MPN Patientenunterstützungs-verein Schweiz

Stiftung MPN Forschung Schweiz

Ein nationales Register zur optimalen Datenverwaltung

Förderung von Forschungsprojekten

Internationale Vernetzung von Ärzten und Forschern

Verbesserung der Versorgung von MPN Patienten

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

Myeloproliferation - Diagnose, Therapie und Management der häufigsten Nebenwirkungen

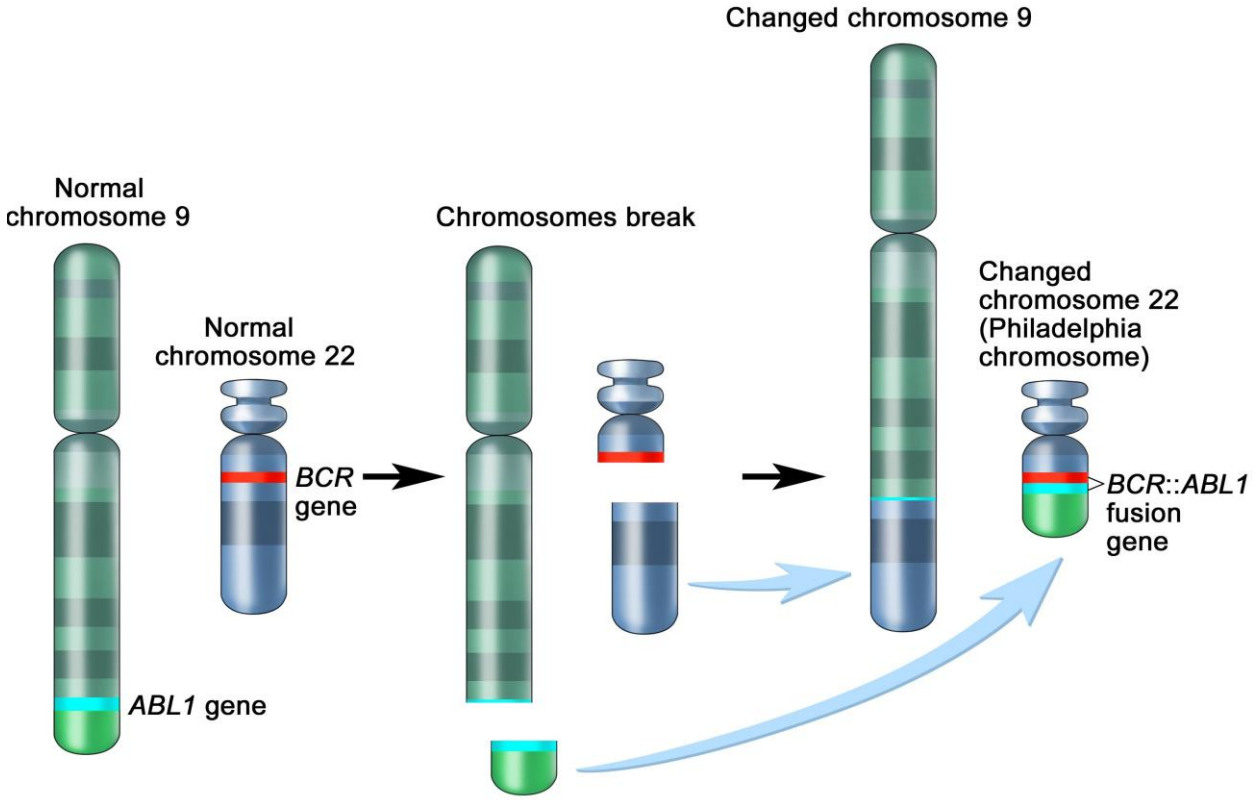
13. November 2026

KD Dr. med. Axel Rüfer
axel.ruefer@luks.ch
Co-Chefarzt Hämatologie



Worüber sprechen wir?

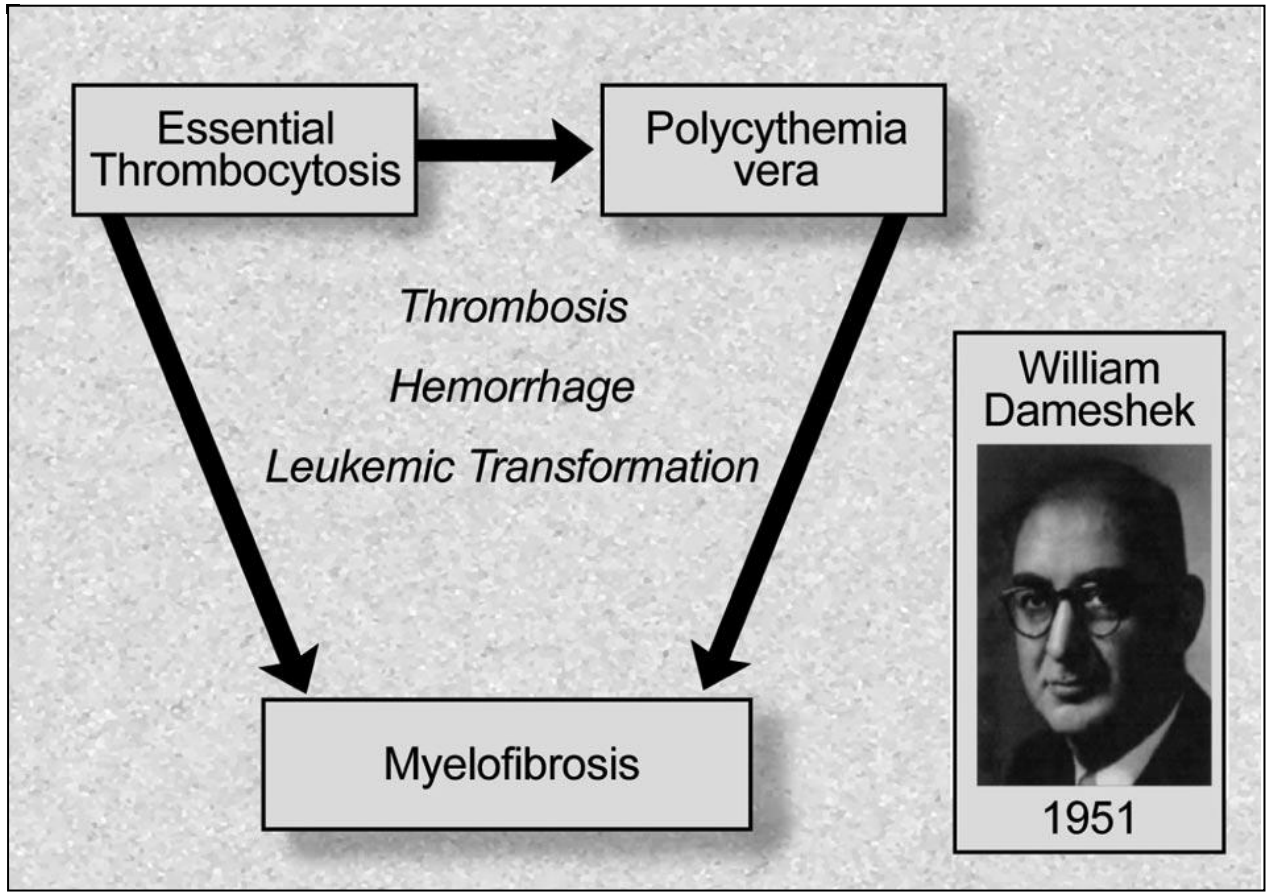
- **MPN = Myeloproliferative Neoplasie**
- **Übermässige Produktion von reifen Blutzellen im Knochenmark**
- **Erkrankung der Blutstammzelle**
- **Hat es ein Philadelphia-Chromosom?**



Positiv (Ph +) =
Chronische Myeloische Leukämie, CML

Worüber sprechen wir?

Negativ (Ph -) =
Essentielle Thrombozythämie, ET
Polyzythämia vera, PV
Myelofibrose, MF
u.a.



Levine RL, et al. Blood. 2008;112:2190-98

Wann vermutet man eine MPN?

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

ZU VIELE ZELLEN

Rote Blutzellen = Erythrozyten → Erythrozytose

Weisse Blutzellen = Leukozyten → Leukozytose

Gerinnungszellen = Thrombozyten → Thrombozytose

ZU WENIG ZELLEN

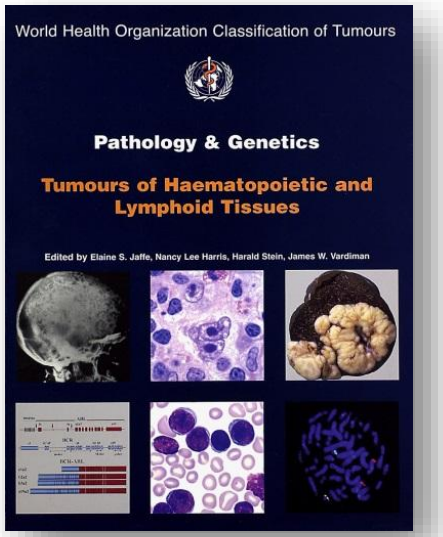
Rote Blutzellen = Erythrozyten → Anämie

Weisse Blutzellen = Leukozyten → Leukozytopenie

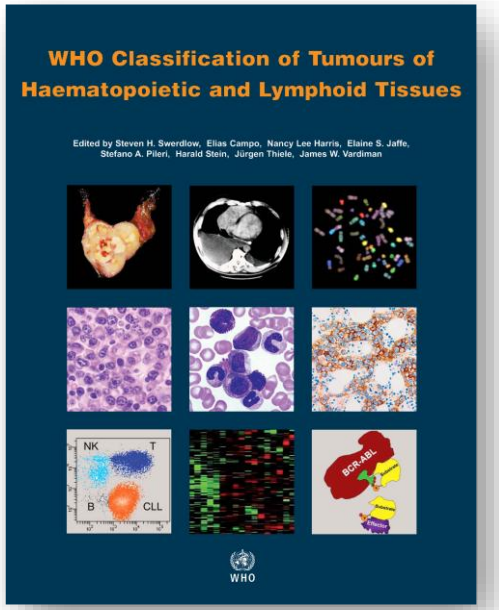
Gerinnungszellen = Thrombozyten → Thrombozytopenie

