

Polycythaemia Vera

Agenda

Definition und Kurzüberblick

Komplexität der Pathogenese

Diagnose, Differentialdiagnose, Prädisposition

Prognose und Risikostratifizierung

Therapie und Verlauf

Besondere Situationen / zukünftige Entwicklungen

Disclosure of Potential Conflict of Interest

1. Employment or Leadership Position	no
2. Advisory Role or Expert Testimony	no
3. Stock Ownership	no
4. Patent, Copyright, Licensing	no
5. Honoraria (Vortrag)	Novartis
6. Financing of Scientific Research	no
7. Other Financial Relationships	no

Entitäten der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) nach WHO/ICC 2022

	Onkopedia Leitlinie
Chronische Myeloische Leukämie (CML), <i>BCR::ABL1</i> -positiv	Chronische Myeloische Leukämie
Essentielle Thrombozythämie (ET)	Essentielle Thrombozythämie
Polycythaemia Vera (PV)	Polycythaemia Vera
Primäre Myelofibrose (PMF)	Primäre Myelofibrose
Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)	Chronische Neutrophilen-Leukämie
Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)	Eosinophilie
Juvenile myelomonozytäre Leukämie	
Myeloproliferative Neoplasien, NOS (not otherwise specified)	

Polycythaemia Vera

Definition nach WHO/ICC 2022

- Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine klonale Myeloproliferative Neoplasie (MPN), Charakteristisch ist eine Erythrozytose, häufig begleitet durch eine Leukozytose und/oder Thrombozytose.
- Thromboembolische (arteriell und venös) und hämorrhagische Komplikationen stellen mit der Erkrankung eng verbundene Risiken dar.
- Mutationen im *JAK2*-Gen (*JAK2* V617F oder *JAK2* Exon12) sind eng mit der PV assoziiert.

Stadienhafter und chronischer Verlauf der PV

asymptomatisch/ Plethora-bedingte Beschwerden

Thromboembolien bis ca. 40%

Milzgröße zunehmend

Myelofibrose ca. 25%

akute Leukämie bis 5% (bis 20% nach MF)

Sehr heterogene Verläufe

Individuelle therapeutische Erfordernisse in den verschiedenen Stadien sehr unterschiedlich

Schwierigkeiten bei der Einschätzung von Therapieeffekten bei PV durch erforderliche Therapiewechsel.

10

20
Jahre

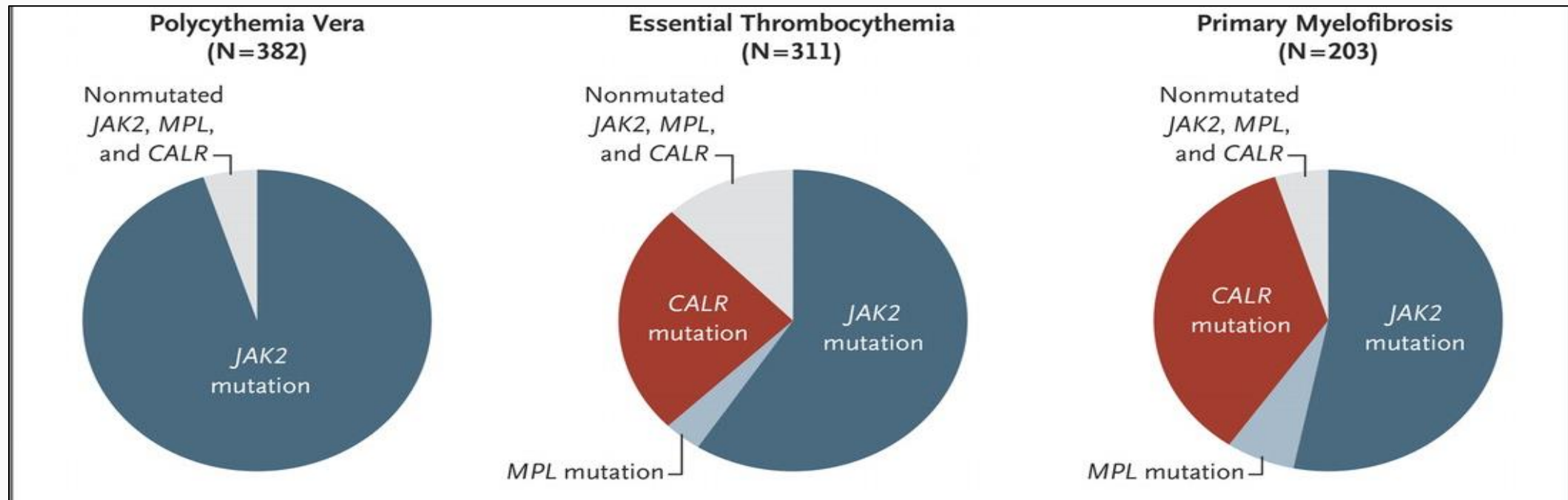
Pathogenese

Verteilung der verschiedenen Treiber-Mutationen („Driver mutations“) - *JAK2, CALR, MPL* und nicht mutiert = „triple negative“

PV

ET

PMF

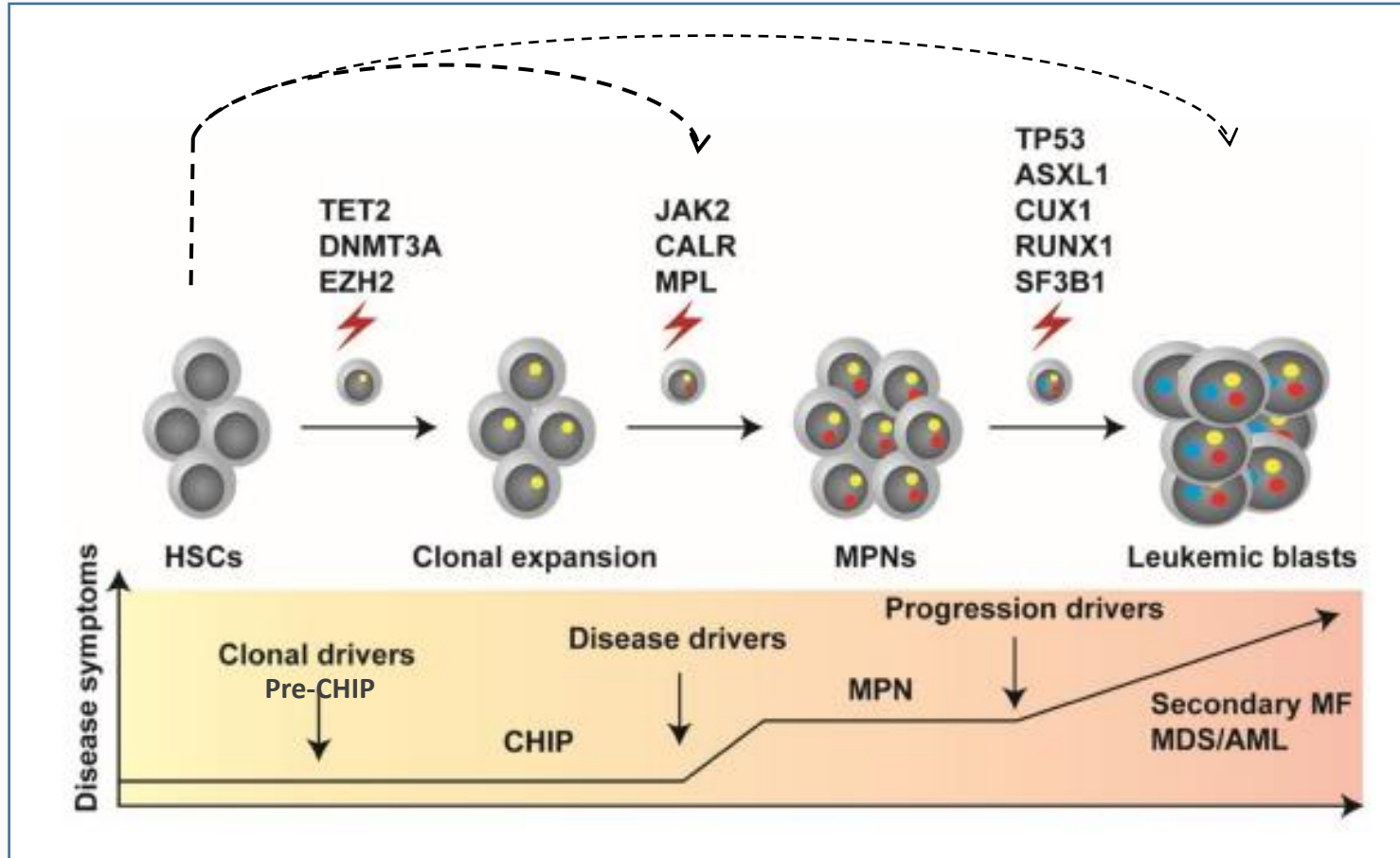


außerdem Zusatzmutationen (somatische Mutationen ‚Non-driver mutations‘) mit möglichem prognostischem Einfluss

z.B: *TET2, ASXL1, EZH2, IDH1/2, DMT3a, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53* u.a.

Klonale Evolution bei MPN – Mehrschrittprozess unterliegt multiplen Einflussfaktoren

Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Heterogenität der Verläufe



Assays mit zunehmender Sensitivität:
 JAK2 V617F detektierbar bei VAF <0,01%

Populationsbasierte Studie:

n=19 985 Teilnehmer

Prävalenz JAK2 V617F: 3,1% (n=613)
 davon

Prävalenz MPN: 2,3% (n=14)

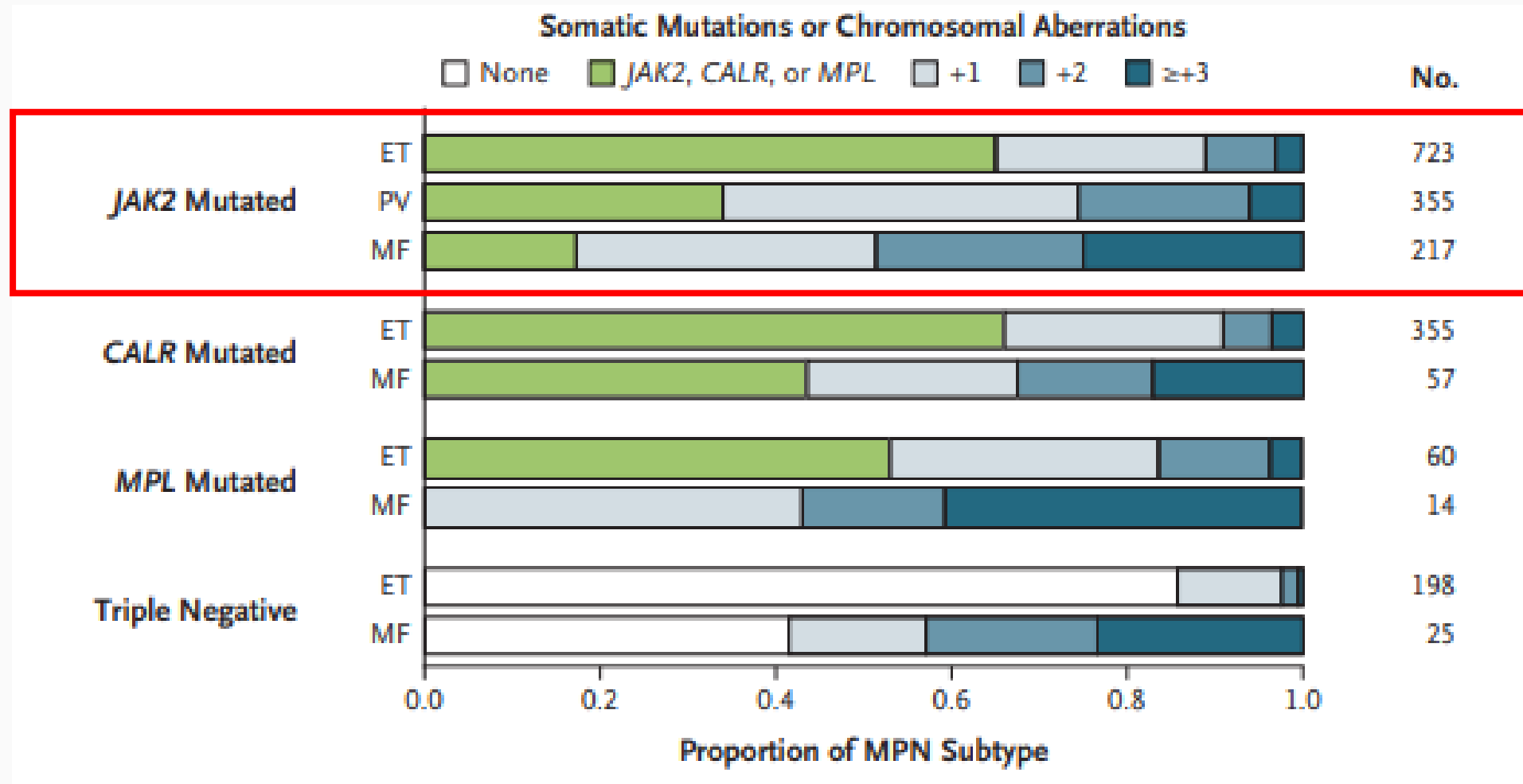
Hohe Rate eines Übergangs in MPN
 bei VAF >2% und Anstieg der VAF.

