

DGHO-Jahrestagung, Basel, 2024

GERINNUNGSSTÖRUNGEN BEI MYELOPROLIFERATIVEN NEOPLASIEN

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

keine

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

keine

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

keine

5. Honorare

keine

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

keine

7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

8. Immaterielle Interessenkonflikte

keine



MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

...weisen ein erhöhtes Risiko für thrombembolische und hämorrhagische Komplikationen auf

- Einteilung nach ICC, 2022

5. Myeloproliferative Neoplasien

a) Chronische myeloische Leukämie

b) Polycythaemia vera (PV)

c) Essentielle Thrombozythämie (ET)

d) Primäre Myelofibrose (PMF)

i: frühe/präfibrotische PMF

ii: overt PMF

e) MPN, nicht-klassifiziert (MPN-U)

f) Chronische Neutrophilen-Leukämie

g) Chronische Eosinophilen-Leukämie (NOS)

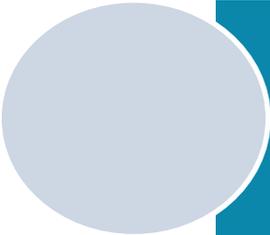
Gemeinsamkeiten des klinischen Verlaufs:

- Übergang in Myelofibrose
- Übergang in akute Leukämie
- **Gerinnungsstörungen:**
Thromboembolien >> Blutungen

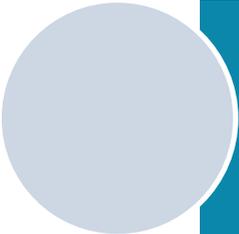
JAK2V617F-Mutation:

- PV: JAK2-V617F (exon 14): 97%
JAK2-V617F (exon 12): 3%
- ET: JAK2-V617F (exon 14): 50-60%
- PMF: JAK2-V617F (exon 14): 60%

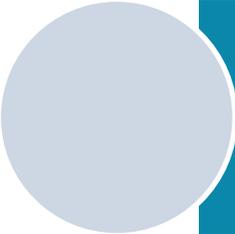
AGENDA: Gerinnungsstörungen bei MPN



THROMBOEMBOLISCHE KOMPLIKATIONEN

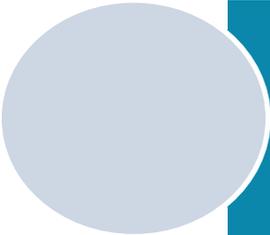


HÄMORRHAGISCHE KOMPLIKATIONEN



ZUSAMMENFASSUNG

AGENDA: Gerinnungsstörungen bei MPN



THROMBEMBOLISCHE KOMPLIKATIONEN

- 
- Welche Venen sind bei MPN v.a. betroffen?
 - Welche Risikofaktoren liegen vor?
 - Wie erfolgt die Therapie?



51-jährige Frau mit akutem Leberversagen

- 12/2011: Lebertransplantation bei **Budd-Chiari-Syndrom**

Blutbild bei Aufnahme: Leuko 12/nl, Hb 15,8 g/dl, HKT 46%, Thrombos 489/nl

Blutbild bei Entlassung: Leuko 10/nl, Hb 13,4 g/dl, HKT 44%, Thrombos 450/nl

- 01/2012: Stationärer Aufenthalt bei V.a. Transplantatabstoßung

Blutbild: Leuko 14/nl, Hb 16,8 g/dl, HKT 47%, Thrombos 611/nl



Hämatologische Mitbeurteilung:

- Erythropoeitin-Spiegel: ↓
- Splenomegalie, Milz 16 x 7 cm
- Nachweis einer JAK2-V617F Mutation
- KMP: Befund vereinbar mit dem Vorliegen einer **Polycythaemia vera**

THROMBOEMBOLIEN

MPN sind assoziiert mit thrombotischen Komplikationen

• Prävalenz / Inzidenz ^{1/2} :	PV	34-38,6% /	5.5 pro 100 Patientenjahre
	ET	9,7-29,4% /	1-3 pro 100 Patientenjahre
	PMF	13% /	2 pro 100 Patientenjahre

- Thromboembolie geht oftmals der Diagnose MPN voraus²
(insbesondere bei der Erstmanifestation einer Splanchnikusvenenthrombose)
- Diagnose **MPN-U** bei Thromboembolie und JAK2-Mutation ohne Erfüllen der Kriterien für das Vorliegen einer MPN³
- Bei PV gehen 45% aller Todesursachen auf kardiovaskuläre Mortalität zurück⁴

