

Myelofibrose

**Die schwere Form der
Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)¹**

Ein Wissensupdate für Pflegekräfte

Vorwort

Liebe Pflegekräfte,

bei der Betreuung von hämatologischen Krebspatienten spielen Sie als Ansprechpartner und Pflegende eine entscheidende Rolle. Oft sind Sie es, die einen tiefen Einblick in die Sorgen und Nöte, aber auch in die Hoffnungen des Patienten bekommen.

Die Art und Weise, wie ein Mensch eine Krebsdiagnose aufnimmt und verarbeitet, aber auch das Wissen über die Erkrankung haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Sie als Pflegekraft sind hier eine unabdingbare Unterstützung.

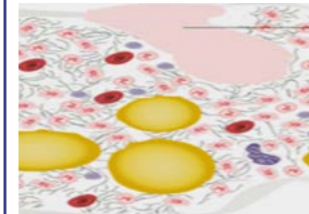
Mit dieser Broschüre möchten wir Sie in der Weiterbildung der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und speziell der Myelofibrose (MF) unterstützen, so dass Sie mit Ihrem Wissen über diese Erkrankung und Ihrer Empathie hämatologische Patienten ganzheitlich in der Krankheitsbewältigung begleiten können.

Dazu wünschen wir Ihnen viel Erfolg!

Myeloproliferative Neoplasien

Erkrankungen des Knochenmarks,
bei denen die Bildung von Blutzellen gestört ist.¹

alle Zellen betroffen



Myelofibrose (MF)

zu viele rote Blutzellen



Polycythaemia vera (PV)

zu viele Blutplättchen



Essentielle Thrombozythämie (ET)

zu viele weiße Blutzellen



Chronische myeloische Leukämie (CML)

- **Der Begriff leitet sich vom Griechischen und Lateinischen ab.**
 - **myelos:** Mark, Knochenmark
 - **proliferativ:** verstärkt wachsend, wuchernd
 - **Neoplasie:** Neubildung von Körpergewebe oder Zellen

Im Folgenden lesen Sie über die MF, die MPN mit der ungünstigsten Prognose.¹

MPN: Myeloproliferative Neoplasien

Warum entsteht die Myelofibrose?



CALR: Calreticulin; JAK: Januskinase; MPL: Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene.

Was ist eine Mutation?

- **Eine Mutation** ist eine Veränderung im Erbgut einer Zelle¹
- **Der Ausgangspunkt** von myeloproliferativen Neoplasien ist häufig die Mutation einer Blutstammzelle im Knochenmark¹



Gesunde Stammzelle



Stammzelle mit verändertem Erbgut

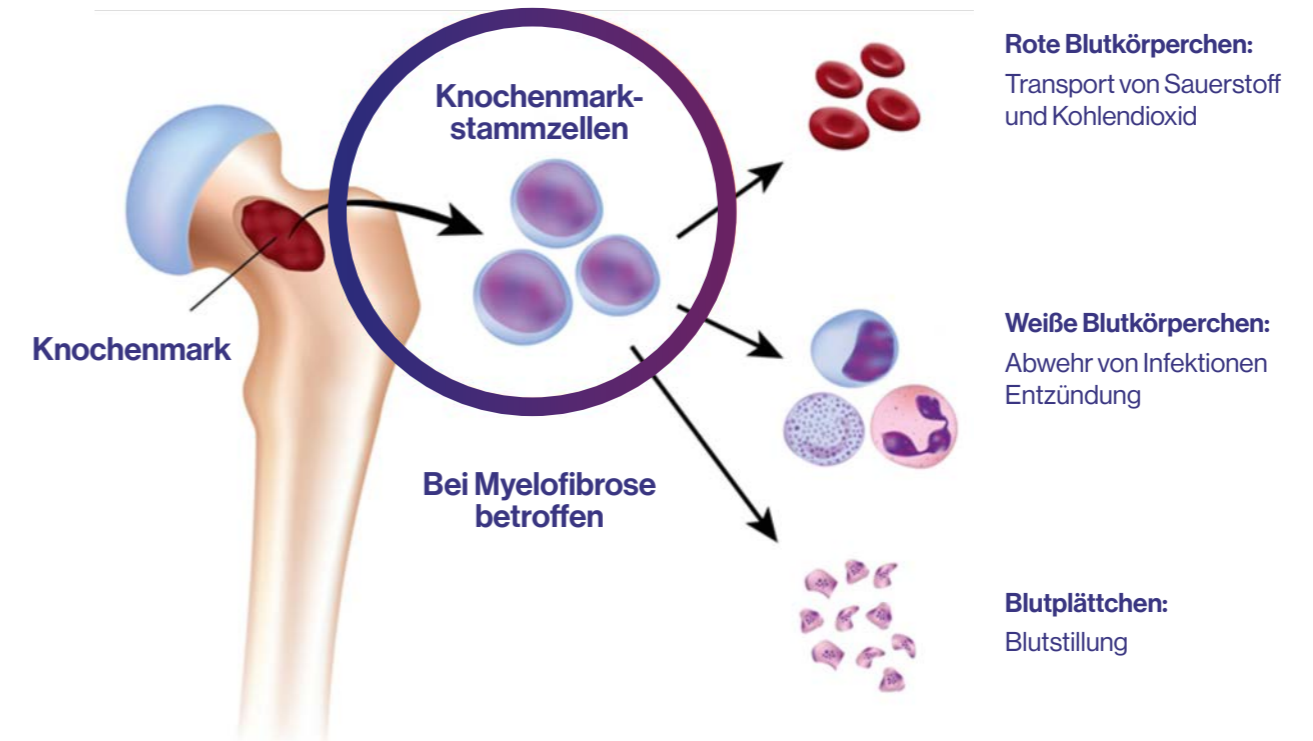
Nicht physiologische, veränderte Prozesse, z. B. übermäßige Vermehrung der Stammzellen

