

## Behandlungs- und Forschungszentrum für Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation  
(Univ.-Prof. Dr. Brümmendorf)

### Ansprechpartner

#### **Chronische myeloische Leukämie (CML)**

- Univ.-Prof. Dr. med. Tim Brümmendorf
- Dr.med. Martina Crysandt

#### **Myeloproliferative Neoplasien (MPN)**

- Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder
- Dr.med. Susanne Isfort

#### **Systemische Mastozytose**

- Dr.med. Karla Schmitt
- Dr.med. Jens Panse

#### Kooperierende Kliniken und Institute

- Institut für Pathologie (Univ.-Prof. Dr. Knüchel-Clarke)
- Institut für Humangenetik (Univ.-Prof. Dr. Zerres)
- Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Univ.-Prof. Dr. Marx)
- Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen (Univ.-Prof. Dr. Floege)
- Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Univ.-Prof. Dr. Trautwein)
- Klinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. Schulz)
- Klinik für Dermatologie und Allergologie – Hautklinik (Univ.-Prof. Dr. Leverkus)
- Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. Kuhl)

#### Patientenselbsthilfegruppen

- CML Advocates (<http://www.cmladvocates.net>)
- MPN-Netzwerk e.V. (<http://www.mpn-netzwerk.de>)
- Mastrozytose e.V. (<http://www.mastrozytose.de/>)
- Mastrozytose-Initiative e.V. (<http://www.mastrozytose.com/>)

#### IZKF MPN-Verbund RWTH Aachen

- Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
- Institut für Biochemie und Molekularbiologie
- Institut für Biochemie und Molekulare Immunologie
- Institut für Zellbiologie
- Aachen Institute for Advanced Study in Computational Engineering Science

## Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund .....	4
2. Indikationen.....	4
3. Interdisziplinärer Ansatz .....	5
4. Verknüpfung von Krankenversorgung und Forschung.....	5
5. Verankerung in der Lehre.....	6
6. Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen.....	6
7. IZKF-Verbund der RWTH Aachen .....	6
8. Eigene ausgewählte Publikationen zum Thema MPN .....	8
9. Krankenversorgung .....	9
10. Interne Prozesse.....	10

## 1. HINTERGRUND

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Aachen (ZSEA) wird von verschiedenen Forschungseinrichtungen und Kliniken getragen, die sich mit der Erforschung und Behandlung seltener Erkrankungen beschäftigen. Das hier vorgestellte Zentrum für Myeloproliferative Neoplasien (MPN) gliedert sich in das Gesamtkonstrukt des ZSEA ein.

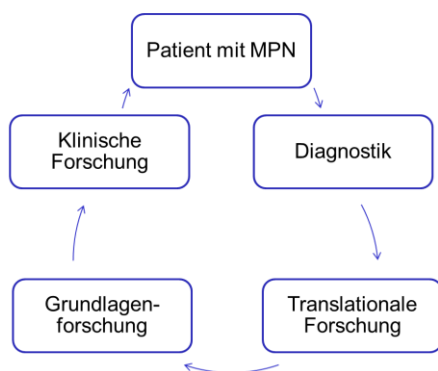


Abbildung 1: Enge Zusammenarbeit zwischen klinischer Versorgung, Diagnostik, translationaler Forschung, Grundlagenforschung und Klinischer Forschung

## 2. INDIKATIONEN

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind seltene heterogene und chronisch verlaufende klonale hämatologische Erkrankungen, die noch einmal in verschiedene Untergruppen unterteilt werden. Zu den MPN zählen die folgenden Erkrankungen:

- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Polyzythämia vera (PV)
- Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Primäre Myelofibrose (PMF) und Post-PV- und Post-ET-Myelofibrose
- Hypereosinophiles Syndrom (HES) / Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)
- Myeloproliferative Neoplasie mit Eosinophilie und PDGFR $\alpha$ -, PDGFR $\beta$ - oder FGFR1-Aberration
- Unklassifizierbare Myeloproliferative Neoplasie (MPNu)
- Systemische Mastozytose (SM)

*Für die systemische Mastozytose existiert aufgrund ihrer besonderen Krankheitseigenschaften ein separates Behandlungs- und Forschungszentrum für Mastzellerkrankungen (s. dort).*

### **3. INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ**

Die Diagnostik der MPN erfolgt in der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation. Weitere, interdisziplinär eng beteiligte Kliniken und Institute sind unter anderem die Institute für Pathologie und Humangenetik sowie die Kliniken für Kardiologie, Nephrologie, Gastroenterologie, Neurologie, Dermatologie und Radiologie. In der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation sowie in den Instituten für Pathologie und Humangenetik erfolgt die hämatologische Diagnostik (Blutbild, klinische Chemie, Knochenmarkzytologie und -histologie, Molekular- und Zytogenetik). Manifestationen an der Haut werden konsiliarisch in der Klinik für Dermatologie betreut.