Kleiner Klon von mutierten Allelen schon Dekaden vor Krankheitsbeginn präsent.

Einflussfaktoren: Somatische Zusatzmutationen mit unterschiedlichem Risiko (Hochrisiko-Mutationen: ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, SRSF2, TP53 u.a.) hereditäre Faktoren, Inflammation, Knochenmarknische Kontrollverlust des Immunsystems u.a., ("Krankheitstreiber" vs protektive Faktoren).

Jia and Kralovics, Int J Hematol 2020 (modif.)
Williams et al, Nature 2022
Cordua et al, Blood 2019
Luque-Paz et al, Blood 2023

Häufigkeit von Zusatzmutationen bei ET, PV, PMF geordnet nach Treibermutationen

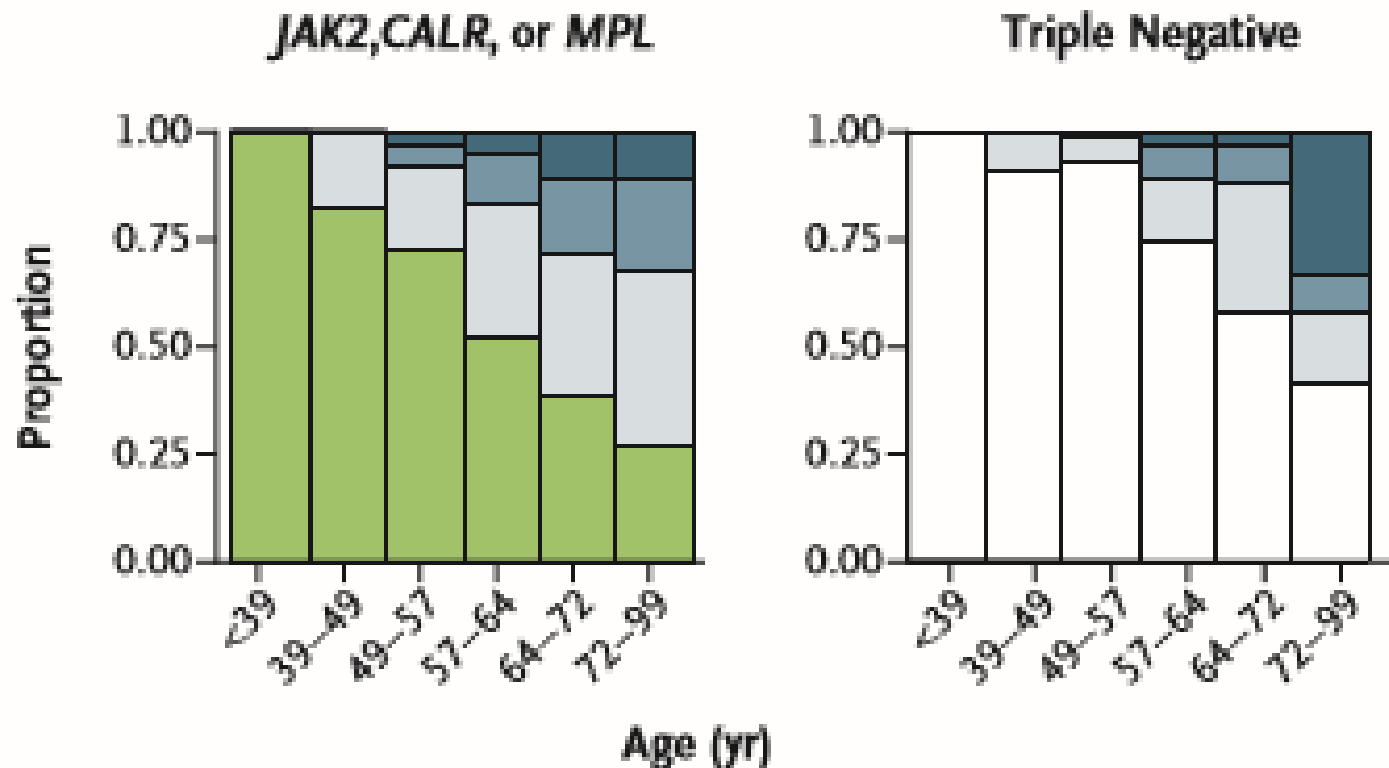


Zunahme somatischer Zusatzmutationen bei MPN mit steigendem Lebensalter (ET, PV, PMF)

B Frequency of Driver Mutations or Chromosomal Changes According to Age at Diagnosis

Somatic Mutations/Chromosomal Aberrations

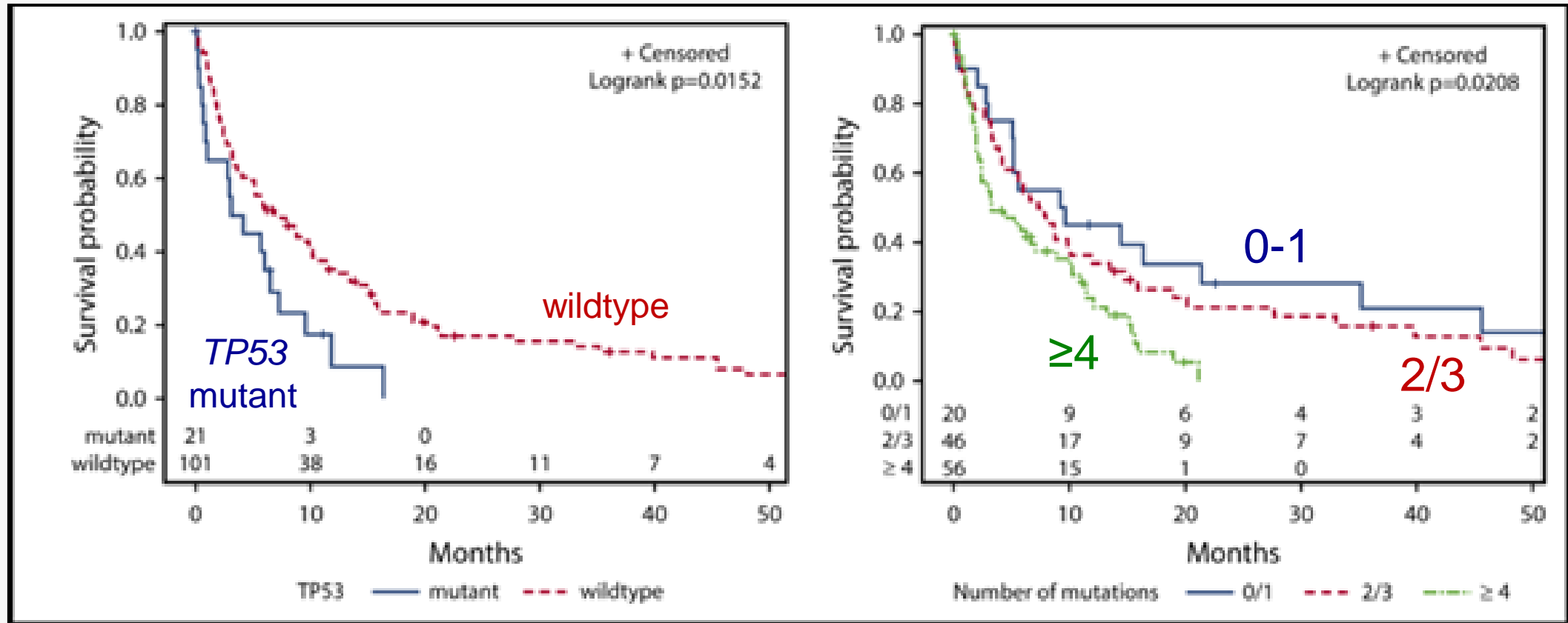
None ■ *JAK2, CALR, or MPL* ■ 1 ■ 2 ■ ≥ 3



Signifikanter prognostischer Einfluss der *TP53* Mutation und der Anzahl der Mutationen bei 122 MPN-Patienten in akzelerierter oder Blasten-Phase (darunter 40 Fälle mit PV)

TP53

Number of adverse mutations

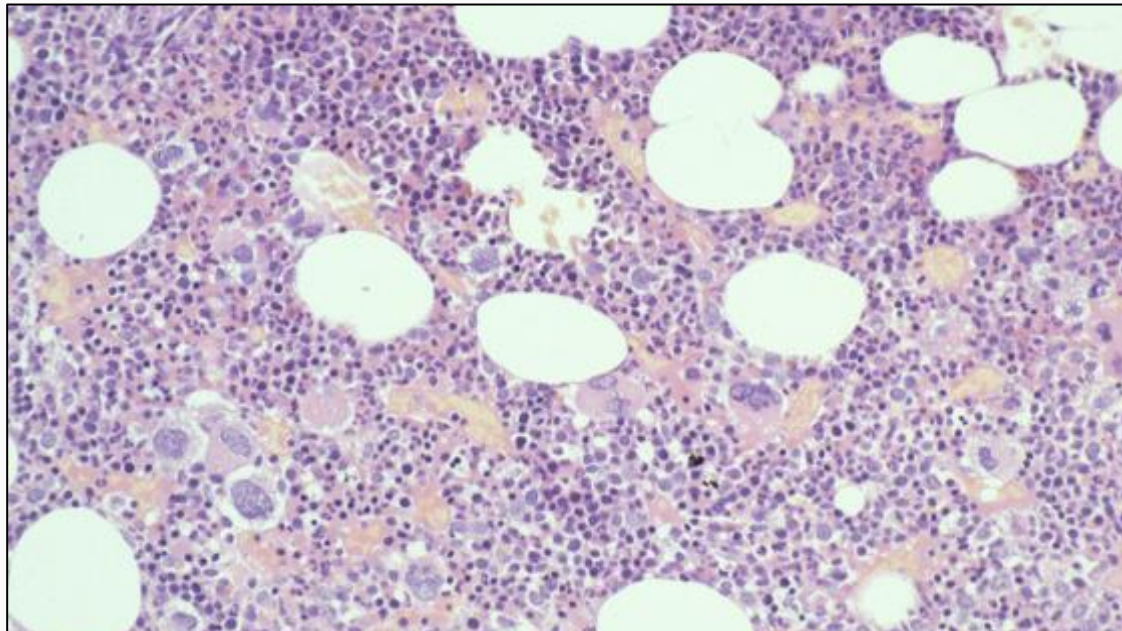


Diagnose, Differentialdiagnose, Prädisposition

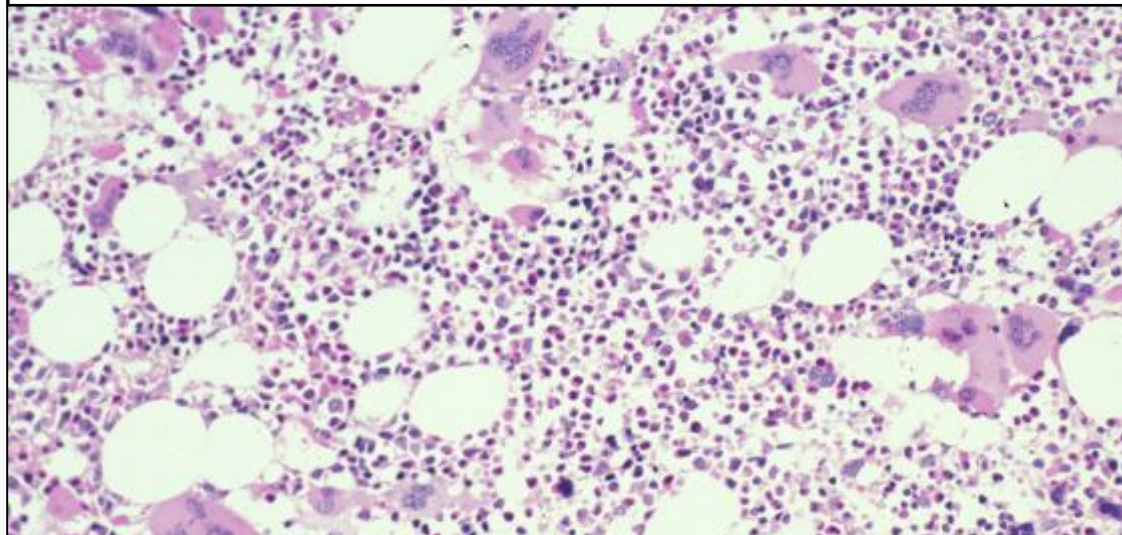
WHO/ICC 2022 Diagnosekriterien der Polycythaemia Vera

Hauptkriterien
A1 Hb >16,5 g/dl Männer (M)/ >16,0 g/dl Frauen (F) oder Hämatokrit >49% M/ >48% F
A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese (Knochenmarkhistologie)
A3 Nachweis einer Mutation im JAK2-Gen (JAK2 V617F oder Exon 12 Mutation) ³
Nebenkriterium
B1 Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel
Die Diagnose PV erfordert entweder alle drei Hauptkriterien oder die ersten beiden Hauptkriterien und das Nebenkriterium.