Myelofibrose – die seltene und schwere Erkrankung unter den MPN³

- **Mittleres Alter** bei der Diagnose: 65 Jahre³
- **Geschlechterverhältnis:** Männer 65%, Frauen 35%³
- **Jährliche Inzidenz:** 0,5–1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner³
- **Ursachen** der Erkrankung: meist unbekannt²
- **Hauptmerkmale:**³
 - Verfaserung (Fibrose) des Knochenmarks
 - Vergrößerung der Milz (Splénomegalie)
 - Schwere und komplexe Symptome, z. B. Fatigue

MPN: Myeloproliferative Neoplasien.

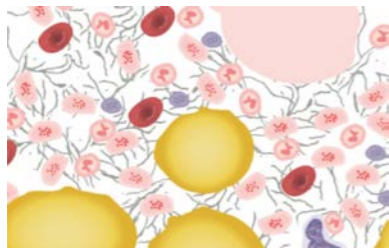
Das gesunde Knochenmark, die Blutbildungsfabrik⁴



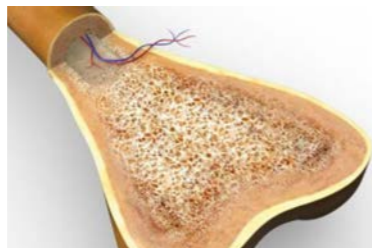
Was heißt „Myelofibrose“?

(Osteomyelofibrose, Knochenmarkfibrose, Osteofibrose, MF)

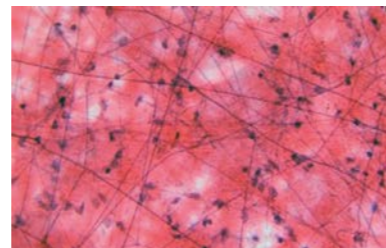
Erkrankung des Knochenmarks, bei der blutbildendes Gewebe nach und nach durch Bindegewebe ersetzt wird.³