Da vor allem atypische Thrombosen, wie beispielsweise Pfortaderthrombosen oder ein Budd-Chiari-Syndrom, ein erster Hinweis auf ein MPN sein können, findet ebenfalls ein enger fachlicher Austausch mit der Klinik für Gastroenterologie statt. Auch bei vaskulären Ereignissen, wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen kann eine Myeloproliferative Neoplasie ursächlich sein, so dass ggfs. auch die Kliniken für Kardiologie oder Neurologie eingebunden werden müssen. Die Diagnostik findet in der Klinik für Radiologie statt.

Weiteres wesentliches Element der Betreuung der Patienten mit MPN sind Spezialsprechstunden zu Myeloproliferativen Neoplasien, klinische Fall-Konferenzen und Fortbildungsveranstaltungen, so dass sämtliche an der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beteiligten Spezialisten sich über die Befunde und Behandlungskonzepte austauschen können. Zudem erfolgt die systematische Erfassung der klinischen Daten von Patienten mit MPN in dem deutschlandweiten MPN-Register, welches von den Ärzten der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Aachen in Kooperation mit Kollegen der Universitätsklinik in Ulm geleitet wird.

### **4. VERKNÜPFUNG VON KRANKENVERSORGUNG UND FORSCHUNG**

Als universitäres Zentrum der Supra-Maximalversorgung bietet das Forschungs- und Behandlungszentrum für MPN alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren für ambulante und stationäre Patienten an, inklusive einer Station für allogene Stammzelltransplantation. Für die translationale Lehre und Forschung ist eigens ein Lehrstuhl eingerichtet worden, der von Herrn Prof. Dr. Koschmieder besetzt wird.

Im Dezember 2012 startete das MPN-Register der Studienallianz Leukämie (SAL) mit dem Ziel, Patienten mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) bundesweit aus Universitätskliniken, kommunalen Krankenhäusern und Arztpraxen systematisch zu erfassen und auszuwerten. Im Frühjahr 2015 fusionierte die MPN-Initiative der SAL mit der MPN-SG zur German Study Group MPN (GSG-MPN) mit einem gemeinsamen MPN-Register und Biomaterialbank und weiteren Projekten im Bereich der klinischen und translationalen Forschung. Ziele des Registers sind vor allem die Erfassung der Heterogenität der Krankheitsausprägung und den

korrespondierenden zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen. Weiterhin ist der natürliche Verlauf der Erkrankungen, das Auftreten von Komplikationen, aber auch der Übergang in eine sekundäre Myelofibrose oder akute myeloische Leukämie sowie die gewählte individuelle Therapiesequenz von besonderem Interesse.

Gerade durch die Erfassung von Langzeitverläufen können auch Endpunkte wie Mortalität und, im Rahmen der Zulassung neuer therapeutischer Substanzen, auch die externe Validität geprüft werden. Neben der Versorgungsforschung wird im Rahmen des Registers auch Biomaterial (peripheres Blut und Knochenmark) gewonnen. Dieses Material soll zur Entwicklung neuer Biomarker sowie der Validierung neuer therapeutischer Optionen dienen und somit die translationale Forschung mit kooperierenden Zentren fördern.

Weiterhin dient das Register auch als Rekrutierungsgrundlage für klinische Prüfungen zu neuen Substanzen, die für die Therapie der MPN entwickelt werden. Die Entwicklung und Durchführung Investigator-initiiert Studien ist ebenfalls fester Bestandteil der Verknüpfung von Krankenversorgung und translationaler Forschung.

## **5. VERANKERUNG IN DER LEHRE**

Erkenntnisse aus der Krankenversorgung und der Lehre werden direkt in die verschiedenen Lehrformate des Modellstudiengangs Medizin an der RWTH Aachen übertragen.

Weiterhin stellt die Betreuung von Doktoranden der Medizin und der Naturwissenschaften einen wesentlichen Bestandteil der Grundlagenforschung dar. Im Rahmen von klinikinternen Fortbildungen werden die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter regelmäßig über neue Erkenntnisse aus der Forschung informiert.

## **6. ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENORGANISATIONEN**

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Hierzu gehören der Verein MPN-Netzwerk e.V. ([www.mpn-netzwerk.de](http://www.mpn-netzwerk.de)) sowie das CML Advocates Netzwerk (<http://www.cmladvocates.net>).