Bei persistierender Erythrozytose (Männer: Hämoglobin >18,5 g/dl oder Hämatokrit >55,5%, Frauen: Hämoglobin >16,5 g/dl oder Hämatokrit >49,5%) ist der Verzicht auf eine Knochenmarkbiopsie möglich, wenn eine JAK2-Mutation (Hauptkriterium 3) nachgewiesen wurde und der Erythropoietinspiegel (Nebenkriterium) erniedrigt ist.

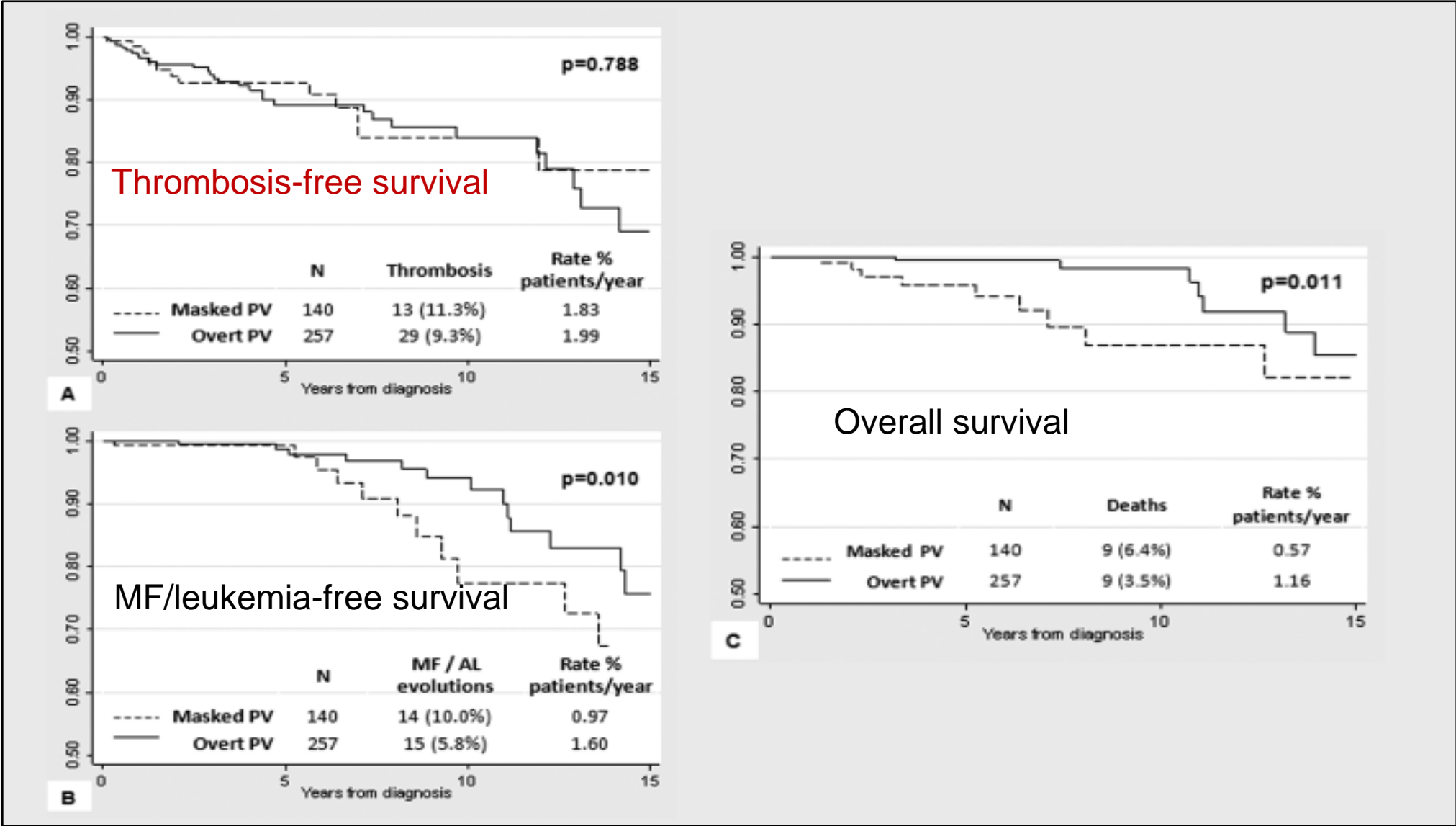


PV/masked/prodromal PV



Essential Thrombocythemia

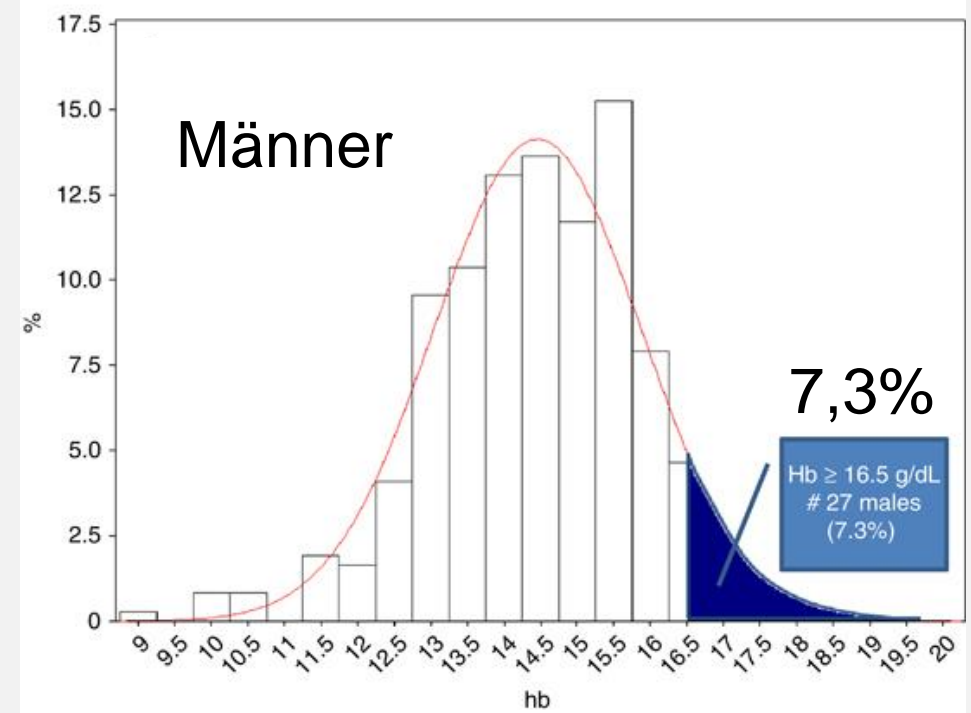
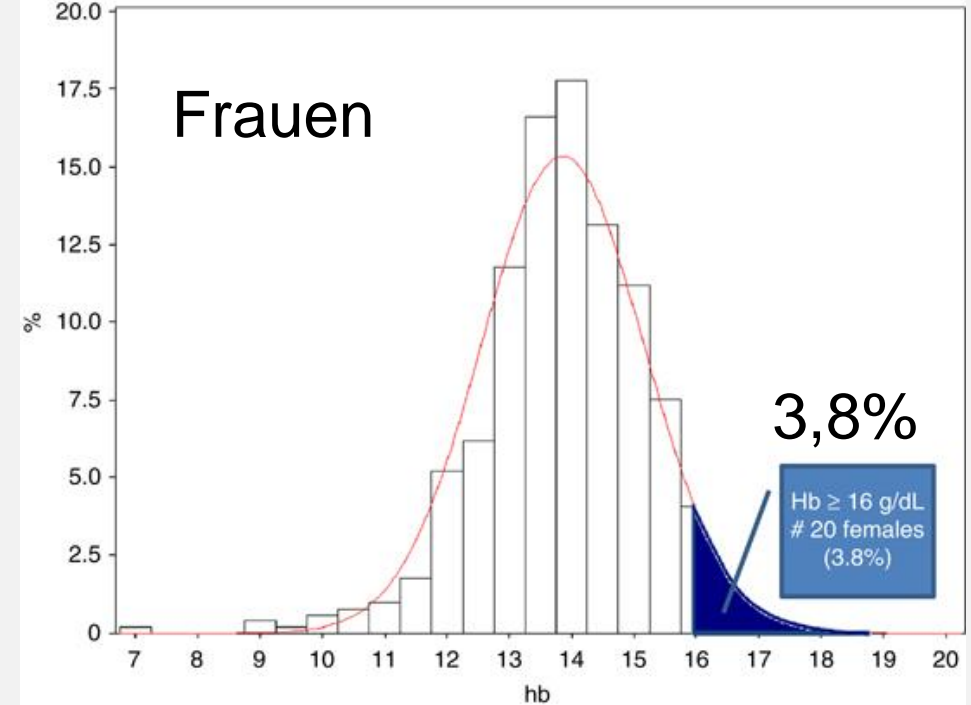
Masked Polycythemia Vera with Hb Value below the WHO 2008 Criteria and Bone Marrow Findings Consistent with PV: Results of an International Study (n=140)



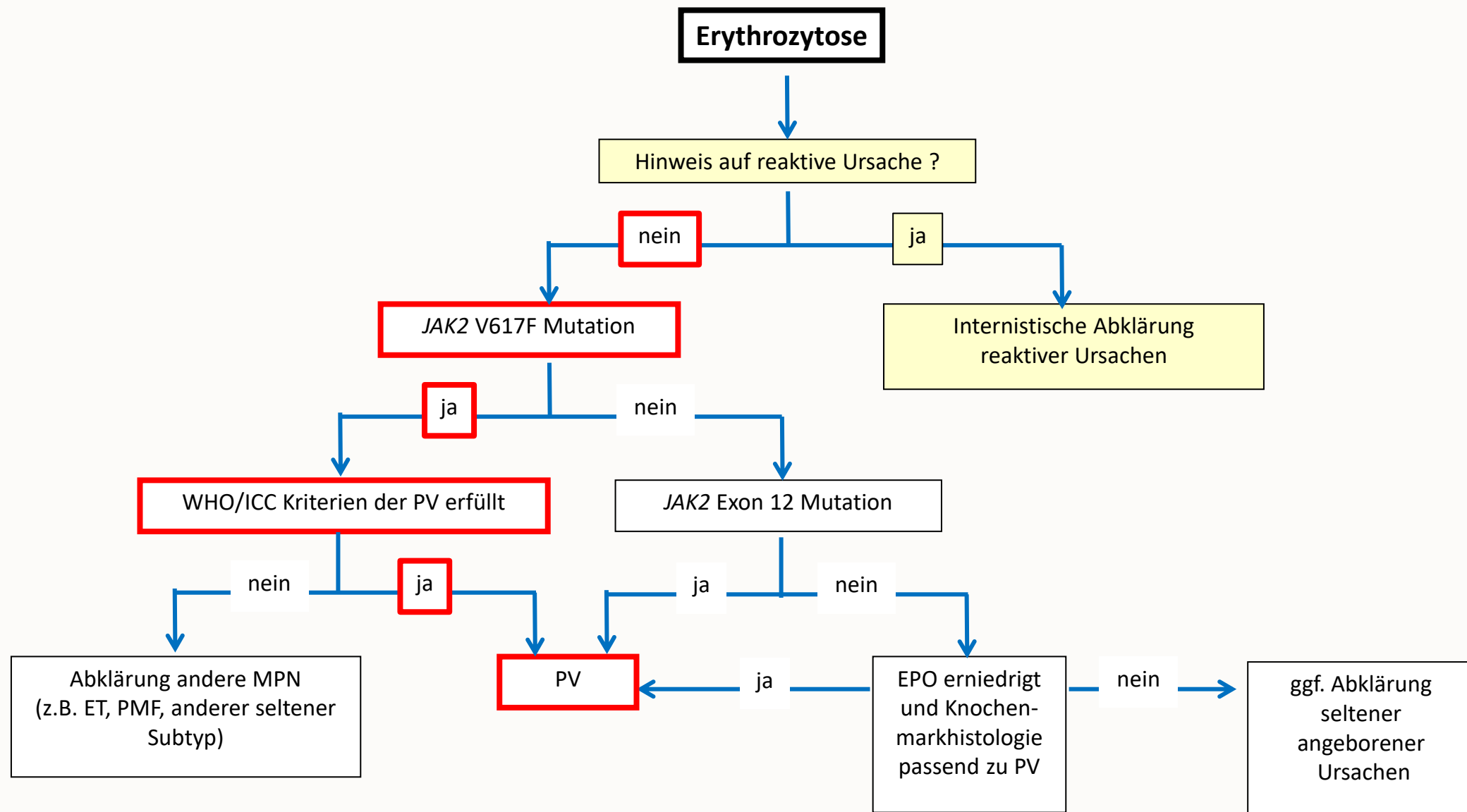
Verteilung der Hämoglobinwerte bei Diagnose von 891 Patienten mit WHO-ET

Diagnos ET durch KM-Histologie bestätigt

Barbui et al, Leukemia, 2014;28:2092-2094



Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen



Prädisponierende genetische Faktoren für das Auftreten einer MPN

- In einer Bevölkerung vorkommende Zusammensetzungen von Genen, die das Risiko von sporadisch auftretenden MPN verstärken, z.B. bestimmter **JAK2-Haplotyp, SNVs**, welche mit höherem Risiko des Auftretens einer *JAK2* V617F-Mutation verbunden sind.
- Seltene unterschiedlich penetrante **Risiko-Allele oder mutierte Gene** („Germ line variants/predisposition“), die familiäre Häufungen von MPN begünstigen können (ca. 5% der MPN).
- **Extrem seltene Keimbahnmutationen** z.B. im *JAK2*-Gen, *MPL*-Gen oder *EPO-Rezeptor*-Gen (Familien mit erblicher MPN-ähnlicher Erkrankung).

