

onkopedia

onkopedia leitlinien

Primäre Myelofibrose (PMF)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
2 Klinisches Bild	2
3 Diagnose	2
3.1 Diagnostik.....	2
3.2 Differentialdiagnose.....	4
4 Therapie.....	4
4.1 Kurative Therapie.....	5
4.2 Palliative Therapie	6
5 Verlaufskontrolle	8
6 Literatur.....	9
7 Anschriften der Verfasser.....	10
8 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	11

Primäre Myelofibrose (PMF)

Stand: März 2010

Autoren: Martin Grießhammer, Petro E. Petrides, Eva Lengfelder

1 Definition und Basisinformationen

Die Primäre Myelofibrose (PMF) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE, MPN = myeloproliferative neoplasm) siehe Chronische myeloproliferative Erkrankungen (Übersicht)).

2 Klinisches Bild

Die in Hinsicht auf klinische Präsentation und Verlauf sehr vielfältige Erkrankung wurde mit verschiedenen Namen belegt, im angelsächsischen Sprachraum als "MMM" (myelofibrosis with myeloid metaplasia) oder "agnogenic myeloid metaplasia" bezeichnet. Synonym verwendete Beschreibungen waren Osteomyelofibrose (OMF), chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF) und idiopathische Myelofibrose (IMF). Heute wird die Erkrankung nach WHO als primäre Myelofibrose (PMF) bezeichnet.

Im initialen Stadium ist die PMF meist asymptomatisch, oftmals sind erste Anzeichen im Rahmen von Routineuntersuchungen Blutbildveränderung (hierbei am häufigsten eine Thrombozytose und/oder eine Anämie). Im weiteren Verlauf entwickeln sich Zeichen der ineffektiven Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, LDH-Erhöhung), Allgemeinsymptome (Leistungsminde- rung, Fieber, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust [beide auch als Ausdruck der Organomegalie möglich]), sowie Beeinträchtigungen durch die extramedulläre Hämatopoese (Splénomegalie, Hepatomegalie, Knochenschmerzen). Insbesondere treten thromboembolische Komplikationen an atypischer Lokalisation (z.B. Pfortaderthrombose, Budd Chiari Syndrom etc.) auf und können auch Erstmanifestation einer primären Myelofibrose (PMF) sein.

3 Diagnose

3.1 Diagnostik

Bei der körperlichen Untersuchung fallen meist die Splénomegalie, Hepatomegalie und die Anämie der Patienten auf. In der Anfangsphase oft Thrombozytose und meist mäßige neutrophile Leukozytose, aber auch eine Panzytopenie, die im Verlauf immer auftritt und schließlich die klinische Problematik bestimmt. Im Blutausschlag sind insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine Vermeh-

nung von Normoblasten und eine Linksverschiebung der Granulopoese bis hin zu Myeloblasten zu erkennen (sog. leukoerythroblastisches Blutbild). Weiterhin Poikilozytose, Anisozytose und „Tränentropfenform“ der Erythrozyten. Die absolute Retikulozytenzahl ist nicht oder nur inadequat erhöht. In der klinischen Chemie liegen oft erhöhte Harnsäure- und LDH-Werte vor. Diagnostisch entscheidend ist der Knochenmarkbefund. Die Knochenmarkzytologie ist meist unergiebig (Punctio sicca). In der Knochenmarkhistologie findet man im präfibrotischen Frühstadium eine erhöhte Zelldichte mit Vermehrung von dysplastischen und atypisch verteilten Megakaryozyten, außerdem Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese mit Linksverschiebung und Dysplasien, in anderen Fällen bereits eine initial ausgeprägte Markfibrose. In Spätstadien liegen dann eine deutliche Fibrose und Osteosklerose vor.

Folgende Punkte gehören zur primären Diagnostik der PMF

Gezielte Anamnese: Anamnese unter besonderer Berücksichtigung von Splenomegalie, Anämie und Leistungsschwäche, thromboembolischen Komplikationen und Blutungsereignissen.

Körperliche Untersuchung: Milz- und Lebergröße.

Labor: Blutbild einschließlich Differentialblutbild, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick, PTT, AST, ALT, gGT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs-Test, Haptoglobin, Ferritin

Molekulargenetik: JAK2 V617F-Mutation. Wenn negativ, evtl. Screening auf Exon-12- oder MPLW515-Mutationen. Letztere treten in 1-2% bzw. 5% aller PMF-Fälle auf. BCR-ABL-Fusionsgen nur, wenn keine Mutation im JAK2-Gen bzw. Hinweise auf CML.

Knochenmark: Aspirationszytologie und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem Referenzzentrum).

