



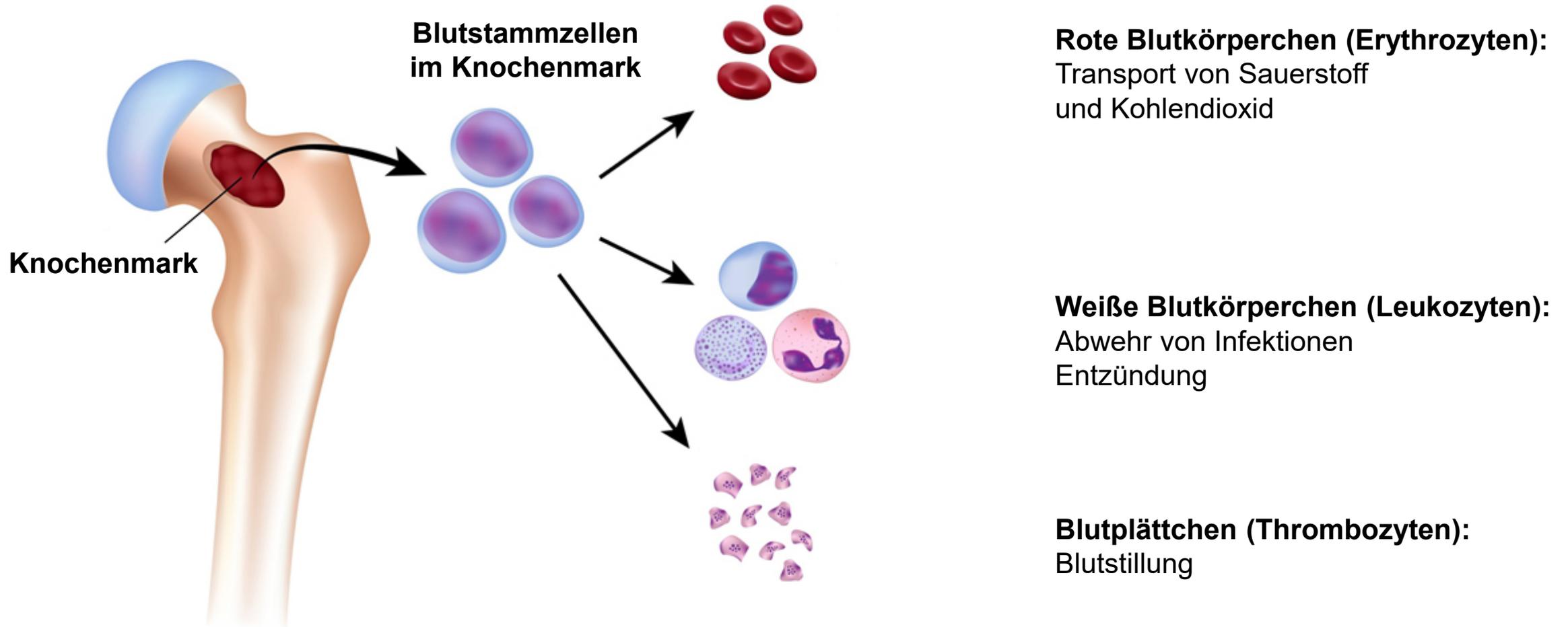
Myeloproliferative Neoplasien Erkrankungen im Fokus

**Myelofibrose, Polycythaemia Vera,
chronische myeloische Leukämie**

Überblick & Einführung

Konstanze Döhner, Klinik für Innere Medizin III,
Universitätsklinikum Ulm

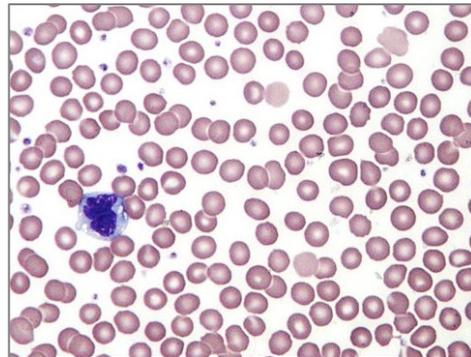
Das gesunde Knochenmark: - Ort der Produktion blutbildender Zellen -



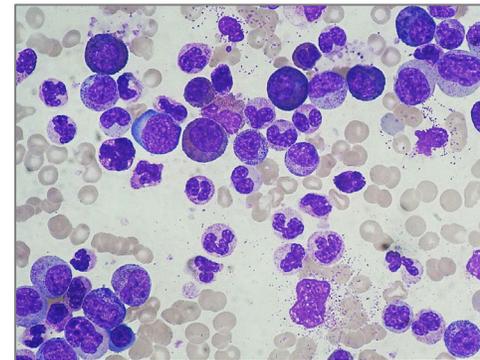
Was bedeutet „Myeloproliferative Neoplasien“ (MPN)?

- **myelos** = Mark, Knochenmark (griechisch)
 - **proliferativ** = verstärkt wachsend, wuchernd (lateinisch)
 - **Neoplasie** = Neubildung von Körpergewebe oder Zellen (lateinisch)
-
- MPN sind eine Gruppe seltener Erkrankungen der Blutstammzellen, bei denen übermäßig viele Blutzellen gebildet werden
 - Hierbei können alle 3 Zellreihen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) betroffen sein

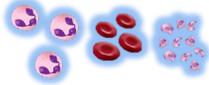
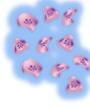
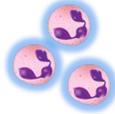
Normales
Blutbild



MPN



„Hauptvertreter“ der Myeloproliferativen Neoplasien

	<i>BCR/ABL1</i> negativ			<i>BCR/ABL1</i> positiv
	Myelofibrose	Polycythaemia vera	Essentielle Thrombozythämie	Chronische myeloische Leukämie
Abkürzung	MF	PV	ET	CML
Vermehrte Blutzellen	 Alle	 Rote	 Plättchen	 Weiße
Betroffene*	ca. 1.200	ca. 2.000	ca. 2.000	Neu ca. 1.700 jährlich

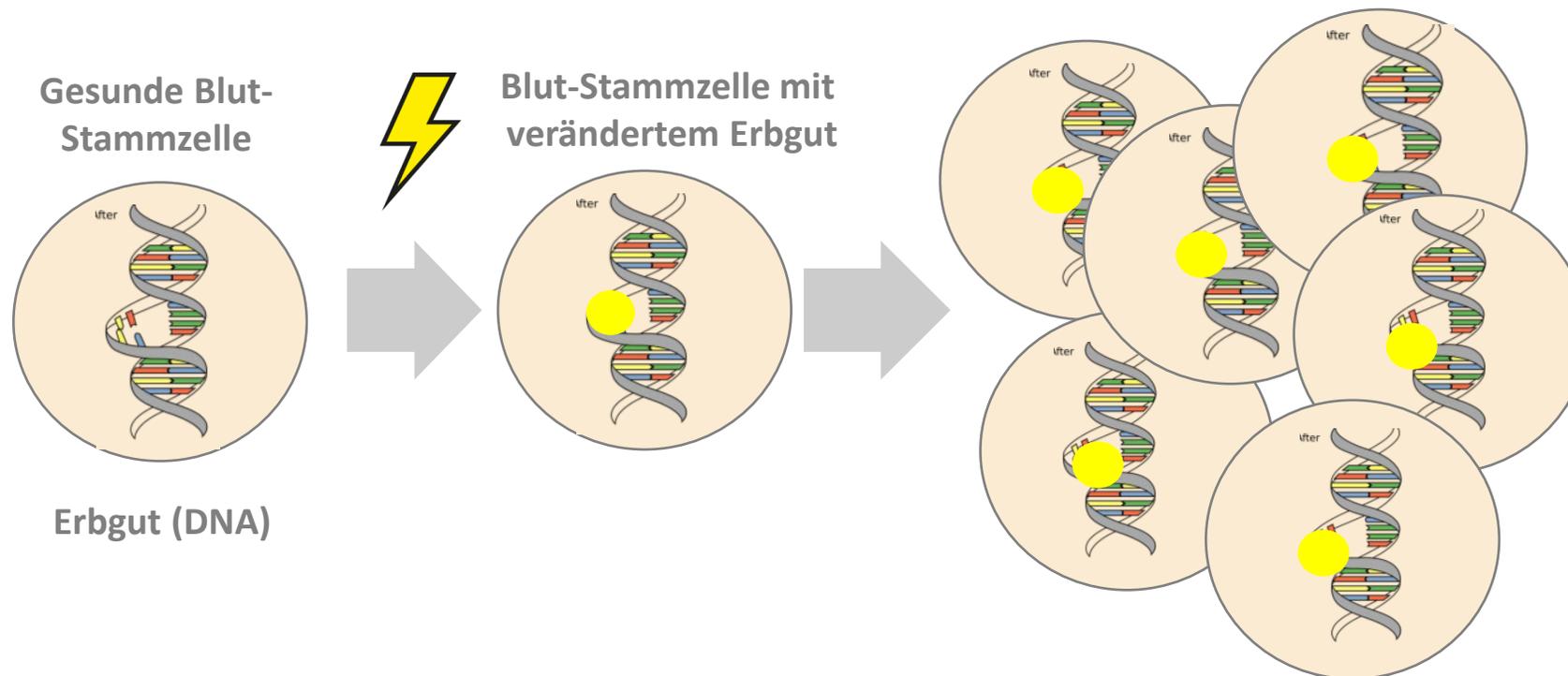
*in Deutschland; zum Vergleich: 71.000 Frauen erkranken **jährlich** neu an Brustkrebs, 54.000 Menschen an Lungenkrebs

Die Rolle genetischer Veränderungen bei Myeloproliferativen Neoplasien

- **Genetischen Veränderung spielen ein bedeutende Rolle in der Krankheitsentstehung und im Krankheitsverlauf**
- **Bei myeloproliferativen Neoplasien finden sich in > 85% der Patienten genetische Veränderungen in den betroffenen Blutzellen**
- **Bei diesen genetischen Veränderung handelt es sich im wesentlichen um Mutationen und/oder chromosomale Veränderungen**

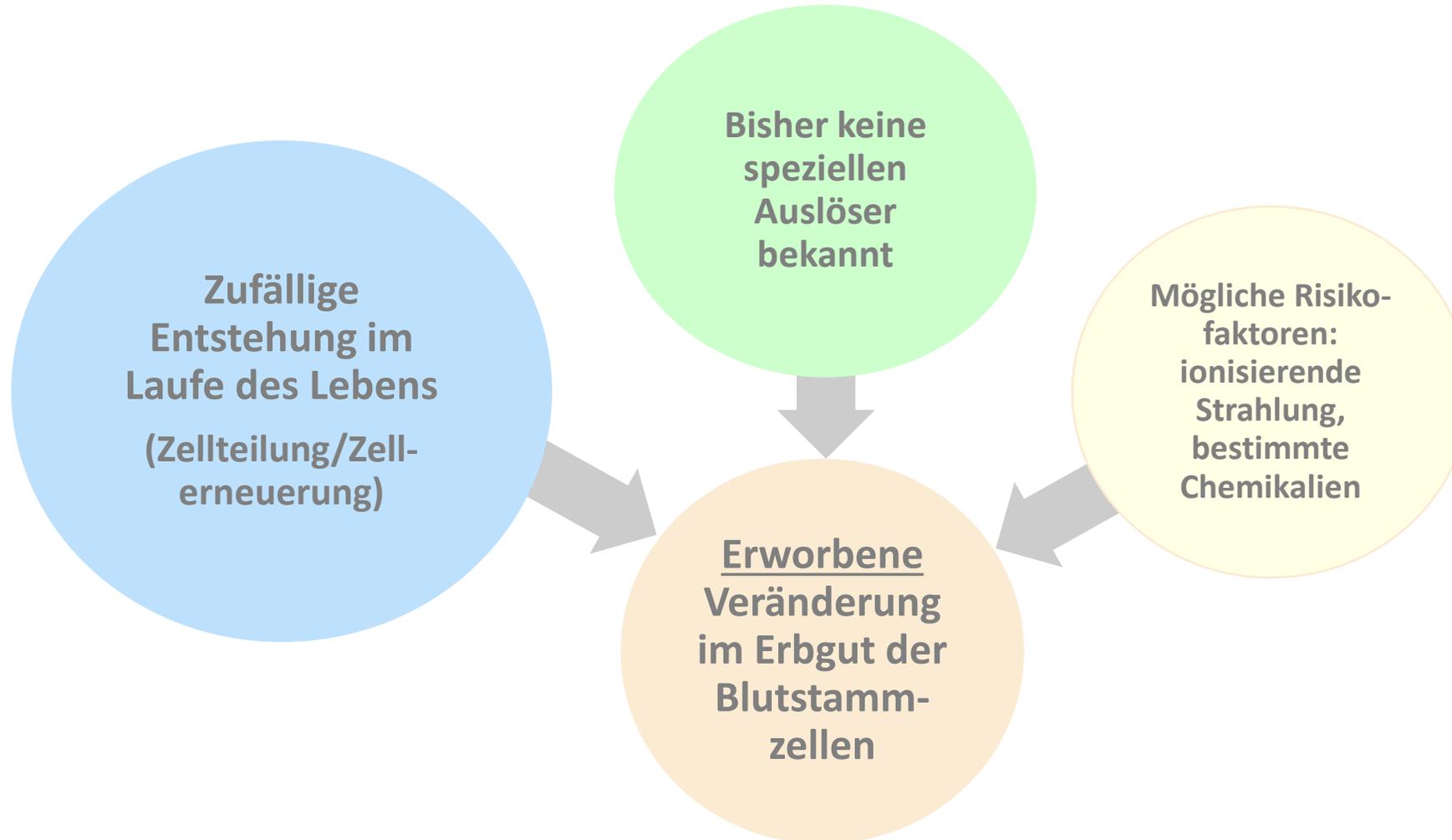
Was ist eine Mutation?

- eine Veränderung im Erbgut (DNA) einer Zelle
- Mutationen in der Blutstammzelle im Knochenmark spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung und dem Krankheitsverlauf der MPN



- Die mutierte Blutstammzelle hat einen Wachstumsvorteil gegenüber gesunden Blutstammzellen
>> dies führt zu einer übermäßigen Vermehrung der betroffenen Blutzellen

Warum und wie entstehen Mutationen bei MPN?



Können myeloproliferative Neoplasien vererbt werden?

Myeloproliferative
Neoplasien
sind nach dem
derzeitigen Stand
der Wissenschaft

- **NICHT erblich**,
sondern werden erst
im Lauf des Lebens
erworben

Klassische genetische Veränderungen bei Myeloproliferativen Neoplasien

Klassische „Treibermutationen“ bei MF, PV und ET:

JAK2V617F

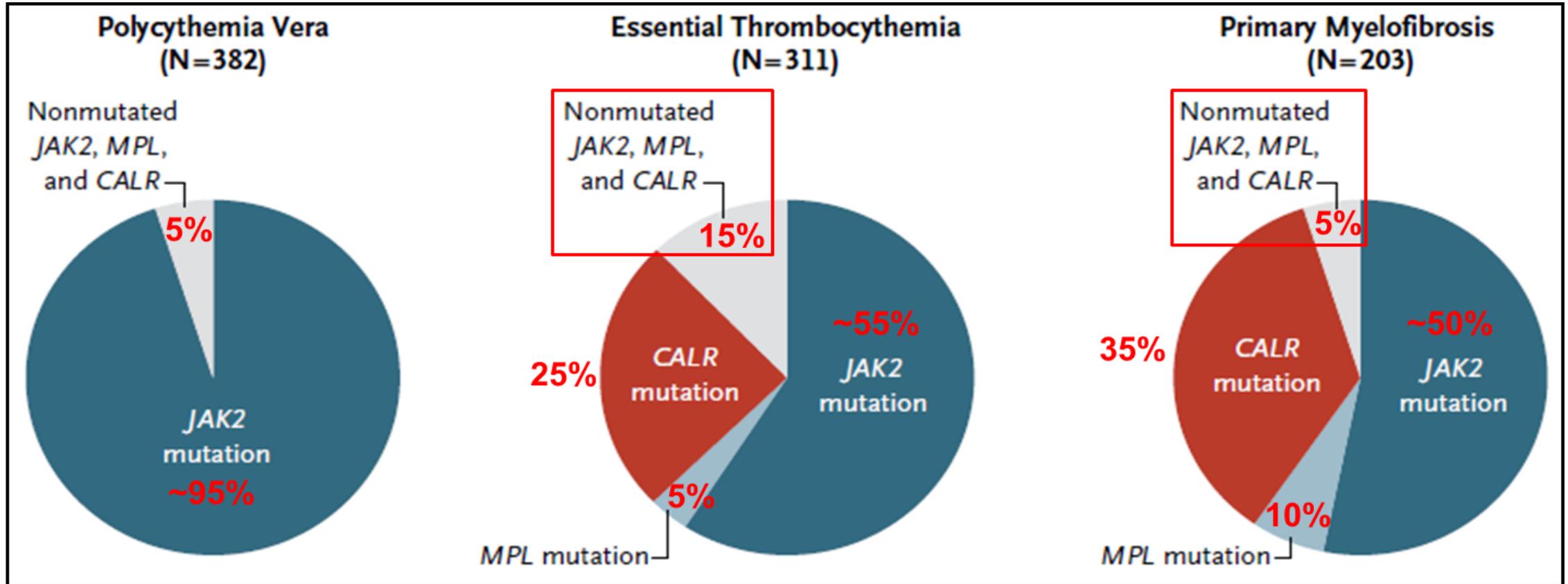
MPL

CALR

Genetisches Kennzeichen der CML: „**Philadelphia Chromosom**“

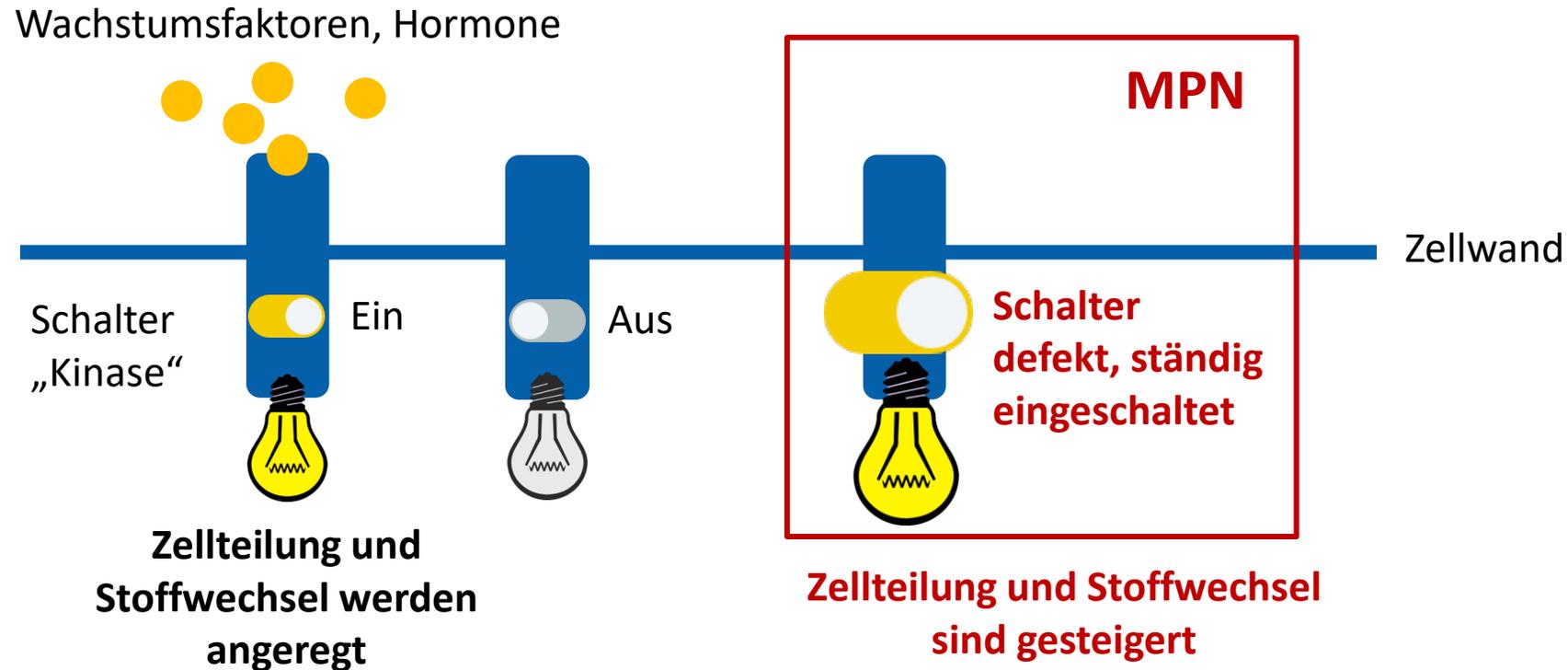
- Chromosomaler Austausch zwischen den beiden Chromosomen 9 und 22, Translokation **t(9;22)(q34;q11)**
- Auf molekularer Ebene entsteht die **BCR/ABL1** Genfusion

JAK2, CALR und MPL Treiber-Mutationen bei PV, ET und MF



JAK2, CALR und MPL Mutationen → in 85-90% der PV, ET und MF Patienten

MPN: „Kinasen“ spielen als Zellschalter eine wichtige Rolle



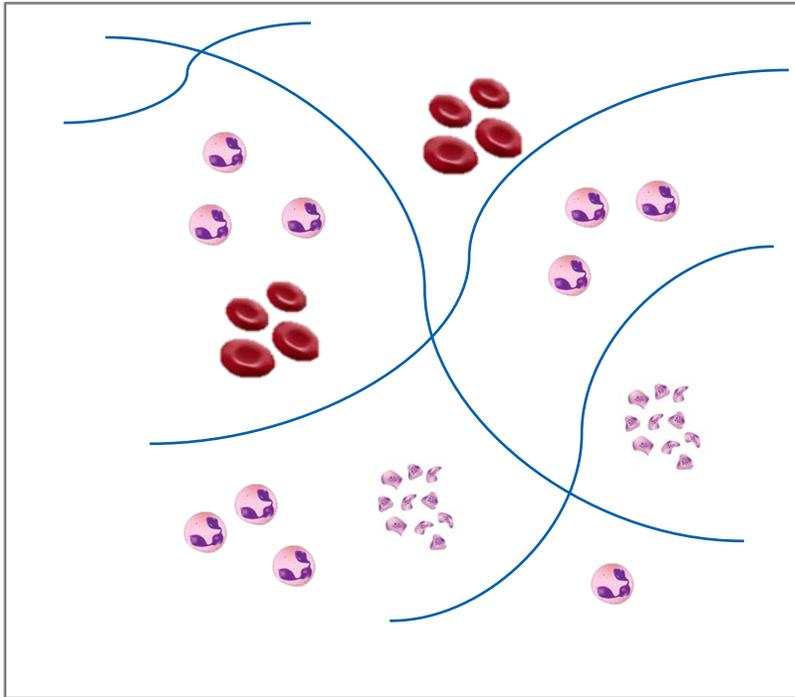
- Häufige Ursache von Veränderungen an den „Zellschaltern“ sind genetische Veränderungen, insbesondere Mutationen



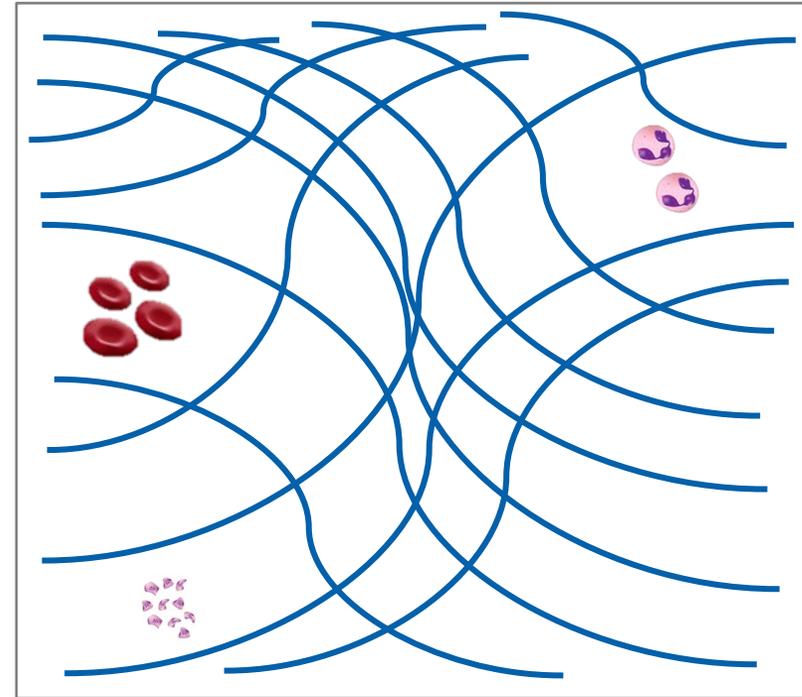
Myelofibrose (MF)

Myelofibrose: Bindegewebsfasern verdrängen die normale Blutbildung im Knochenmark

Gesundes Knochenmark

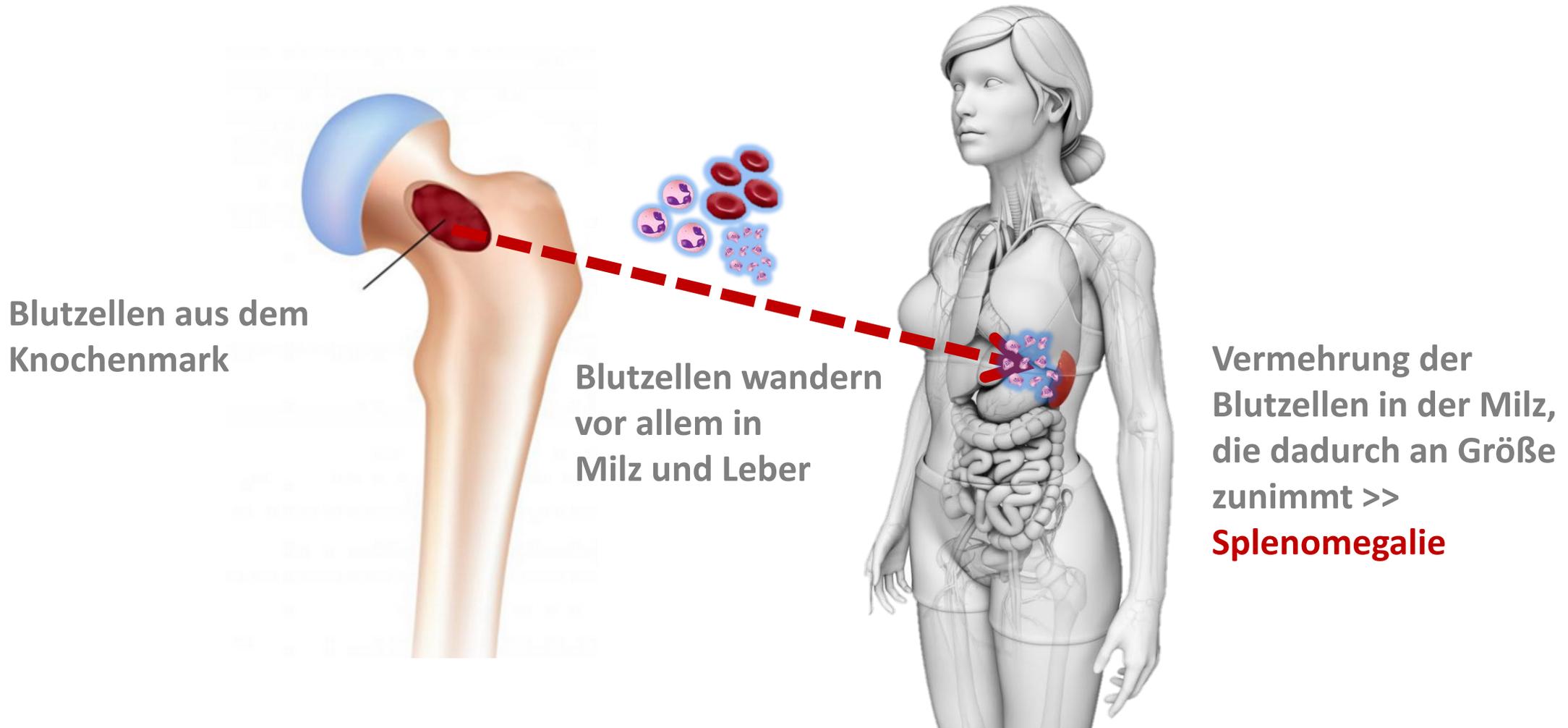


Knochenmark bei Myelofibrose



- Entzündungs-Botenstoffe, die von Knochenmarkszellen produziert werden regen die Vermehrung von Bindegewebsfasern an >> anhaltende Entzündungsreaktion im Knochenmark >> Vernarbung des Knochenmarks >> Bildung gesunder Blutzellen nicht mehr möglich

Myelofibrose: Blutbildende Zellen wandern aus dem Knochenmark in die Milz



Die Myelofibrose geht mit einer hohen Symptomlast einher

Bleierne Müdigkeit, Fatigue

- Ständige Abgeschlagenheit
- Konzentrationsschwäche
- Antriebsarmut



Vergrößerung der Milz („Riesenmilz“)

- Oberbauchbeschwerden, Verdauungsprobleme
- Bauchschmerzen durch den Druck des vergrößerten Organs
- Appetitlosigkeit



Juckreiz



Fieber



Unerwünschte Gewichtsabnahme

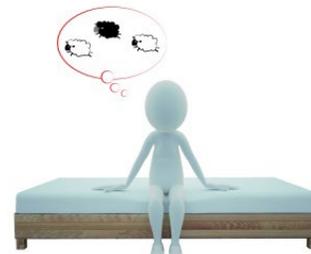


Nächtliches starkes Schwitzen



Schlafprobleme

- Gestörte Schlafstruktur
- Häufiges Erwachen



Myelofibrose: Die Therapie hängt vom Stadium / Risikoprofil der Erkrankung ab



Zu Beginn: häufig keine Beschwerden

In der Regel noch keine Behandlung erforderlich



Im Verlauf: Symptom-Zunahme

Regelmäßige Arztbesuche und Therapie

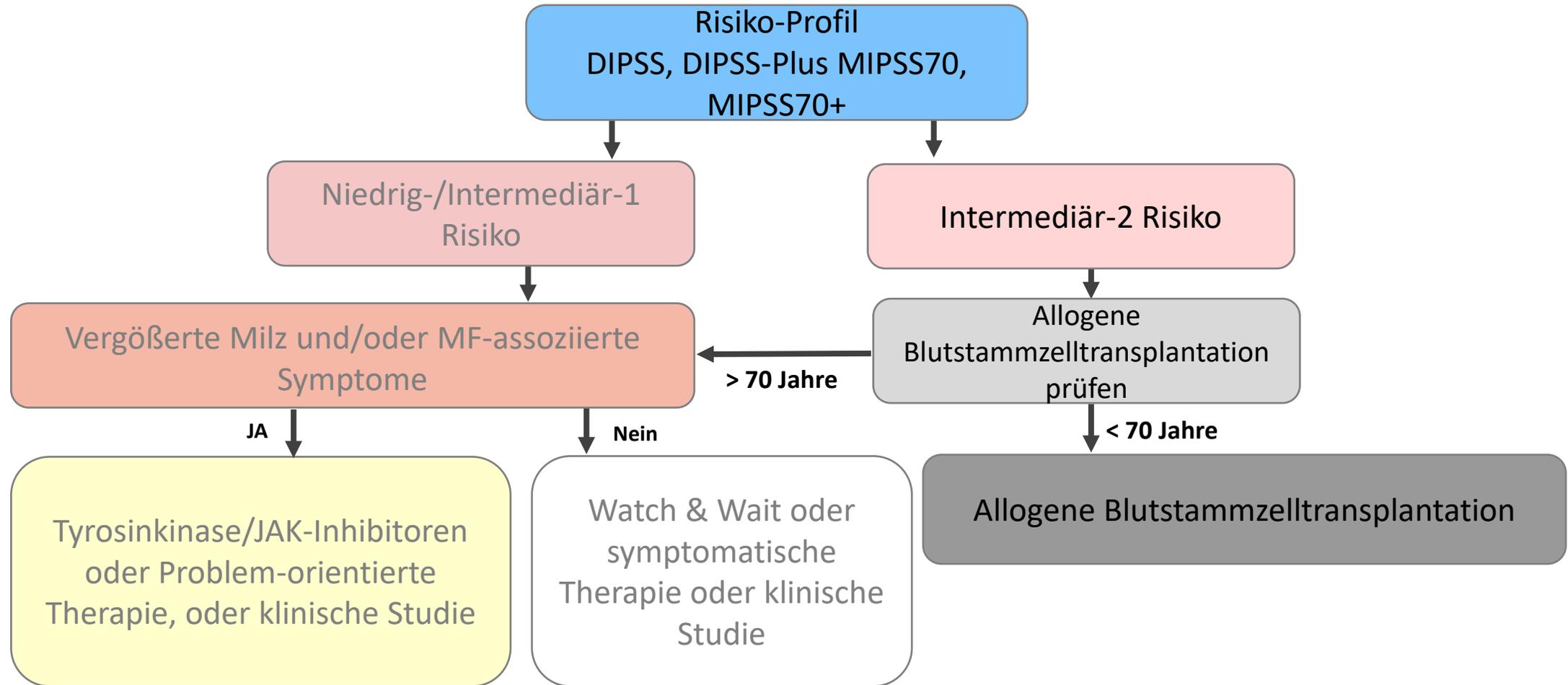
Wichtig ist die FRÜHZEITIGE Erkennung wann eine Therapie begonnen werden muss

Myelofibrose: Merkmale zur Bestimmung des Risikoprofils / Prognose

	DIPSS	DIPSS+		MIPSS-70	MIPSS-70+
Alter >65 Jahre	+	+	Hämoglobin <10 g/dl	+	+
Hämoglobin <10 g/dl	+	+	Leukozyten ≥25 G/l	+	
Leukozyten ≥25 G/l	+	+	Blasten ≥2% (PB)	+	+
Blasten ≥1%	+	+	Konstitutionelle Symptome	+	+
Konstitutionelle Symptome	+	+	Thrombozyten <100 G/l	+	
Thrombozyten <100 G/l		+	Fibrose ≥°2	+	
Chromosmenveränderungen		+	Chromosmenveränderungen		+
Transfusionsabhängigkeit		+	Hoch-Risiko Genmutationen	++	++
			<i>CALR</i> non-type-1	+	+

Therapie der Myelofibrose

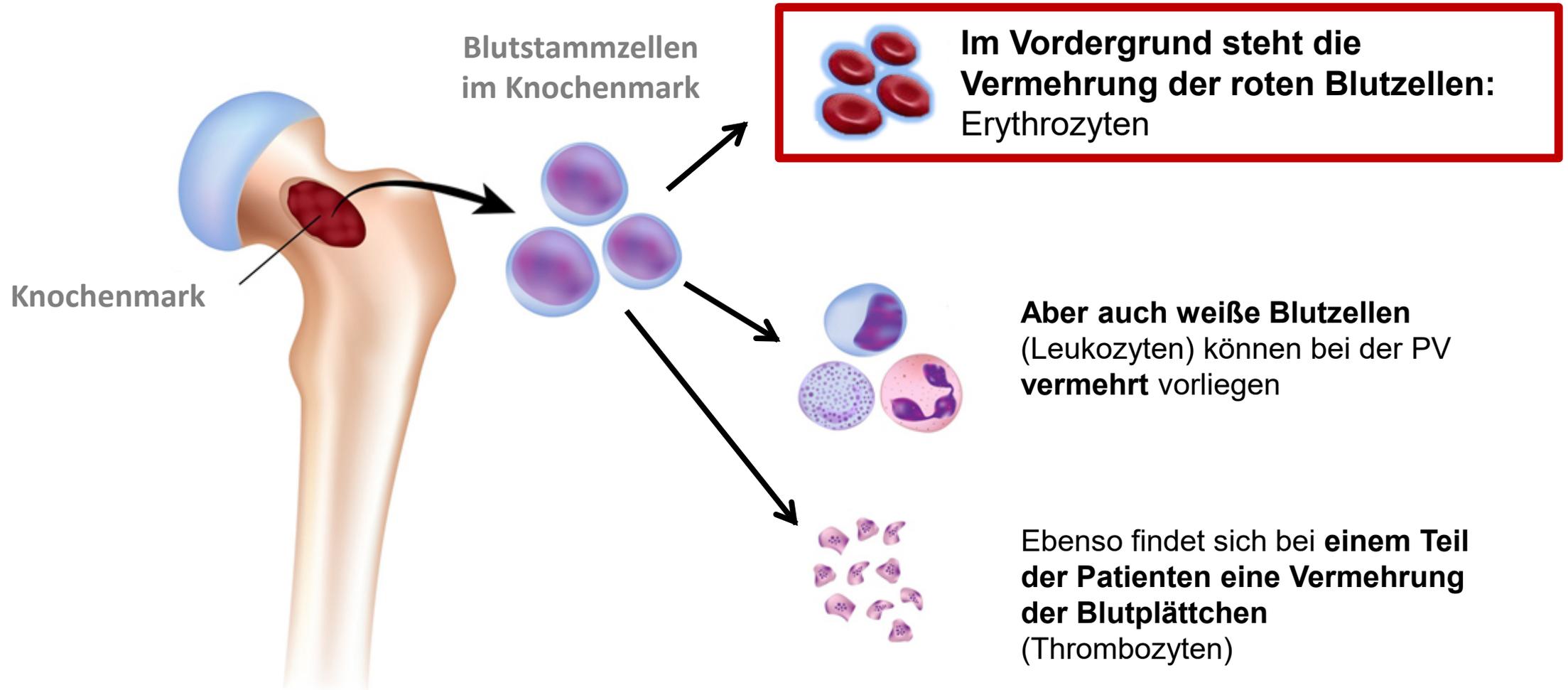
in Anlehnung an die DGHO und European LeukemiaNet (ELN) Empfehlungen



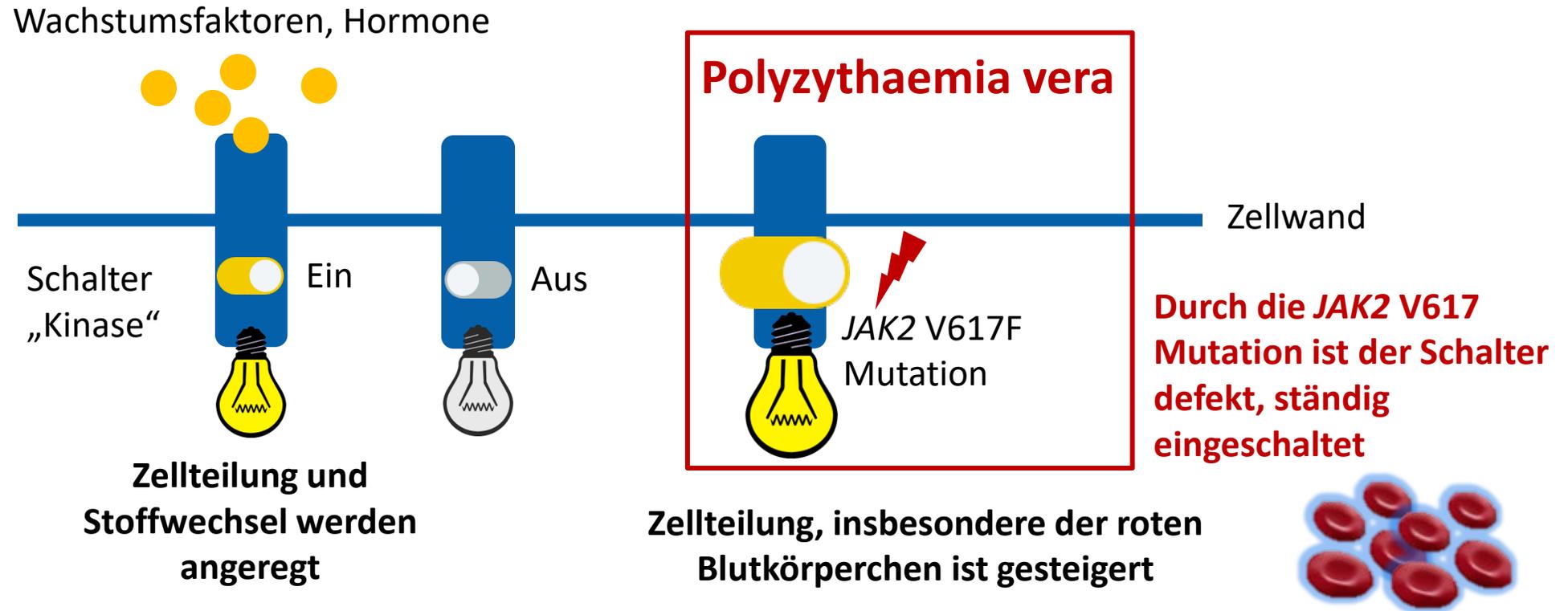


Polycythaemia vera (PV)

Polycythaemia vera: Unkontrollierte Vermehrung der roten Blutzellen

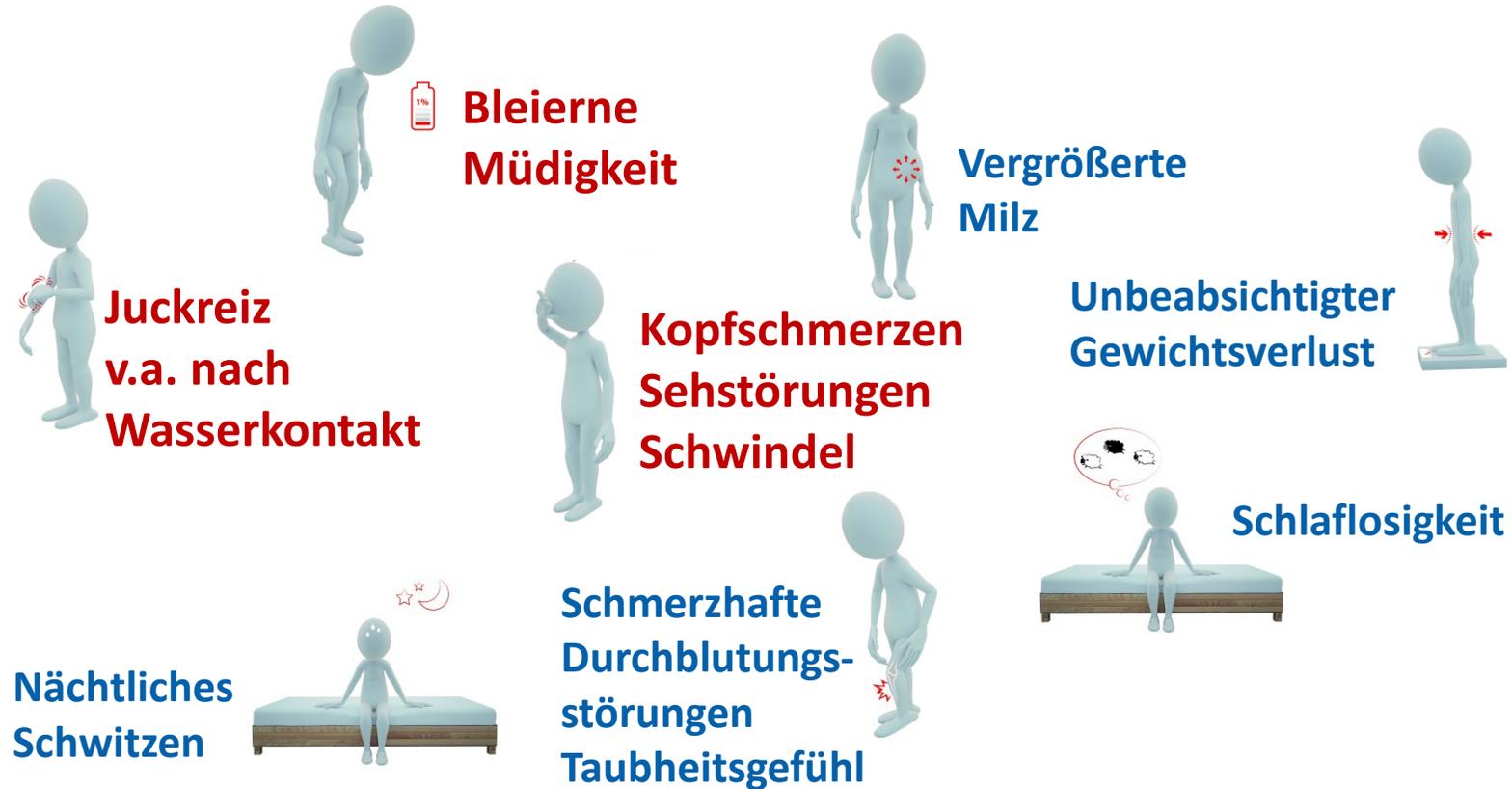


Bei der PV spielt die Janus Kinase 2 (JAK2) als Zellschalter eine entscheidende Rolle



**In > 95% der PV Patienten liegt eine *JAK2 V617F* Mutation vor!
Genetisches Kennzeichen der PV!**

Polycythaemia vera: Symptome



Die Symptome sind oft komplex und von Patient zu Patient unterschiedlich

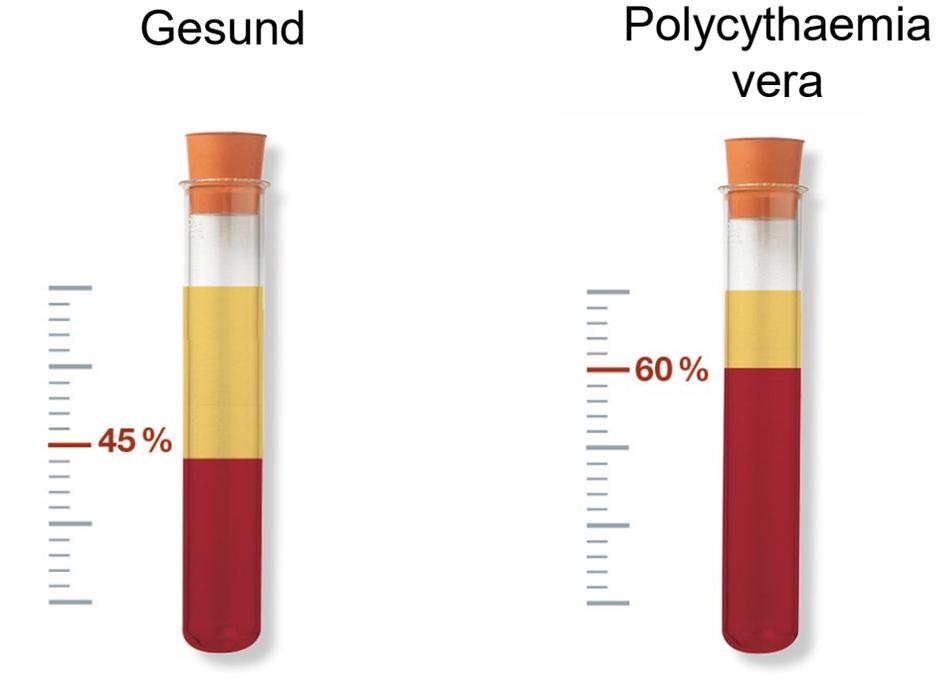
Der Hämatokrit-Wert ist ein wichtiges Maß für die Dickflüssigkeit des Blutes und somit ein wichtiges Therapieziel

Bei gesunden Menschen:

- Hämatokrit-Wert im Normbereich
- Gute Fließeigenschaft des Blutes

Patienten mit Polycythaemia vera

- Hämatokrit-Wert erhöht
- Dickes, zähflüssiges Blut
- Gefahr von Thrombosen
- Ursache vieler Symptome, v.a. Durchblutungsstörungen



Ein Hämatokrit-Wert <45 % ist entscheidend, um Komplikationen, insbesondere Thrombosen zu vermeiden und Symptome zu reduzieren!

PV: Risiko-Einteilung und Therapie

Niedrig-Risiko

- Thrombozyten $\leq 1,500 \times 10^9/L$ *und*
- keine Thrombose in der Vorgeschichte *und*
- Alter ≤ 60 Jahre

Hoch-Risiko

- Thrombozyten $> 1,500 \times 10^9/L$ *oder*
- stattgehabte Thrombose *oder*
- Alter > 60 Jahre

ALLE Patienten: ASS 100 mg tgl. + Aderlass (**Ziel-Hämatokrit $<45\%$**)

Therapie mit
zytoreduktiven Substanzen
Bei Versagen / Unverträglichkeit:
Tyrosinkinase/JAK-Inhibitoren

Was sind die wichtigsten Therapieziele bei Polycythaemia vera?

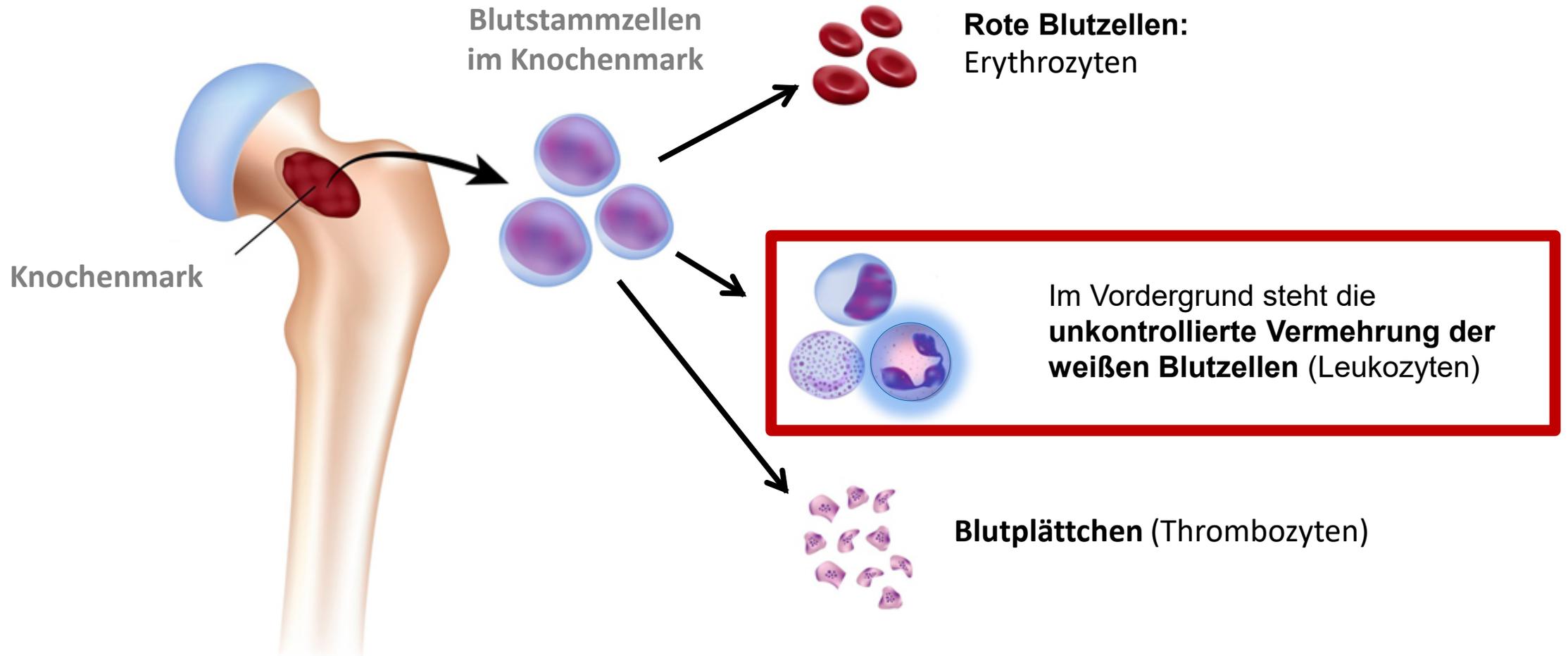
- **Vermeidung von Komplikationen, insbesondere Thrombosen;** schwere thromboembolische Ereignisse sind in bis zu 45% der Patienten Todesursache
- **Verbesserung der Symptome** und damit **Verbesserung der Lebensqualität**
- **Verlängerung der Lebenserwartung** durch Verhinderung des Übergang in eine Myelofibrose oder akute Leukämie

Die Polycythaemia vera geht bei guter Hämatokritkontrolle (< 45%) mit einer guten Prognose einher. Das Erreichen einer dauerhaft hohen Lebensqualität ist deshalb besonders wichtig!

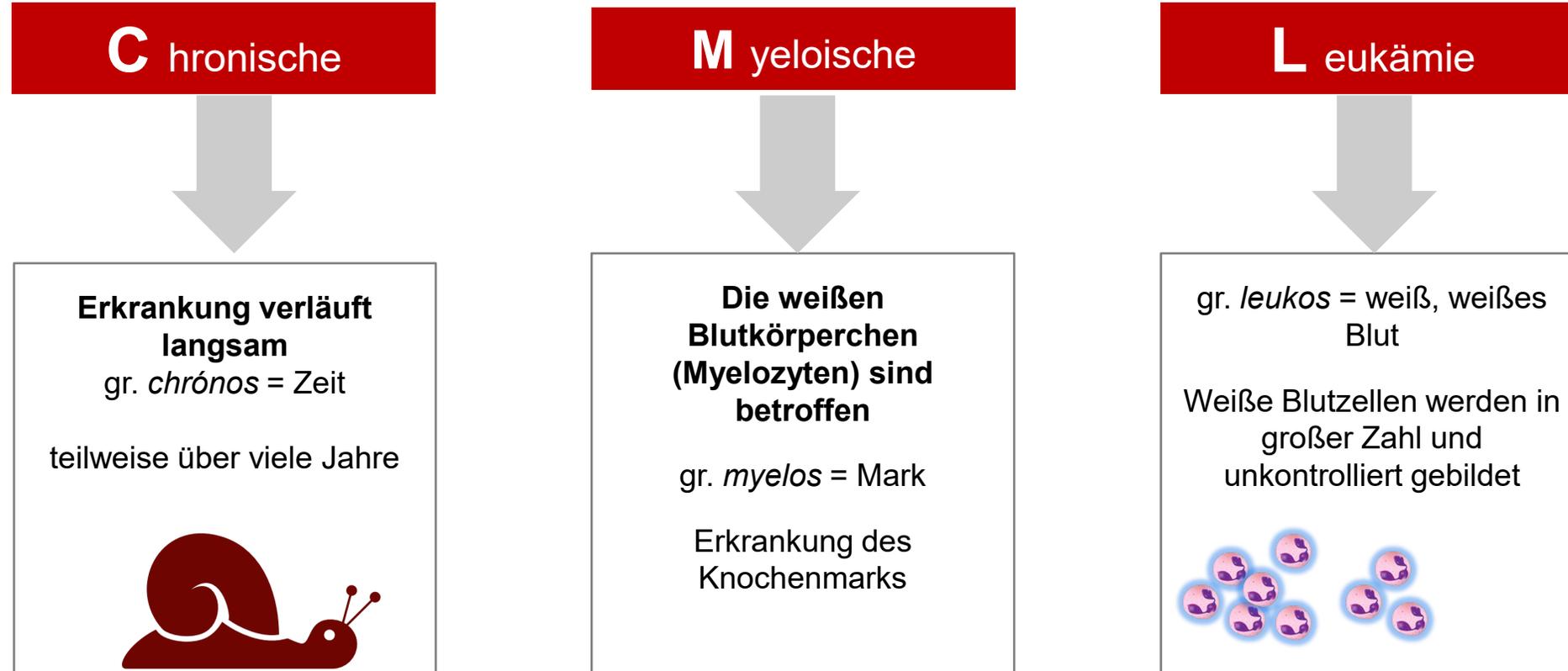


Chronische myeloische Leukämie (CML)

Chronische myeloische Leukämie: Unkontrollierte Vermehrung der weißen Blutzellen



Was bedeutet „CML“?



- Die CML ist seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren in den meisten Fällen gut zu behandeln
- Viele Patienten können lange und mit hoher Lebensqualität leben.

CML: Symptome



Gestörte Blutbildung

- Blutarmut (Anämie)
- Gestörte Infektabwehr
- Blutungsneigung
- Gerinnungsstörungen



Sonstiges

- Bleierne Müdigkeit
- Abgeschlagenheit
- Konzentrationsschwäche
- Antriebsarmut
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Nachtschweiß



Vergrößerte Milz

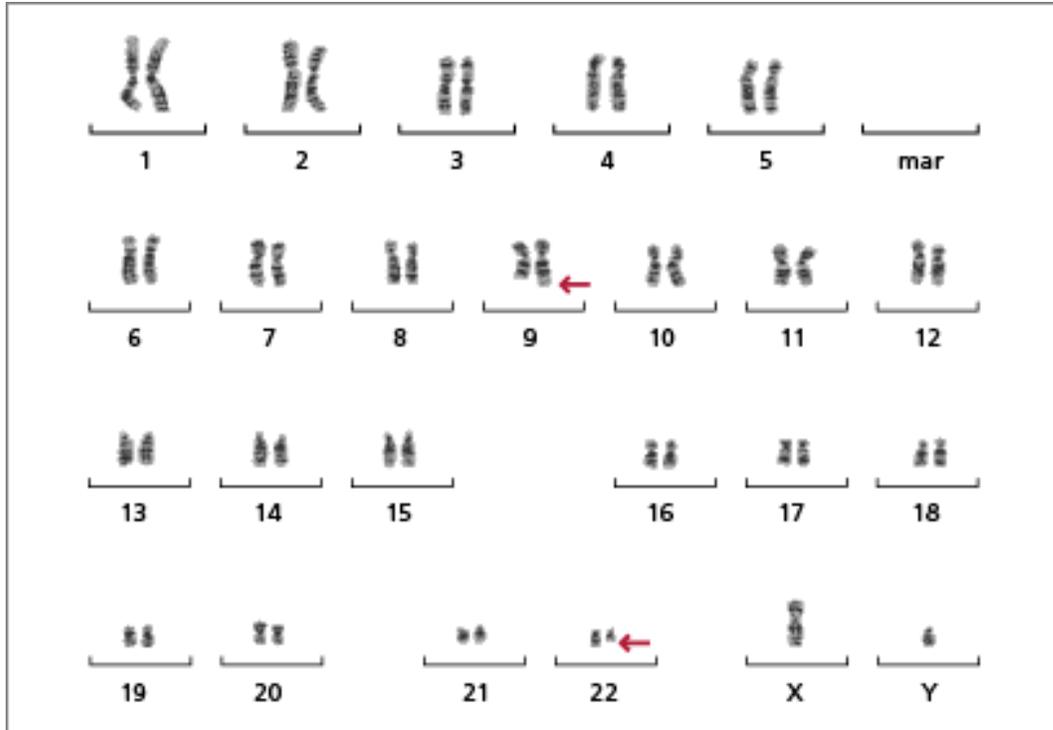
- Völlegefühl und Übelkeit
- Verdauungsprobleme
- Bauchschmerzen

Die CML kann in 3 Krankheitsphasen verlaufen

Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenkrise
Anzahl weißer Blutzellen erhöht	Anzahl weißer Blutzellen steigt weiter an	Unreife weiße Blutzellen (Blasten) überschwemmen das Blut
Normaler Reifungsgrad der weißen Blutzellen	Vermehrt unreife Zellen	Gesunde Blutzellen werden verdrängt
Dauert unbehandelt Jahre	Dauert unbehandelt Monate	Rascher tödlicher Verlauf

Die CML kann in 3 Krankheitsphasen verlaufen, wobei diese ineinander übergehen. Bei den meisten Patienten wird die Diagnose während der chronischen Phase gestellt