Bellanné-Chantelot et al, Blood Rev 2020

Humangenetische Beratung bei familiärem Mehrfachauftreten von MPN und anderen hämatologischen Neoplasien oder weiteren Krebserkrankungen generell empfohlen.

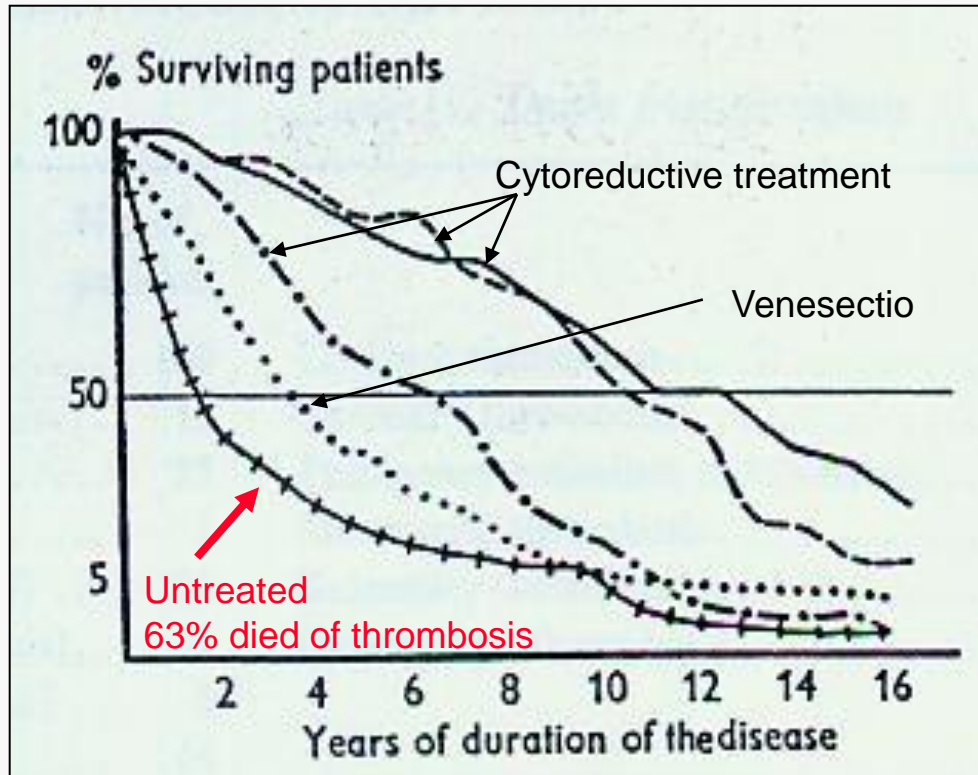
Spezielle hämatologische Diagnostik (PV)

Untersuchung	Bemerkungen
Blutbild, Differenzialblutbild, EPO etc.	immer erforderlich
JAK2 V617F Mutation, falls negativ, JAK2 Exon 12-Mutationen	JAK2 V617F-Allel-Last quantifizierbar, als Verlaufsparemeter einsetzbar; Sensitivität bei VAF <0,01%
Screening auf CALR- und MPL-Mutation, ggf. BCR::ABL1	Gestaffelt: wenn JAK2-negativ; BCR::ABL1, wenn alle genannten Marker negativ oder bei Verdacht auf eine sekundäre CML
Non-driver-Mutationen (z.B. TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/IDH2, SRSF2, TP53)	individuelle prognostischen Bedeutung, bisher kein obligater Bestandteil der Routinediagnostik
Screening auf atypische JAK2- und Non-driver-Mutationen mittels NGS oder WGS	in diagnostisch unklaren Fällen
Zytogenetik (konventionell) Knochenmark (ggf. auch peripheres Blut)	nicht obligat, jedoch bei Transformation in Myelofibrose oder akute Leukämie
Knochenmark: Aspirationszytologie und Knochenmarkhistologie mit Eisen- und Faserfärbung	obligat, (möglichst Mitbeurteilung durch einen in der Beurteilung von MPN erfahrenen Hämatopathologen)
Bei venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen	Molekulares Screening JAK2-, CALR-, MPL-Mutation
Bei trotz genannter Diagnostik ungeklärter Erythrozytose	Nachweis bzw. Ausschluss seltener angeborener und seltener reaktiver Ursachen von Erythrozytosen

Prognose und Risikostratifizierung

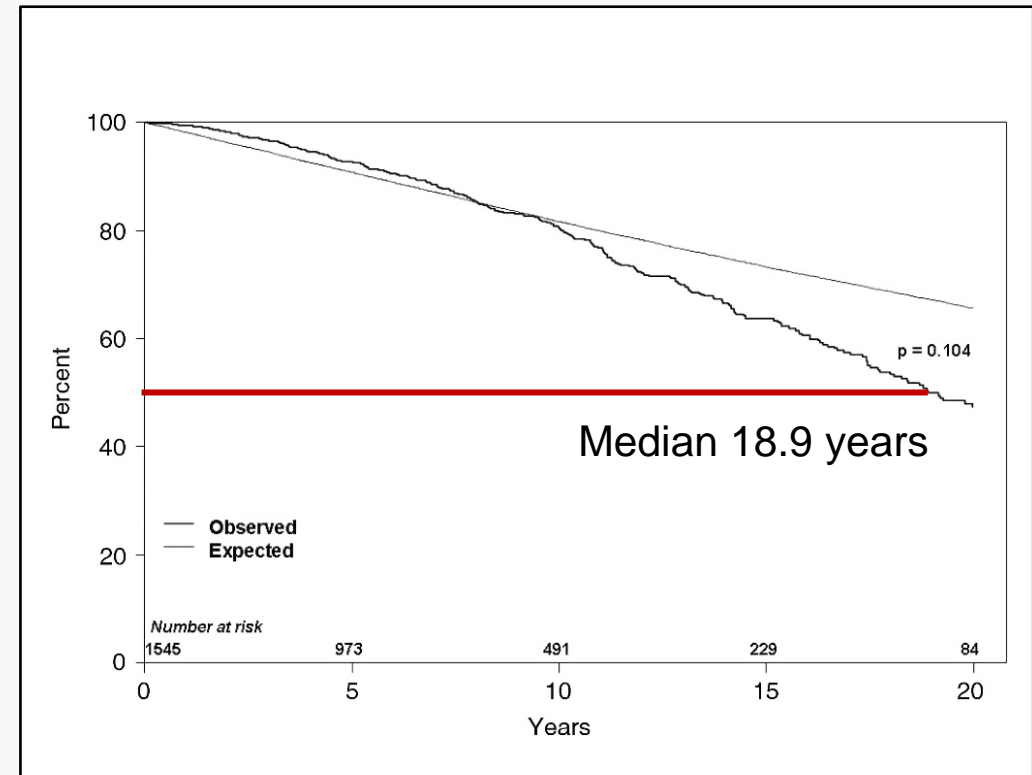
Gesamtüberleben bei PV im Zeitverlauf

Scandinavian population-based analysis



Chievitz and Thiede, Acta Med Scand 1962;172:513-523

Mayo Clinic/ Florence



Tefferi et al, Leukemia 2013; 27, 1874-1881

Prävalenz von Thrombosen und Blutungen bei MPN

Prävalenz von Thrombosen
bei Diagnose

PV	28,6%
ET	20,7%
PMF	9,5%

Prävalenz von Blutungen
bei Diagnose

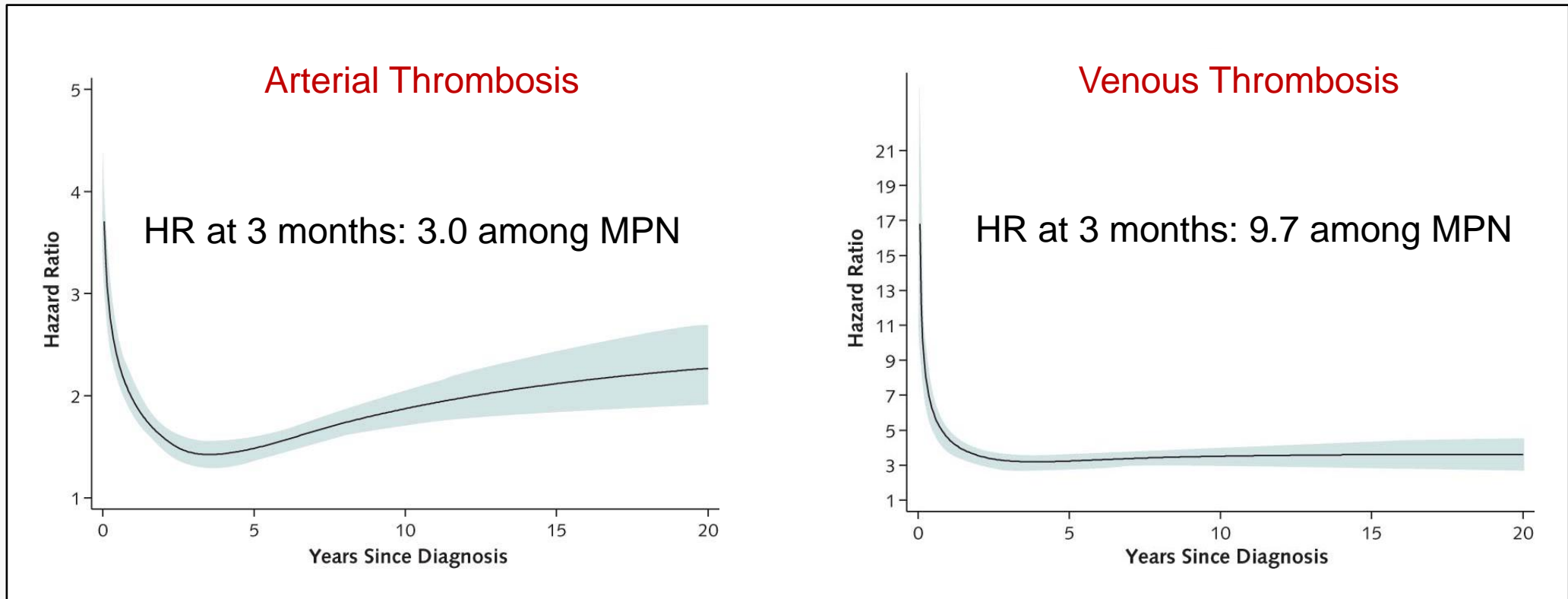
PV	6,9 %
ET	7,3 %
PMF	8,9 %

Thrombosen:

arteriell ca. 66% (häufig kardiovaskulär, zerebral)

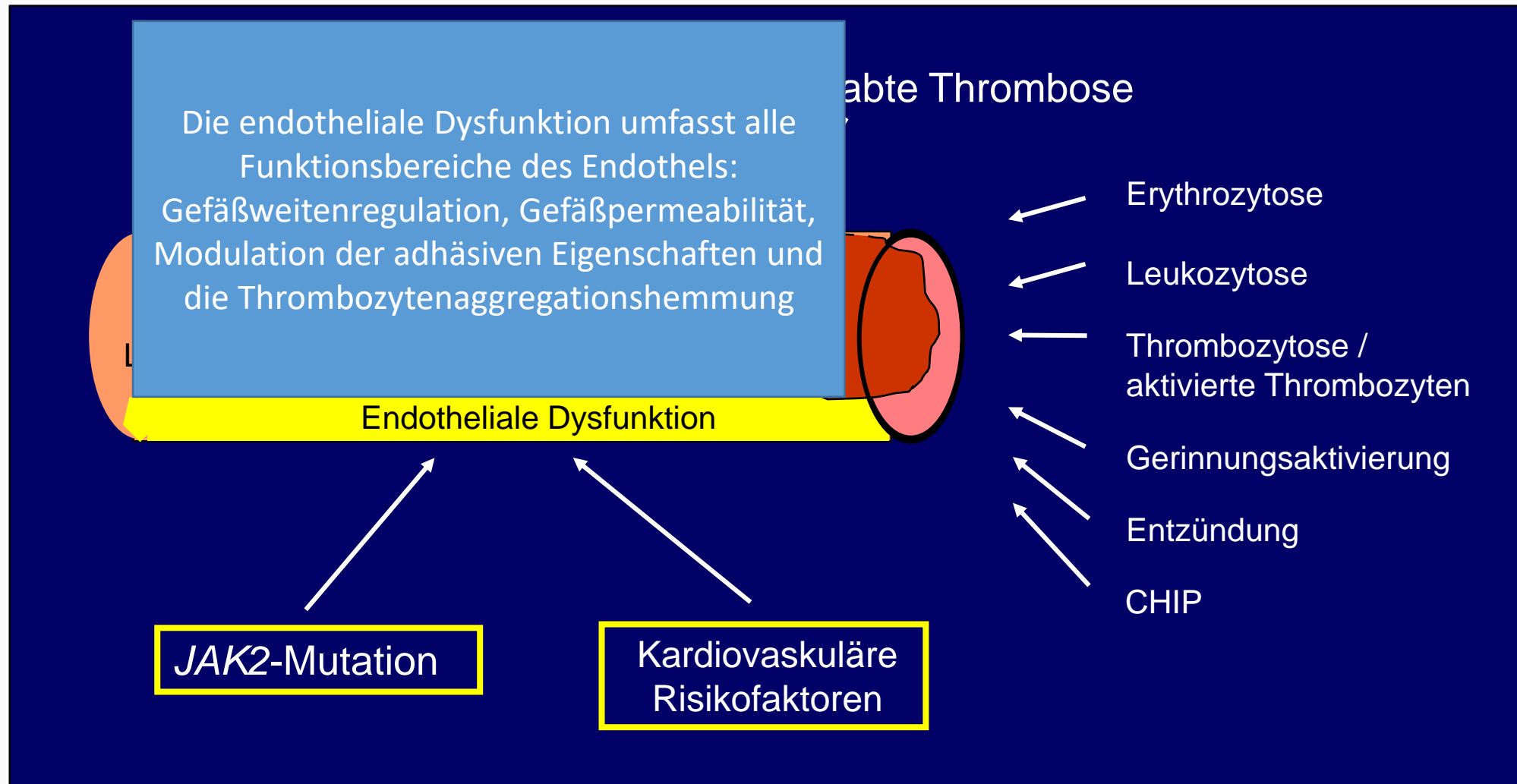
venöse ca. 33% (häufig periphere Venen, Lungenembolie)