Oberbauchsonographie bei Diagnose und im Verlauf jährlich

Die **Diagnose der PMF** wird auf der Basis der WHO Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt.²¹

Hauptkriterien

Typische PMF Knochenmarkhistologie WHO Kriterien für PV, ET, CML, MDS nicht erfüllt JAK2-Mutation oder MPL515-Mutation, oder falls kein klonaler Marker kein Hinweis auf sekundäre Myelofibrose

Nebenkriterien

1. Leukoerythroblastisches Blutbild
2. Erhöhte LDH
3. Anämie
4. Palpable Splenomegalie

Die Diagnose PMF wird gestellt, wenn alle Hauptkriterien und wenn zwei Nebenkriterien vorliegen.

3.2 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der PMF umfasst Tumorinfiltration des Knochenmarks mit sekundärer Faservermehrung Markfibrosen können auch bei Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen), Tuberkulosen des Knochenmarks und „idiopathisch“ als Folge einer interstitiellen Myelitis und lokal nach Strahlenbehandlung auftreten.

Andere myeloproliferative Erkrankungen

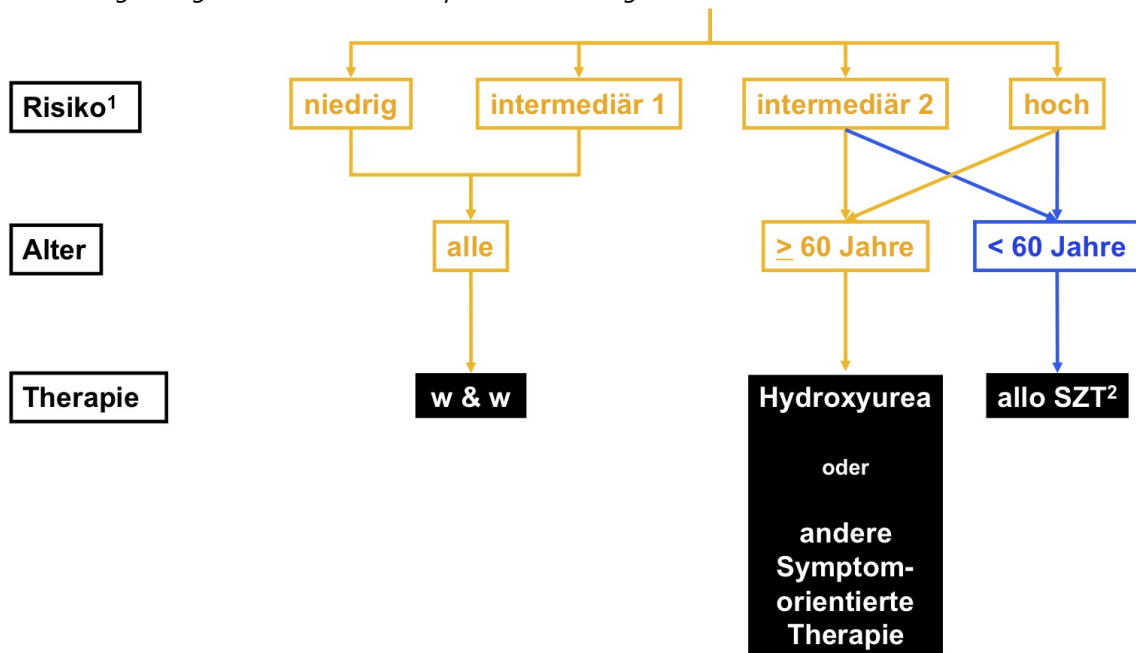
- Haarzelleukämie
- Myelodysplastisches Syndrom
- Akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie (FAB-Typ M7)

Die Unterscheidung zwischen PMF, akuter Myelofibrose und einer Myelodysplasie mit Myelofibrose ist manchmal sehr schwierig. Die Unterscheidung ist allerdings klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. Patienten mit akuter Myelofibrose haben im Allgemeinen schwere konstitutionelle Symptome und eine Panzytopenie ohne Organomegalie.

4 Therapie

Die Therapie der PMF erfolgt risiko- und altersadaptiert. Der Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



Legende: ¹Risiko - Klassifikation s. Kapitel 4.1 Kurative Therapie; ²allo SZT - allogene Stammzelltransplantation

4.1 Kurative Therapie

Die einzige kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation, die allerdings mit einer transplantationsassoziierten Mortalität von bis zu 20% belastet ist. Deswegen ist heute bei allen unter 60 bis maximal 70jährigen eine diesbezügliche primäre Risikostratifizierung notwendig. Heute findet hier der neue Prognosescore der International Working Group (IWG-MRT) Anwendung [2]. Hier wurden 5 initiale Variablen mit negativem Einfluss auf das Überleben identifiziert:

- Alter > 65 Jahre,
- Konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß),
- Hb < 10 g/dL ,
- Leukozyten > 25000/ μ l und
- Blasten im PB =1% .

