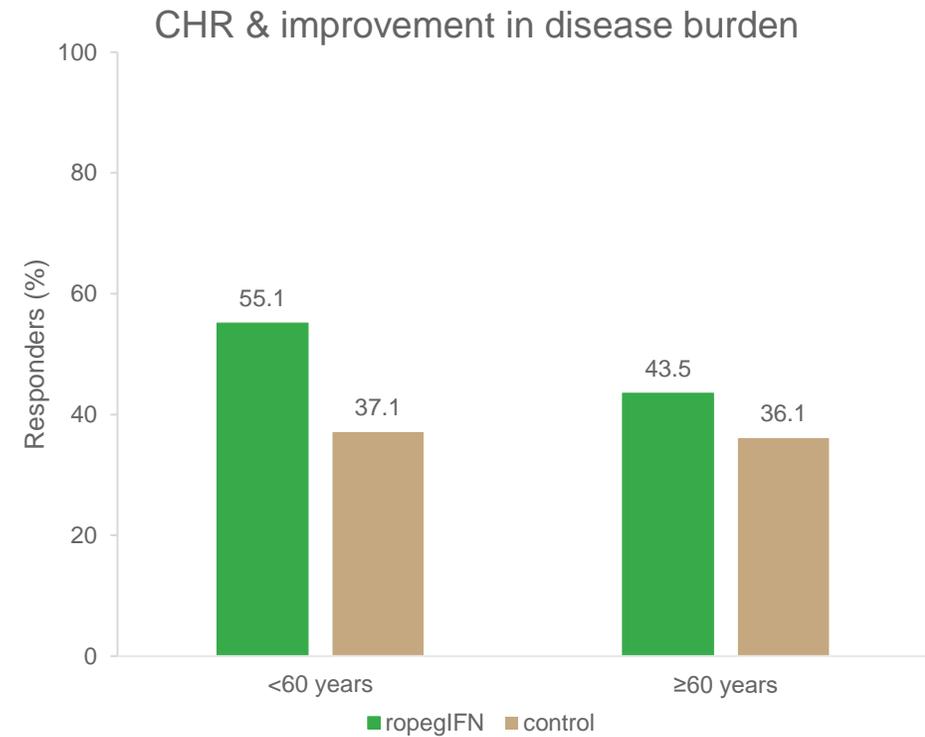
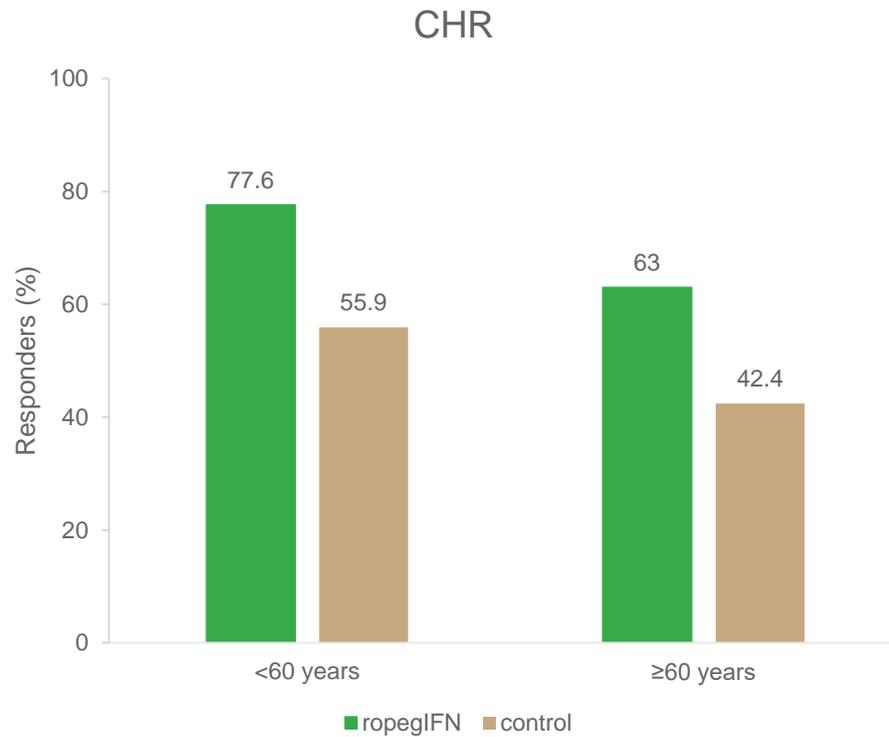
→ Seit 07/2020 von Swissmedic zugelassen bei
**Polycythaemia vera ohne symptomatische
Splénomegalie**