Diagnose nach WHO-Klassifikationen

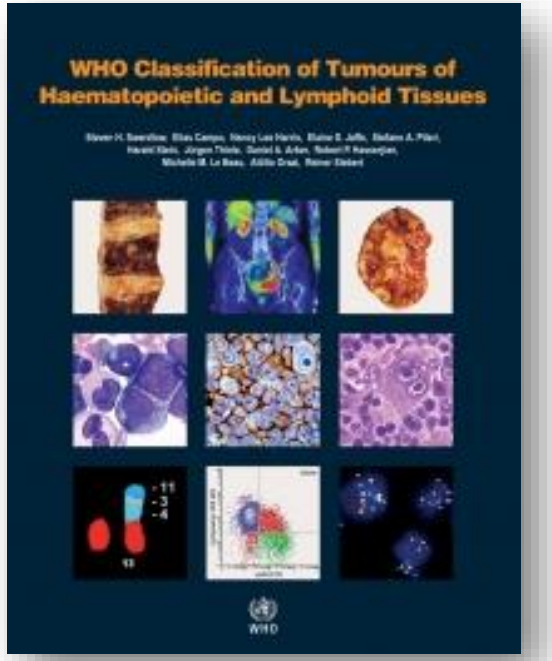
luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



2001



2008



2017



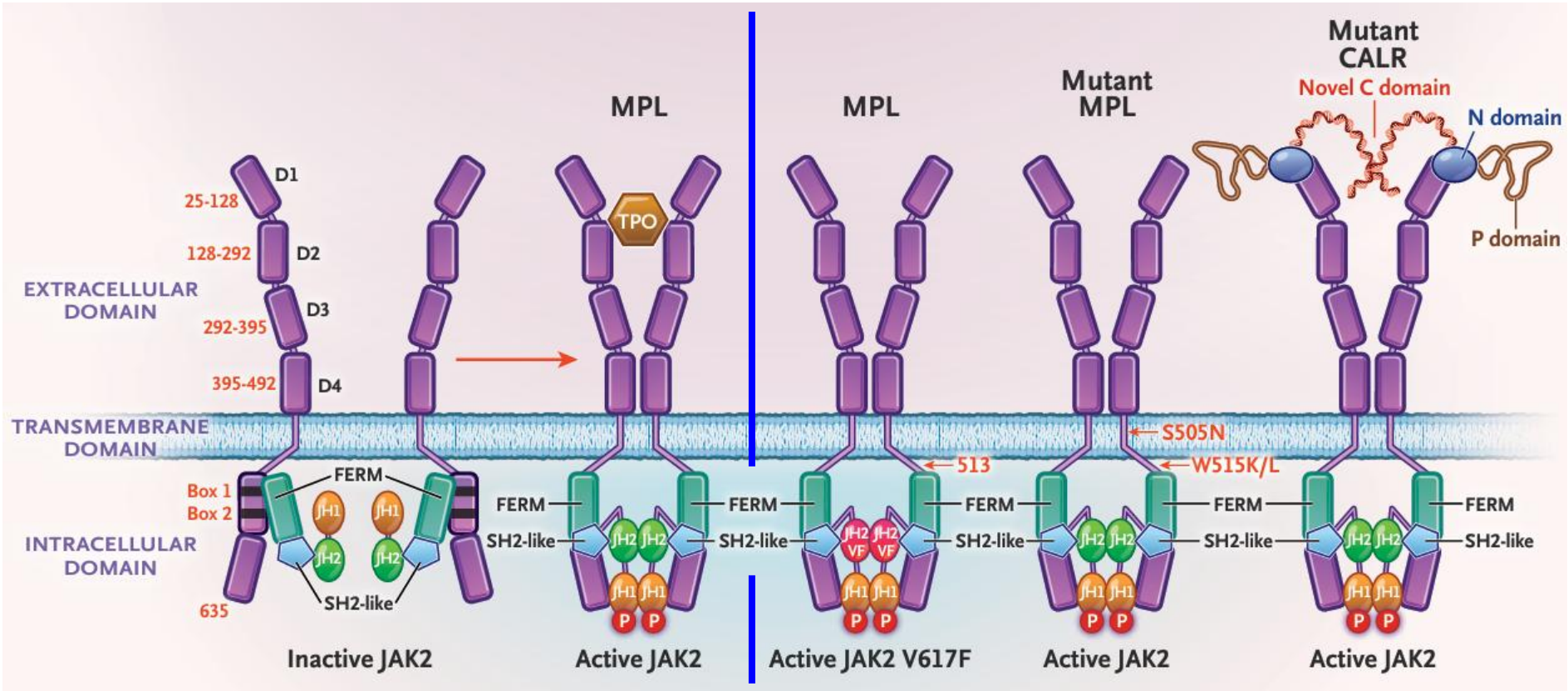
2022

Genetik – In der Regel aus dem Blut

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Mutationen = genetische Veränderungen - in > 90% der MPN-Patienten**
- **Mutationen (*JAK2* V617F, *JAK2* exon 12, *MPL*, *CALR*) führen zur Aktivierung von Signalwegen**

OHNE Mutation	MIT Mutation



Plo I, and Vainchenker W. N Engl J Med 2026;395:799-802

Essentielle Thrombozythämie (ET)

- **Längster natürlicher Verlauf**
- **Leitproblem: Vermehrung der Thrombozyten (= Gerinnungszellen)**

ET – Diagnose

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



ET

Haupt-kriterien

- **Thrombozyten ≥ 450 G/l**
- **Knochenmark-Untersuchung:** typische Morphologie
- **WHO-Kriterien für andere hämatologische Erkrankung nicht erfüllt**
- **Nachweis Mutation:** ***JAK2, CALR, MPL***

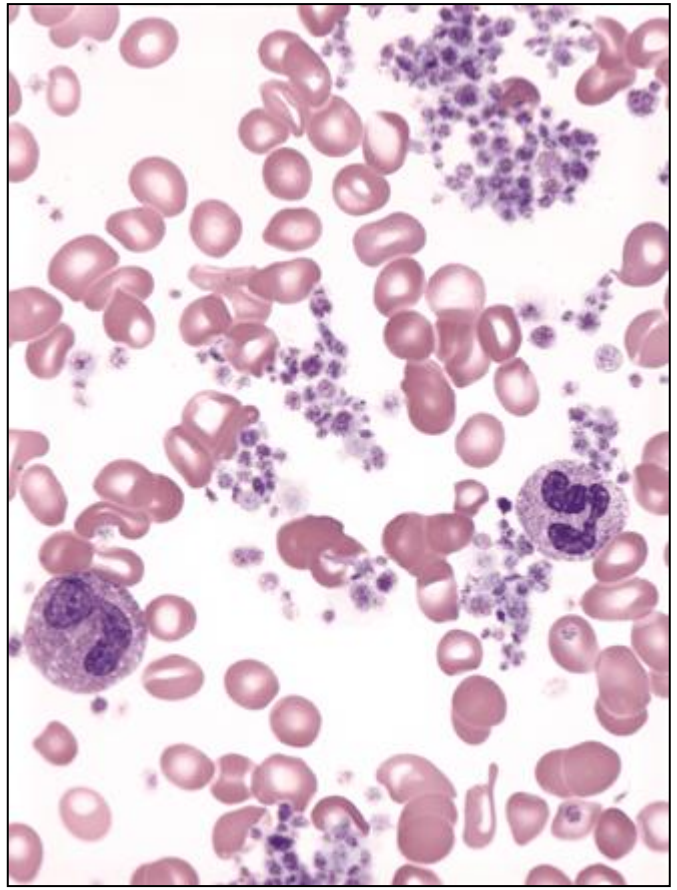
Neben-kriterium

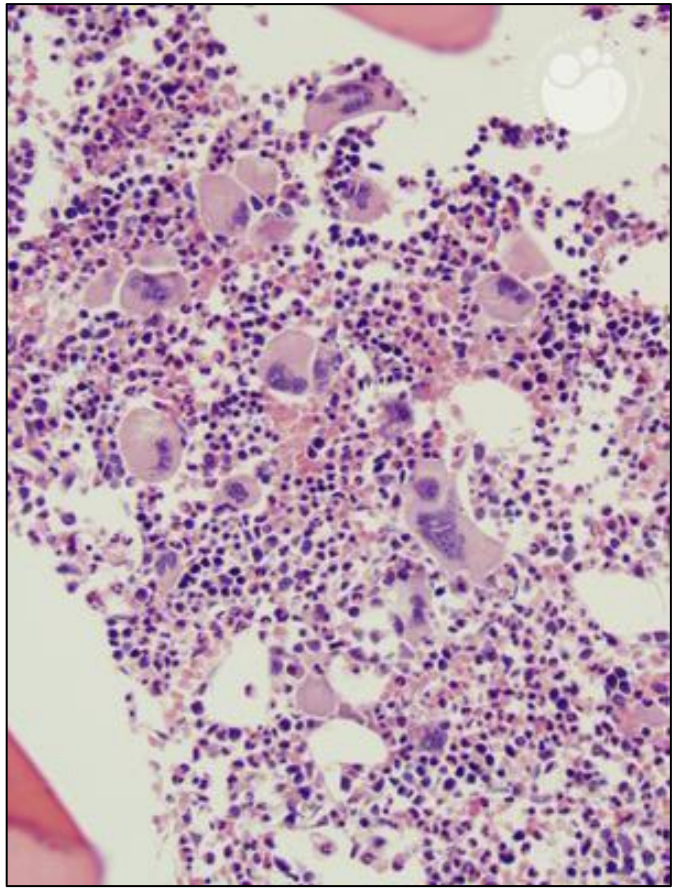
- **Klonaler Marker** oder **Keine Hinweise für reaktive Thrombozytose**