Mit dem neuen Prognosescore der International Working Group (IWG-MRT) können dann vier unterschiedliche Prognosegruppen identifiziert werden:

- **Niedrigrisiko** (kein o.g. Kriterium liegt vor, mediane Überlebenszeit 135 Monate)
- **Intermedärrisiko 1** (ein o.g. Kriterium liegt vor, mediane Überlebenszeit 95 Monate)
- **Intermedärrisiko 2** (zwei o.g. Kriterien liegen vor, mediane Überlebenszeit 48 Monate)
- **Hochrisiko** (= 3 o.g. Kriterien liegen vor, mediane Überlebenszeit 27 Monate)

Einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation sollten aufgrund der schlechten Prognose insbesondere Patienten mit Intermedärrisiko 2 und Hochrisiko zugeführt werden, wenn diese in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter von unter 60 Jahren haben. Die allogene Stammzelltransplantation wird entweder mit einem Fremd- oder einem Familienspender durchgeführt. Üblicherweise wird heute eine sogenannte doisisreduzierte Konditionierung angewendet mit der die besten Ergebnisse erzielt werden können. Die Ergebnisse der Transplantation in einer Akzelerationsphase sind sehr schlecht.

In einer kürzlich publizierten Arbeit konnten im Rahmen der EBMT bei 103 PMF Patienten (medianes Alter 55 Jahre, range 32 bis 68) mit einer doisisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan folgende Ergebnisse erzielt werden [3]: bei 27% der Patienten trat eine akute GvHD Grad II-IV auf, eine chronische GvHD wurde bei 43 % der Patienten beobachtet. Dabei hatten 33 der 103 Patienten einen Familienspender und 70 der 103 Patienten einen Fremdspender. Die kumulative Inzidenz an Rezidiven lag nach 3 Jahren bei 22%, die geschätzte 5-Jahres Überlebenszeit bei 67%. In einer multivariaten Analyse waren ein Alter > 55 Jahre und ein nicht entsprechend HLA-gematchter Spender mit einem signifikant schlechten Überleben assoziiert.

Autologe Stammzelltransplantation: Nur im Rahmen von Studien (fehlender Familien- oder Fremdspender bei jüngeren Patienten) kann eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden. Für die Durchführbarkeit des Verfahrens gibt es vereinzelte Daten [4,5], eine endgültige Nutzenbewertung dieses Verfah-

rens steht allerdings noch aus. Letztendlich handelt es sich um eine experimentelle Therapie, die nur in Studien eingesetzt werden sollte, um valide Informationen über den tatsächlichen Nutzen dieser Maßnahme zu erhalten.

4.2 Palliative Therapie

Patienten mit einem Niedrigrisiko- und Intermedärrisiko 1-Profil ohne klinische Probleme sollten aufgrund der relativ guten Prognose einer watch & wait Strategie zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden.

Patienten mit Intermedärrisiko 2 und Hochrisiko, die nicht einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können, sollten problemorientiert palliativ (siehe unten 1-3) oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden:

1. Zur Kontrolle einer Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose) mit oder ohne Splenomegalie kommen zytoreduktive Medikamente zum Einsatz:

Obwohl die Effekte der zytoreduktiven Medikamente auf die Lebenserwartung bei der PMF nicht durch prospektiv randomisierte Studien gesichert sind, sprechen viele Beobachtungen für eine Verlangsamung der Progression, eine günstige Wirkung auf eine vorbestehende Anämie und eine zeitweise Verbesserung der Lebensqualität. Ein Versuch ist deswegen bei allen Patienten mit Symptomen oder Zeichen der Proliferation angebracht. Die Standardtherapie ist hier Hydroxyurea. Eine alternative Therapie mit Interferon-alpha oder Imatinib hat sich in Phase 2 Studien bisher nicht als der Standardtherapie mit Hydroxyurea als überlegen erwiesen und sollte daher nur im Rahmen von Studien erfolgen. In Einzelfällen mit prominenter Thrombozythämie kann eine Therapie mit Anagrelid alleine oder in Kombination mit Hydroxyurea sinnvoll sein.