OrpHa Swiss GmbH

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

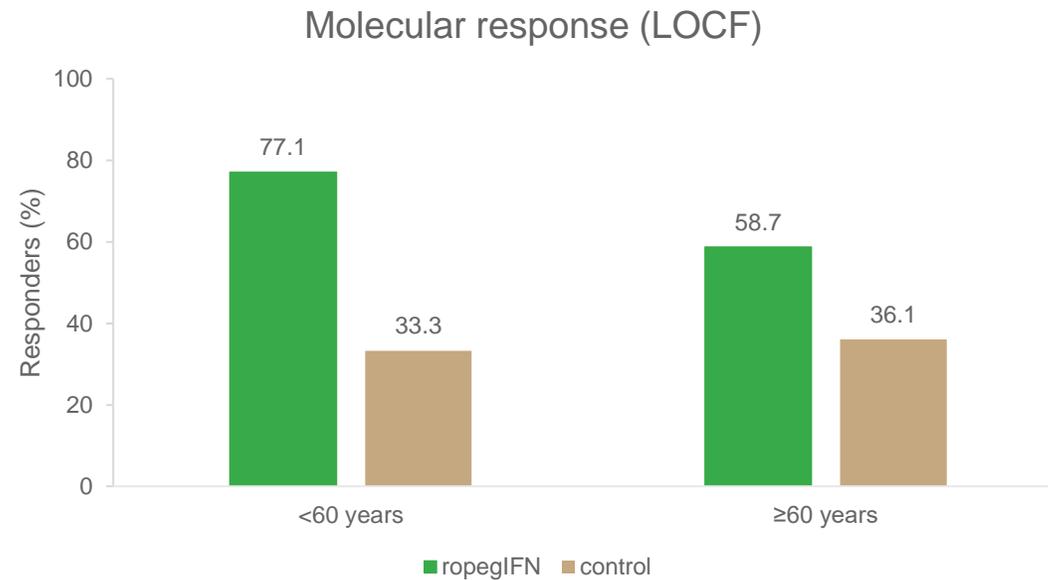
ROPEGINTERFERON ALPHA 2B (BESREMI®)



Gisslinger et al. HemaSphere 2020; 4: e485

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

ROPEGINTERFERON ALPHA 2B (BESREMI®)