## **7. IZKF-VERBUND DER RWTH AACHEN**

Das Aachener Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ist eine Einrichtung der RWTH Aachen mit der Aufgabe, hochrangige Forschungsvorhaben zu unterstützen und damit die translationale Forschung zu stärken. Als besonders förderungswürdig erhalten die Projekte des MPN-Verbundes vom IZKF finanzielle Unterstützung. Mitglieder dieses Verbundes zur translationalen Erforschung von Myeloproliferativen Neoplasien sind:

- Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
- Institut für Biochemie und Molekularbiologie
- Institut für Biochemie und Molekulare Immunologie
- Institut für Zellbiologie
- Aachen Institute for Advanced Study in Computational Engineering Science
- Klinik für Dermatologie

Es finden monatliche gemeinsame Treffen statt, in denen der aktuelle Stand der einzelnen Projekte dargestellt und im wissenschaftlichen Diskurs erörtert wird. Die Treffen dienen ebenfalls der Findung und Erforschung neuer interdisziplinärer Themenfelder.

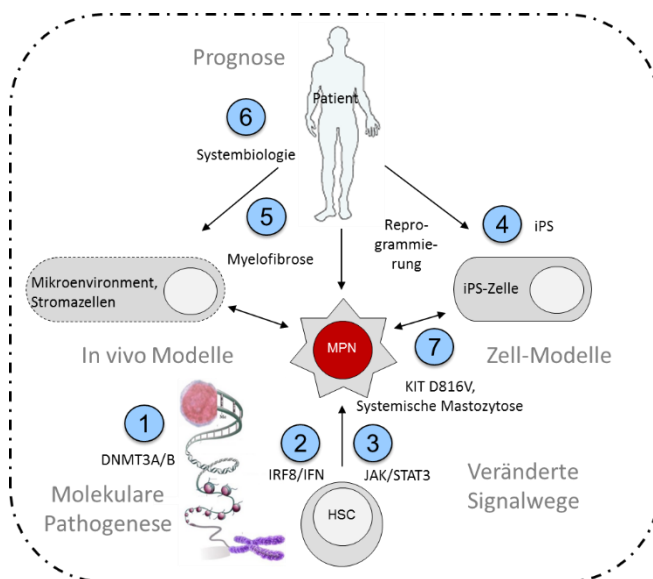


Abbildung 2: Teilprojekte des MPN-IZKF-Verbundes der RWTH Uniklinik Aachen

Aktuell werden 7 Teilprojekte im MPN-IZKF-Verbund gefördert. Zu den Themenfeldern des MPN-Verbundes gehören unter anderem die molekulare Pathogenese, aberrante Signalwege, Zellmodelle und Systembiologie sowie Zytokine und die Mikroumgebung bei Myelofibrose.

Neben der Forschung im IZKF-Verbund wird die klinische Forschung durch klinische Studien und das bundesweite MPN-Register repräsentiert.

**8. EIGENE AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA MPN**

1. JAK inhibition impairs NK cell function in myeloproliferative neoplasms. Schonberg K, Rudolph J, Vonnahme M, Parampalli Yajnanarayana S, Cornez I, Hejazi M, Manser A, Uhrberg M, Verbeek W, Koschmieder S, Brummendorf TH, Brossart P, Heine A, Wolf D. *Cancer Res.* 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]
2. Epigenetic biomarker to support classification into pluripotent and non-pluripotent cells. Lenz M, Goetzke R, Schenk A, Schubert C, Veeck J, Hemeda H, Koschmieder S, Zenke M, Schuppert A, Wagner W. *Sci Rep.* 2015 Mar 10;5:8973.
3. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillier L, Pavlov D, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(1):69-81.
4. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, Koschmieder S, Matzdorff A, Tiede A, Griesshammer M, Riess H; Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology; Austrian Society of Hematology and Oncology; Society of Thrombosis and Haemostasis Research. *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):1953-63.
5. Activated fibronectin-secretory phenotype of mesenchymal stromal cells in pre-fibrotic myeloproliferative neoplasms. Schneider RK, Ziegler S, Leisten I, Ferreira M, Schumacher A, Rath B, Fahrenkamp D, Müller-Newen G, Crysandt M, Wilop S, Jost E, Koschmieder S, Knüchel R, Brummendorf TH, Ziegler P. *J Hematol Oncol.* 2014 Dec 14;7(1):92
6. Epimutations mimic genomic mutations of DNMT3A in acute myeloid leukemia. Jost E, Lin Q, Weidner CI, Wilop S, Hoffmann M, Walenda T, Schemionek M, Herrmann O, Zenke M, Brummendorf TH, Koschmieder S, Wagner W. *Leukemia.* 2014 Jun;28(6):1227-34
7. A 'telomere-associated secretory phenotype' cooperates with BCR-ABL to drive malignant proliferation of leukemic cells. Braig M, Pällmann N, Preukschas M, Steinemann D, Hofmann W, Gompf A, Streichert T, Braunschweig T, Copland M, Rudolph KL, Bokemeyer C, Koschmieder S, Schuppert A, Balabanov S, Brummendorf TH. *Leukemia.* 2014 Oct;28(10):2028-39
8. Src family kinases mediate cytoplasmic retention of activated STAT5 in BCR-ABL-positive cells. Chatain N, Ziegler P, Fahrenkamp D, Jost E, Moriggl R, Schmitz-Van de Leur H, Müller-Newen G. *Oncogene.* 2013 Aug 1;32(31):3587-97
9. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. Hamilton A, Helgason GV, Schemionek M, Zhang B, Myssina S, Allan EK, Nicolini FE, Müller-Tidow C, Bhatia R, Brunton VG, Koschmieder S, Holyoake TL. *Blood.* 2012 Feb 9;119(6):1501-10.
10. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Houry HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritsky A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brummendorf TH. *Blood.* 2012 Apr 12;119(15):3403-12.