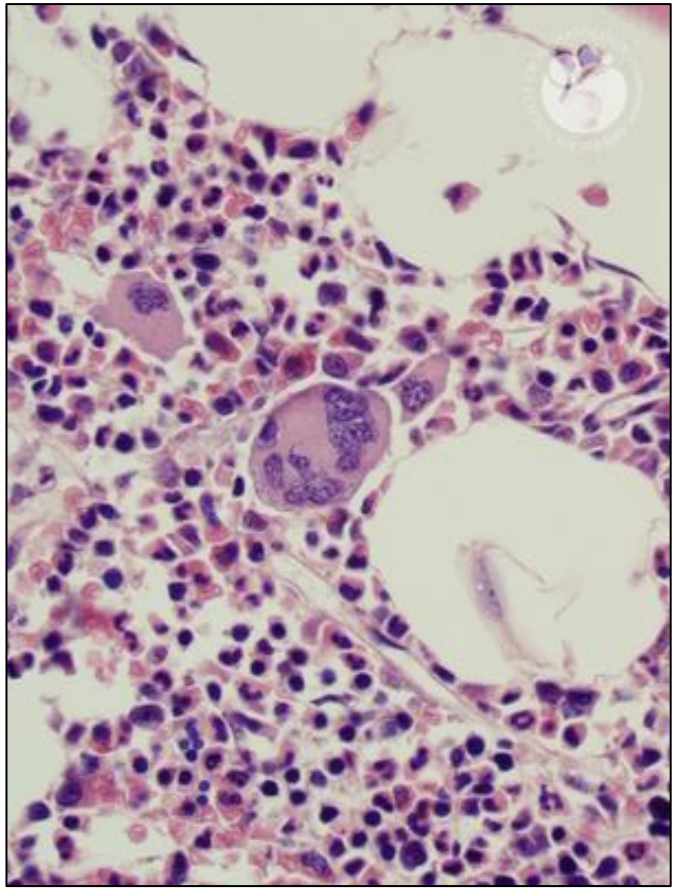
WHO-Klassifikation 2022

ET – Blutbild, KM-Aspirat, KM-Biopsie

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital







WHO-Klassifikation 2022

ET – Therapie

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Was ist das Ziel?**
  - **Risiko für Thrombosen und Blutungen reduzieren**
  - **Fortschreiten der Erkrankung (in Polyzythämia vera oder in Myelofibrose oder in Leukämie) verhindern**

- **Was sind die Therapieprinzipien?**
  - **Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduzieren**
  - **Aspirin 100mg / Tag**
    bei hohem Risiko für Thrombose (Alter ≥ 60 Jahre, *JAK2* V617F-Mutation) oder bei nicht kontrollierten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

ET – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Therapie in der Erstlinie**
  - **Hydroxyurea (Litalir®, Hydroxycarbamid Labatec®)**
    - **Von Swissmedic zugelassen, Beginn mit 20mg/kg/Tag (2 Tabletten am Tag)**
    - **<u>ABER:</u> Anämie, Leukozytopenie, Schleimhaut- und Unterschenkelgeschwüre, Hautveränderungen (Trockenheit, Überpigmentierung, Hautkrebs), selten Haarausfall, Leukämie-Risiko?**
  - **Anagrelid (Thromboreductin®, Xagrid®)**
    - **Von Swissmedic zugelassen, Beginn mit 0.5mg 2 x täglich (alle 12 Stunden)**
    - **<u>ABER:</u> Kopfschmerzen, schneller Puls, erhöhtes Blutungsrisiko in Kombination mit Aspirin**



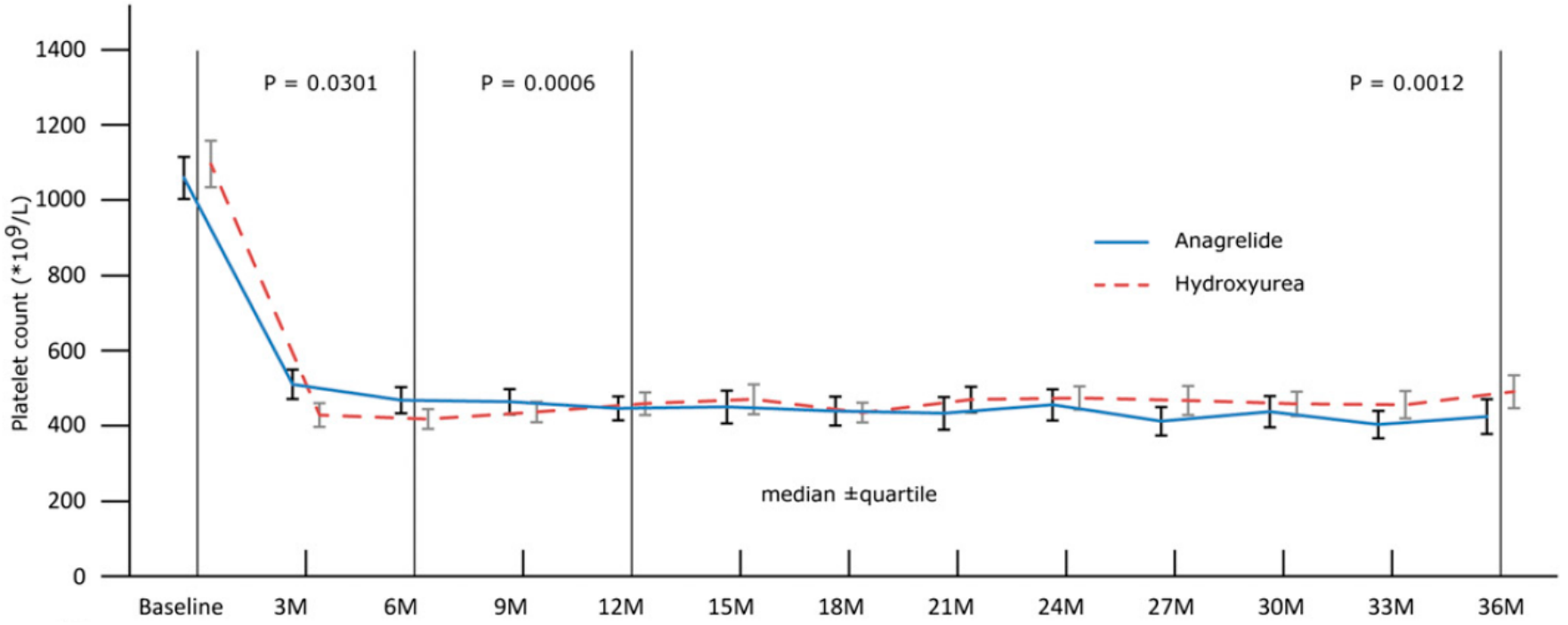


Onkopedia-Leitlinie 2023

ET – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Therapie in der Erstlinie**
  - **Anagrelid ist Hydroxyurea nicht unterlegen**

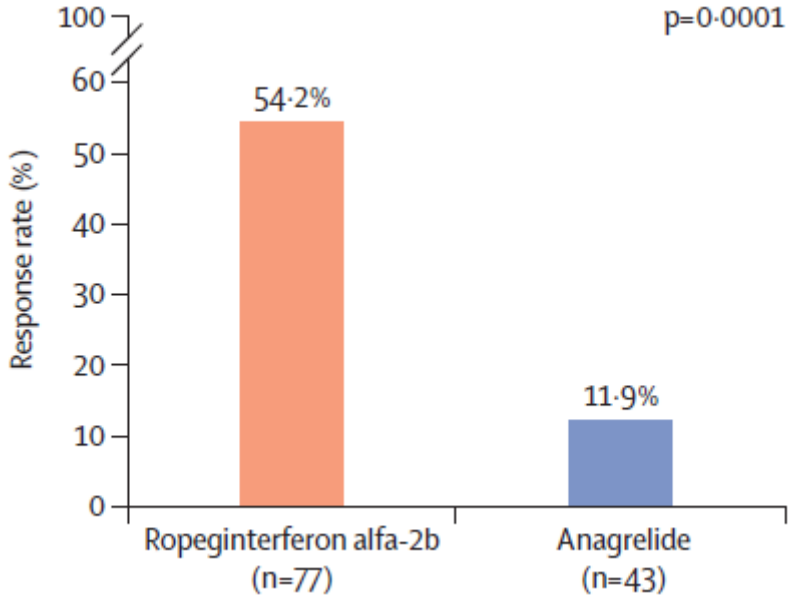


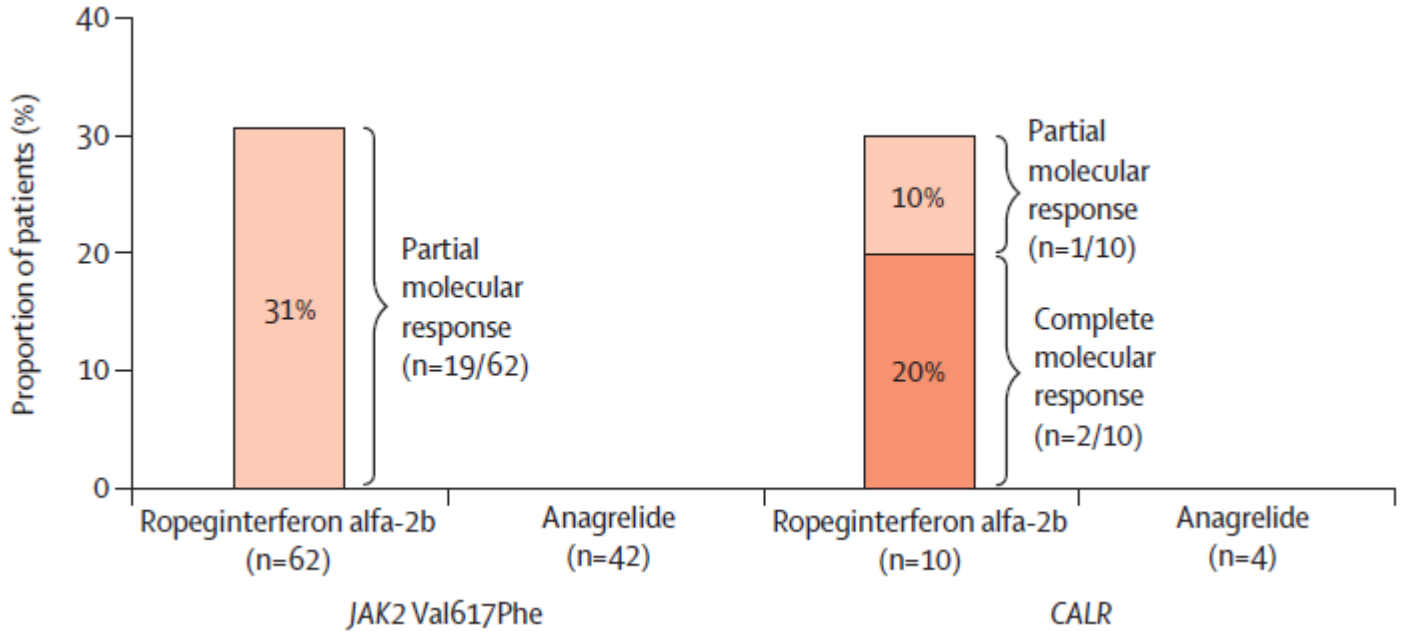
Gisslinger H et al. ANAHYDRET. Blood. 2013;121:1720-1728