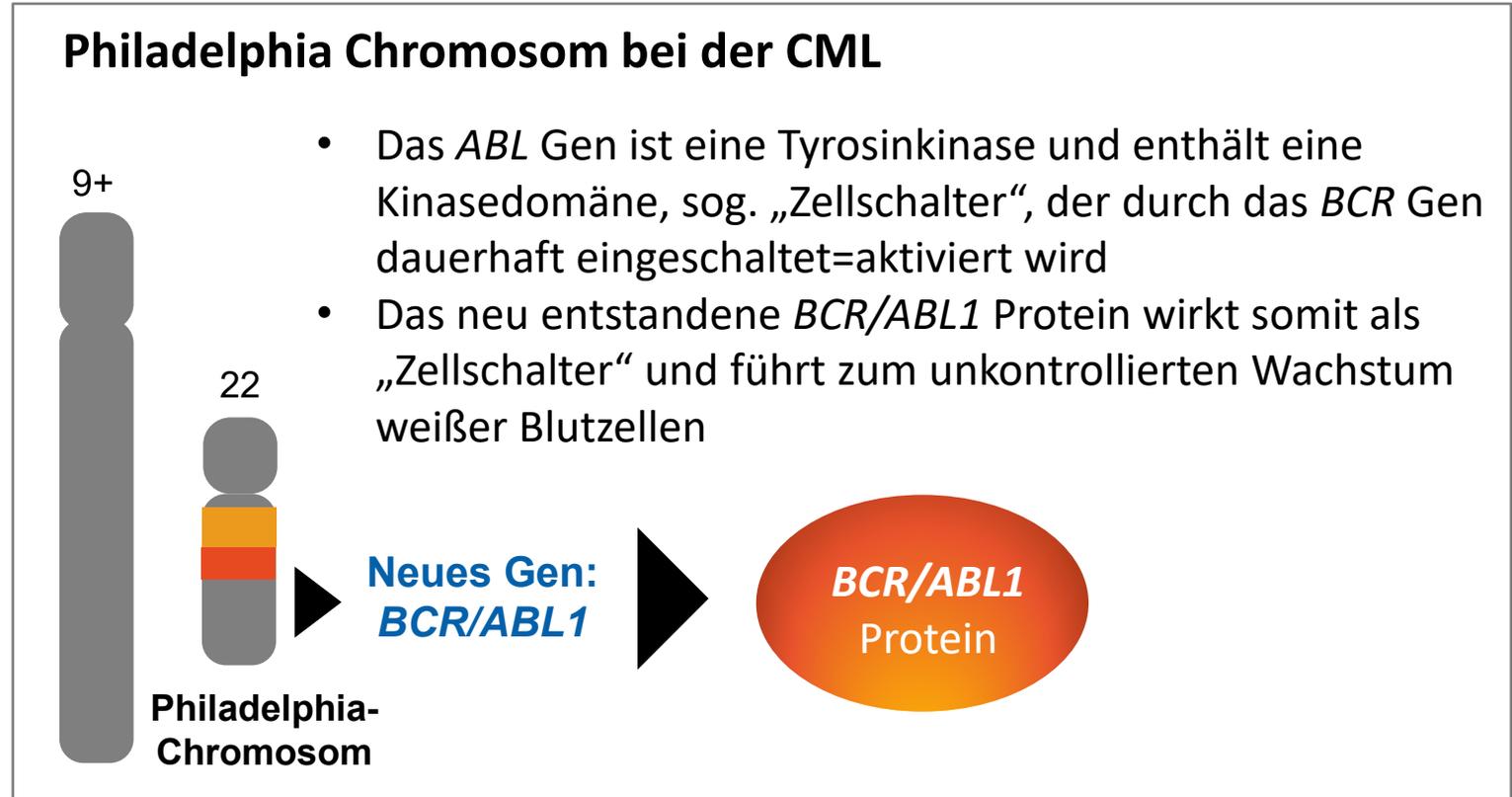
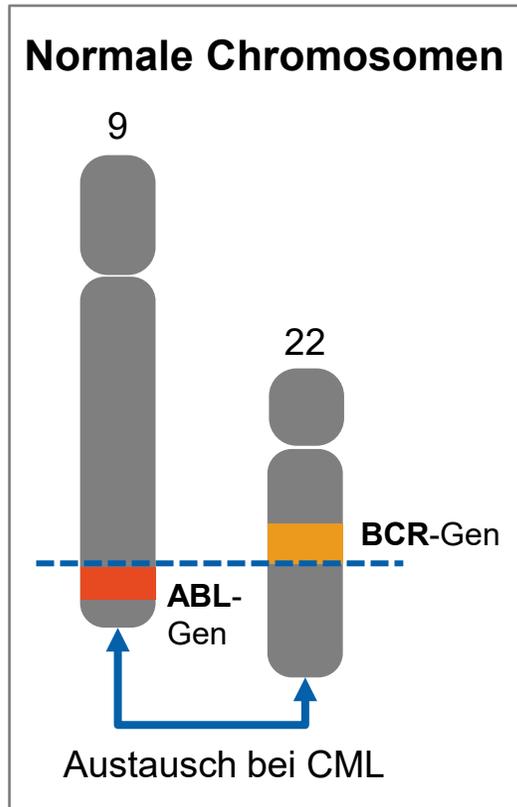
CML: Das genetische Kennzeichen ist das sog. „Philadelphia Chromosom“ das durch die Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ entsteht



Chromosomen: Träger der Erbinformation

- Bei der CML tauschen die **Chromosomen 9 und 22** während der Zellteilung Abschnitte aus >> diesen chromosomalen Austausch nennt man Translokation
- Dadurch entsteht ein verkürztes Chromosom 22, das als **Philadelphia-Chromosom (Ph)** bezeichnet wird
- Bei der Translokation wird ein Teil des *BCR*-Gens auf Chromosom 22 mit einem Teil des *ABL*-Gens von Chromosom 9 verknüpft; auf diese Weise kommt es zur Bildung eines neuen Fusionsgens: *BCR/ABL1*
- Die Ursache dieser Translokation ist ungeklärt, sie ist nicht erblich

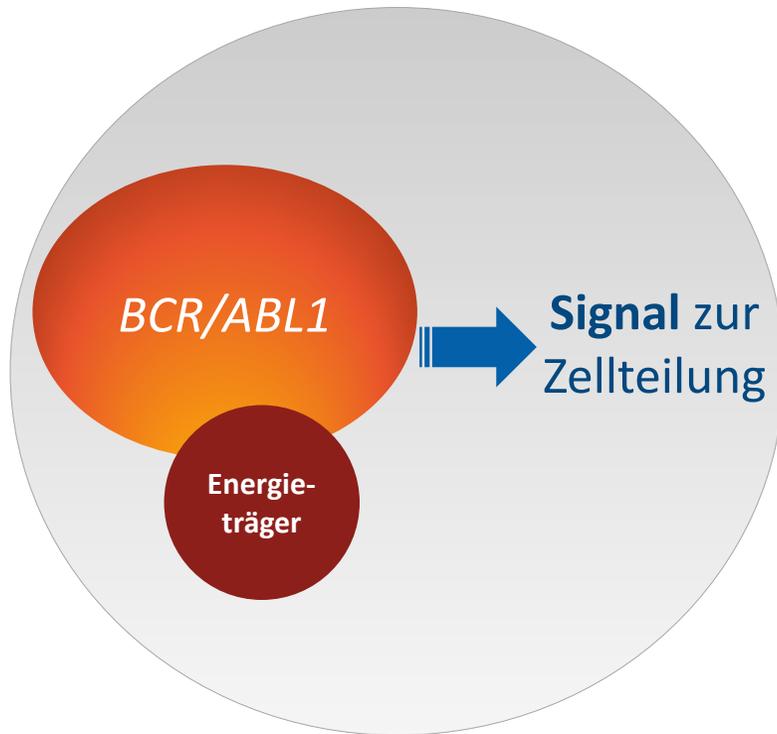
CML: Bildung eines neuen „Zellschalters“ *BCR/ABL1*



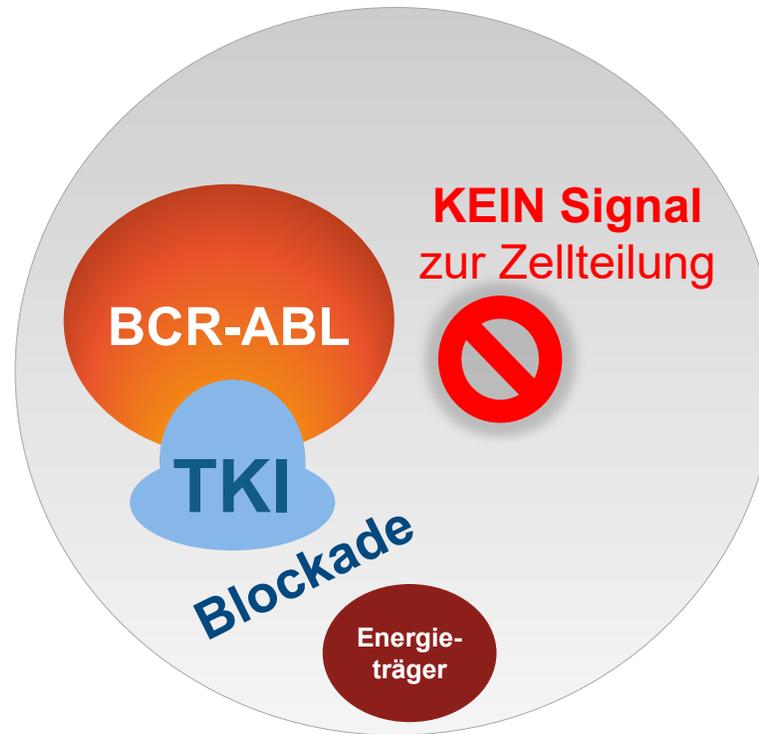
- Sowohl das *BCR/ABL1* Gen als auch das *BCR/ABL1* Protein kommen bei Gesunden **nicht** vor

Wie wirken Tyrosinkinasehemmer (TKI) bei der CML?

Weiße Blutzelle



Weiße Blutzelle



- Tyrosinkinasehemmer (TKI) verhindern, dass der Energieträger an die Tyrosinkinase *BCR/ABL1* andocken kann >> kein Signal zur Zellteilung
- TKI verhindern dadurch die übermäßige Teilung weißer Blutzellen

Leben mit einer MPN Erkrankung - Ansprechpartner Selbsthilfegruppen -

mpn-netzwerk e.V.

Selbsthilfeinitiative für Menschen mit
Myeloproliferativen Neoplasien und Ihre
Angehörigen

Herr Karlheinz Zanthoff
Herr Werner Zinkand

www.mpn-netzwerk.de

Leukämie-Online e.V. / LeukaNET e.V.

Dr. Cornelia Borowczak

www.leukämie-online.de

Jetzt auf dem Wissensmarkt!