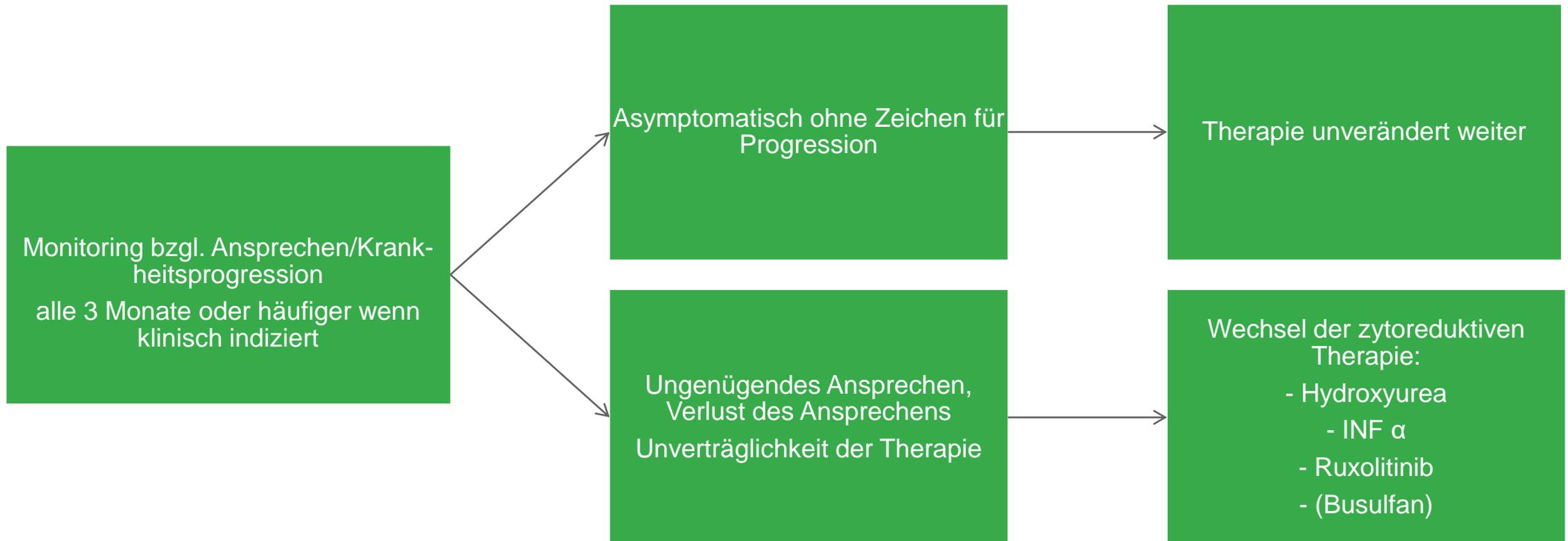


Ropeginterferon alfa-2b included a higher molecular response compared to control, irrespective of age

Gisslinger et al. HemaSphere 2020; 4: e485

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **HIGH RISK** POLYCYTHÄMIA VERA



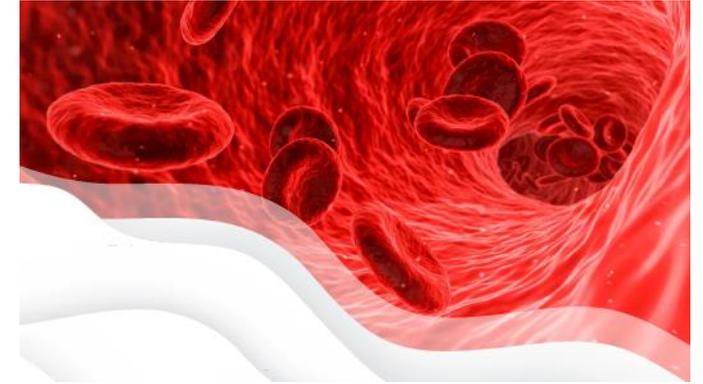
RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

BEHANDLUNG **HIGH RISK** POLYCYTHÄMIA VERA

Indikationen für ein Wechsel der Therapie:

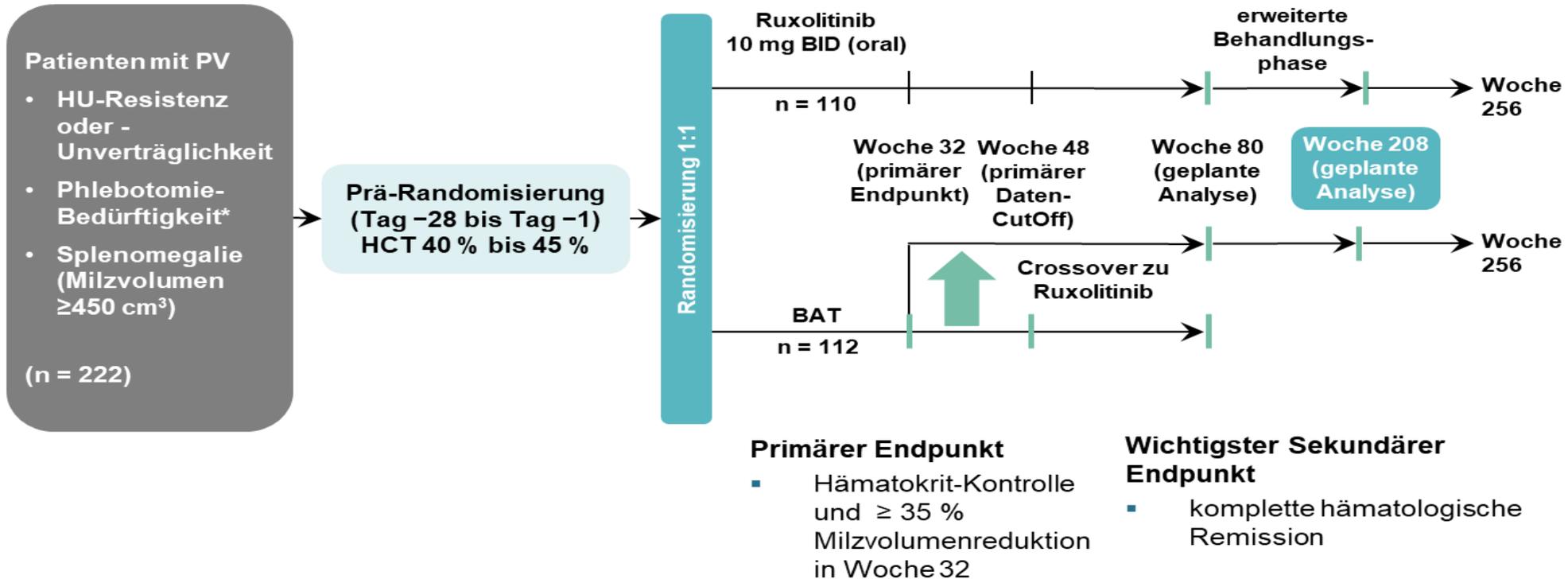
- Unverträglichkeit
- Neue Thrombose
- Persistierender Aderlass-Bedarf
- Splenomegalie
- Leukozytose
- Thrombozytose