myelos:
griechisch ‚Mark‘,
Knochenmark⁵



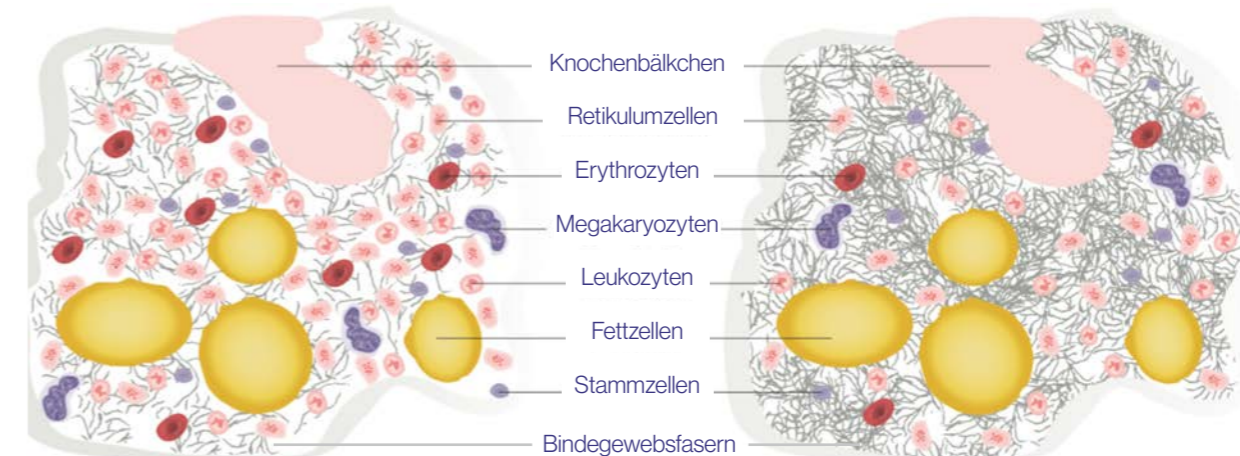
ostéo:
griechisch ‚Knochen‘⁵



Fibrose:
Vermehrung von
Bindegewebe⁵

Bindegewebe verdrängt die Blutbildung im Knochenmark⁶

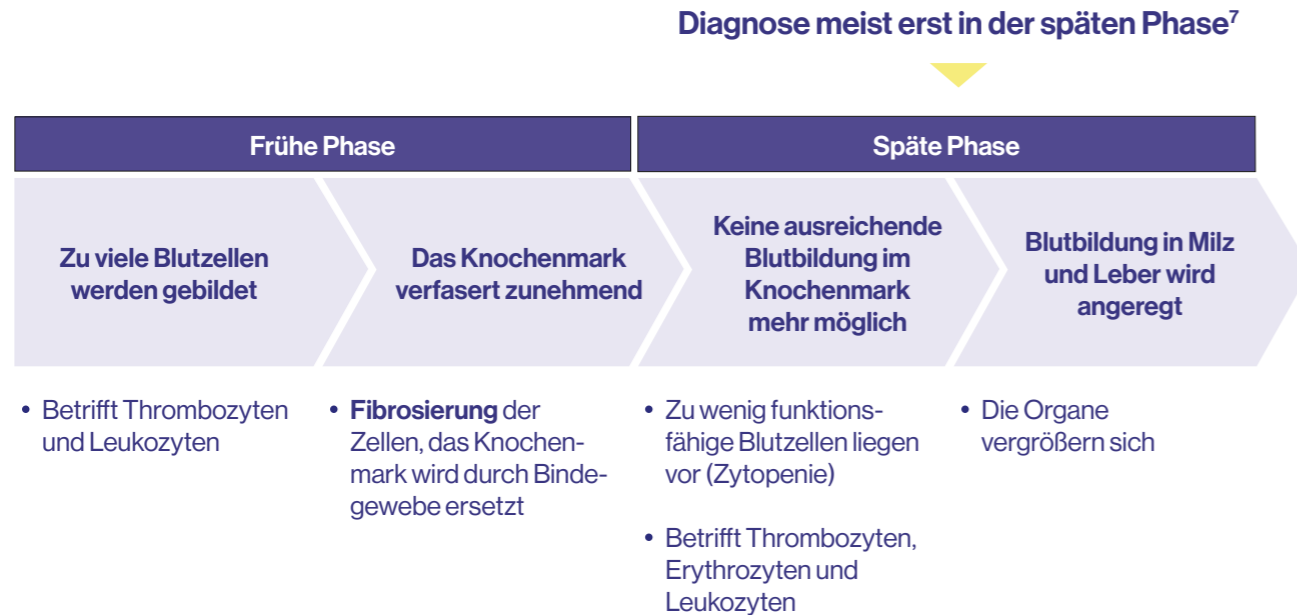
Botenstoffe von Knochenmarkszellen regen die Vermehrung von Bindegewebsfasern an