ET – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Therapie in der Zweitlinie**
  - **Pegyliertes Interferon alfa**
    (Ropeginterferon alfa-2b = Besremi®, Peginterferon alfa-2a = Pegasys®)
    - **Von Swissmedic (noch) nicht zugelassen (SURPASS-ET, EXCEED-ET)**





Mesa R et al. SURPASS-ET. Lancet Haematol 2025;12:e862-75

ET – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Therapie in der Zweitlinie**
  - **Pegyliertes Interferon alfa (Besremi®, Pegasys®)**
    - **ABER: Grippeähnliche Symptome, Muskel- und Gelenkschmerzen, Depressionen, Autoimmunerkrankungen**

Management of common autoimmune diseases in patients with myeloproliferative neoplasms treated with pegylated interferon alfa—case report, review of the literature and multidisciplinary clinical practice recommendations

Axel Rüfer, Christoph Brand, Andrea de Gottardi, Stefan Fischli, Ralph Melzer, Urs Odermatt, Walter A. Wuillemin and Sacha S. Zeerleder

Laboratory screening parameters and clinical evaluation	🟢	🟡	🔴
	Go— Treat	*Warning*— Treat with more frequent follow-up (2 months)	*Stop*— Do not treat. Patient needs specialist assessment

Rüfer A et al. Ther Adv Hematol. 2025;16:1-9

Polyzythämia vera (PV)

- **Häufigste MPN**
- **Leitproblem: Vermehrung aller drei Zellreihen (rot, weiss, Gerinnungszellen)**

PV – Diagnose

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



PV

Haupt-kriterien

Neben-kriterium

Hämoglobin
> 16.5 g/dl (Mann)
> 16.0 g/dl (Frau)
oder **Hämatokrit**
> 49 % (Mann)
> 48 % (Frau)
oder erhöhtes Ec-Volumen

Knochenmark-Untersuchung:
typische Morphologie

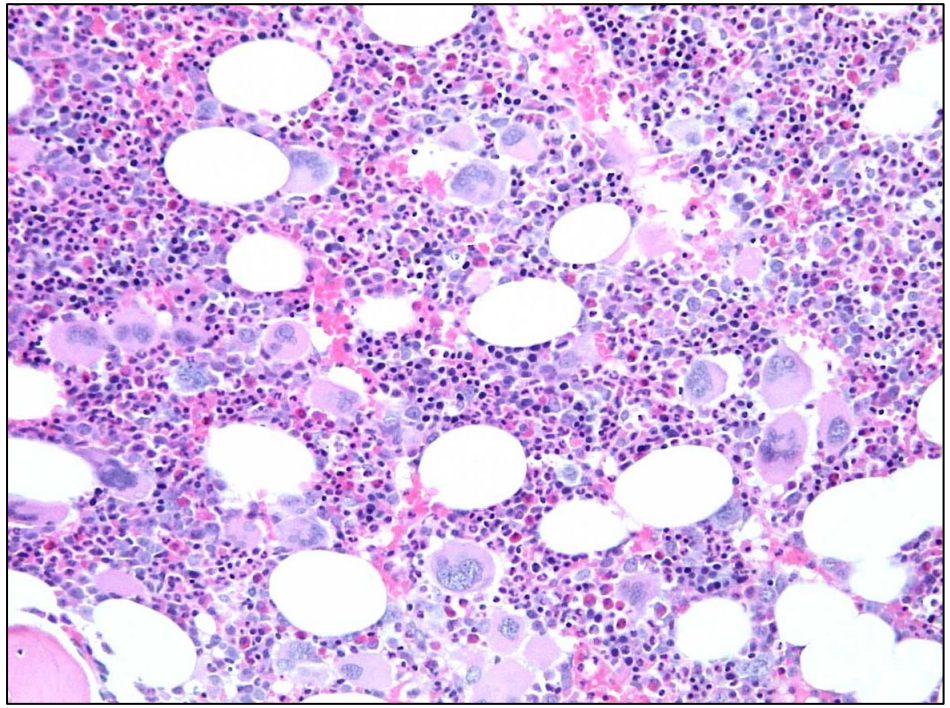
Nachweis Mutation:
***JAK2* V617F**
oder
***JAK2* exon 12**

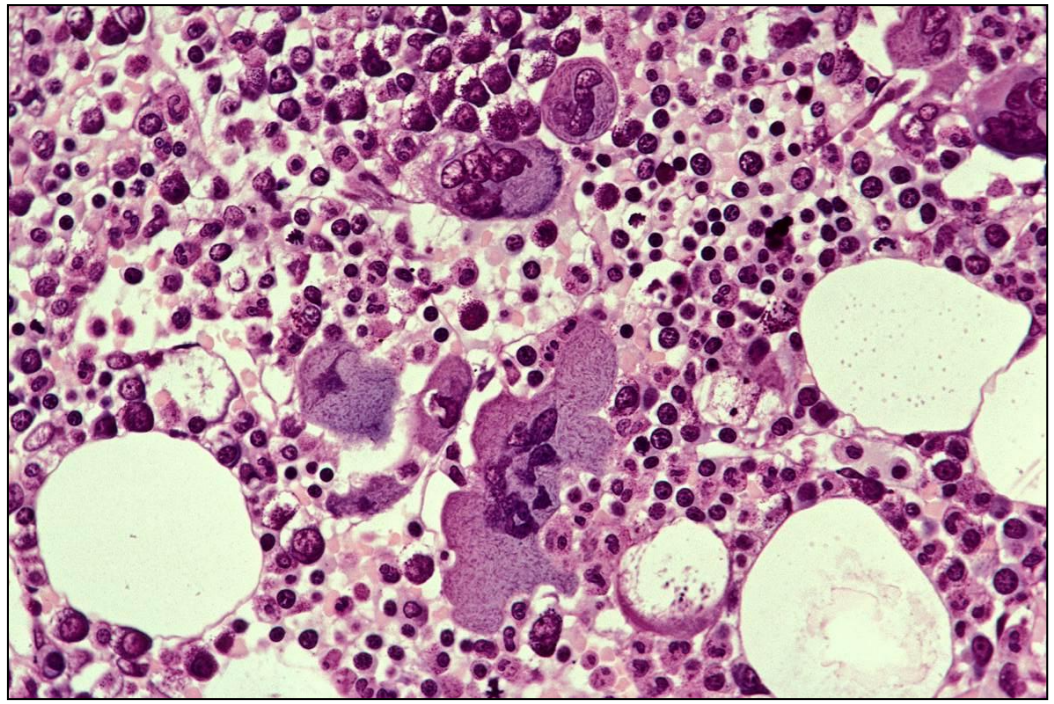
Serum-Erythropoietin unterhalb der Norm

WHO-Klassifikation 2022

PV – Blutbild, KM-Aspirat, KM-Biopsie

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital





- **Faservermehrung im Knochenmark (Fibrose) bei etwa 20% der Patienten bei Diagnose**
- **Patienten mit Fibrose haben ein höheres Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in eine «Post-PV-Myelofibrose»**

PV – Therapie

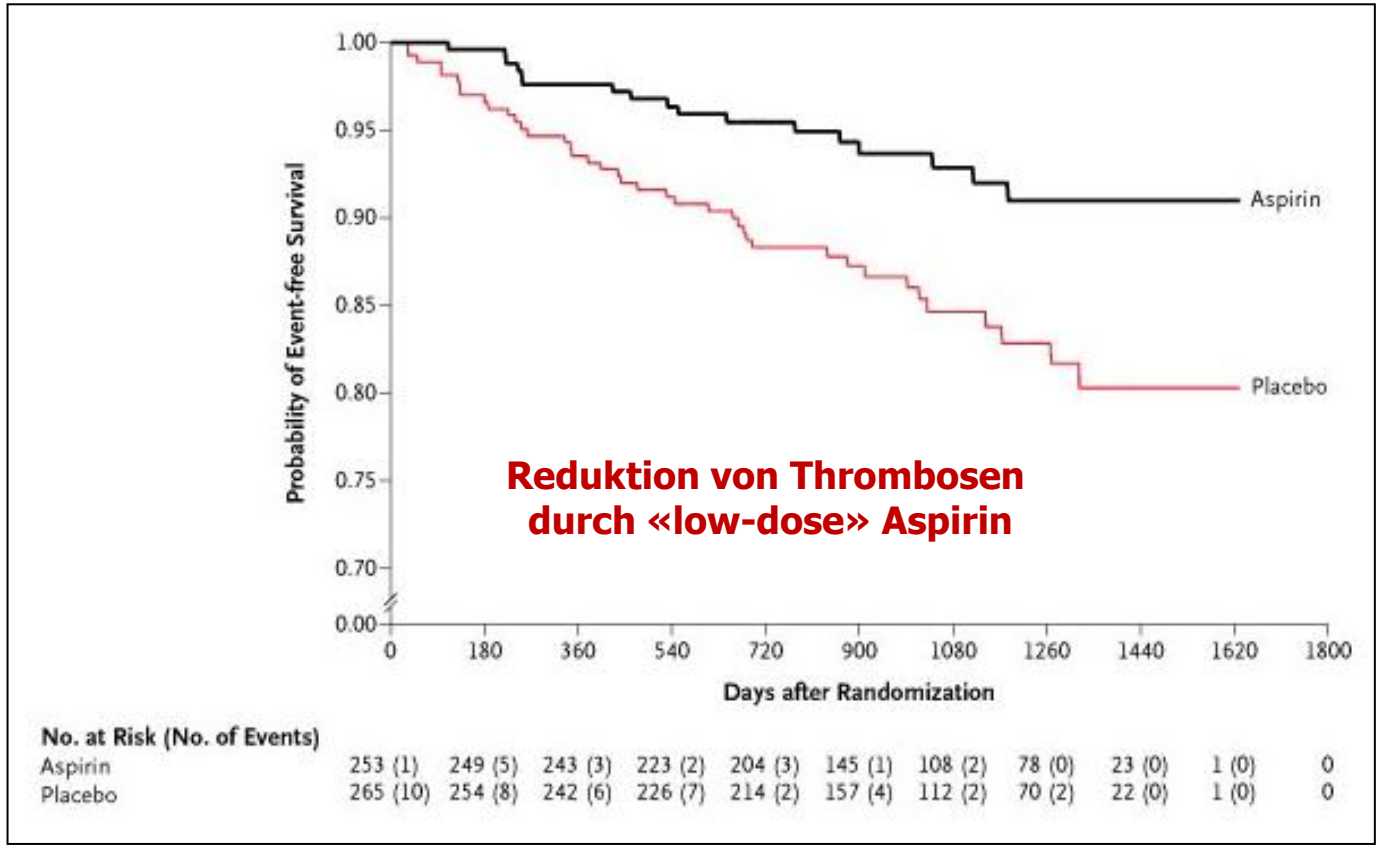
luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Was ist das Ziel?**
  - **Risiko für Thrombosen und Blutungen reduzieren**
  - **Fortschreiten der Erkrankung (in Myelofibrose oder in Leukämie) verhindern**

- **Was sind die Therapieprinzipien?**
  - **Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduzieren**
  - **Aspirin 100mg / Tag**
  - **Aderlass (Phlebotomie) mit Ziel-Hämatokrit < 45%**

PV – Therapie: Warum Aspirin?