Barbui T, et.al. Leukemia 2018; 32:1057-1069



RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

RUXOLITINIB (JAKAVI®)



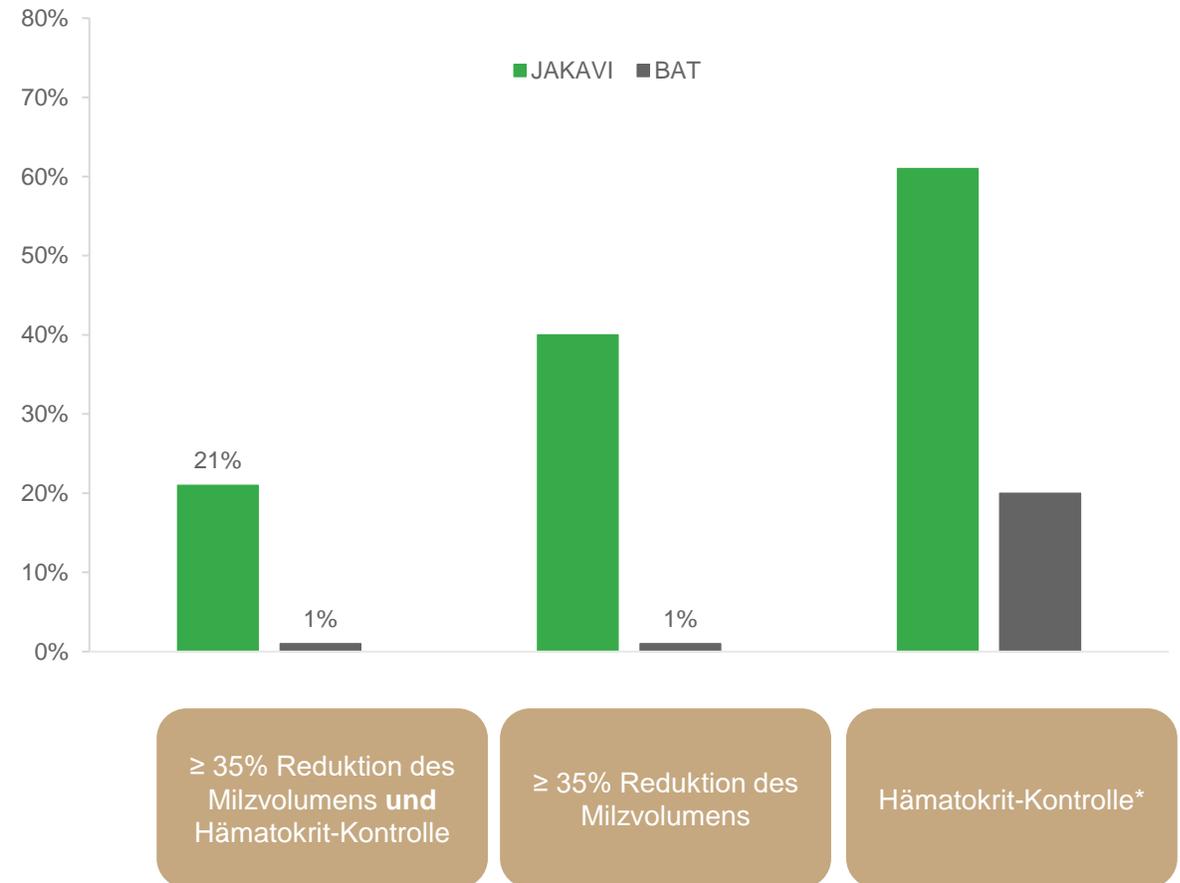
RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

RUXOLITINIB (JAKAVI®)

77% der in den Ruxolitinib-Arm randomisierten Patienten erreichten in Woche 32 ≥ 1 Komponente des primären Endpunktes

Primäre Endpunkt war die **Hämatokrit Kontrolle** und **mehr als 35% Reduktion des Milzvolumens**. Der wichtigste sekundäre Endpunkt die **komplette hämatologische Remission**.