## 9. KRANKENVERSORGUNG

### Prozessbeschreibung

#### **Diagnose unbekannt – Erstvorstellung**

Patienten melden sich in der Regel in der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, aber je nach primärer Symptomatik auch in der Klinik für Gastroenterologie (bei Pfortader- oder Milzvenenthrombose) oder Neurologie (Schlaganfall) oder in der Klinik für Kardiologie (Herzinfarkt). Hier erfolgt die Basisuntersuchung sowie entsprechende Spezialuntersuchungen, die entweder bereits eine sichere Diagnosestellung erlauben oder aber die Notwendigkeit ergeben, weitere Fachgebiete zu Rate zu ziehen. Die Patienten werden, nach vorherigem Einverständnis, in ein Register aufgenommen, in dem die wichtigsten klinischen Daten erfasst werden. Die Befunde der Patienten werden in regelmäßigen Konferenzen der beteiligten Institute besprochen.

#### **Diagnose bekannt – Zweitmeinung**

Nicht selten möchten Patienten eine zweite Meinung zu einer auswärts gestellten Diagnose einholen. Dies ist in unserem Zentrum möglich. Hierzu werden die bisherigen Befunde gesichtet und nach Bedarf Zusatzuntersuchungen selbst durchgeführt oder beauftragt. Die Befunde werden mit den Partnern im Zentrum diskutiert und es wird die auswärts gestellte Diagnose entweder bestätigt oder revidiert. Es erfolgt dann eine ausführliche Beratung des Betroffenen.

#### **Diagnose bekannt – Verlaufskontrolle**

In diesen Fällen werden die morphologischen und funktionellen Befunde in ihrem Verlauf dokumentiert und es erfolgt eine Einschätzung ob neben den bisherigen zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Nach Bedarf werden weitergehende Untersuchungen selbst durchgeführt oder in Auftrag gegeben. Die Befunde werden in dem Patientenregister aktualisiert.

## **10. INTERNE PROZESSE**

### **Zentrumskonsile und Fallkonferenzen**

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Jeder Fall, der neu aufgenommen wird, wird im Team besprochen. Darüber hinaus werden diejenigen Fälle erörtert, bei denen sich im Verlauf neue Fragen ergeben.

### **Spezialsprechstunden**

Derzeit existiert für MPN-Patienten zwei Mal pro Woche eine Spezialsprechstunde, in der sich Patienten zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Myeloproliferative Neoplasie, zur Zweitmeinung und zur Verlaufskontrolle vorstellen.

### **MPN-Register der GSG-MPN**

Alle Patienten, bei denen eine MPN gemäß WHO-Kriterien von 2008 diagnostiziert wird und deren schriftliches Einverständnis vorliegt, können in ein Patientenregister aufgenommen werden. Das Register besteht aus einer Datenbank, die die wichtigsten Stammdaten und klinischen Informationen beinhaltet. Die Datenbank liegt in einem geschützten Bereich der IT Struktur des Klinikums und kann ausschließlich von dazu autorisierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eingesehen werden.

### **Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen**

Das Zentrum sucht einen engen Kontakt zu den Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der Selbsthilfegruppe MPN-Netzwerk e.V. und den CML Advocates besteht ein jahrelanger und intensiver Kontakt.

### **Myeloproliferative Neoplasien in der Lehre**

Das Medizinstudium an der RWTH Aachen ist in Form eines Modellstudiengangs etabliert. Wesentliche Elemente dieses Studiengangs sind die frühe Einführung in klinische Fragestellung und damit die Aufhebung der Trennung von Vorklinik und Klinik sowie der interdisziplinäre Unterricht unter Verzicht auf Fächergrenzen. So erfolgt der klinische Unterricht unter dem Aspekt von Organsystemen. Der Unterricht zum Thema MPN ist in den Blockunterricht integriert. Hier erfolgen Vorlesungen zu den Subentitäten und deren Ursachen und Behandlung.