2. Patienten mit PMF und im Vordergrund stehender Anämie und/oder Thrombozytopenie

Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie werden insbesondere bei zusätzlicher Autoimmunhämolyse (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test!) häufig mit Erfolg Kortikosteroide eingesetzt. Dosierung initial 0,5 mg pro kg Körpergewicht über 3 Wochen, dann Reduktion, nur bei Erfolg Dauertherapie mit kleinen Dosen unterhalb der Cushingschwelle. Ca. 1/3 der Patienten sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend.

In einigen publizierten Arbeiten wird die Wertigkeit der **Erythropoetin-Behandlung** in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [6]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei ca. der Hälfte der Patienten gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (keine Transfusionsabhängigkeit mehr und normaler Hb-Wert) treten in ca. 20-25 % der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel < 125 U/l ist Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden mindestens die gleichen Ansprechraten erzielt. Unter Erythropoetin ist allerdings Vorsicht geboten, da die Splenomegalie hierunter deutlich zunehmen kann.

Androgyne (Nandrolon), Danazol. Diese Medikamente sind in Einzelfallberichten bei transfusionspflichtiger Anämie eingesetzt worden. Dosierung von Danazol (Gonadotropinhemmer): 2-3-mal 200 mg/Tag. Die Wirksamkeit kann erst nach 2-3 Monaten beurteilt werden. Falls Androgene starke Nebenwirkungen (Anstieg der Leberwerte, Virilisierung bei Frauen) verursachen, müssen sie abgesetzt werden. Ein Ansprechen der Anämie kann in ca. 50 % der behandelten Fälle erwartet werden [7].

Timide: Thalidomid In mehreren Phase II Studien hat sich Thalidomid als wirksame Substanz bei Patienten mit einer hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere in Hinblick auf eine Anämie oder Thrombozytopenie erwiesen. Problematisch sind jedoch die hohen Therapieabbruchraten, die bei etwa 50% unter Thalidomid mit einer Dosis zwischen 50 und 400 mg liegen [8]:In zwei Arbeiten konnte ein vergleichbarer Therapieeffekt bei insgesamt besserer Verträglichkeit auch unter niedrig dosierter Thalidomid-Therapie (50 mg/d) gezeigt werden, wobei die Kombination mit Prednisolon in Hinblick auf Verträglichkeit und Ansprechen mit einem Hb-Anstieg > 2 g/dl in 45 % der Fälle die besten Ergebnisse erzielte [8,9]:

Mayo-Schema:

- Thalidomid 50 mg/d + Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht (Monat 1);
- Prednisolon 0,2 mg/kg Körpergewicht (Monat 2);
- Prednisolon 0,125 mg/kg Körpergewicht (Monat 3).

Etwas bessere Ansprechraten bei ebenfalls verbesserter Verträglichkeit werden mit den Nachfolgesubstanzen Revlimid und Pomalidomid erzielt [10,11]. Keines der Imide ist bisher für die Behandlung der PMF zugelassen. In Deutschland ist seit 1/2010 eine prospektive Phase II Studie von der Deutschen Studiengruppe Myeloproliferative Neoplasien (MPN-SG) aktiviert mit Pomalidomid für PMF-Patienten mit Anämie und/oder Thrombozytopenie.

Daten zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zulassungsstatus für Medikamente der zytoreduktiven Therapie

Substanz	Monotherapie	Anmerkungen
Danazol	●	wirksam in Fallbeobachtungen, in Deutschland in keiner Indikation zugelassen
Erythropoietin	●	wirksam in Phase II Studien
Hydroxyurea	●	Zulassung für PV und ET mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen
Interferon a	●	wirksam in Phase II Studien
Lenalidomid	●	wirksam in Phase II Studien
Thalidomid	●	wirksam in Phase II Studie

Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen

3. Patienten mit PMF und im Vordergrund stehender Splenomegalie

Splenektomie Die meisten Erfahrungen hierzu werden von der Mayo-Klinik berichtet [12]:Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 7% (perioperative Blutungen, Infektionen und Thrombosen) und die perioperative Morbidität bei 30 %. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer perioperativen Thrombose und einer postoperativen Thrombozytose. Dennoch konnte nach 1 Jahr für 76% der Patienten ein palliativer Nutzen der Splenektomie, d.h. Besserung des Allgemeinbefindens und fehlende Beschwerden durch die große Milz, belegt werden.

Die Indikation zur Splenektomie sollte demnach diskutiert werden bei:

- Hydroxyurea-resistenter symptomatischer Splenomegalie
- Schwerer portaler Hypertension
- Progredienter transfusionspflichtiger Anämie

Eine KM-Histologie zur Beurteilung der Resthämatopoese sowie eine zytoreduktive Therapie bei Thrombozytose sind obligat vor dem operativen Eingriff.