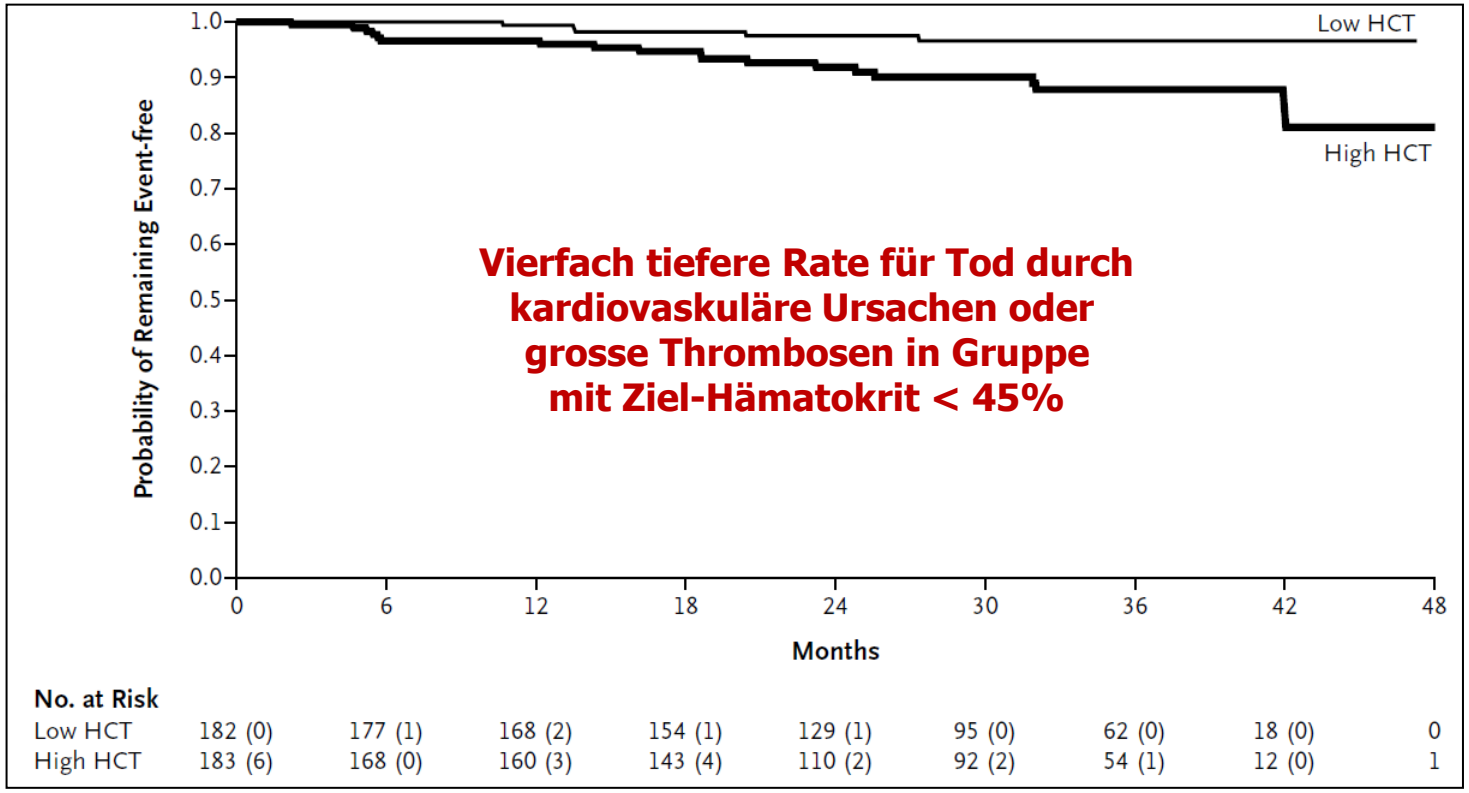
luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



Landolfi R et al. N Engl J Med. 2004;350:114-124

PV – Therapie: Warum Ziel-Hämatokrit < 45%?

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



- **Leukozyten ≥ 11.0 G/l sind unabhängig assoziiert mit Thrombosen**
- **Ist das – neben Alter ≥ 60 Jahre und/oder Thrombosen – ein weiterer Hochrisiko-Faktor? *JAK2*-Allel-Last? Entzündung? Grosse Blutungen?**

Marchioli R et al. CYTO-PV. N Engl J Med. 2013;368:22-33

PV – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Therapie in der Erstlinie: Qualifiziert der Patient für Interferon?**



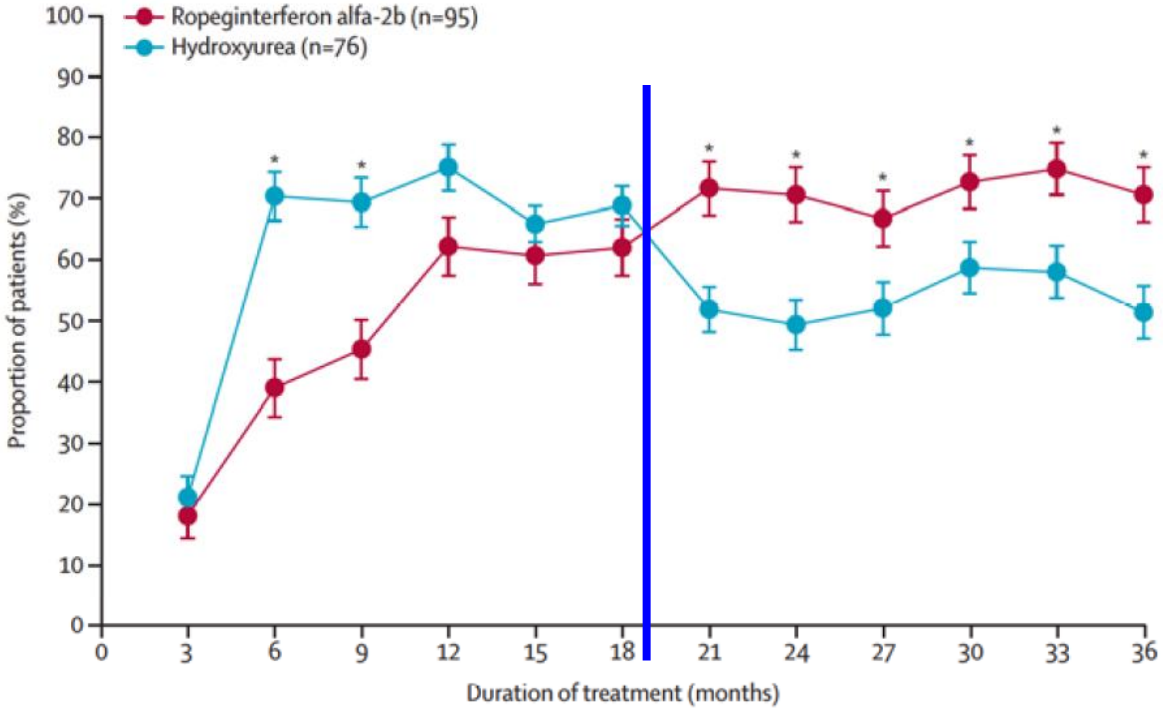
  - **Pegyliertes Interferon alfa (Besremi®, Pegasys®)**
    - **Von Swissmedic zugelassen ist Besremi® bei PV ohne Symptome durch vergrösserte Milz**
    - **Kostengutsprache notwendig**
    - **ABER: Grippeähnliche Symptome, Muskel- und Gelenkschmerzen, Depressionen, Autoimmunerkrankungen**
  - **Hydroxyurea (Litalir®, Hydroxycarbamid Labatec®)**
    - **Von Swissmedic zugelassen, Beginn mit 20mg/kg/Tag (2 Tabletten am Tag)**
    - **ABER: Anämie, Leukozytopenie, Schleimhaut- und Unterschenkelgeschwüre, Hautveränderungen (Trockenheit, Überpigmentierung, Hautkrebs), selten Haarausfall, Leukämie-Risiko?**
    - **Therapieumstellung, wenn mit ≥ 1.5g/d über mindestens 4 Monate unzureichende Wirksamkeit**