Hazard ratio during follow up:
Arterial and venous thrombosis in patients with MPN (n=9,429)
versus matched control participants (n=35,820)
(Swedish population based study)



Analysis started 30 days after diagnosis

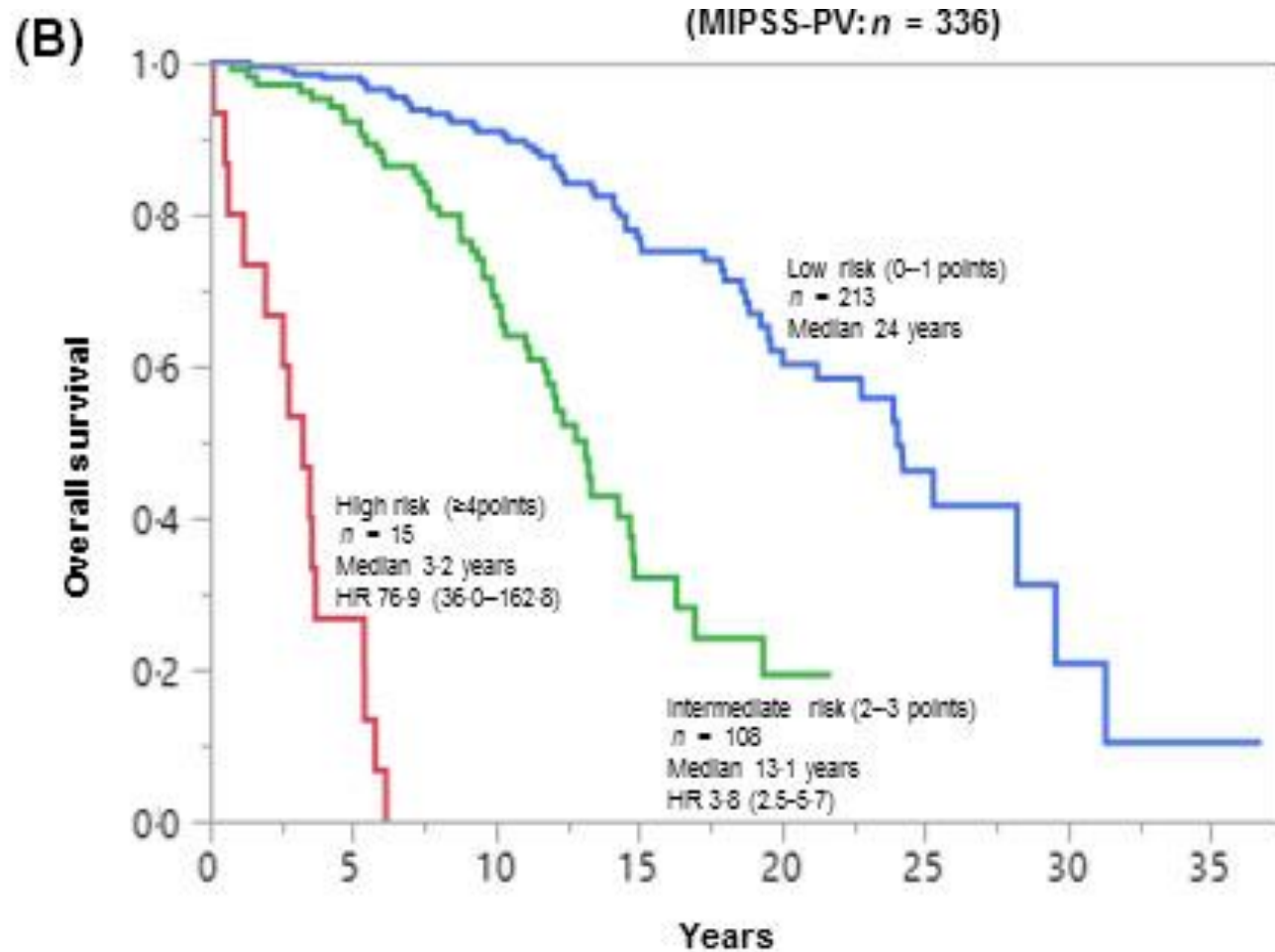
Multiple Einflussfaktoren auf die Entstehung von Thrombosen bei PV



Stratifizierung basierend auf dem Thromboserisiko

Risikogruppe	Thrombose	Alter (Jahre)	weitere Risikofaktoren
durch Studien belegt (etabliert):			
niedrig	nein	und ≤ 60	
hoch	ja	oder > 60	
nicht validiert:			
intermediär	nein	≤ 60	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum) • Leukozytose

NCCN: Mutation enhanced prognostic scoring system for survival of PV (MIPSS-PV)



MIPSS-PV

Prognostic Variable	Points
Thrombosis history	1
Leukocyte count $\geq 15 \times 10^9/L$	1
Age >67	2
Adverse mutations (<i>SRSF2</i>)	3

Risk Group	Points
Low	0–1
Intermediate	2–3
High	≥ 4

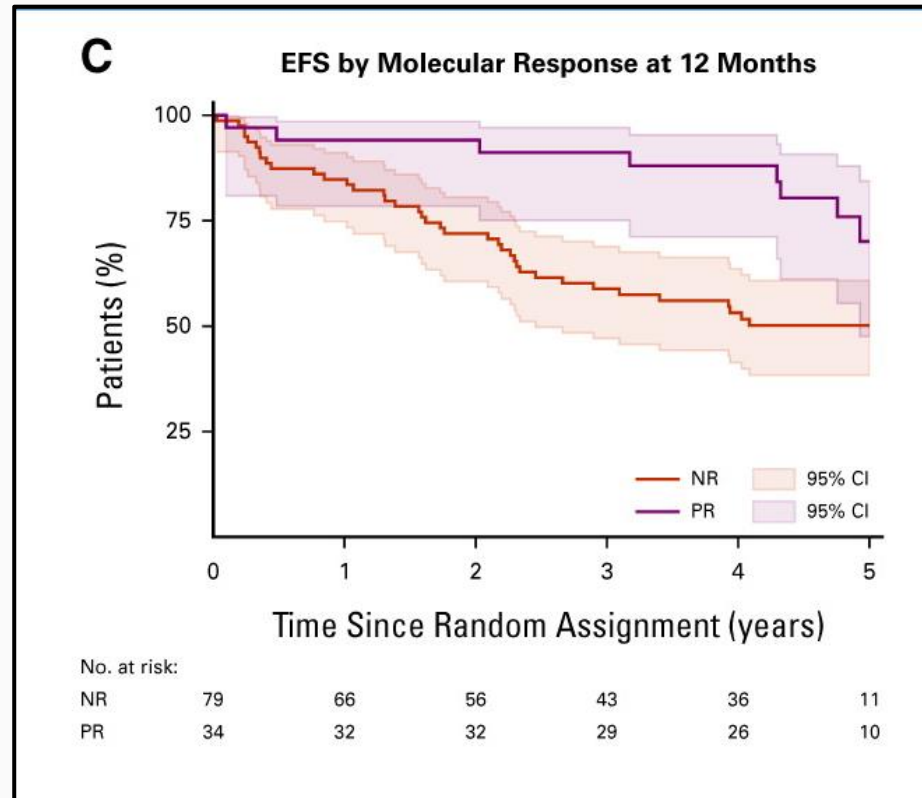
Erreichen von High Risk auch ohne ‚adverse mutation‘ möglich

Prognosefaktor Allel-Last

MAJIC-PV Study

„Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial“

Absenkung der Allel-Last unter Therapie prognostisch relevant.
 VAF<50% unter Ruxolitinib (nach HU-Resistenz) besseres EFS, PFS, OS.



Anmerkungen zur *JAK2*-Allel-Last:

JAK2-Allel-Last bislang kein validierter und allgemein anerkannter Parameter zur Therapiestratifizierung.

Monitoring gegenwärtig nicht routinemäßig empfohlen, bei Einzelfallentscheidungen hilfreich.

Therapie und Verlauf

Therapieziele bei der PV

- Symptomkontrolle
- Reduktion von Thromboembolien und Blutungen
- Vermeidung der Spätkomplikationen Myelofibrose, Leukämie

Therapieoptionen bei der PV

- Aderlässe
- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Hydroxycarbamid (Hydroxyurea)
- Interferon alpha (Peg-IFN)
- Ruxolitinib (JAK2-Inhibitor)
- (Anagrelid, Busulfan)

Kasuistik: Patient mit PV (*JAK2 V617F*-pos.)

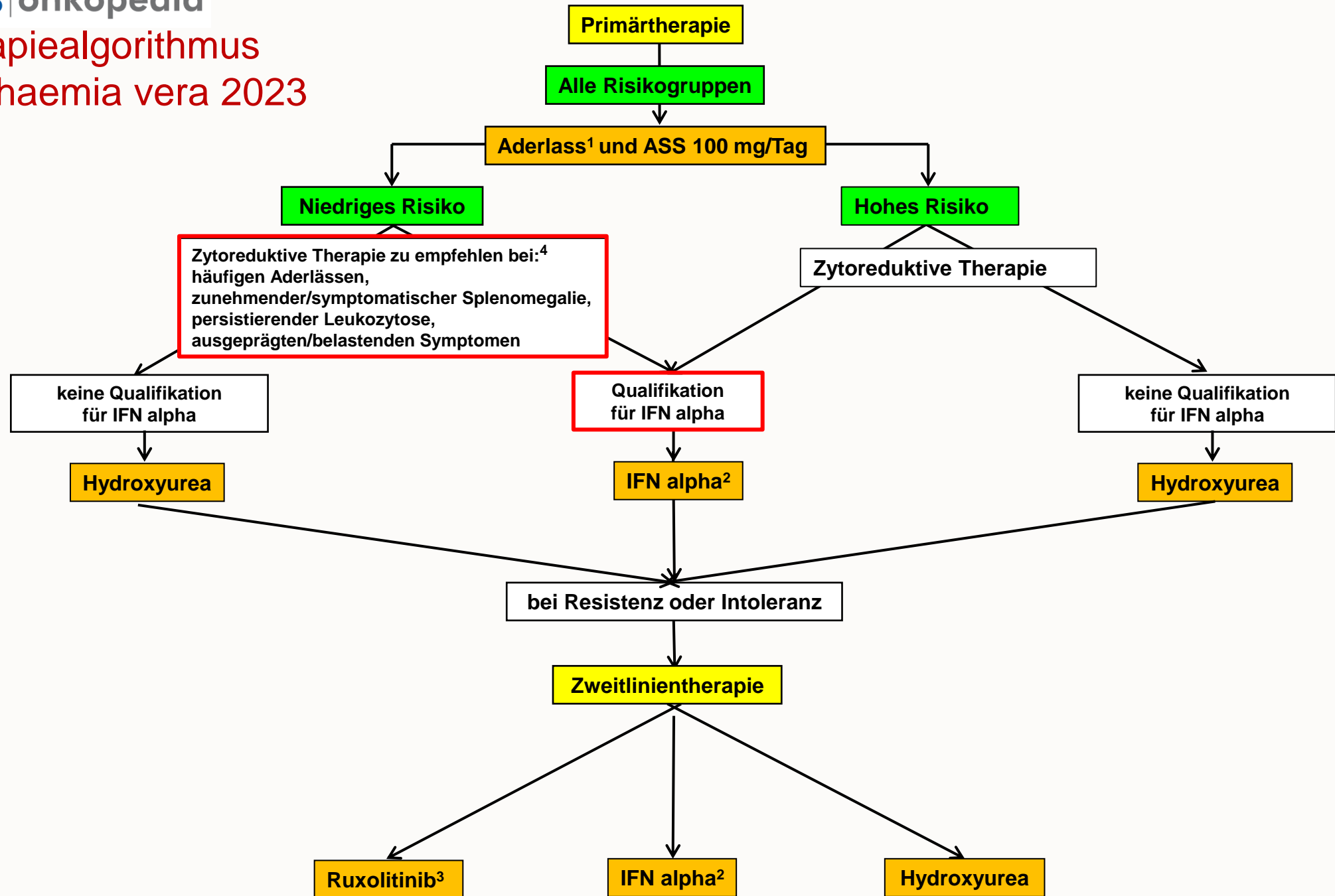
12/2022: 58-jähriger Mann, Erstdiagnose PV (nach WHO), Niedrig-Risiko (keine Thrombosen, keine vask. Risikofaktoren).
HKT 60%, Leukozyten 13 500/ μ l, Thrombozyten 600 000/ μ l, Milz 2 cm unter RB, keine beeinträchtigenden Symptome.
Therapie: Absenkung des HKT <45% durch Aderlässe, dann Fortsetzung mit Aderlässen und ASS.