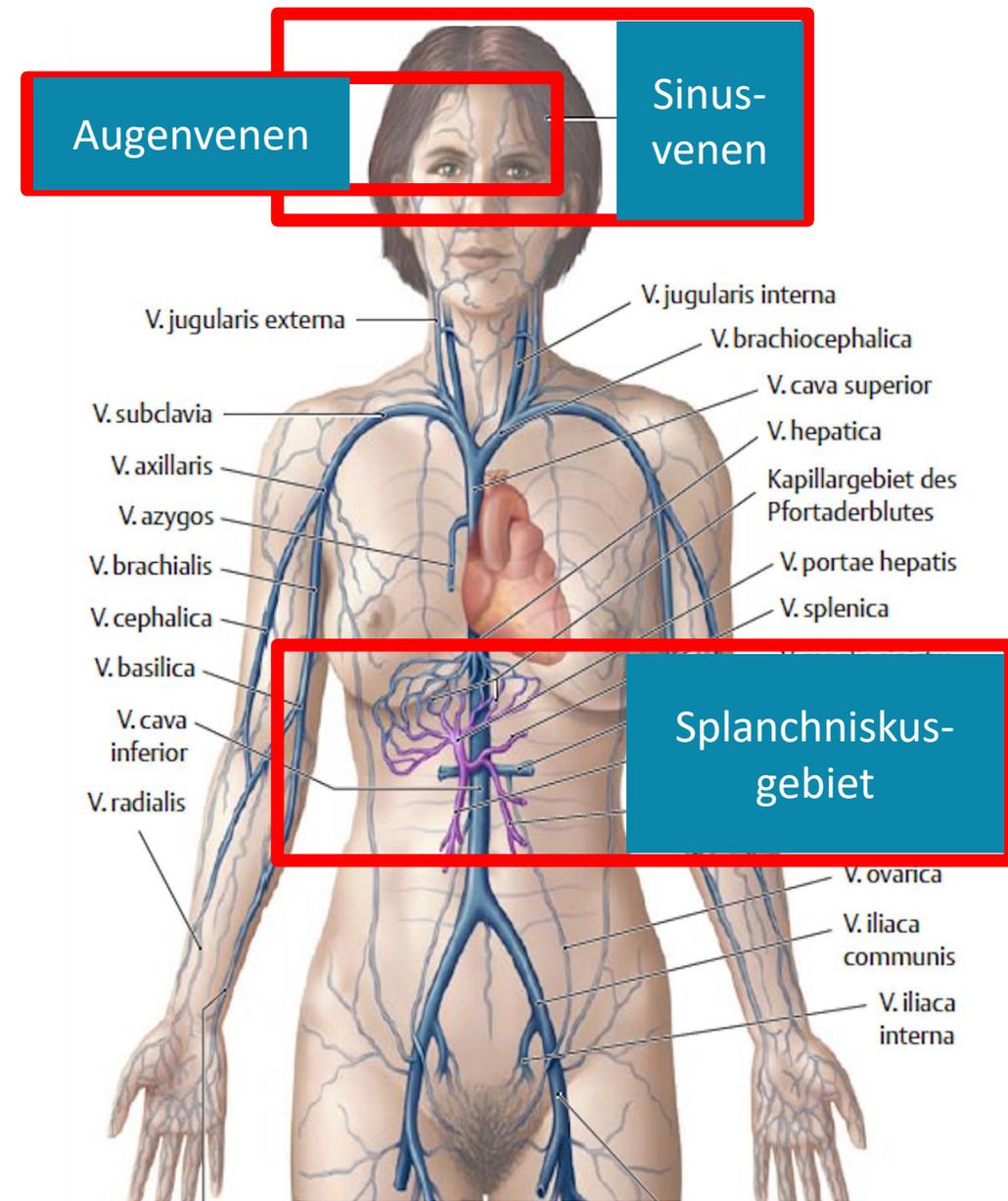


VENÖSE THROMBOEMBOLIEN

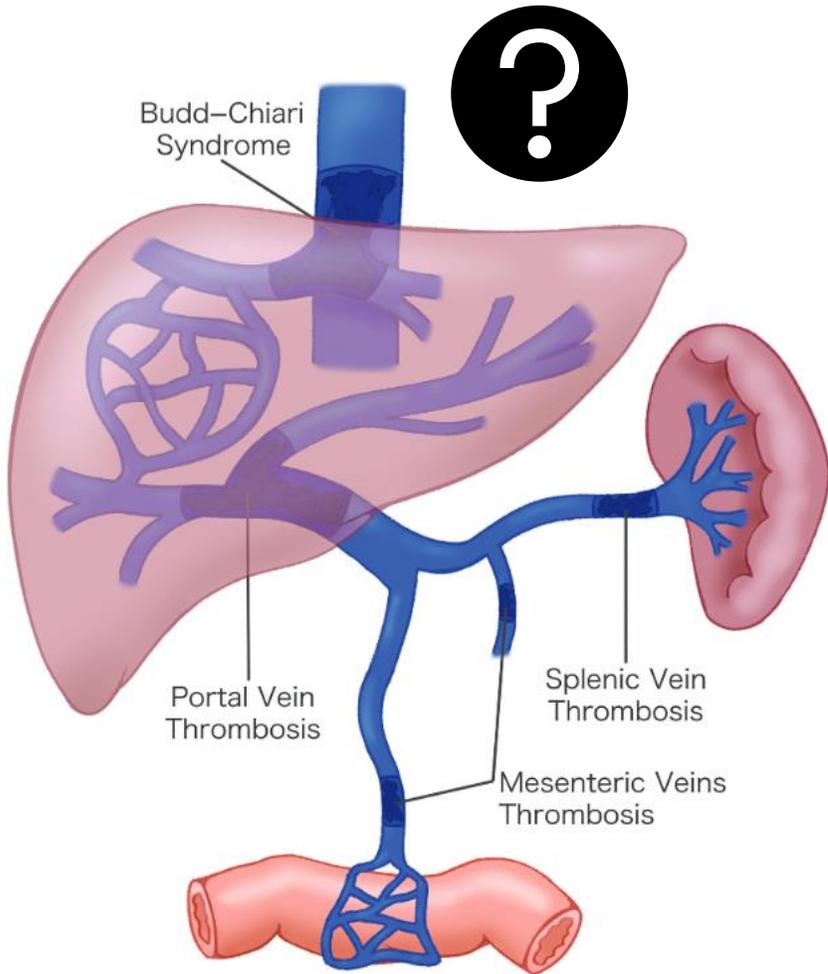
Manifestation oft in atypischer Lokalisation