RESPONSE Protocol (CINC424B2301). ClinicalTrials.gov: NCT01243944.
1 Vannucchi AM. et al. New England Journal of Medicine 372, 426–435 (2015).

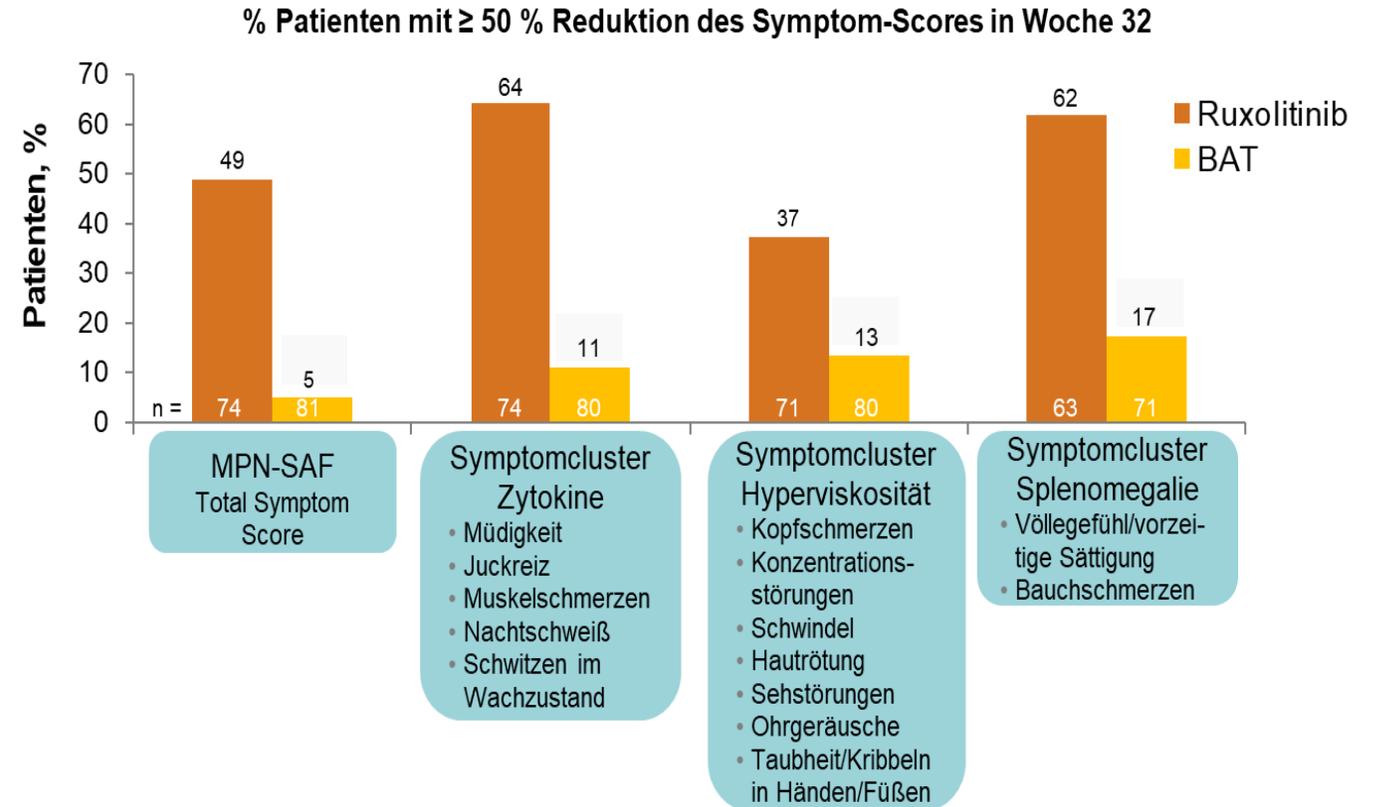


BAT = Best available therapy

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE

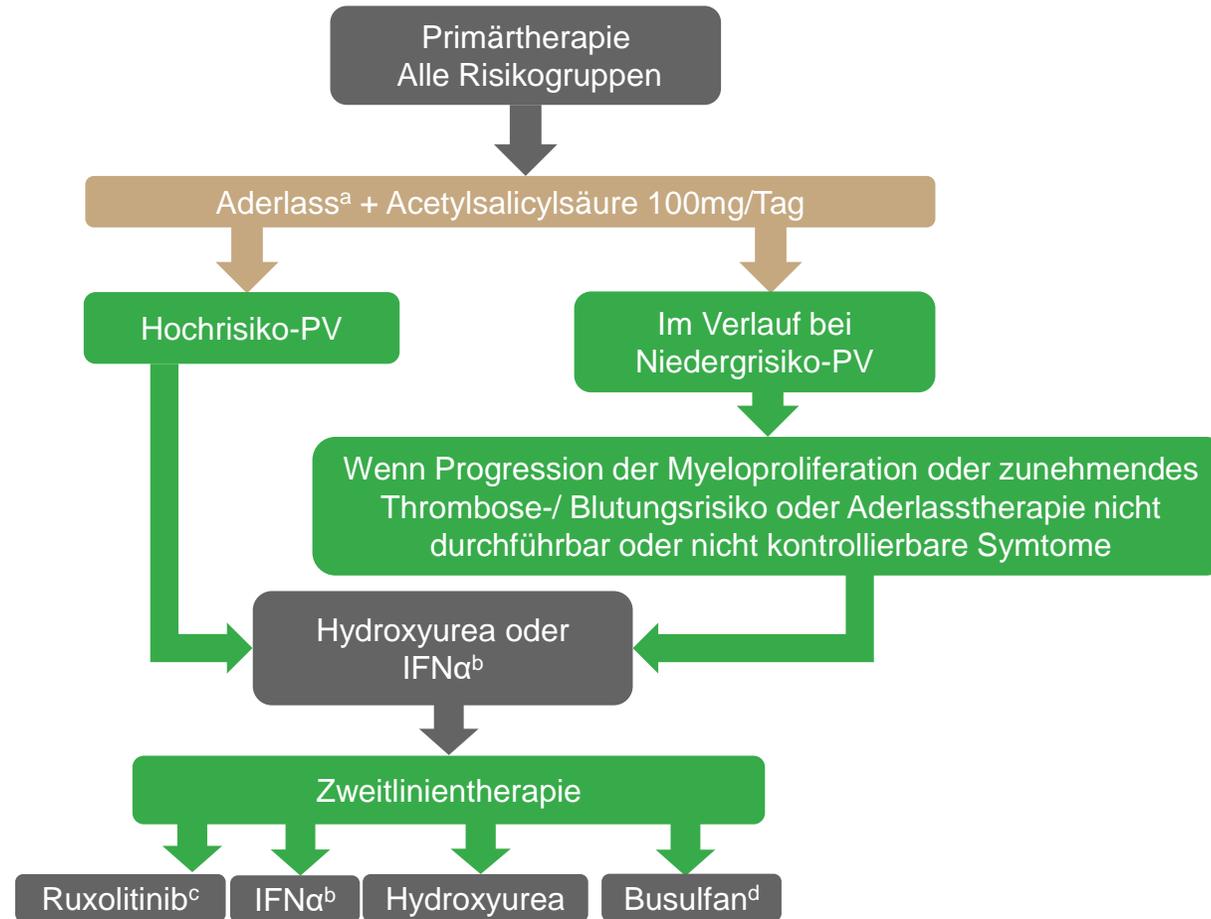
RUXOLITINIB (JAKAVI®)

In Woche 32 zeigten mehr Patienten des Ruxolitinib-Arms eine $\geq 50\%$ ige Verbesserung des **MPN-SAF-Symptom-Scores** im Vergleich zum BAT-Arm



RESPONSE Protocol (CINC424B2301). ClinicalTrials.gov: NCT01243944.
1 Vannucchi AM. et al. New England Journal of Medicine 372, 426–435 (2015).

RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND THERAPIE



Therapiealgorithmus DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)

HÄMATO-ONKOLOGIEZENTRUM BERN

HERZLICHEN DANK!

HÄMATOLOGIE PRAXIS
BERN



....UND EINEN ANGENEHMEN ABEND, BLEIBEN SIE GESUND!


LINDENHOFGRUPPE

DKG 
KREBSGESELLSCHAFT | **Zertifiziertes
Onkologisches Zentrum**