Gesundes Knochenmark

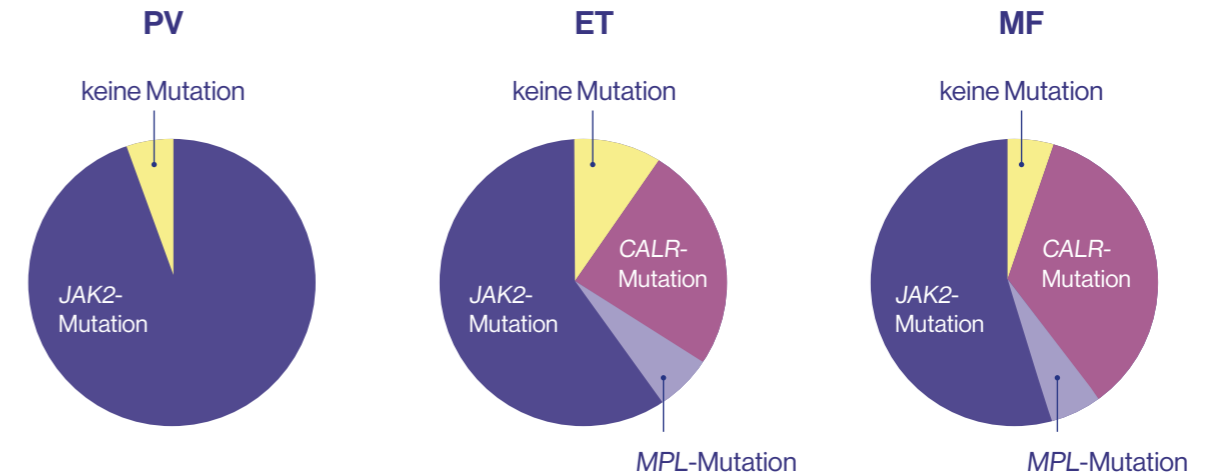
Knochenmark bei Myelofibrose

Die Blutbildung ist gestört⁷



Ursachen für die gestörte Blutbildung

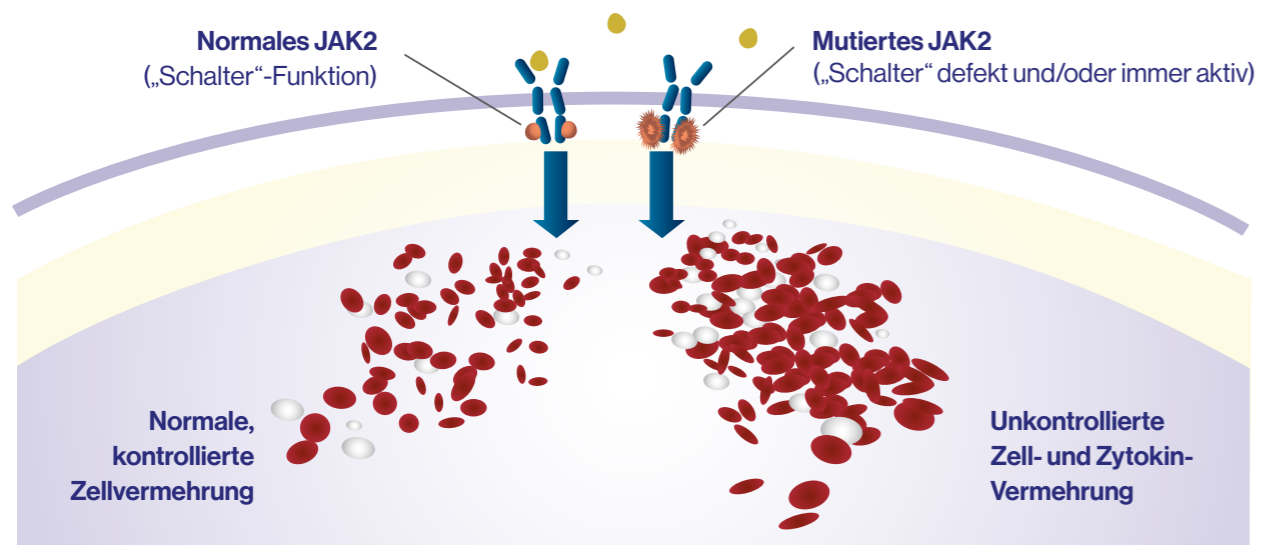
Häufigkeit von JAK2-, MPL- und CALR-Mutationen⁸



- Die **Januskinasen** JAK1 und JAK2 werden benötigt, um **Signale** innerhalb der Zelle **weiterzuleiten**.⁹ Bestimmte Rezeptoren benötigen JAK1 und JAK2, um z. B. Wachstumsprozesse in der Zelle anzustoßen.¹⁰
- Ist der **Signalweg durch z. B. Mutationen gestört**, kommt es zu einer **Fehlregulierung des Wachstums myeloischer Zellen** und zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine.¹⁰

CALR: Calreticulin; ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Januskinase; MPL: Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene; PV: Polycythaemia vera.