Onkopedia-Leitlinie 2023

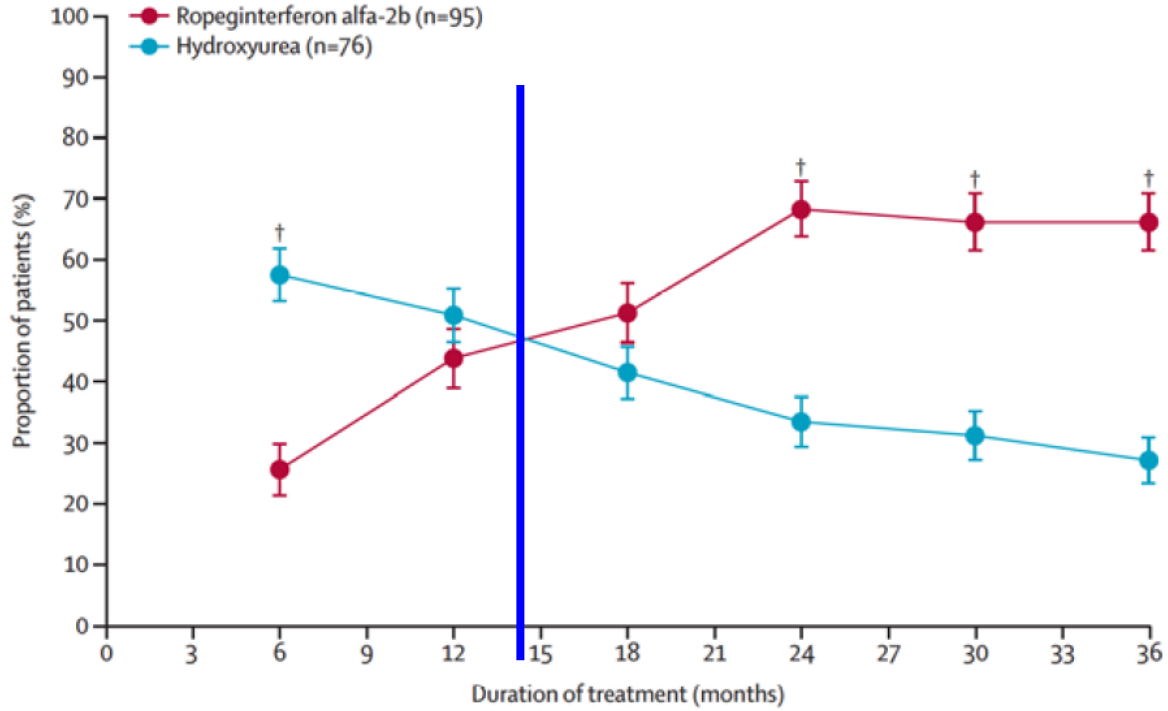
PV – Therapie: Warum Erstlinientherapie mit Besremi®?

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

Komplettes hämatologisches Ansprechen



Molekulares Ansprechen



Gisslinger H et al. PROUD-PV and CONTINUATION-PV. Lancet Haematol 2020;7:196-208

PV – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

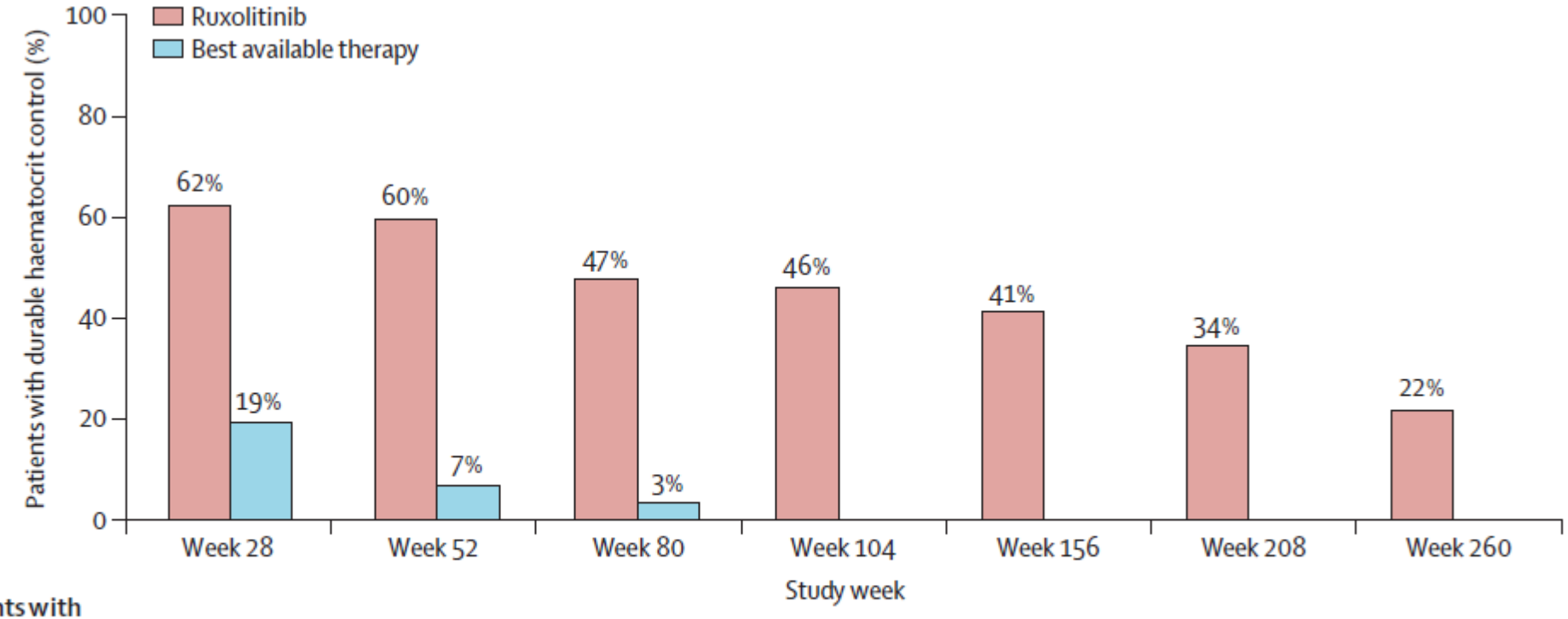
- **Therapie in der Zweitlinie**
  - **Pegyliertes Interferon alfa (Besremi®, Pegasys®)**
  - **Hydroxyurea (Litalir®, Hydroxycarbamid Labatec®)**
  - **Ruxolitinib (Jakavi®) = JAK1/2-Hemmer**
    - **Von Swissmedic zugelassen seit Juni 2015 für Patienten mit PV, die auf Erstlinientherapie resistent sind oder diese nicht vertragen**
    - **Kostengutsprache notwendig**
    - **Beginn mit 2 x 10mg/d**
    - **Wirkung innerhalb der ersten 4 Wochen**
    - **ABER: Entzugssymptome bei Absetzen - «Ruxolitinib Discontinuation Syndrome», Gewichtszunahme, Hauttumore, Infektionen (Herpes zoster [VZV]-Reaktivierung, SARS-CoV-2 → Impfung!)**



Onkopedia-Leitlinie 2023

PV – Therapie: Warum Zweitlinientherapie mit Jakavi®?

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



Number of patients with durable haematocrit control							
Ruxolitinib	46/74	44/74	35/74	34/74	30/74	25/74	16/74
Best available therapy	14/75	5/75	2/75				

Passamonti F et al. RESPONSE-2: 5-year FU. Lancet Haematol. 2022;9:e480-92

PV – Therapie der Patienten mit hohem Risiko

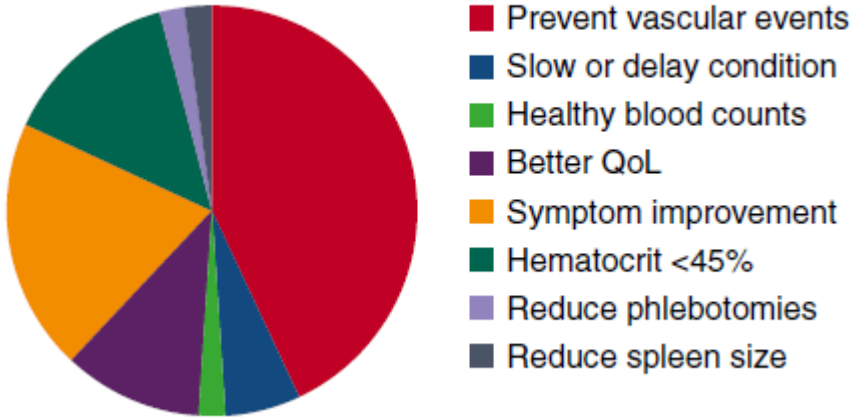
luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Und wenn all das nicht hilft?**
  - **Pipobroman (Vercyte®) – Tabletten zu 25mg – nicht durch Swissmedic zugelassen**
  - **Busulfan (Myleran®) – Filmtabletten zu 2mg – nicht durch Swissmedic zugelassen**
  - **Bei stark erhöhten Thrombozytenzahlen Anagrelid (Thromboreductin®, Xagrid®)**
  - **Bei Symptomen durch vergrösserte Milz: Milzbestrahlung in niedrigen, fraktionierten Dosen**
  - **In Einzelfällen: Allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation**
- **Was ist vor Operationen wichtig?**
  - **Optimale Einstellung der Blutwerte, allenfalls Pausieren von Aspirin**

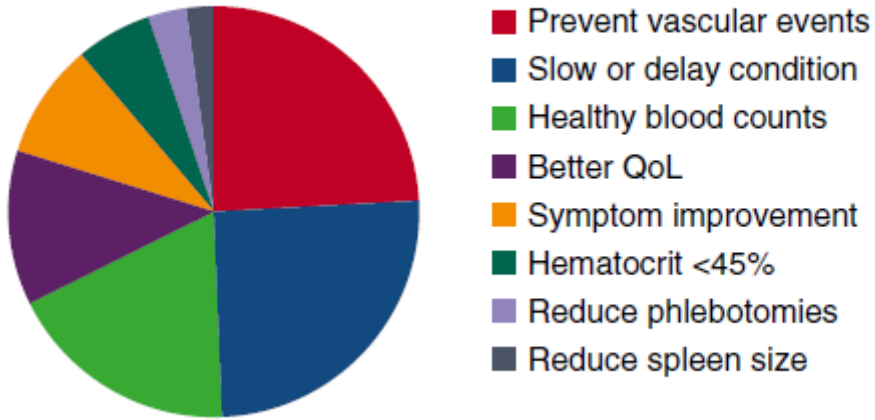
PV – Ist Ärzten und Patienten das Gleiche wichtig?

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

PHYSICIANS



PATIENTS



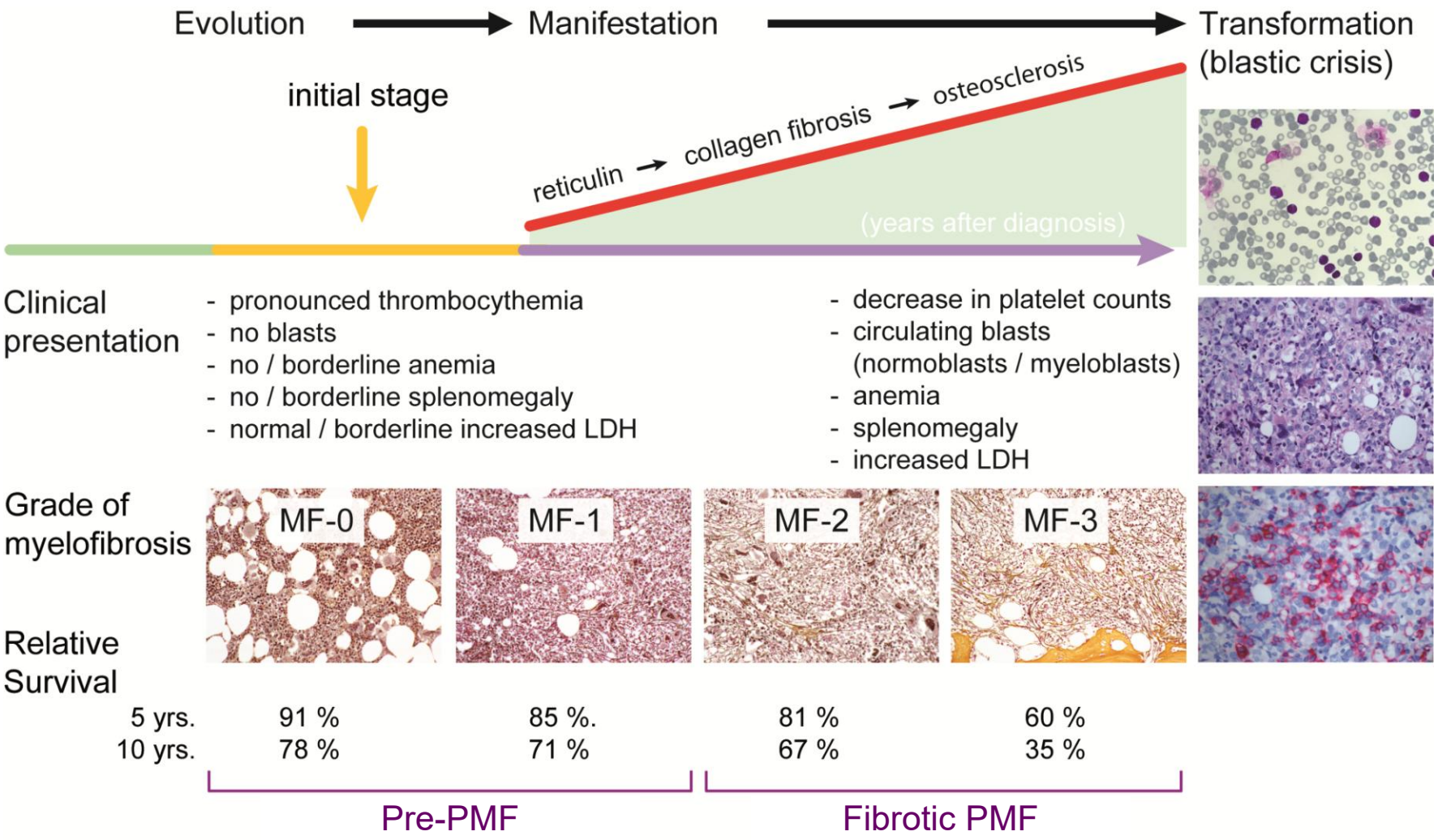
Mesa RA et al. Cancer. 2017;123:449-458

Primäre Myelofibrose (PMF)

- **Seltenste MPN**
- **Leitproblem: Anämie + Allgemeinsymptome + Symptome durch vergrösserte Milz**
- **Präfibrotische (frühe, Pre-PMF) vs. fibrotische (späte, Fibrotic PMF) Myelofibrose**

Primäre Myelofibrose (PMF)

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



Mit freundlicher Genehmigung von Prof. J. Thiele

PMF – Symptome – MPN10

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS) (adaptiert nach [15]).

Erschöpfung
Schnell «voll» werden, wenn man isst (frühes Sättigungsgefühl)
Bauchbeschwerden
Untätigkeit
Konzentrationsschwierigkeiten im Vergleich zu früher (vor der Diagnose MPN)
Nachtschweiss
Juckreiz
Knochenschmerzen (diffuser Art, nicht Gelenk- oder Arthritis-Schmerzen)
Fieber (>37 °C)
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten

Die Patienten kreuzen bei «Erschöpfung» eine Zahl von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich) an, die den schlimmsten Ermüdungsgrad während der letzten 24 Stunden beschreibt. Bei den übrigen Symptomen wird dies in gleicher Weise vorgenommen, wobei hier die Beschwerden der vergangenen Woche beurteilt werden. Der Score hat zusammenfassend eine mögliche Punktzahl von 0 bis 100.

Rüfer A et al. Schweiz Med Forum 2013;13:1003-1009

PMF – Diagnose

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital



PMF
(fibrotisch)

Haupt-kriterien

- **Knochenmark-Untersuchung:** typische Morphologie
- **WHO-Kriterien für andere hämatologische Erkrankung nicht erfüllt**
- **Nachweis Mutation:** ***JAK2, CALR, MPL*** oder **anderer klonaler Marker**

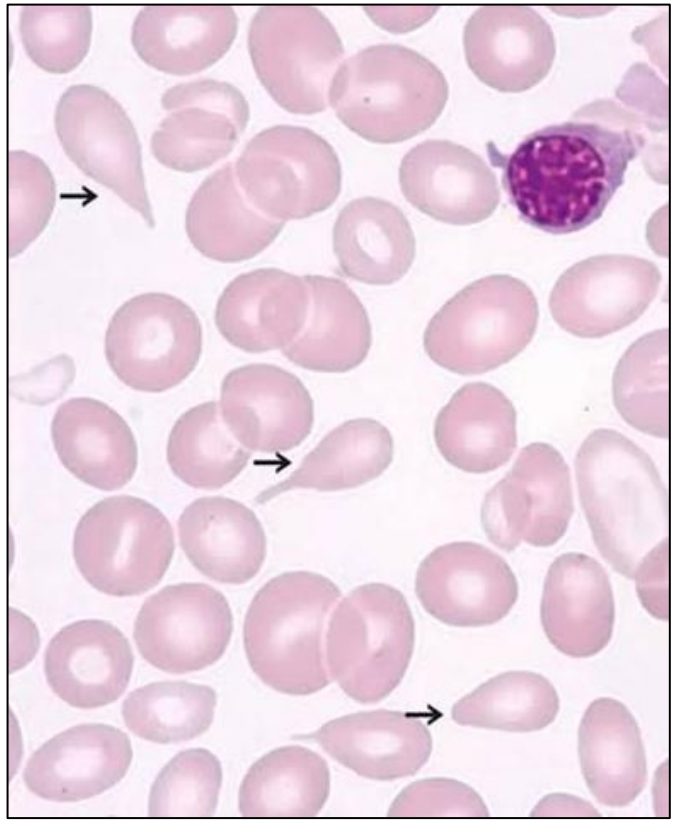
Neben-kriterien

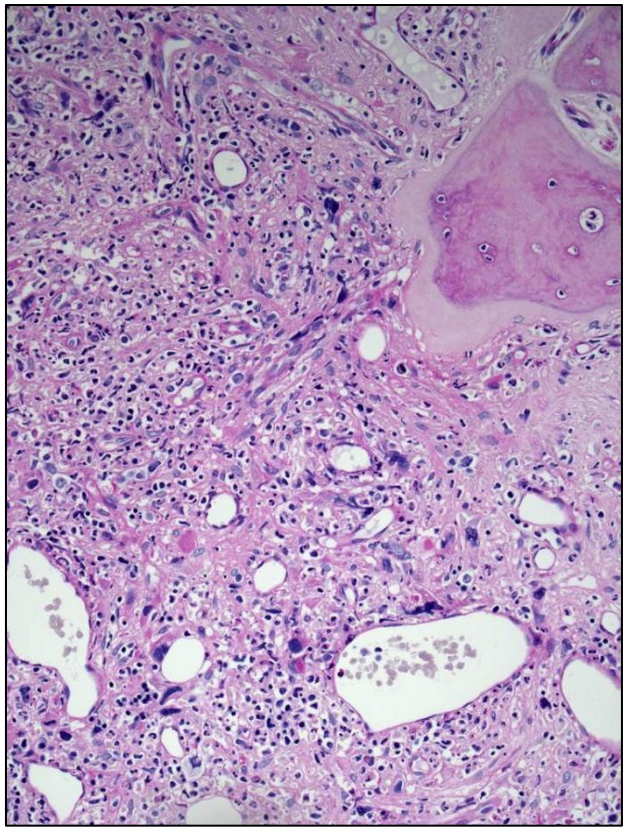
- **Mindestens 1 Kriterium:**
  - **-Anämie**
  - **-Leukozyten ≥ 11 G/L**
  - **-Splenomegalie**
  - **-LDH > Normwert**
  - **-Leukoerythroblastäres Blutbild**

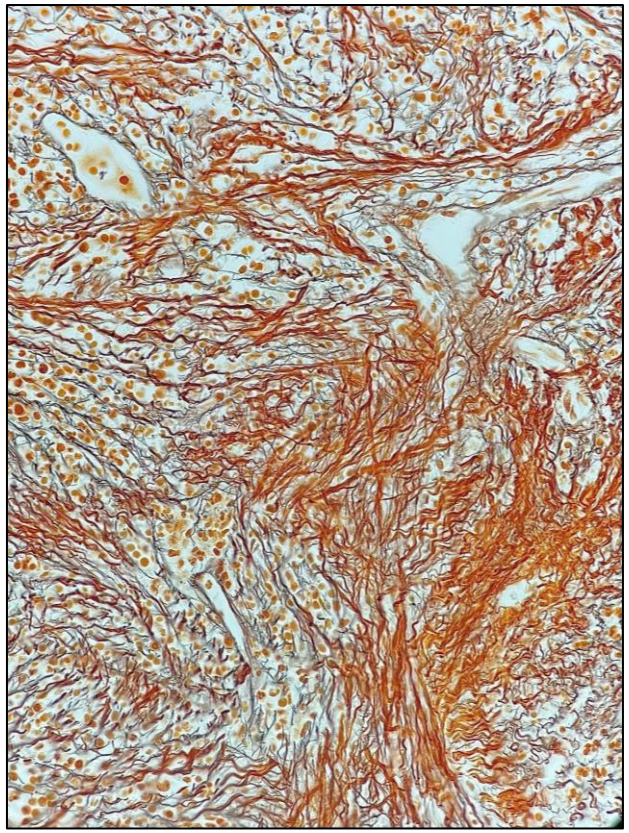
WHO-Klassifikation 2022

PMF – Blutbild, KM-Aspirat, KM-Biopsie

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital







WHO-Klassifikation 2022

PMF – Therapie

- **Was ist das Ziel?**
  - **Symptombekämpfung und gute Lebensqualität**
  - **Heilung nur selten möglich –**
    durch allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation

- **Was sind die Therapieprinzipien?**
  - **Individuelle Therapie!**
  - **Was wünscht der Patient / die Patientin?**
  - **Welche Begleiterkrankungen gibt es?**
  - **Therapeutisches Spektrum abhängig von Prognose-Scores**
    - **«watch & wait», Blutverdünnung und Hydroxyurea bei präfibrotischer MF**
    - **JAK-Inhibitoren (JAKi) und Stammzelltransplantation bei fibrotischer MF**

PMF – Therapie: Ohne symptomatische Blutarmut

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Ruxolitinib (Jakavi®)**
  - **Von Swissmedic zugelassen seit Dezember 2012**
  - **Kostengutsprache notwendig**
  - **Etablierte Erstlinientherapie**
  - **Ansprechen in den ersten 12 Therapiewochen**
  - **Therapie mindestens 6 Monate fortsetzen und dann Ansprechen beurteilen**
  - **Zeitlich limitierte Wirkung, keine Heilung**
  - **Therapie nicht abrupt absetzen - «Ruxolitinib Discontinuation Syndrome»**
  - **Auftreten von Hauttumoren - Einfluss Vortherapie mit Hydroxyurea?**

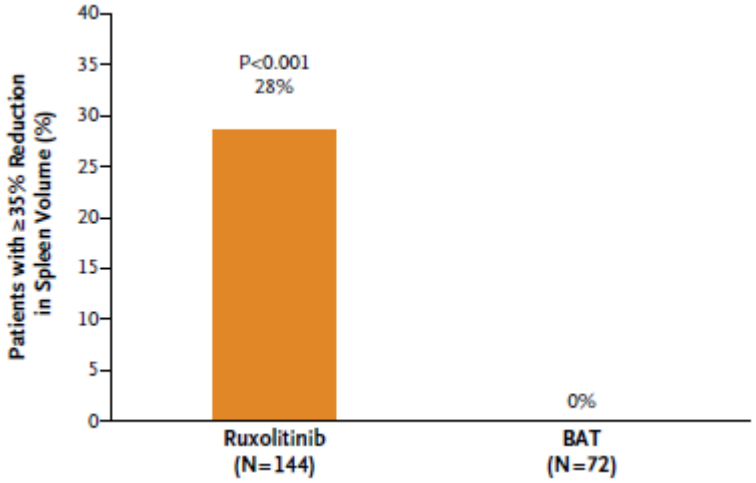


PMF – Therapie: Ohne symptomatische Blutarmut

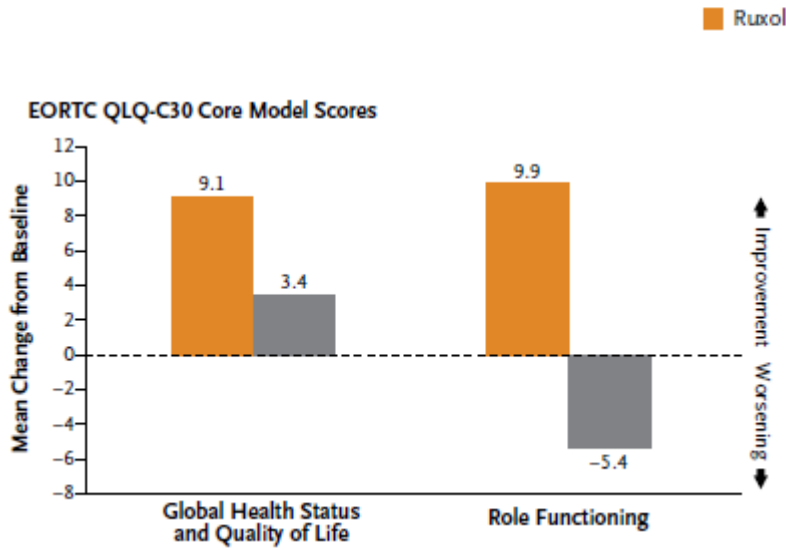
luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

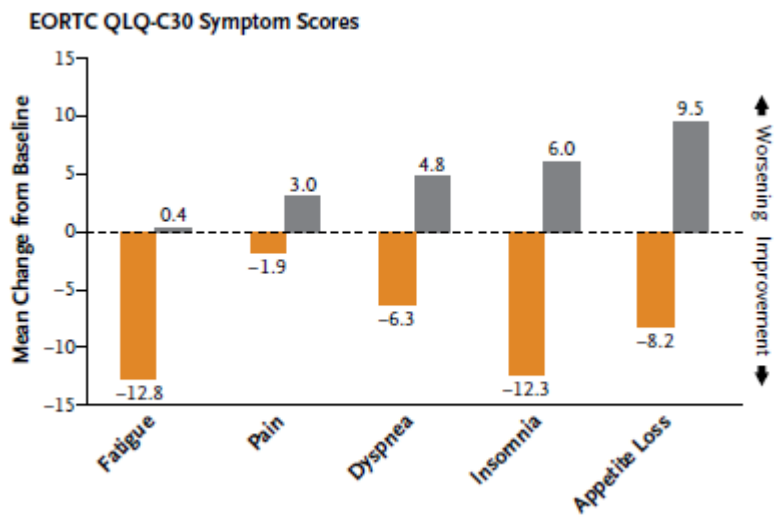
- **Ruxolitinib (Jakavi®)**
  - **Studien: COMFORT-I (Placebo), COMFORT-II (BAT), JUMP, ROMEI**

Abnahme Milzgrösse



Abnahme Symptome





Harrison C et al. COMFORT-II. N Engl J Med 366:787-798

PMF – Therapie: Mit symptomatischer Blutarmut

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Momelotinib (Omjjara®) = JAK1/2-Hemmer + ACVR1-Hemmer**
  - **Von Swissmedic zugelassen seit September 2024, 200mg/d**
  - **Kostengutsprache notwendig**
  - **Etablierte Therapie**
    - **nach Therapieversagen von Ruxolitinib oder**
    - **wenn Ruxolitinib nicht in Frage kommt**
  - **Therapie für Patient:innen mit Anämie**

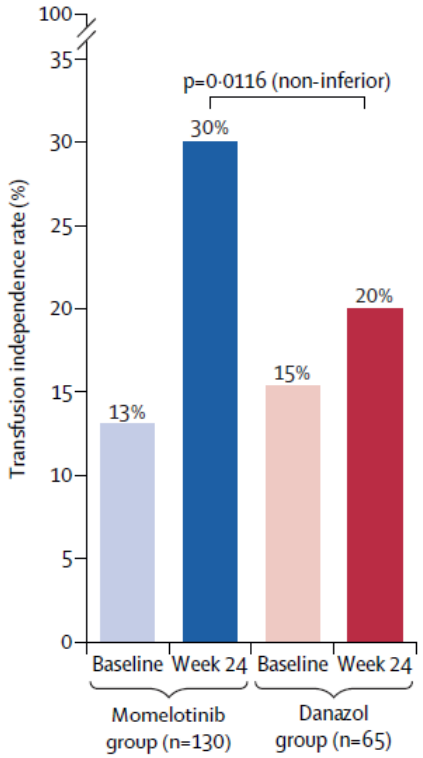


PMF – Therapie: Mit symptomatischer Blutarmut

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Momelotinib (Omjjara®)**
  - **Studien: SIMPLIFY-1 (Erstlinie), SIMPLIFY-2 (Nach Therapieversagen JAKi), MOMENTUM (Vergleich mit Danazol)**

Abnahme
Milzgrösse,
Symptome und
Transfusionsabhängigkeit



Verstovsek S et al. MOMENTUM. Lancet. 2023;401:269-280

Hautveränderungen bei Hydroxyurea und Ruxolitinib

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Hydroxyurea (Litalir®, Hydroxycarbamid Labatec®)**
  - **Heller/weisser Hautkrebs und Vorstufen (aktinische Keratosen, Basaliome, Plattenepithelkarzinome). Schwarzer Hautkrebs selten (Einzelfälle).**
  - **Schleimhautgeschwüre**
  - **Schmerzhafte Unterschenkelgeschwüre**





- **Ruxolitinib (Jakavi®)**
  - **Heller/weisser Hautkrebs und Vorstufen (aktinische Keratosen, Basaliome, Plattenepithelkarzinome) – Risiko für «nicht-melanozytärer Hautkrebs» ist fast vervierfacht! Schwarzer Hautkrebs selten (Einzelfälle).**
  - **Ruxolitinib wird als Creme bei Neurodermitis und Vitiligo eingesetzt**

Management von Hautveränderungen

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

- **Kontrollen beim Hautarzt jährlich**
- **Direkte Sonnenexposition meiden**
- **Konsequenter Sonnenschutz mit Lichtschutzfaktor 50+**
- **Ärztliche Rücksprache bei**
  - **Neu auftretenden Wunden (Beinen)**
  - **Nicht heilenden Hautstellen**
  - **Schmerzhaften Hautveränderungen**



MPN Patientenunterstützungs-verein Schweiz

Stiftung MPN Forschung Schweiz

luzerner kantonsspital
LUZERN SURSEE WOLHUSEN
Universitäres Lehr- und Forschungsspital

MERCI für Ihre Aufmerksamkeit



GSK | Takeda | OrPha Swiss | pharma & | NOVARTIS