Milzbestrahlung: Eine Alternative zur Splenektomie bei Hydroxyurea-resistenten Patienten stellt die Milzbestrahlung dar [13].Eine positive Beeinflussung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich. Problematisch sind oftmals ausgeprägte, prolongierte Zytopenien im Anschluss an eine Milzbestrahlung. Die optimale Strahlendosis ist individuell zu bestimmen, da kein linearer Zusammenhang zwischen applizierter Strahlendosis und Entwicklung einer Zytopenie besteht. Die Indikationen für eine Splenektomie sind vor Beginn einer Strahlentherapie zu prüfen, da die Komplikationsraten für die Splenektomie nach Strahlentherapie deutlich ansteigen.

Jak2-Inhibitoren

In jüngster Zeit sind eine Reihe von Phase II Studien mit **Jak2-Inhibitoren** angefallen. Die meisten Daten liegen momentan bei der PMF mit dem Jak2-Inhibitor der Firma Incyte (INCB018424) vor [14].Hier zeigt sich, dass mit diesen Substanzen eine deutliche Verkleinerung von Splenomegalien und eine deutliche Verbesserung von Allgemeinsymptomen (Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust) zu erreichen ist. Interessanterweise sprechen auch Jak2-negative Patienten an. Der Einfluss der Jak2-Inhibitoren auf die Hämatopoese ist allerdings nicht selten negativ, so dass sich eine Verschlechterung einer bestehenden Anämie und Thrombozytopenie einstellen kann.

5 Verlaufskontrolle

Klinische Untersuchung (Milzgröße!), Blutbild: Abstände abhängig von der Therapieform und der Therapiephase sowie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. In der Initialphase der Therapie kurzfristig, nach Erreichen einer stabilen Phase in der Regel Kontrollabstände bis zu einem Vierteljahr möglich.

Verlaufsuntersuchungen des Knochenmarkes zur Erfassung der seltenen Übergänge in eine akute Leukämie oder Zunahme der Myelofibrose in Abhängigkeit

vom individuellen Verlauf. Untersuchungen alle 3-5 Jahre erscheinen abhängig vom klinischen und Blutbildverlauf empfehlenswert.

Ein quantitatives Verlaufsmoitoring von mutierten JAK2-Allelen wird derzeit nicht routinemäßig empfohlen, kann aber im Einzelfall bei Therapieentscheidungen hilfreich sein.

Oberbauchsonographie 1 x jährlich sinnvoll

6 Literatur

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449
3. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114:5264-5270. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880
4. Anderson JE, Tefferi A, Craig F, et al. Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood*. 2001;98:586-593. PMID: 11468154
5. Frühauf S, Buss EC, Tropaly J, Kreipe HH, Ho AD. Myeloablative conditioning in myelofibrosis using i.v. treosulfan and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with high doses of CD34+ cells results in hematologic responses. A follow-up of three patients. *Haematologica*. 2005;90(1):ECR08. PMID: 16791927
6. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004;127:399-403. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05229.x
7. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, et al. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*. 2000;85:595-599. PMID: 10870115
8. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:424-31. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.160
9. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101:2534-2541. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2928

10. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108:1158-1164. DOI: 10.1182/blood-2006-02-004572
11. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27:4563-4569. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7356
12. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006;107:361-370. DOI: 10.1002/cncr.22021
13. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009;113:5394-5400. DOI: 10.1182/blood-2009-02-195974
14. Verstovsek S, Kantarjian HM, Mesa RA, et al. Long-term follow-up and optimizing dosing regimen of INCB018424 in patients with myelofibrosis: durable clinical, functional and symptomatic responses with improved hematological safety. ASH 2009, #756 Link

7 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Klinik für Hämatologie / Onkologie
 Johannes Wesling Klinikum
 Hans-Nolte-Str. 1
 32429 Minden
 Tel.: 0571 / 790-4201
 martin.griesshammer@klinikum-minden.de

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch/Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor
 Zweibrückenstr. 2
 80331 München
 Tel.: 089 / 229009
 petrides@onkologiemuenchen.de

PD Dr. med. Eva Lengfelder

III. Medizinische Klinik
 Universitätsklinikum Mannheim
 Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 68167 Mannheim
 Tel.: 0621 / 383-4131
 eva.lengfelder@umm.de

8 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

Name	Anstellung / Führungsposition	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen
Grieffhammer	Johannes Wesling Klinikum Minden	-	-	-	-	-	-
Lengfelder	Universitäts- klinikum Aachen	-	-	-	-	-	-
Petrides	selbstständig	-	-	-	AOP, Shire	-	AOP