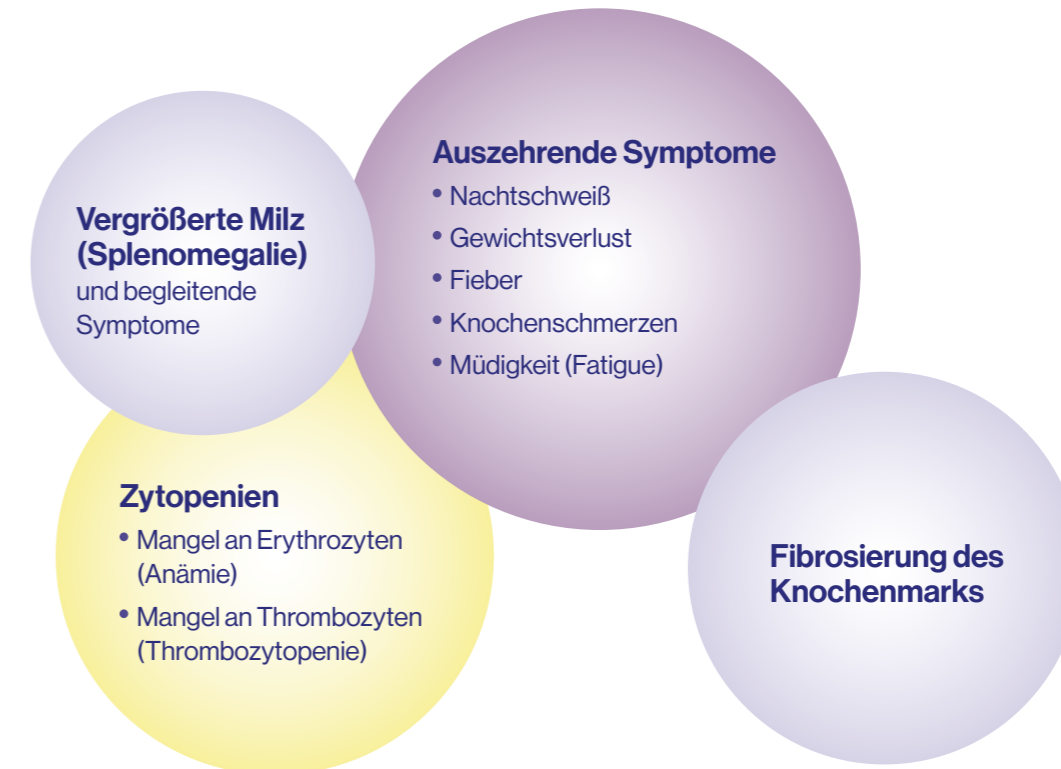
Dysregulation des JAK-Signalwegs bei der MF¹¹



- Die **Blutbildung** wird u. a. **durch einen Regelmechanismus gesteuert**, bei dem das Enzym **Januskinase (JAK)**, besonders **JAK2**, eine wichtige Rolle spielt¹¹
- Bei MF-Patienten ist der **Signalweg** innerhalb dieses Regelmechanismus **gestört und dauerhaft aktiviert**¹¹
- Das **Blockieren** des JAK-Signalweges **wirkt spezifisch** auf diese Überaktivierung ein und reguliert so die Blutbildung¹¹

JAK: Januskinase

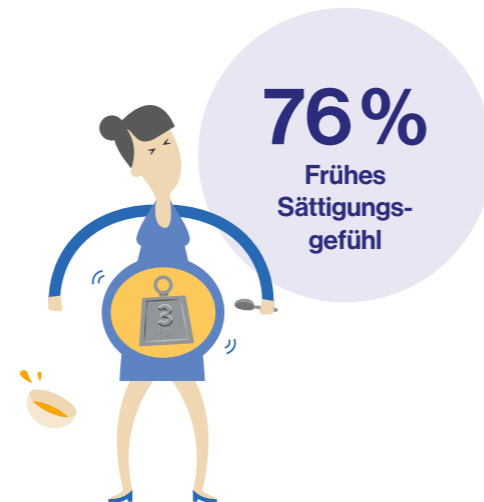
Symptome und Komplikationen der MF-Patienten³



Die häufigsten Symptome bei Myelofibrose¹²



- Bleierne **Müdigkeit**
- Ständige **Abgeschlagenheit**
- **Konzentrationschwäche**
- **Antriebsarmut**



- **Oberbauchbeschwerden** mit Völlegefühl, Übelkeit, **Verdauungsprobleme** und Schmerzen durch **Splenomegalie**

Ziele für die Linderung der MF-bedingten Beschwerden¹³

- ▶ **Reduktion der Milzgröße** ✓
- ▶ **Besserung der krankheitsbezogenen Symptome** ✓
- ▶ **Erhöhung der reduzierten Lebensqualität** ✓
- ▶ **Besserung einer Blutzell-Überproduktion** (frühe Phase) ✓
- ▶ **Besserung des Blutzell-Mangels** (späte Phase) ✓
- ▶ **Erhöhung der reduzierten Lebenserwartung** ✓

Empfehlungen zur MF-Diagnostik³

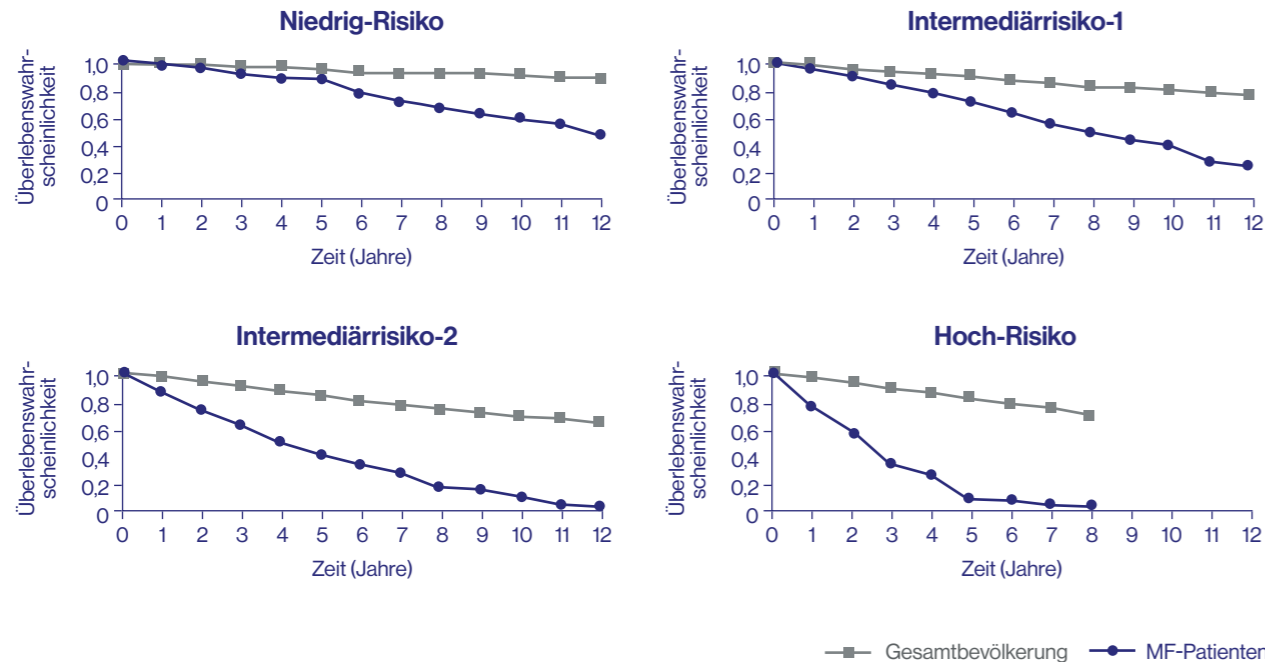
Primärdiagnostik

Untersuchung	Anmerkungen
Blutbild und Differentialblutbild	Erste Anzeichen häufig Thrombozytose und/oder Anämie
Weitere Laborparameter	Retikulozyten, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick/INR, PTT, Leberwerte, Coombs-Test, Haptoglobin, Serumtryptase
Molekulargenetik	Erst Untersuchung auf <i>JAK2</i> -Mutation, bei negativem Befund auf <i>CALR</i> -Mutation, bei erneutem negativem Befund auf <i>MPL</i> -Mutation
Knochenmarkhistologie und -zytologie	Knochenmarkhistologie: im präfibrotischen Frühstadium erhöhte Zelldichte mit Vermehrung von dysplastischen und atypisch verteilten Megakaryozyten ohne wesentliche Retikulinfaservermehrung. In Spätstadien immer deutliche Fibrose und Osteosklerose. Knochenmarkzytologie meist unergiebig.
Oberbauchsonographie	Als Verlaufskontrolle 1 x jährlich sinnvoll
Zytogenetik	Zytogenetische Parameter können für Risikoscores herangezogen werden (z. B. MIPSS-70)

CALR: Calreticulin; **INR:** International Normalized Ratio; **JAK:** Januskinase; **MIPSS:** Mutation-Enhanced International Prognostic Score System; **MPL:** Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene; **PTT:** Partielle Thromboplastinzeit.

MF-Patienten haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine verkürzte Lebenserwartung¹⁴

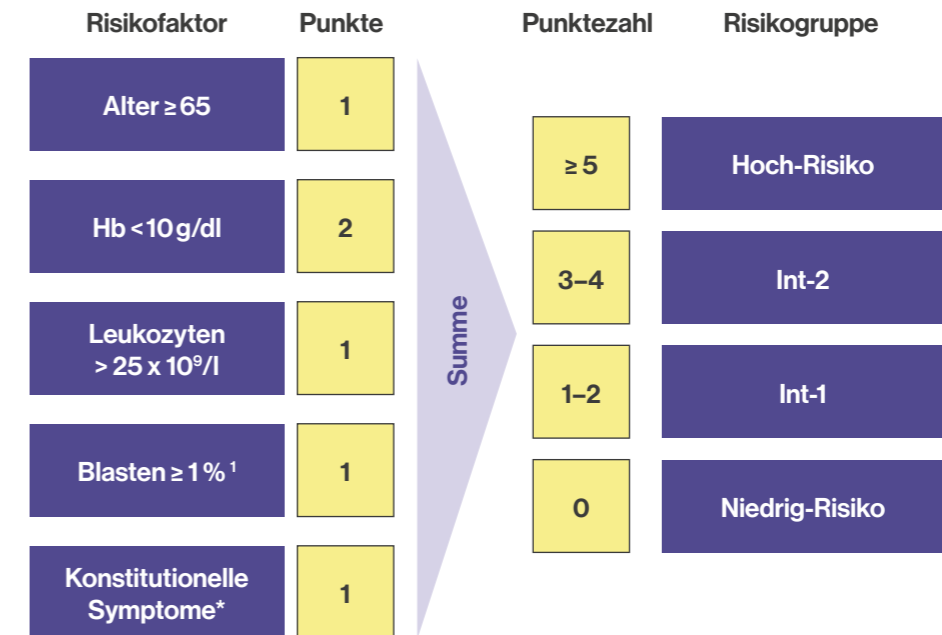
Überlebenswahrscheinlichkeit von MF-Patienten nach Risikokategorie



- MF-Patienten mit deutlich geringerem Gesamtüberleben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung gleichen Alters

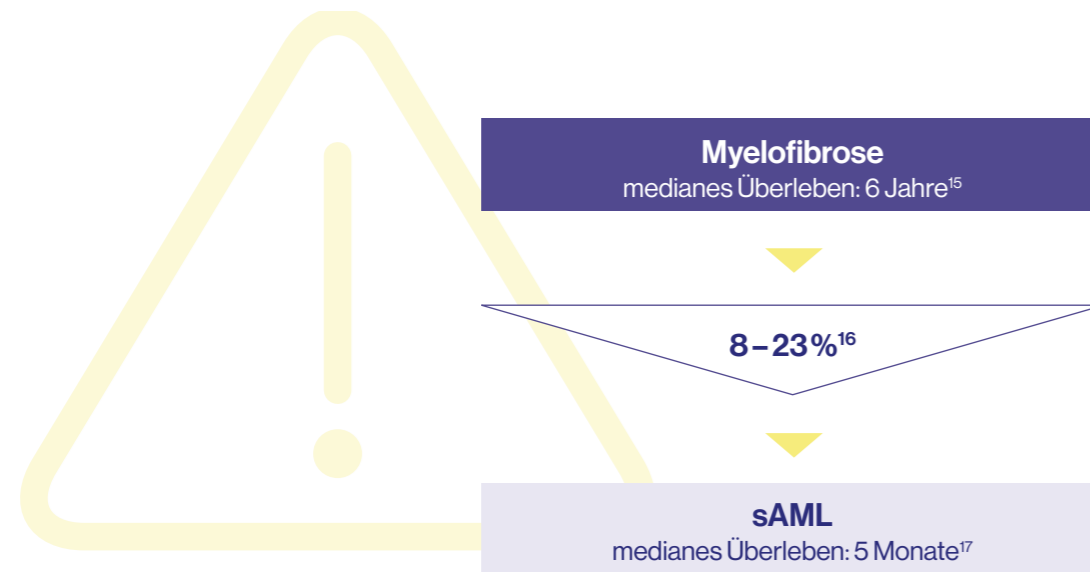
Risikoabschätzung bei MF³

Mit Hilfe eines Scoring-Systems (DIPSS) können MF-Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt werden:



* Fieber, Gewichtsverlust > 10% im Jahr vor der Diagnosestellung, Nachtschweiß von > 1 Monat Dauer
 DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; Hb: Hämoglobin; Int: Intermediär.

Risiko für eine Progression und Transformation



- Aus einer **MF kann** sich im Krankheitsverlauf eine **Leukämie entwickeln**¹⁷
- **Schlechtere Prognose** bei Progression zur **sekundären AML (sAML)**³

AML: Akute myeloische Leukämie

Zusammenfassung Myelofibrose³

- 1.** Die Myelofibrose ist eine **Erkrankung des Knochenmarks**
- 2.** Patienten haben oft **starke Symptome** und **Beschwerden**
- 3.** In der **Spätphase** werden nicht mehr genügend Blutzellen produziert, da **das Knochenmark** zunehmend **verfaser**t (**Knochenmarkfibrose**)
- 4.** **Häufig** besteht dadurch eine **vergrößerte Milz (Splénomegalie)**, die große Beschwerden machen kann
- 5.** MF-Patienten zeigen ein **verkürztes Überleben**

Literatur

Referenzen

1. Kompetenznetz Leukämie. Myeloproliferative Neoplasien (MPN). Online verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/mpn/> (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
2. Onkopedia Leitlinien Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)). Stand Oktober 2019. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myeloproliferative-neoplasien-mpn-frueher-chronische-myeloproliferative-erkrankungen-cmpe/@@guideline/html/index.html> (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
3. Onkopedia Leitlinien Primäre Myelofibrose (PMF). Stand Dezember 2018. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primare-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html#titlIDOEJ4AG> (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
4. Murphy K et al. Janeway Immunologie, Spektrum, Heidelberg, 2009
5. Pschyrembel online. Online verfügbar unter: www.pschyrembel.de/ (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
6. Leben mit Myelofibrose. Was ist eine Myelofibrose? Online verfügbar unter: <https://www.leben-mit-myelofibrose.de/mf-verstehen/erkrankung> (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
7. MPN-Netzwerk e.V. Primäre Myelofibrose. Online verfügbar unter: www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/de/PrimareMyelofibrose_DE_de_PUB_824.pdf (Letzter Zugriff: 20.07.2021)
8. Klampfl T et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379–2390
9. Levine RL et al. Myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;112(6):2190–2198
10. Komrokji R et al. Assessing efficacy in myelofibrosis treatment: a focus on JAK inhibition. *Expert Review of Hematology* 2012;5:631–641
11. Levine RL et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nature Rev* 2007;7:673–683
12. Scherber R et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood* 2011;118(2):401–408
13. Barbui T et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European Leukemia. *Net J Clin Oncol* 2011;29(6):761–770
14. Cervantes F et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895–2901
15. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008;83:491–497
16. Mesa RA et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105:973–977
17. Tam CS et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2008;112:1628–1637



Novartis Pharma GmbH,
Roonstr. 25, 90429 Nürnberg