12/2023: nach einem Jahr Aderlässe und ASS weiterhin keine Thrombosen, keine vaskulären Risikofaktoren, keine beeinträchtigenden Symptome.
Aderlassbedarf (Ziel HKT <45%) im vergangenen Jahr: 7 Aderlässe zu 500 ml (nach primärere Absenkung des HKT <45%), Leukozyten 16 500/ μ l, (drei Monate zuvor 15 500/ μ l), Thrombozyten 800 000/ μ l, Milz 4 cm unter RB.

Welche Therapieentscheidung würden Sie treffen?

1. Fortsetzung der Therapie mit Aderlässen und ASS wie bisher
2. Einleitung einer Therapie mit Hydroxyurea
3. Einleitung einer Therapie mit Ropeg-Interferon
4. Einleitung einer Therapie mit Anagrelid
5. Einleitung einer Therapie mit Ruxolitinib

Therapiealgorithmus Polycythaemia vera 2023



Parameter* zur Einleitung einer zytoreduktiven Therapie bei Niedrigrisiko-PV in enger Anlehnung an ELN-Empfehlung

Empfehlung einer zytoreduktiven Therapie

- Eingeschränkte Durchführbarkeit von Aderlässen
- Zunahme der Milzgröße (>5 cm nach einem Jahr)
- Persistierende Leukozytose >15 000/ μ l

Erwägung einer zytoreduktiven Therapie

- Anstieg der Leukozytenzahl
- Thrombozytenzahl >1 500 000/ μ l
- Blutung
- 6 oder mehr Aderlässe pro Jahr
- Hohe Symptomlast
- Relevante kardiovaskuläre Risiken.

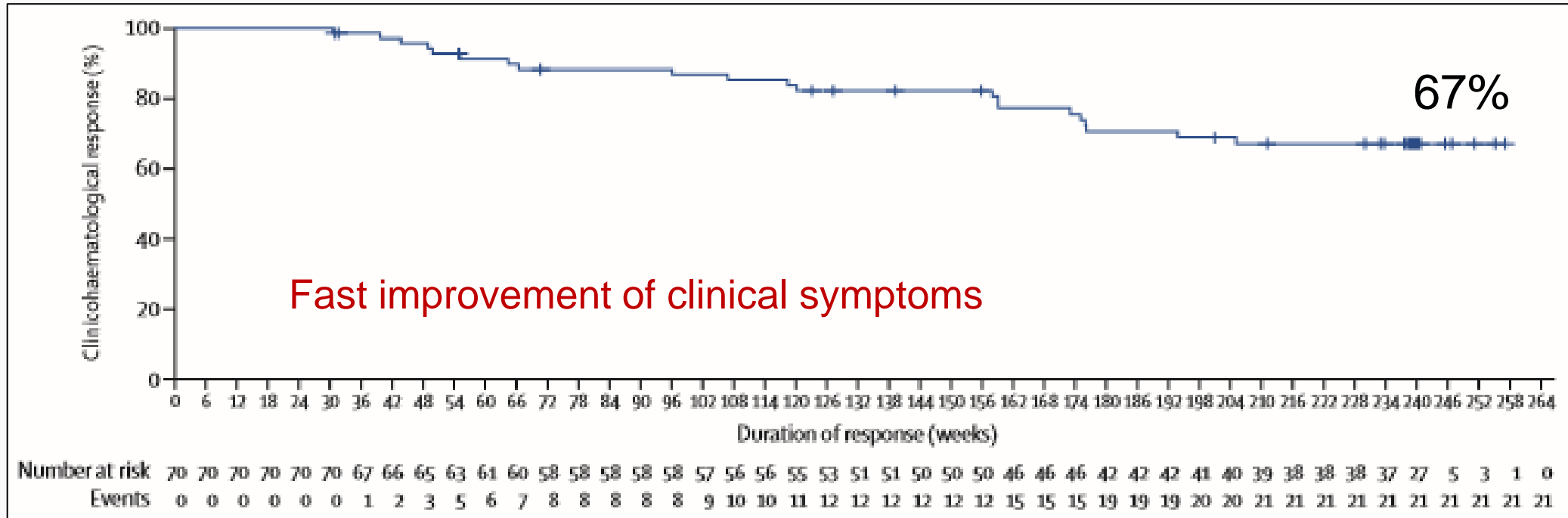
* auch Grundlage für Empfehlungen zum Therapiewechsel

Prävention und Reduktion von Thromboembolien - Studienresultate bei PV -

Therapy	Study types	Reduction of myelopro- liferation	Reduction of thrombotic events	Author (year)
ASA 100 mg/day	randomized	-	yes (p=0.002)	Landolfi (ECLAP 2004)
Phlebotomy Hct <45 vs 45-50%	randomized	-	yes (p=0.004)	Marchioli (Cyto-PV 2013)
Chlorambucil	randomized	yes	yes (p=0.015)	Berk (PVSG 1981, 1995)
Hydroxyurea	historical comparison	yes	yes	Fruchtman (PVSG 1997)
Ruxolitinib	randomized or metaanalysis	yes	low rate yes (p=0.05)	Samuelson (2016), Kiladjian (2020) Masciulli (2020) Harrison (2023)
Interferon alpha	randomized or prospective	yes	low rate	Silver (2006) Mascarenhas (2022) Barbui (2023)

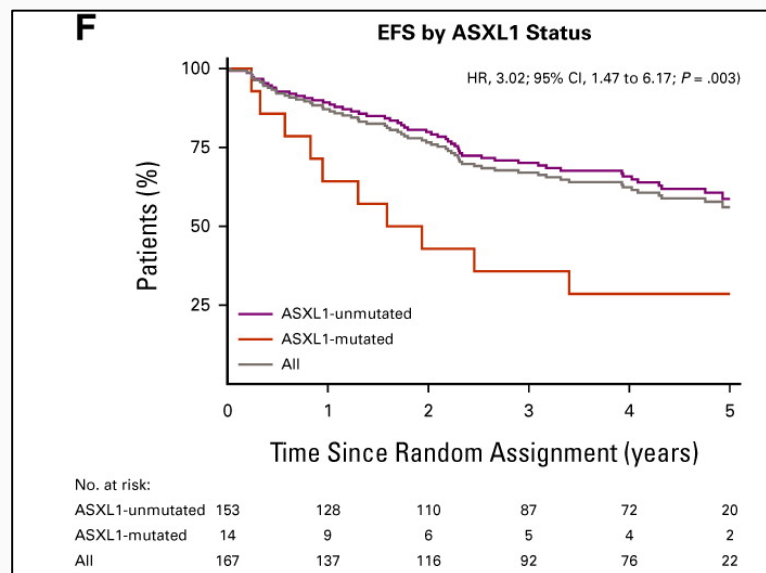
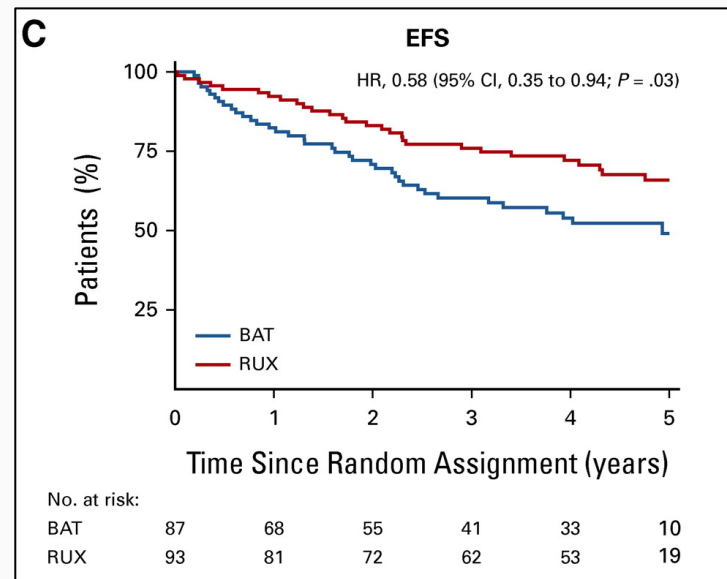
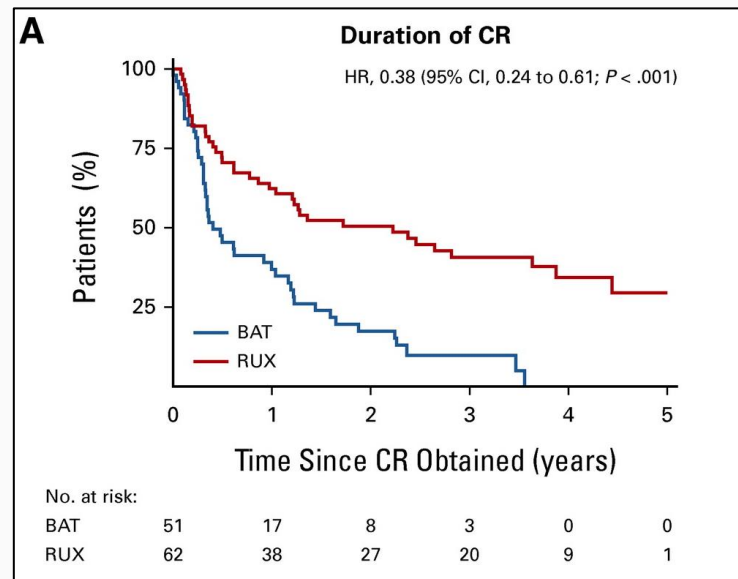
Response Study: Five-years follow up with Ruxolitinib therapy

Overall clinicohematological response: spleen volume reduction of $\geq 35\%$ (MRI or CT), platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, and WBC count $\leq 10 \times 10^9/L$, or absence of phlebotomy eligibility, or both



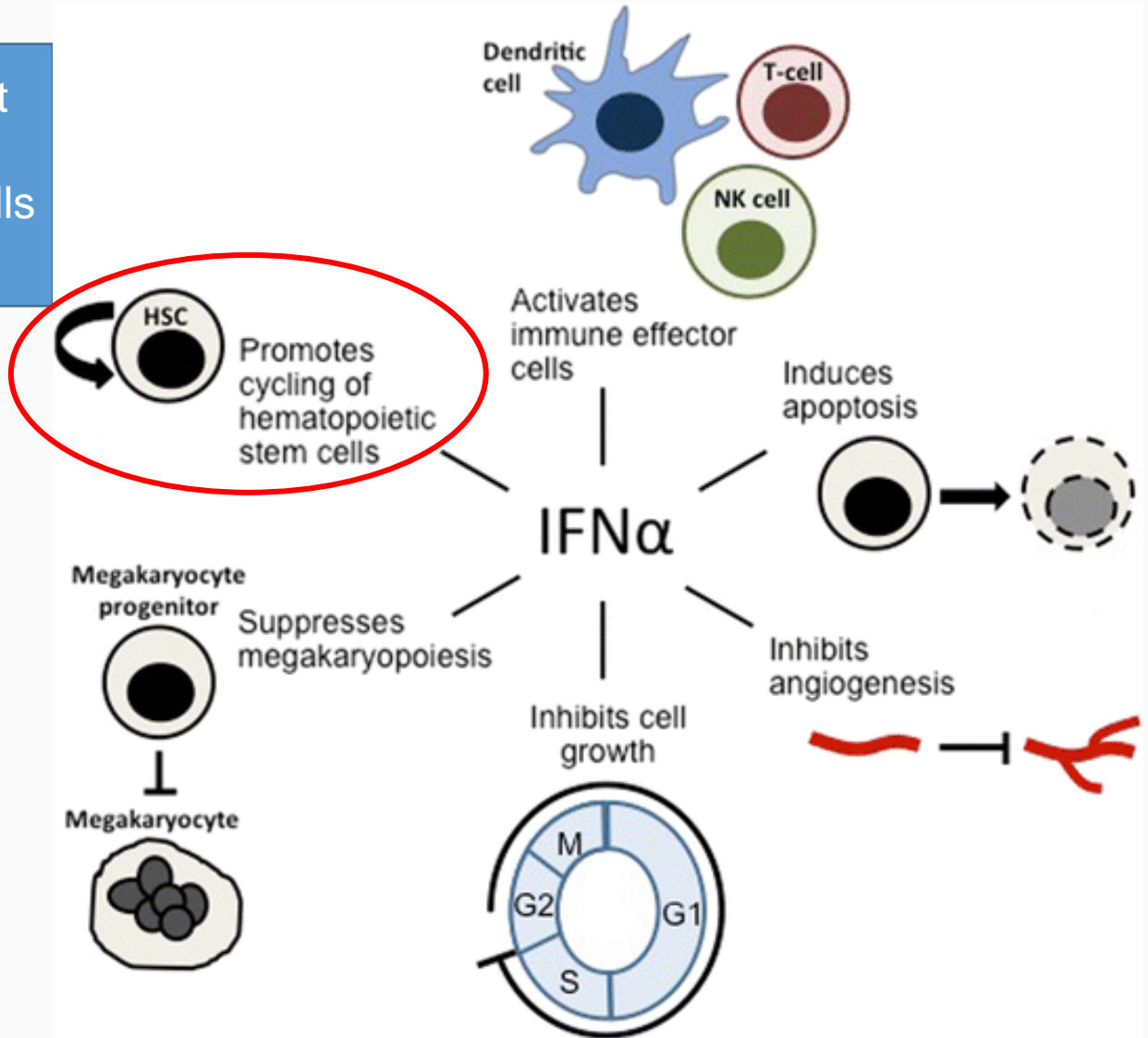
Mean percentage decrease of allele burden from baseline: 38% (SD 38.64, n=66)

Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial (MAJIC-PV Study)

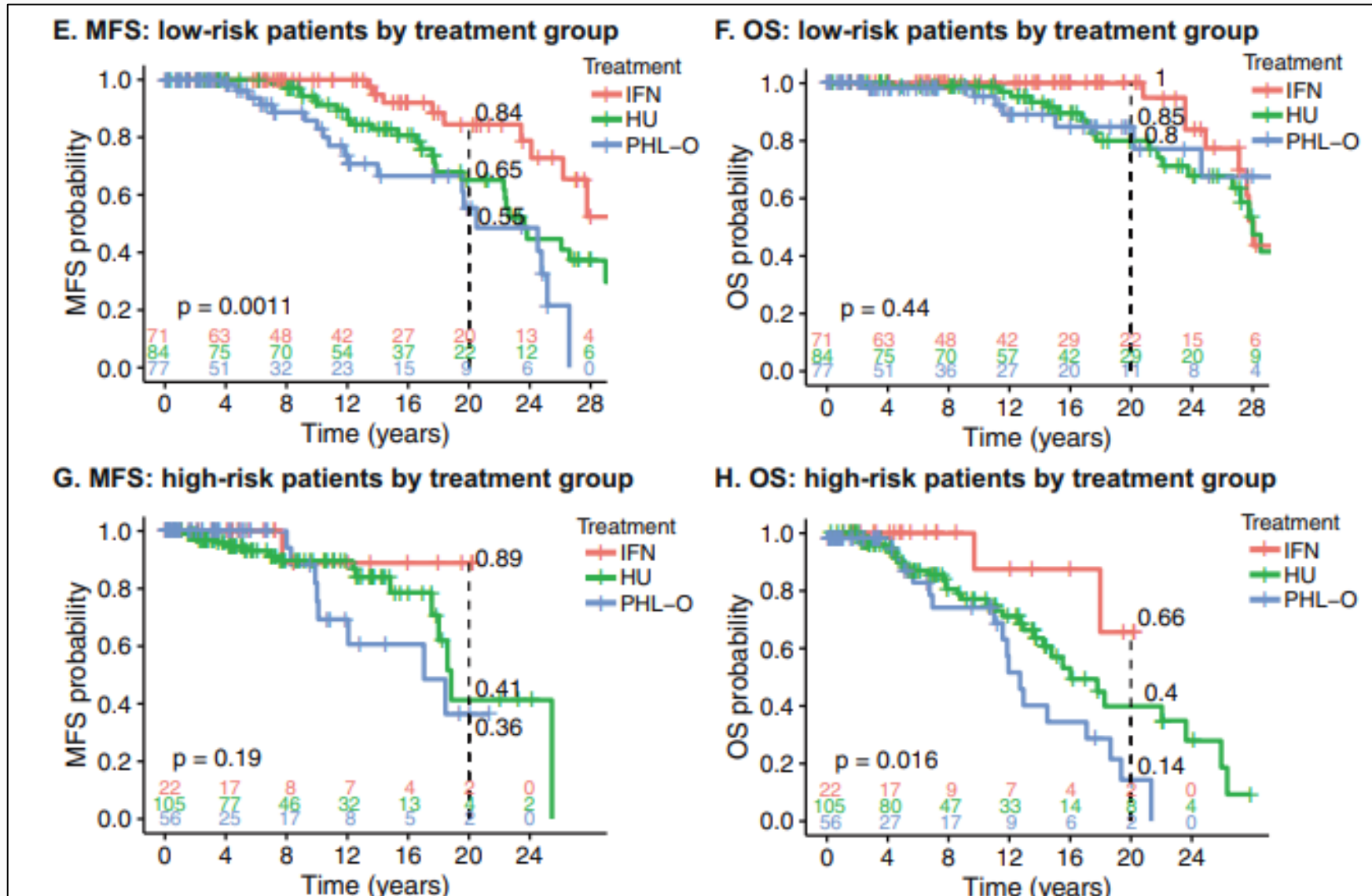


Mechanisms of antitumor effects of Interferon-alpha affecting several biologic processes in hematologic malignancies

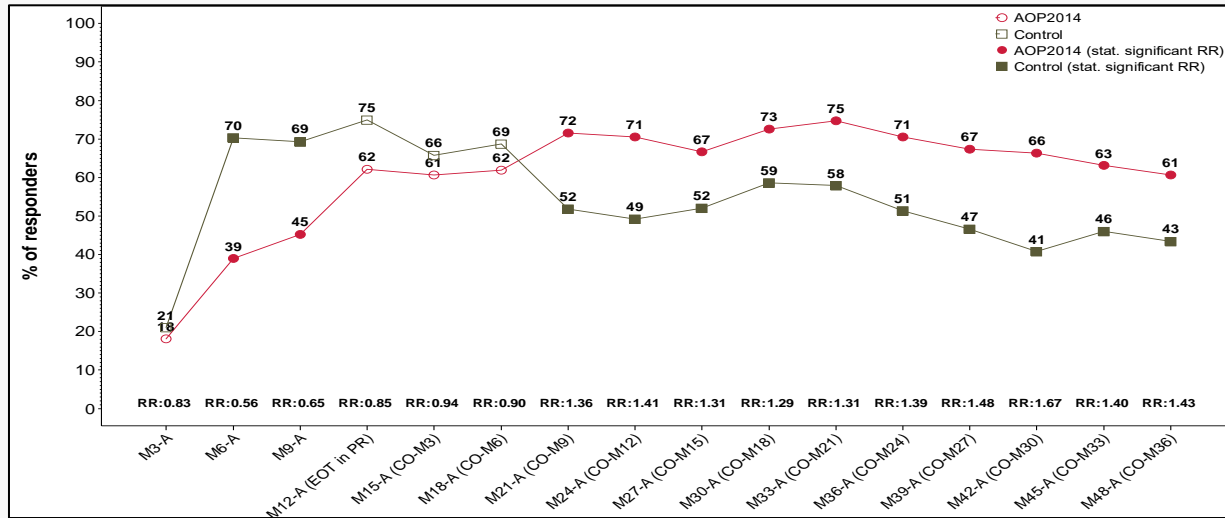
Higher activity against mutant than wild type hematopoietic stem cells (HSC)



Myelofibrose-freies und Gesamtüberleben bei PV (IFN vs HU vs Aderlässe)



Randomisierte IFN-Studie (n=254): (PROUD-PV und CONTINUATION-PV) Ropeg-IFN (rot) vs. best verfügbare Therapie (BAT) (grau)



Komplettes hämatologisches Ansprechen nach 48 Monaten



Molekulares Ansprechen (*JAK2*) nach 5 Jahren IFN:
 69,1% (vs. 21,6% BAT)

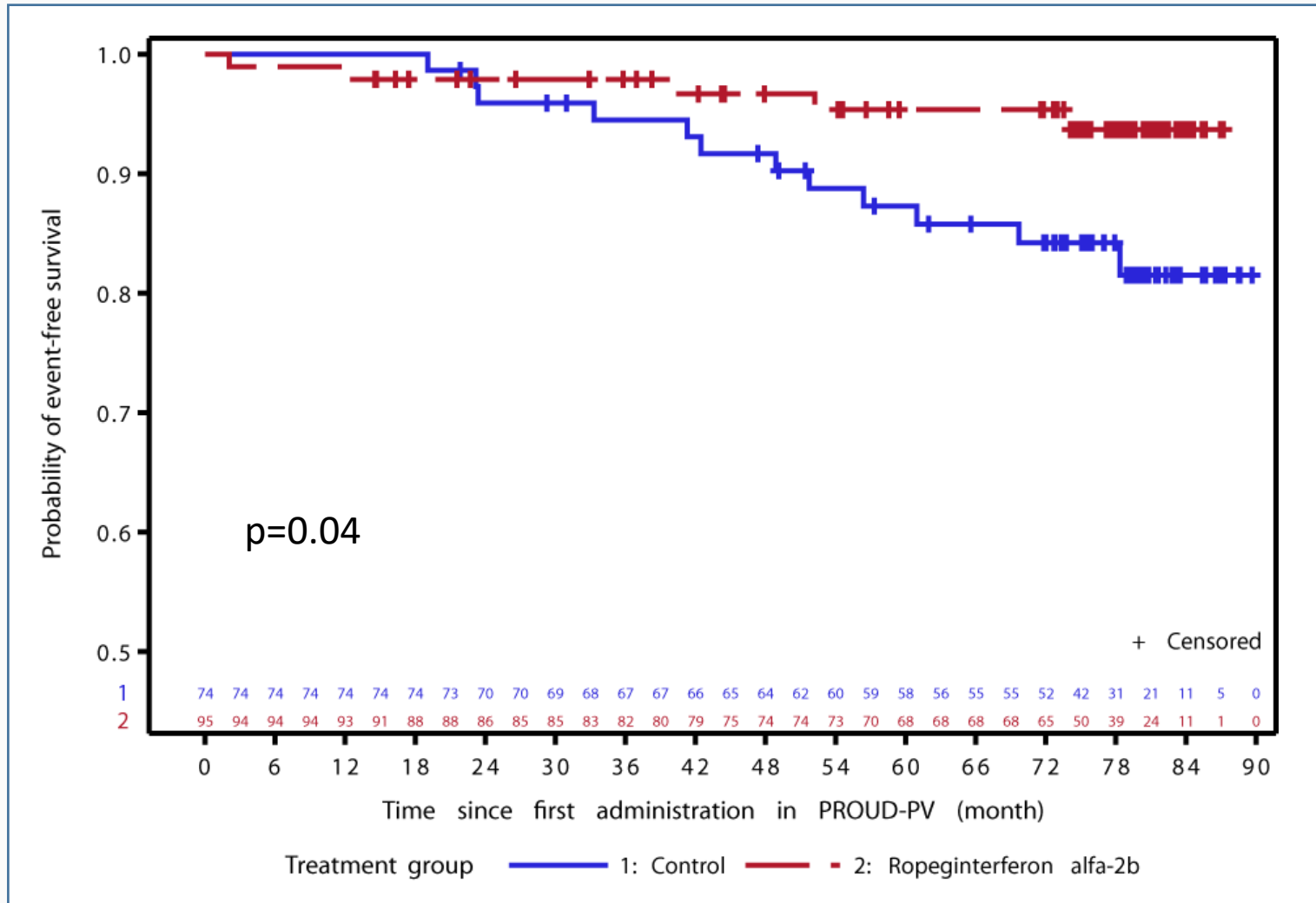
JAK2 <10%: 54,3%

JAK2 <1%: 19,6% (p=0.0002)

IFN-Abbrüche: 10,2%

PROUD-PV and CONTINUATION-PV Studies: over ≥6 years of treatment

Event-free survival (risk events: disease progression, death and thromboembolic events)