- MPN sind die häufigste Ursache für Thrombosen der **Pfortader** und der **Lebervenen** (Budd-Chiari)¹
- Splanchnikusvenenthrombosen bei 1-10% aller Pat. mit MPN nachweisbar²
- Prävalenz MPN bei **Sinusvenenthrombosen**: 2-3%³
- Assoziation zu **retinaler** Thrombose⁴

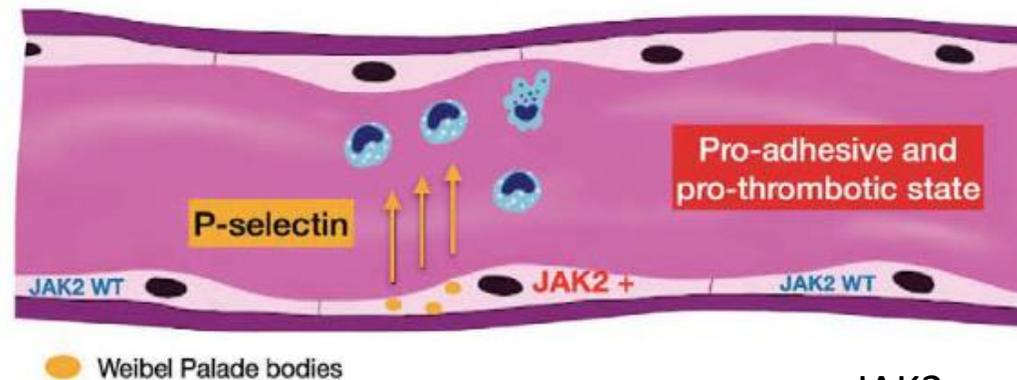
1. Kiladjian J-J et al, AJH, 2023; 2. Barbui T et al, Current Opinion in Hematology, 2017. 3. Saposnik G et al, Stroke, 2024. 4. Britische Arbeitsgruppe (Präsentation bei ELN Frontiers Meeting, 2013)



PATHOGENESE SELTENER THROMBOSEN



- Nachweis der JAK2 V617 Mutation in Endothelzellen der Lebervenen von Patienten mit Budd-Chiari Syndrom¹
- Pro adhäsiver Phänotyp aufgrund P-Selectin Expression²



JAK2 mutierte Endothelzellen

- Als Ursprung der mutierten Endothelzelle wird eine gemeinsame Vorläuferzelle (Hämangioblast) diskutiert²

ARTERIELLE THROMBOEMBOLIEN

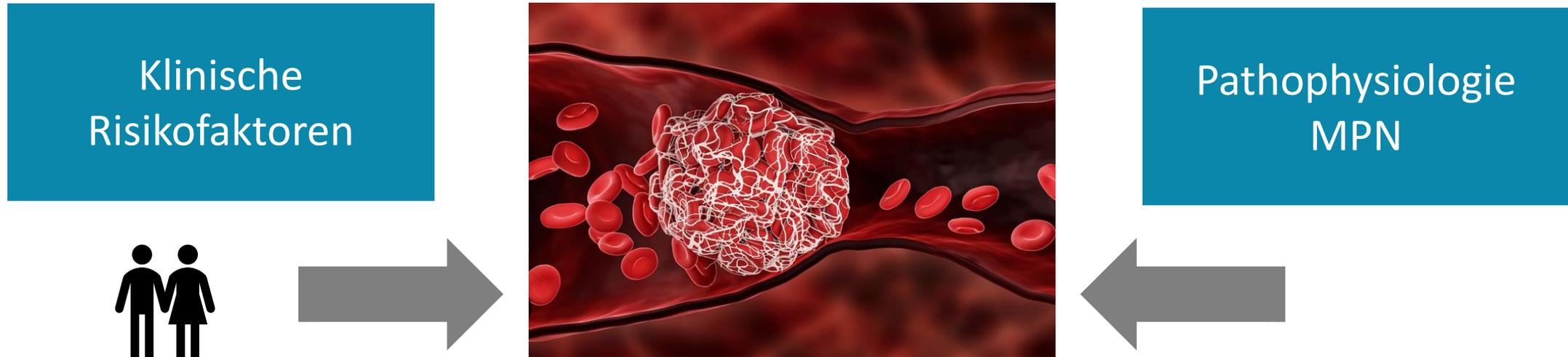
...sind häufiger als venöse Thromboembolien

- ca. 60-70% aller Thromboembolien betreffen das **arterielle** Stromgebiet
- Verschlüsse der **großen** Gefäße:
 - Zerebrale Ischämie
 - Transitorische ischämische Attacke
 - Myokardinfarkt
 - Peripherer arterieller Verschluss, z.B. blue-toe Syndrom ↑
- **Mikrovaskuläre** Komplikationen:
 - Erythromelalgie → 
 - Kopfschmerzen
 - Amaurosis fugax
 - Periphere Parästhesie, ...



THROMBOGENESE

Ein Zusammenspiel aus klinischen Risikofaktoren und spezifischer Pathophysiologie.



KLINISCHE RISIKOFAKTOREN

= Patienten individuelle Risikofaktoren



- Alter \geq 60 Jahre
- Vorausgegangene Thromboembolie

- Adipositas
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Angeborene Thrombophilie
- Einnahme hormoneller Kontrazeptiva
- Vorliegen JAK2-Mutation sowie Allell-Burden
- Höhe der Blutzellen (v.a. Leukozyten, Hämatokrit)

PATHOGENESE

JAK 2 Mutation

Zellaktivierung

Leukozyten

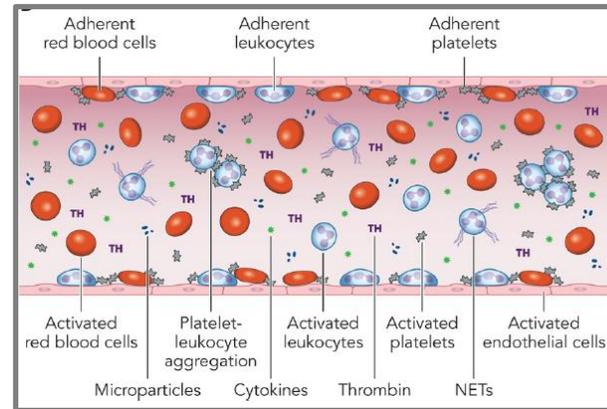
- Zytokine, proinflammatorische Mediatoren
- NETs

Thrombozyten

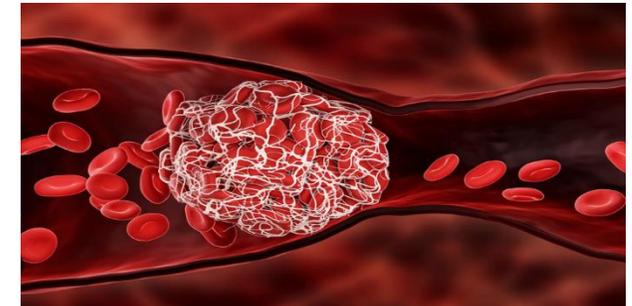
- Hyperaktiver Zustand
- Proinflammatorische Mediatoren

Erythrozyten

- Gesteigerte Adhäsion
- Aggregation



Inflammation



Endotheliale Dysfunktion

DIAGNOSTIK

Eingeschränkte Zuverlässigkeit von Klinik und diagnostischer Marker bei MPN und atypischer Thrombose

- Klinische Zeichen einer MPN können fehlen
- Klinische Zeichen, wie z.B. Splenomegalie, werden als hepatische Genese gewertet
- Diagnostische Marker oft nicht zuverlässig:

Kriterium	Problem
Erhöhte Zellzahlen im peripheren Blut	Nicht immer vorhanden
Panmyelose (Knochenmarkbiopsie)	Divergenzen in Beurteilung möglich
Erniedrigtes EPO im Serum	Kann normal sein
Erhöhte erthryrozytäre Masse	Keine Routinemethode

→ wichtig: Screening auf eine JAK2- oder andere Treibermutation (ggf. NGS)

THERAPIE BEI THROMBOEMBOLIE

= Hochrisiko-Situation → Die Therapie beruht auf drei Säulen:

Kontrolle der Grunderkrankung

- Risikostratifizierung der PV¹:

Hohes Risiko bei:

Thromboembolie ± Alter ≥ 60 J

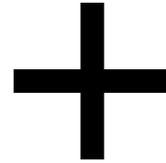
- Risikostratifizierung der ET²:

Hohes Risiko bei:

Thromboembolie *oder*

Alter ≥ 60 J + JAK2-Mutation

→ **Zytoreduktive** Therapie



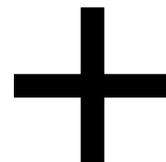
Plättchenhemmung/ Antikoagulation

Arteriellereignis

- ASS: 100 mg 1-2 x täglich³

Venöses Ereignis

- Antikoagulation: NMH, VKA, DOAK^{1,2}
- + low-dose ASS bei PV bei kardiovaskulären Risikofaktoren oder JAK2-Mutation¹



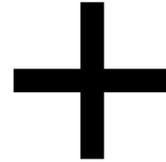
Optimale Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren



PV OHNE THROMBOEMBOLIE

Therapieziel: Verhinderung einer Thromboembolie; Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Aderlässe mit Ziel: HKT < 45%*



ASS 100 mg

Niedriges Risiko

- Keine Thromboembolie
- Alter ≤ 60 Jahre

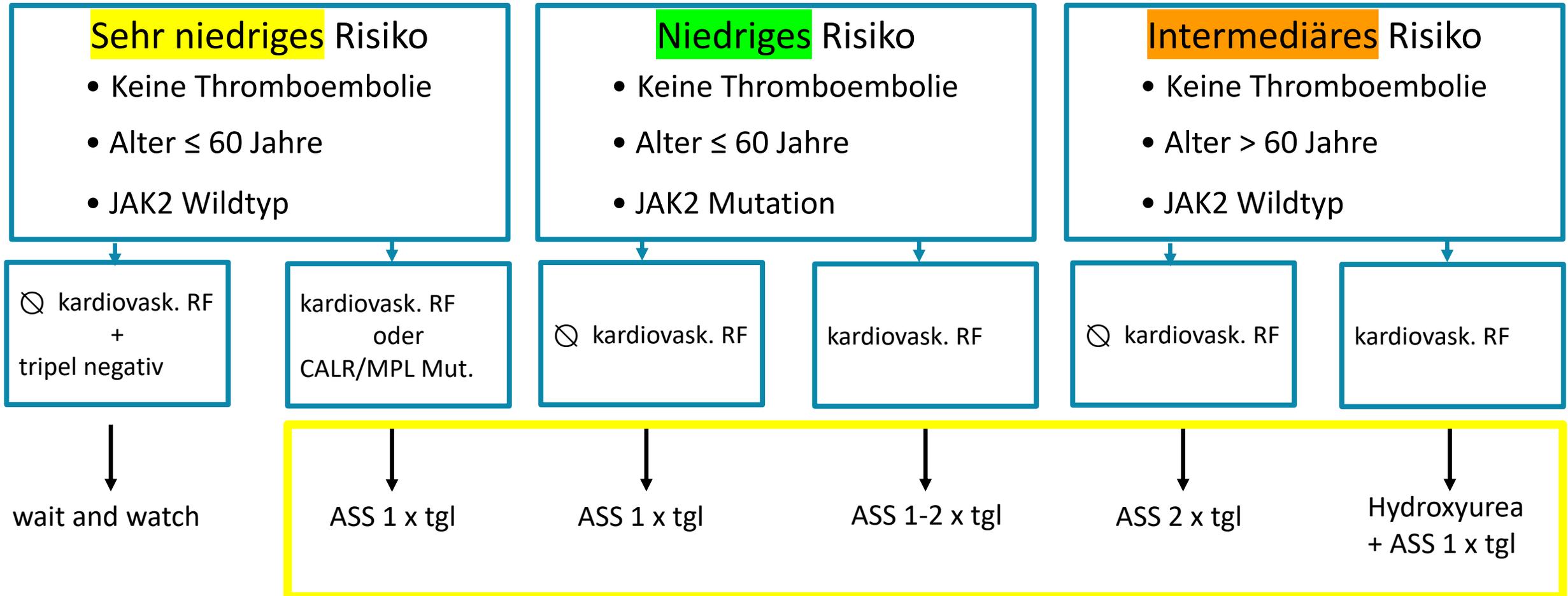


ASS 2 x täglich erwägen bei:

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Leukozytose
- Mikrovaskulären Beschwerden

ET OHNE THROMBOEMBOLIE

Therapieziel: Verhinderung einer Thromboembolie

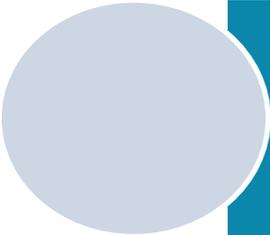




POLYCYTHAEMIA VERA / BUDD-CHIARI-SYNDROM

- 12/2011: Lebertransplantation bei **Budd-Chiari-Syndrom**
- 01/2012: Hämatologische Mitbeurteilung: → **Hochrisiko-Situation**
Diagnose einer **Polycythaemia vera**
- Einleitung einer zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea
- Antikoagulation: initial NMH, dann Umstellung auf VKA im Verlauf
- 2021: Umstellung der Therapie auf Ruxolitinib bei post-PV Myelofibrose
- 2022: Umstellung der Antikoagulation auf oralen direkten Xa-Inhibitor

AGENDA: Gerinnungsstörungen bei MPN



HÄMORRHAGISCHE KOMPLIKATIONEN

- 
- Wie äußert sich die Blutungsneigung?
 - Welche Risikofaktoren liegen der Blutungsneigung zugrunde?
 - Wie erfolgt die Therapie?

73-jähriger Mann mit ungewöhnlicher Blutung

- 03/2024: Vorstellung mit ausgedehnter Einblutung in linkes Bein



- Seit Beginn der Antikoagulation (DOAK) bei absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern vermehrte Blutungsneigung
- Blutbild: Leuko 13/nl, Hb 12,6 g/dl, **Thrombo 1256/nl**
- Gerinnung: Normwerte für Quick, aPTT, Fibrinogen

PRÄVALENZ VON BLUTUNGEN

• Prävalenz von Blutungen bei Diagnose ¹ :	PV:	6,9%
	ET:	7,3%
	PMF:	8,9%

- Blutungen bei Thrombozytose sind häufiger bei präfibrotischer MF als bei ET²
- Blutungen bei Thrombozytose sind spezifischer für präfibrotische MF als für ET²

• Kumulative Inzidenz* für Blutungen unter DOAK ³ :	PV:	2,1%
	ET:	1,6%
	PMF:	5,6%

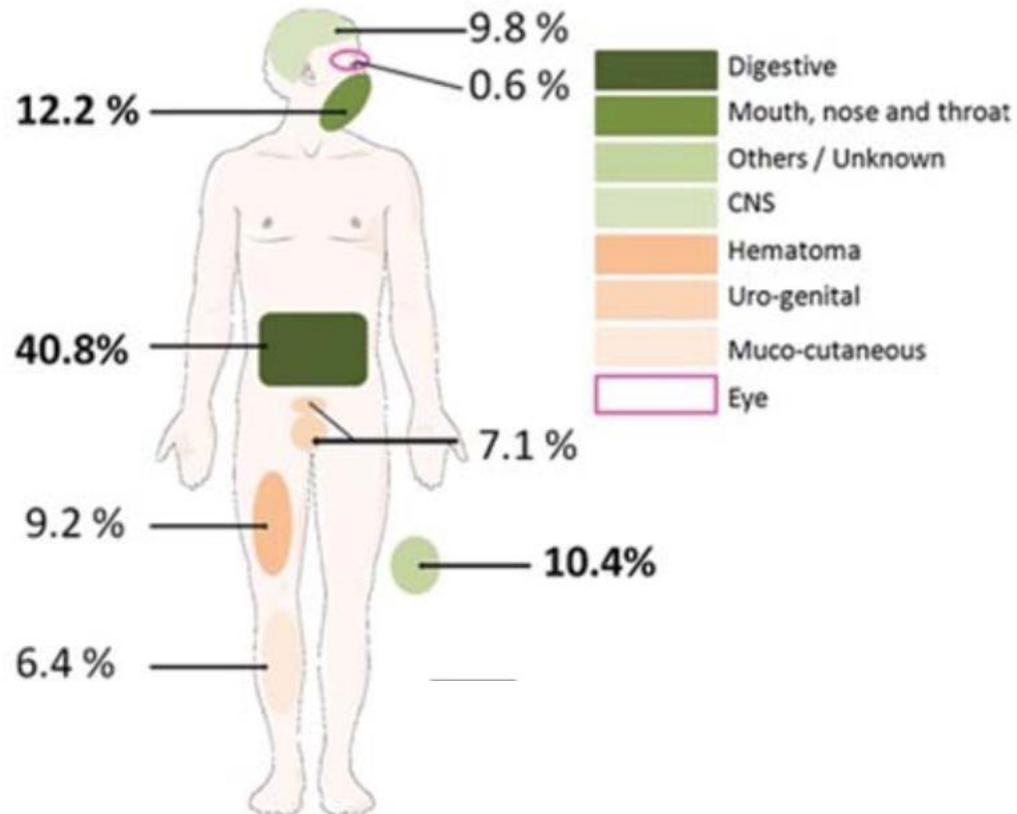
1. Rungjirajittranon T et al, BMBC Cancer, 2019. 2. Barbui T et al, J Clin Oncol, 2011. 3. Barbui T et al, Blood, 2020.

* pro Jahr

BLUTUNGSLOKALISATION

Häufige Lokalisationen: Gastrointestinale Blutungen > Mundschleimhaut > Hauteinblutungen

Blutungen bei ET



Blutungen bei PV

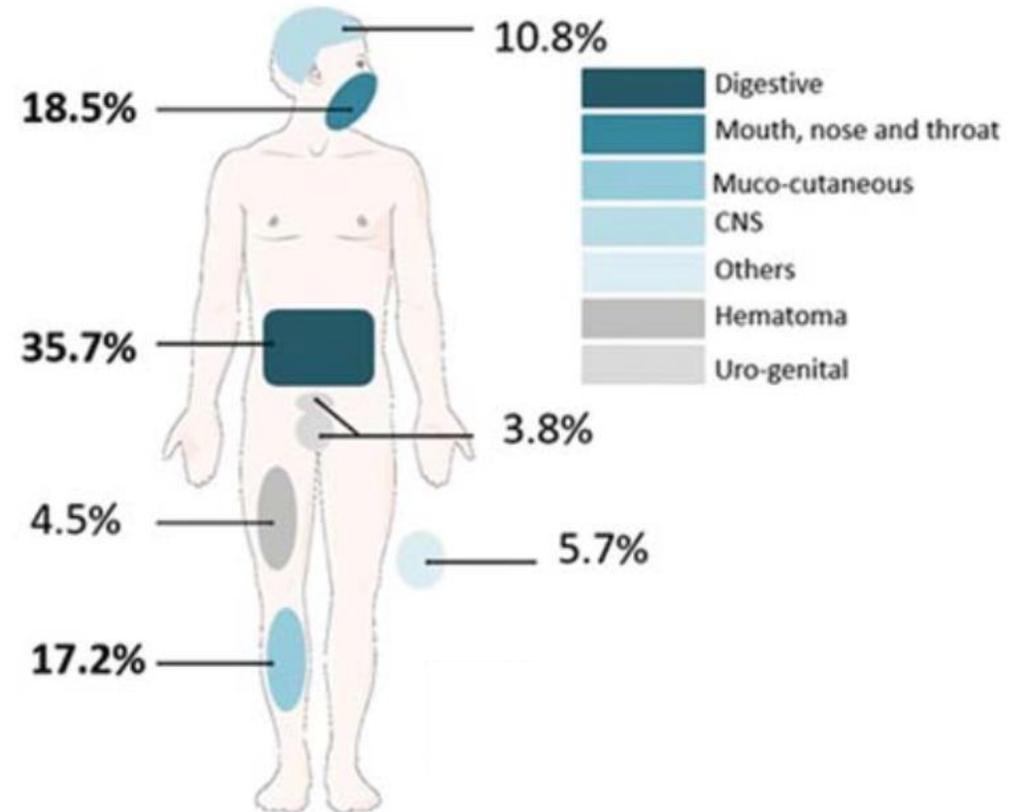


Abbildung aus: Nicol C et al, Thromb Haemost, 2021

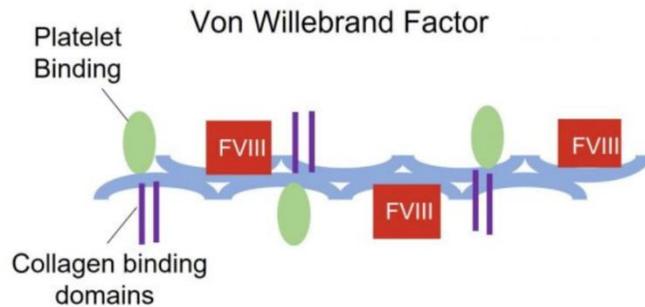
RISIKOFAKTOREN FÜR BLUTUNGEN

Die Ätiologie der Blutungsneigung ist multifaktoriell:

Klinische Faktoren	Biologische Faktoren	Antithrombotische/zytoreduktive Medikation
Alter > 60 Jahre	MPN Subtyp	Thrombozytenaggregationshemmer + Anagrelide
Dauer der Erkrankung	Thrombozyten (\sim > 1000/nl)	Anagrelide
Arterielle Hypertonie	Leukozyten (> 11/nl)	
Thrombose in Vorgeschichte	JAK2-Mutation + ET	
Blutung in Vorgeschichte	JAK2-Mutation + ET + Thrombozyten > 1000/nl	
Splenomegalie		

URSACHEN FÜR BLUTUNGEN

Seltene Gerinnungsstörungen sind mitursächlich für die Blutungsneigung



Erworbenes von Willebrand Syndrom



Thrombozytenfunktionsstörung

Abbildung vWF aus: <https://diapharma.com/von-willebrand-disease-vwd/>

Abbildung Thrombozyten aus: <https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/04-blutplaettchen-thrombozyten-lieferant-therapeutischer-proteine-im-koerper.html>

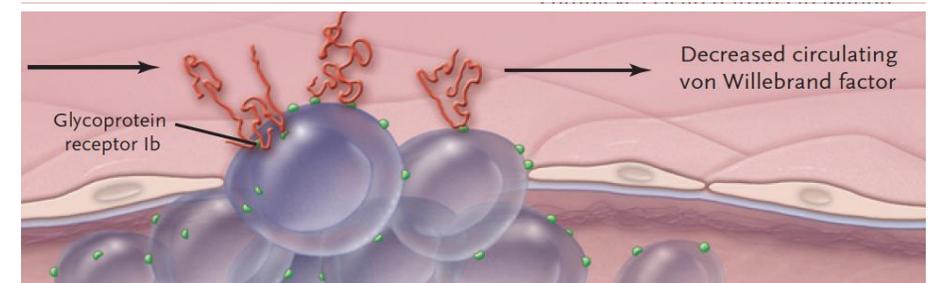
ERWORBENES VON WILLEBRAND SYNDROM (VWS)

Erworbene strukturelle, funktionelle oder qualitative Defekte des von Willebrand Faktors (vWF)

- Höchste **Inzidenz** ist Thrombozytenzahl von $> 1000/\text{nl}^1$
- In der Labordiagnostik nachweisbar auch bei normalen/diskret erhöhten Thrombozyten²

- **Pathophysiologie:**

Bindung des vWF an Thrombozyten mit verstärkter Sequestrierung der hochmolekularen Multimere³



- **Labordiagnostik⁴:**

vWF:Ag n./↓ und vWF:RCo ↓↓ → Ratio vWF:RCo/vWF:Ag $< 0,7$ → Multimerenanalyse des vWF

THROMBOZYTENFUNKTIONSTÖRUNG

Ursache: intrinsische Plättchendysfunktion und medikamentös bedingt

- **Blutungsrisiko:** - höher bei Thrombozyten $> 1500/\text{nl}$, unabhängig vom eVWS¹
 - wird durch die Einnahme von TAH / NSAR zusätzlich erhöht¹
- **Pathomechanismus** nicht vollständig geklärt²
 - abgeschwächte Antwort auf Plättchenagonisten $>$ „storage pool defect“
 - verminderte Bindung von Fibrinogen und reduzierte Aktivierung des PI3K/Rap1 Signalwegs
- **Labordiagnostik:**
 - Intrinsische Plättchendysfunktion in Routine-Thrombozytentesten oft nicht zu erfassen
 - TAH-Effekt nachweisbar: PFA, Aggregometrie nach Born, Impedanz-Aggregometrie



PROPHYLAXE / THERAPIE VON BLUTUNGEN

Allgemein:

- Effektive Zytoreduktion führt zu einer Erhöhung der vWF-Aktivität^{1, 2}
- Keine TAH bei vWF-Aktivität < 30% oder bei extremer Thrombozytose ($\sim > 1000/\text{nl}$)³

Im Falle einer klinisch relevanten Blutung³:

- Optimierung der Zytoreduktion
- Desmopressin (DDAVP), Tranexamsäure

Im Falle einer schweren/lebensbedrohlichen Blutung³:

- Substitution mit von Willebrand Faktor / Thrombozytensubstitution / rFVIIa (off-label)

1. Rottenstreich A et al, Eur J Intern Med, 2017. 2. Mohri H et al, Blood, 1998. 3. Appelman I et al, Ann Hematol, 2016.

Abkürzung: TAH: Thrombozytenaggregationshemmung

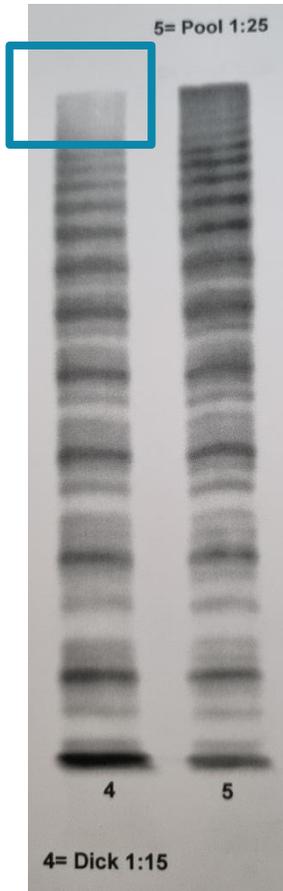
73 jähriger Mann mit ungewöhnlicher Blutung

- 03/2024: Vorstellung mit ausgedehnter Einblutung in linkes Bein
 - Blutbild: Leuko 13/nl, Hb 12,6 g/dl, **Thrombo 1256/nl**
 - Gerinnung: Normwerte für Quick, aPTT, Fibrinogen
 - vWF Antigen: 118%, vWF Aktivität 56% → **Ratio vWF Akt/Ag: 0,5**
 - Splenomegalie, Milz sonographisch 15 x 6 cm
 - Nachweis einer JAK2-V617F Mutation
- Stopp der DOAK-Einnahme
- Start mit Hydroxyurea



BEFUND DER MULTIMERENANALYSE

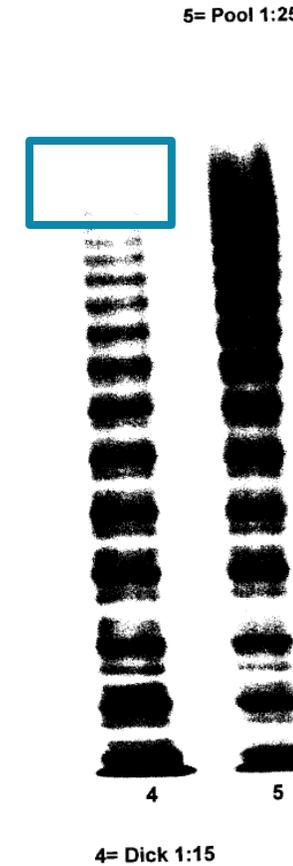
Verlust der großen Multimere



4=Patient



4=Patient



1,3% LGT-Agarose

73 jähriger Mann mit ungewöhnlicher Blutung

- Laborverlauf nach Start der Zytoreduktion:

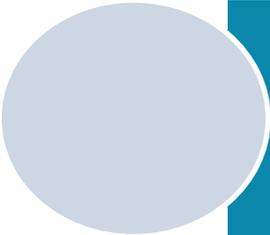
	19.04.2024	23.04.2024	26.04.2024	30.04.2024
Thrombozyten (NW:	1148	856	642	349
vWF Antigen (NW: 58-174%)	108	105	94	87
vWF Aktivität (NW: 58-173%)	56	70	80	85
Ratio vWF Akt/Ag	0,52	0,67	0,85	0,97



KMP

In Zusammenschau aller Befunde, Diagnose: PMF

AGENDA: Gerinnungsstörungen bei MPN



ZUSAMMENFASSUNG

ZUSAMMENFASSUNG

- Das wichtigstes Ziel der Therapie bei MPN ist die Vermeidung von Thromboembolien
- Bei atypischer Thromboselokalisierung an MPN denken (> Molekulargenetik)
- Auf eine optimale Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren achten
- Unter therapeut. Antikoagulation ist in der Regel keine Plättchenhemmung notwendig
- Zytoreduktive Therapie reduziert effektiv das Thrombose- und Blutungsrisiko

SPITZE IN DER MEDIZIN. MENSCHLICH IN DER BEGEGNUNG.



VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT

PD Dr. Christina Hart, Leitung Hämostaseologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Regensburg
E-Mail: christina.hart@ukr.de