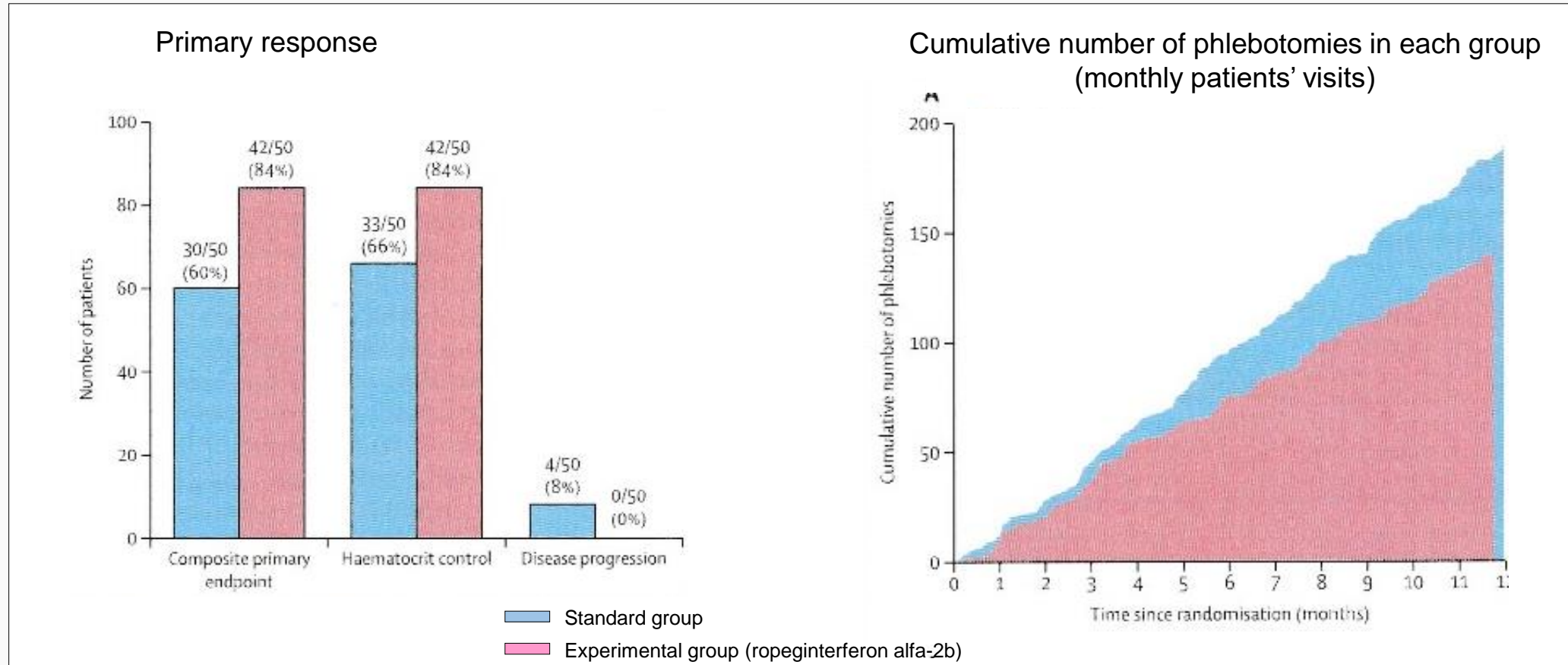


PROUD-PV and CONTINUATION-PV Studien: ≥ 6 Jahre unter IFN-Therapie

	Ropeg-IFN	BAT	p-Wert
Therapieergebnisse (CONTI)			
Kompl. hämatol. Remission (LOCF)	72,6%	47,3	0,001
Molekulares Ansprechen	66%	19,4%	<0,0001
Mediane <i>JAK2</i> V617F-Allellast	8,5%	50,4%	<0,0001
<i>JAK2</i> V617F-Allellast >50%	11,6%	50,0%	<0,0001
Toxizität (PROUD und CONTI)			
Therapieabbrüche (wegen Med.-Tox.)	11,0%	2,4%	
AEs \geq Grad 3	15,7%	16,6%	
PV-assoz. AEs im 6. Therapiejahr	7,1%	12,1%	

Low-PV study: Ropeg-IFN (100 µg every two weeks) vs. phlebotomy in low-risk patients with PV

Primary composite endpoint: response to treatment
(maintenance of Hkt <45% over 12 months without disease progression)



Results after 24 months:

Ropeg more effective than standard treatment (Hkt consistently <45% (p=0.02), reduction of phlebotomy need without thrombotic complications)

*Barbui et al, Lancet Haematol 2021;8:e1875-184
NEJM Evidence 2023;2(6)*

Low-PV study: finale Resultate nach 5 Jahren

Core Study, Jahr 1 und 2 Extensions-Studie, Jahr 3 bis 5

Ropeg-IFN Arm	n=64
Abbruchrate nach 2 Jahren	33%
Reponsekriterien nicht erfüllt	19% (nach 5 Jahren 22%)
IFN-Nebenwirkungen	10% (nach 5 Jahren 14%)
Fortsetzung Ropeg, Jahr 3 bis 5	n=36 (nur Therapieansprecher)
Erhalt des Ansprechens	nach 5 Jahren 94% (davon 60% Phlebotomie-frei)
Phlebotomie-Arm	n=63
Coss-over zu Ropeg bei Nichtansprechen	n=31

Schlussfolgerungen der Autoren:

IFN-Dosis zu niedrig (fixe Dosis 100 µg alle 14 Tage).

Hohe Phlebotomierate vor IFN-Einsatz verbunden mit schlechterem Ansprechen auf Ropeg-IFN.

Ropeg-IFN um 30% weniger effizient
(deutlich mehr Aderlässe in den ersten 6
Monaten unter IFN im Vergleich zur primär
mit Ropeg-IFN behandelten Gruppe)

Weitere mögliche Vorteile von IFN-alpha bei MPN

Splanchnic vein thrombosis:

N=20: ORR of 70% (15% CR, 55% PR at 12 months of therapy)

No recurrence during a median follow up of 2.2 years

Mascarenhas et al, Leukemia 2019;33:2974-2978

HU no preventive effect (pooled analysis: 258 of 1500 MPN cases in atypical locations)

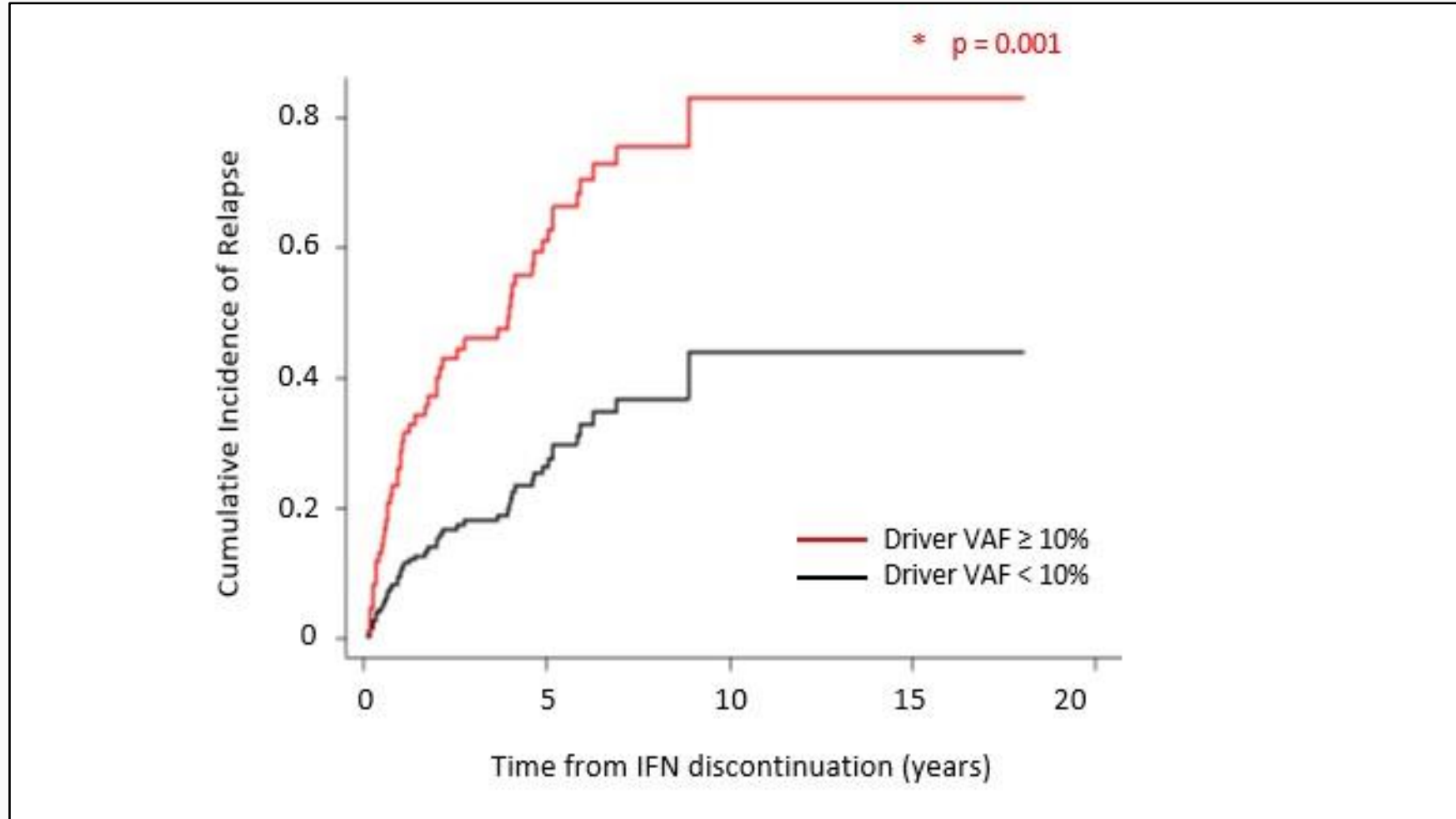
De Stefano, Blood Cancer J. 2018;8,112.

PV and ET in 278 adolescents and young adults:

Ten and 20 year myelofibrosis free survival with IFN was 100%.

Beauverd et al, ASH 2023, Abstr. 748

Rezidiivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Allel-Last bei Absetzen der Interferontherapie (<10% vs ≥10%)



Therapie und Sekundärprophylaxe von MPN-assoziierten Thrombosen

Antithrombotic therapy			Cytoreduction/ phlebotomy for control of elevated blood count
Thrombosis	venous	arterial	Treatment aim
Acute phase (2-4 weeks)	Heparin (LMWH or UFH, DOAKs*)	ASA + Heparin	Plt <400,000/ μ l WBC <10,000/ μ l HCT <45%
Post-acute stage (3-6 months)	Vitamin K antagonist, DOAKs*	ASA	
Prolonged/ permanent	Vitamin K antagonist, DOAKs*	ASA	

* **DOAKs:** recent reports in MPN (limited number of patients, relatively short follow up):
no major or clinically relevant bleeding, thrombosis prophylaxis effective, even in abdominal thromboses.

Besondere Situationen und neuere Entwicklungen

- Operative Eingriffe
(ggf. Zytoreduktion, Anpassung von Antikoagulation und ASS)
- Impfungen
(STIKO-Empfehlungen beachten)
- Schwangerschaft (*Wille et al, HemaSphere 2023;7:5,e882*)
bei PV-spezifischer Therapie Lebendgeburtenrate bei 78,2%,
gegenüber nur 47,8% bei Fällen ohne PV-spezifische Therapie
- Neue therapeutische Entwicklungen
(Hepcidin-Mimetika, Statine, BET-Inhibitoren u.a.)

Rusfertide (Hepcidin-Mimetikum) mit Auswirkungen auf den Eisenmetabolismus bei PV

- **Gestörter Eisenmetabolismus bei PV.**
(Ursachen: Inflammation, dysregulierte Erythropoese mit Erythrozytose, geänderte Resorption und andere).
- **Hepcidin-Agonisten (Mimetika)** können eine „normalere“ physiologische Eisenutilisation durch **Umverteilung des Eisens** vom Hämoglobin-Kompartiment in Speicherlokalisationen wie Leber, Milz und Makrophagen bewirken.
- **Rusfertide (Hepcidin-Mimentikum)** supprimierender Effekt auf die Erythropoese, Normalisierung der Eisenparameter, Rückbildung von Eisenmangelsymptomen, Aderlassfreiheit.
- **Weitere Hepcidin-Mimetika** mit verschiedenen Wirkmechanismen in Entwicklung,
- **Langzeitdaten fehlen** (derzeit nur wenige Jahre zu überblicken).

Onkopedia Leitlinie Polycythaemia Vera

Zusammenfassung der wichtigsten Neuerungen (9/2023)

- **Prognosefaktor Allel-Last:**
Absenkung der Allel-Last unter Therapie prognostisch relevant, bislang kein etablierter Stratifizierungsparameter, aber möglicher Einfluss auf individuelle Therapieentscheidungen.
- **Neuere Studienergebnisse zu Interferon-alpha:**
Unter RoPeg-IFN tiefes Absenken der Allel-Last (nach 6 J.: <1% bei 21% der Pat.).

Bei Niedrig-Risiko PV: Vorteile gegenüber Aderlass+ASS bzgl. Erhalt von Hkt <45%, Phlebotomierate, Krankheitsprogress.
- **Änderung des Therapiealgorithmus:**
Interferon alpha empfohlene zytoreduktive Therapie in der Erstlinie.

Konstellationen/ Empfehlungen für den möglichen Einsatz von zytoreduktiver Therapie bei Niedrig-Risiko PV.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit