

# 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. Lorenz Trümper

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>5</b>
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>5</b>
4.1 Krankheitsverlauf	5
<b>5 Diagnose</b>	<b>5</b>
5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO	6
5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF	6
5.1.2 Diagnose-Kriterien der PMF	6
5.1.3 Diagnose-Kriterien der Post-PV-MF und Post-ET-MF	7
5.2 Diagnostik	8
5.2.1 Erstdiagnose	8
5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung	9
5.3.1 Entwicklung von Prognose-Scores	10
5.3.1.1 IPSS-Score	10
5.3.1.2 DIPPS-Score	10
5.3.1.3 DIPPS-plus Score	11
5.3.1.4 Weitere Scores	12
5.4 Differenzialdiagnose	12
<b>6 Therapie</b>	<b>12</b>
6.1 Therapiestruktur	12
6.1.1 Kurative Therapie	13
6.1.2 Palliative / symptomatische Therapie	14
6.1.2.1 Ruxolitinib	14
6.1.2.2 Watch und Wait Strategie	15
6.1.2.3 Problemorientierte Strategien	15
6.1.2.3.1 Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose)	15
6.1.2.3.2 Anämie und/oder Thrombozytopenie	16
6.1.2.3.3 Splenomegalie	16
6.1.2.4 Weitere, in Studien effektive Medikamente	17
<b>7 Rehabilitation</b>	<b>19</b>
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b>	<b>19</b>
8.1 Verlaufskontrolle	19
<b>9 Literatur</b>	<b>19</b>

<b>10 Aktive Studien.....</b>	<b>23</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>23</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>23</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>23</b>
<b>15 Anschriften der Autoren.....</b>	<b>23</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten .....</b>	<b>24</b>

# Primäre Myelofibrose (PMF)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#), im Kapitel 6.2.60

**ICD-10:** D47.1

**Stand:** Dezember 2018

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Martin Grießhammer, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Heinz Gisslinger, Steffen Koschmieder, Petro E. Petrides, Eva Lengfelder

## 1 Zusammenfassung

Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen. Durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs kommt es zu einer abnormen Proliferation der Hämatopoese und einer pathologisch gesteigerten Freisetzung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren mit Veränderung des Knochenmarkstromas und Faserbildung. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2016 aktualisiert. Hier wurde auch erstmals die neue Entität der präfibrotischen (präPMF) neben der fibrotischen (overt fibrotic PMF) primären Myelofibrose definiert. Charakteristisch für die präPMF ist initial eine Thrombozytose, wohingegen bei der PMF oft anfangs schon eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie bei Diagnose ist eher für eine PMF typisch (bei PMF in 82,8%, bei präPMF in 63,7%).

Die Prognose wird vom Alter der Patienten, konstitutionellen Symptomen sowie von hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt. Hier gewinnen die zytogenetischen und molekulargenetischen Parameter zunehmend an Bedeutung. Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen. Einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko-2 bzw. Hochrisiko, indiziert. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt. Studienergebnisse mit weiteren JAK-Inhibitoren und Kombinationstherapien zeigen vielversprechende Resultate und weisen auf zukünftige Therapieentwicklungen hin.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die Primäre Myelofibrose (PMF) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN, früher als chronische myeloproliferative Erkrankungen oder Syndrome bezeichnet) (siehe [Onkopedia Myeloproliferative Neoplasien](#)). Neben der präPMF und der PMF werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythaemia Vera (PV) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom-negativen bzw. *BCR-ABL*-negativen MPN-Entitäten gezählt.

Die PMF wurde früher 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). Auf der Basis der WHO Klassifikation 2008 wird die Erkrankung inzwischen einheitlich als primäre Myelofibrose (PMF) bezeichnet. Mit der WHO-Klassifikation 2016 ist offiziell die neue Subentität der präfibrotischen Myelofibrose (präPMF) hinzugefügt worden, die sich von der herkömmlichen Form der fibrotischen PMF abgrenzen lässt [1].

## 2.2 Epidemiologie

Die PMF ist eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 0,5 bis 1,5 pro 100.000 Einwohner [2]. Sie ist überwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren. Ungefähr 20% der Patienten sind jedoch jünger als 56 Jahre und ca. 11% sind jünger als 46 Jahre [2]. Männer sind etwas häufiger (65%) von der Erkrankung betroffen. Die PMF ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbbar. Familiäre Häufungen kommen jedoch vor. Patienten mit präPMF sind mit einem mittleren Alter von 57 Jahren jünger als solche mit offener PMF und auch hier sind Männer etwas häufiger betroffen (56%) [3].

## 2.3 Pathogenese

Die PMF ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. Durch die Entdeckung krankheitsassoziiertes somatischer Genmutationen (sog. „Treiber-„ oder „Driver Mutationen“) können mehrere molekulare Subtypen unterschieden werden (siehe [Tabelle 1](#)). Die Mutationen sind z. T. auch bei anderen myeloproliferativen Neoplasien nachweisbar. Die Folge sind konstitutiv aktivierte Signaltransduktionswege (z.B. von JAK2), die zur gesteigerten und von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren unabhängigen Zellproliferation führen. Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit Knochenmarksstroma und Immunsystem beeinflussen das Krankheitsbild.

Die häufigste genetische Aberration ist die Mutation *JAK2V617F* im Gen der aktivierten Janus-Kinase-2, gefolgt von *Calreticulin-* (*CALR*-) und *Thrombopoetin-Rezeptor* (*MPL*-) Mutationen. Die bessere Prognose von *CALR*-mutierter PMF kann auf die häufigere Typ 1- oder Typ 1- ähnliche und prognostisch günstige Variante dieser Mutation zurückgeführt werden (siehe [Tabelle 1](#)) [4]. Bei ca. 9% der Patienten liegt keine dieser drei Mutationen vor, weshalb diese Patienten als „triple-negativ“ bezeichnet werden. Die „triple-negative“ Myelofibrose hat eine signifikant schlechtere Prognose [4].

Zusätzlich zu den „Driver Mutationen“ *JAK2*-, *CALR*- und *MPL* finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Hierbei handelt es sich um sog. ‚non-Driver‘ oder ‚Passanger‘ Mutationen (z.B. in den Genen *TET2* (17%), *ASXL1* (13%), *EZH2* (7%), *DNMT3A* (7%), *IDH1/IDH2* (4%), *SRSF2* (17%), *U2AF1* (16%), *SF3B1* (7%), *TP53* (4%) u.a. wie beispielsweise Mutationen im *NF-E2* Gen) [4]. Diese Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen myeloischen Neoplasien vorliegen können. Bei der PMF gelten die Mutationen in *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* als sogenannte molekulare Hoch-Risikomutationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.

Bei der präPMF liegt im Vergleich zur PMF eine ähnliche Verteilung der drei Treibermutationen vor [3], und auch die Allel-Last entspricht der bei PMF. Allerdings ist der Anteil der beiden Hoch-Risikomutationen ***ASXL1*** und ***EZH2*** gegenüber der PMF signifikant niedriger [3].

**Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei Primärer Myelofibrose („Driver-Mutationen“)**

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei PMF
JAK2	Januskinase 2	V617F	ca. 60%
MPL	Thrombopoietin-Rezeptor	W515 und seltenere andere Mutationen	ca. 8%
CALR	Calreticulin	unterschiedlich, in Exon 9	ca. 25% aller PMF-Fälle, dabei Typ 1 (eine Deletion) ca. 19% und Typ 2 (eine Insertion) ca. 6%

### 3 Vorbeugung und Früherkennung

Zur Vorbeugung, Früherkennung und bzgl. spezieller Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung liegen keine Daten bzw. Empfehlungen vor. Bei familiären Häufungen von MPN, aber auch bei gehäuften weiteren Krebserkrankungen über mehrere (mindestens drei) Generationen, wird eine humangenetische Beratung empfohlen (vorzugsweise nach Rücksprache mit einer entsprechenden Einrichtung zur vorherigen Besprechung der individuellen Indikation).

### 4 Klinisches Bild

Im initialen Stadium ist die PMF meist asymptomatisch. Oftmals finden sich erste Anzeichen im Rahmen von Routineuntersuchungen, z.B. Blutbildveränderungen (hierbei am häufigsten eine Thrombozytose und/oder Anämie) oder eine Splenomegalie. Zum Teil schwerwiegende klinische Probleme können durch thromboembolische Komplikationen verursacht werden, die sich wie bei anderen MPN auch in atypischen Lokalisationen manifestieren können (z.B. Pfortader- und Milzvenenthrombose, Budd Chiari Syndrom etc.). Die Rate venöser Thromboembolien liegt bei 1,7% pro Patient und Jahr, die Hälfte hiervon in atypischer Lokalisationen. Thromboembolische Komplikationen können als Erstmanifestation vor Diagnose oder zum Diagnosezeitpunkt vorliegen. Das klinische Bild der präPMF entspricht im Wesentlichen dem der ET. Häufig liegen gar keine Symptome bei Diagnose vor. Verglichen mit der fibrotischen PMF liegen bei der präPMF seltener eine Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, eine periphere Blastenerhöhung oder eine Splenomegalie vor. Bei der präPMF liegt auch meist ein günstigerer Karyotyp vor.

#### 4.1 Krankheitsverlauf

Im weiteren Verlauf entwickeln sich durch die zunehmende Fibrose im Knochenmark und Verdrängung der normalen Blutbildung Zeichen der ineffektiven Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, in der Regel verbunden mit LDH-Erhöhung) und Allgemeinsymptome (Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust), sowie Beeinträchtigungen durch die extramedulläre Hämatopoese (Splenomegalie, Hepatomegalie, Knochenschmerzen). Die häufigsten Todesursachen stellten die Transformation in eine akute myeloische Leukämie (20,1%), kardiovaskuläre Erkrankungen (12,3%) und Infektionen (10,4%) dar [5].

### 5 Diagnose

Die Diagnose aller Manifestationsformen der Myelofibrose innerhalb der MPN (fibrotisches Stadium der PMF, präPMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF) wird auf der Basis der WHO Kriterien aus dem Jahr 2016 gestellt [1].

## 5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO

### 5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF

Die WHO Kriterien 2016 definieren erstmals die Kriterien für die neue Subentität einer präfibrotischen primären Myelofibrose (präPMF) (siehe [Tabelle 2](#)).

**Tabelle 2: Diagnose Kriterien der präPMF (WHO 2016) [1]**

Hauptkriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>Megakaryozytäre Proliferation und Atypien <u>ohne</u> Retikulinfibrose &gt;Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>WHO Kriterien für <i>BCR-ABL1+</i> CML, PV, ET, PMF, MDS oder andere MPN <u>nicht</u> erfüllt.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li><i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden<sup>1</sup> oder kein Nachweis einer geringgradigen reaktiven Knochenmarkfibrose.</li></ul>
Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>Anämie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Palpable Splenomegalie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Leukozyten &gt;11 x 10<sup>9</sup>/l</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Erhöhte LDH</li></ul>

Legende:

<sup>1</sup> Im Falle einer „triple-negativen“ Myelofibrose helfen die häufigsten „non-driver“ oder „Passenger“ Mutationen (z.B. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*), die Klonalität der Erkrankung zu untermauern.

Die Diagnose präPMF wird gestellt, wenn alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium vorliegen.

### 5.1.2 Diagnose-Kriterien der PMF

Die Diagnosekriterien der herkömmlichen fibrotischen (nach WHO: ‚overt fibrotic‘) PMF wurden in der WHO Klassifikation 2016 gegenüber der vorausgegangenen Version modifiziert und insbesondere dem aktuellen Stand der molekularen Diagnostik angepasst ([Tabelle 3](#)).



**Tabelle 3: Diagnosekriterien der fibrotischen PMF (WHO 2016) [1]**

<b>Hauptkriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WHO Kriterien für <i>BCR-ABL1</i>-positiver CML, PV, ET, MDS oder andere MPN <u>nicht</u> erfüllt.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>JAK2</i>-, <i>MPL515</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>oder</u> anderer klonaler Marker vorhanden<sup>1</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>oder</u> kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose</li> </ul>
<b>Nebenkriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palpable Splenomegalie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten &gt; 11 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte LDH</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukoerythroblastisches Blutbild</li> </ul>

Legende:

<sup>1</sup> Im Falle einer „triple-negativen“ Myelofibrose helfen die häufigsten ‚non-driver‘ oder ‚Passenger‘ Mutationen (z.B. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*), die Klonalität der Erkrankung zu untermauern.

Die Diagnose PMF erfordert alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium.

### 5.1.3 Diagnose-Kriterien der Post-PV-MF und Post-ET-MF

Die Diagnose einer Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) (Tabelle 4) bzw. Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) (Tabelle 5) wird gemäß den IWG-MRT (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt [1]. Die Diagnose einer post-PV-MF bzw. post-ET-MF kann histologisch üblicherweise nicht von einer primären Myelofibrose unterschieden werden, es sei denn, es liegen Verlaufsknochenmarkhistologien vor.

**Tabelle 4: Diagnosekriterien der Post-PV-MF (WHO 2016) [6]**

<b>Erforderliche Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO Kriterien</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)</li></ul>
<b>Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anämie<sup>1</sup> oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leukoerythroblastisches Blutbild</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von &gt;5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entwicklung von 2 oder allen 3 der folgenden konstitutionellen Symptome: &gt;10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (&gt;37,5 Grad Celsius)</li></ul>

Legende:

<sup>1</sup> unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meerespiegel

**Tabelle 5: Diagnosekriterien der Post-ET-MF (WHO 2016) [6]**

<b>Erforderliche Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dokumentierte Diagnose einer PV oder ET gemäß den WHO Kriterien</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 gemäß der europäischen Definition auf einer 0-III-Skala</li></ul>
<b>Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anämie oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall <math>\geq 2</math> g/dl vom Ausgangswert</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leukoerythroblastisches Blutbild</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palpable Splenomegalie <math>\geq 5</math>cm, oder neu aufgetretene palpable Splenomegalie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Erhöhte LDH</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neu aufgetretene konstitutionelle Symptome (2 bis 3 von folgenden Symptomen): &gt;10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber <math>&gt;37,5</math> °C</li></ul>

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

Bei der körperlichen Untersuchung fallen meist die Splenomegalie, Hepatomegalie und die Anämie der Patienten auf. Im frühen Stadium, vor allem in der sogenannten präfibrotischen Phase, liegt oft eine Thrombozythämie vor. Im Blutaussstrich sind insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine Vermehrung von Normoblasten und eine Linksverschiebung der Granulopoese bis hin zu Myeloblasten zu erkennen (sogenanntes leukoerythroblastisches Blutbild). Im Blutaussstrich sind eine Poikilozytose, Anisozytose und Dakryozytose („Tränentropfenform“) der Erythrozyten zu sehen. Die absolute und relative Retikulozytenzahl ist nicht oder nur inadäquat erhöht. In den Befunden der klinischen Chemie liegen oft erhöhte Harnsäure- und LDH-Werte

vor. Bei einem Teil der PMF Patienten liegt der Anämie eine Hämolyse zugrunde, so dass in diesen Fällen die routinemäßige Bestimmung von Hämolyseparametern sinnvoll ist.

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 ohne wesentliche Retikulinfaservermehrung ( $\leq$  Grad 1), außerdem Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese mit Linksverschiebung und Dysplasien. In den Fällen der herkömmlichen („overt fibrotic“) PMF liegt bereits bei Diagnosestellung eine ausgeprägte Markfibrose ( $\geq$  Grad 2) vor. Im Verlauf der PMF bzw. in den Spätstadien ist dann immer eine deutliche Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarkes nachweisbar.

### **Folgende Fragen/Untersuchungen gehören zur primären Diagnostik der PMF**

- **Gezielte Anamnese hinsichtlich:** Splenomegalie bedingten Beschwerden, Fatigue, Knochenschmerzen, Anämie und konstitutionellen Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust), arteriellen und venösen Thrombosen (auch zeitlich zurückliegend), Mikrozirkulationsstörungen und Blutungsereignissen. Wichtig ist auch die Familienanamnese hinsichtlich Thrombosen oder Blutungen, MPN und anderen malignen Erkrankungen.
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Milz- und Lebergröße, Befunde einer Anämie.
- **Labor:** Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Retikulozyten, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick/INR, PTT, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs-Test, Haptoglobin, Serumtryptase (insbesondere bei V.a. systemische Mastozytose in der Differenzialdiagnose).
- **Molekulargenetik:**
  - Screening auf die *JAK2*-Mutation
  - wenn negativ: Screening auf *CALR*-Mutation
  - wenn diese auch negativ: Screening auf *MPL*-Mutation.
  - Die *BCR-ABL*-Genfusion wird bestimmt, wenn eine CML als mögliche Differenzialdiagnose in Frage kommt oder falls *CALR*, *JAK2*-Mutation und *MPL*-Mutation negativ sind.
  - Die Bestimmung sogenannter molekularer Hochrisikomutationen, wie *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2* oder *SRSF2* ist sinnvoll, um weitere prädiktive Argumente für die Durchführung einer allogenen peripheren Stammzelltransplantation zu haben. In dem wahrscheinlich zukünftig häufiger angewandten molekularen Risikostratifikationssystem MIPSS-70 ist die Bestimmung dieser Hochrisikomutationen obligat.
- **Zytogenetik**
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem pathologischen Referenzzentrum für myeloproliferative Neoplasien, um die nach WHO standardisierten Beurteilungskriterien zu erhalten, wie z.B. die genau definierte Gradierung der Fibrose).
- **Oberbauchsonographie**

### **5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung**

Der klinische Verlauf von Patienten mit PMF ist heterogen, und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer sind nur unter Vorbehalt möglich. In nicht-selektionierten Patientenkollektiven ohne Altersunterscheidung beträgt die mittlere Lebenserwartung 3,5 bis 5,5 Jahre [4]. In einer Untersuchung an jüngeren Patienten (Alter <55 Jahre) wurde das mittlere Überleben mit 128 Monaten (10,7 Jahre) als fast doppelt so hoch angegeben [7]. Es ist daher zur Prognoseab-

schätzung sinnvoll, einen Score zur Abschätzung der individuellen Prognose anhand von Risikofaktoren zu berechnen. Dieser dient dann auch als Hilfe für eine individuelle Therapieentscheidung.

### 5.3.1 Entwicklung von Prognose-Scores

Die früher gebräuchlichsten Prognose-Scores waren der sogenannte *Lille-Score* sowie der *Cervantes-Score* [8, 9]. In diese Prognose-Scores gehen Blutbildwerte (*Lille-Score*: Hb und Leukozyten) und das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen bzw. Blasten im peripheren Blut (*Cervantes-Score*: Hb, Allgemeinsymptome, Blastenzahl im peripheren Blut) ein. Zu beachten ist, dass diese älteren Scores relativ ungenau sind und nur bei Erstdiagnose gelten. Ziele der neueren Scores sind eine möglichst genaue Abschätzung der individuellen Prognose, die Anwendbarkeit während des Krankheitsverlaufes sowie in jüngerer Vergangenheit auch die Einbeziehung biologischer Parameter. Die aktuell zur Verfügung stehenden und eingesetzten Scores werden nachfolgend beschrieben.

#### 5.3.1.1 IPSS-Score

Der Risiko Score **IPSS** der *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* (IWG-MRT) diskriminiert 4 Risikogruppen [9]. In diesen Score gehen 5 Variablen ein, für die ein negativer Einfluss auf das Überleben identifiziert wurde. Der IPSS-Score gilt nur für den Zeitpunkt der Diagnosestellung (Tabellen 6 und 7).

**Tabelle 6: IPSS-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [10].**

• Alter >65 Jahre
• Konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust >10% im Jahr vor der Diagnosestellung, Nachtschweiß von >1 Monat Dauer)
• Hb <10g/dl
• Leukozyten >25G/l (aktuell oder in der Vorgeschichte)
• Blasten im peripheren Blut $\geq 1\%$

Mit dem IPSS-Score können vier unterschiedliche Prognosegruppen identifiziert werden, wobei für jeden Risikofaktor ein Punkt vergeben wird

**Tabelle 7: Prognostische Einteilung des IPSS-Scores [10]**

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Niedrigrisiko	0	135
Intermediärrisiko 1	1	95
Intermediärrisiko 2	2	48
Hochrisiko	$\geq 3$	27

#### 5.3.1.2 DIPPS-Score

Mit dem **dynamischen Risikoscore (DIPSS)**, der die gleichen Variablen aber eine unterschiedliche Gewichtung des Hb-Wertes einsetzt, kann man das Risiko zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung evaluieren [11]. Auch der DIPSS teilt die Erkrankung in 4 Risikogruppen ein. Der wesentliche Unterschied zum IPSS besteht darin, dass im DIPSS bei einem Hb-Abfall unter 10 g/dl bereits 2 Punkte gewertet werden und dass, wenn dies der Fall ist, mindestens ein Interme-

diär-1-Risiko vorliegt. Alle anderen Risikofaktoren werden wie im IPSS mit einem Punkt gezählt (Tabellen 8 und 9).

**Tabelle 8: DIPSS-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [10]**

Prognostische Variablen	Score-Werte (Punkte)		
	0	1	2
Alter (Jahre)	≤65	>65	
Leukozyten (G/l) (Definition s. unter IPSS)	≤25	>25	
Hb (g/dl)	≥10		<10
Blasten im PB (%)	<1	≥1	
Konstitutionelle Symptome (Definition s. unter IPSS)	nein	ja	

**Tabelle 9: Prognostische Einteilung des DIPPS Scores**

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten
Niedrigrisiko	0
Intermediärrisiko 1	1-2
Intermediärrisiko 2	3-4
Hochrisiko	5-6

### 5.3.1.3 DIPPS-plus Score

In weiteren Untersuchungen wurde versucht, biologische Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit zu identifizieren. Hierbei erwies sich das Vorliegen bestimmter chromosomaler Aberrationen als ein prognostisch ungünstiger Marker. Die Weiterentwicklung zum DIPSS-plus Score beinhaltet daher eine Erweiterung des IPSS durch zusätzliche prognostisch ungünstige biologische Parameter (Tabellen 10 und 11) [12].

**Tabelle 10: DIPPS-plus Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [12].**

Variable	Score Wert Punkte
IPSS Niedrigrisiko	0
IPSS Intermediärrisiko 1	1
IPSS Intermediärrisiko 2	2
IPSS Hochrisiko	3
Transfusionsbedarf für Erythrozyten	1
Thrombozyten < 100 G/l	1
Ungünstiger Karyotyp (ungünstiger Karyotyp ist definiert als komplexer Karyotyp alleine oder Aberrationen wie +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- oder 11q23-Rearrangement)	1

**Tabelle 11: Prognostische Einteilung des DIPPS-plus Scores [12]**

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	0	ca. 15,4 Jahre
Intermediärrisiko 1	1-2	ca. 6,5 Jahre
Intermediärrisiko 2	3-4	ca. 2,9 Jahre
Hochrisiko	5-6	ca. 1,3 Jahre

### 5.3.1.4 Weitere Scores

Bereits publizierte, aber noch nicht im klinischen Alltag breit angewendete Scores sind MIPSS-70 bzw. MIPSS-70plus (Scores mit Kombination von klinischen und molekulargenetischen bzw. zytogenetischen Parametern) [13]. Ein aktuelles Modell auf der Basis von 63 klinischen und genomischen Variablen, weist auf die Möglichkeiten einer biologisch basierten Klassifikation und Einschätzung der individuellen Prognose hin [14]. Für die sekundären Myelofibrosen wurde ein eigener Risikoscore entwickelt, der sogenannte MYSEC-Score [15].

## 5.4 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der PMF umfasst

- Tumorinfiltration des Knochenmarkes mit sekundärer Faservermehrung
- Knochenmarkfibrosen z.B. bei Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen), Tuberkulosen des Knochenmarks
- „Idiopathisch“ als Folge einer interstitiellen Myelitis und lokal nach Strahlenbehandlung
- Andere myeloproliferative Neoplasien
- Systemische Mastozytose
- Haarzellleukämie
- Myelodysplastische Syndrome mit Fibrose
- Akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie (FAB-Typ M7)

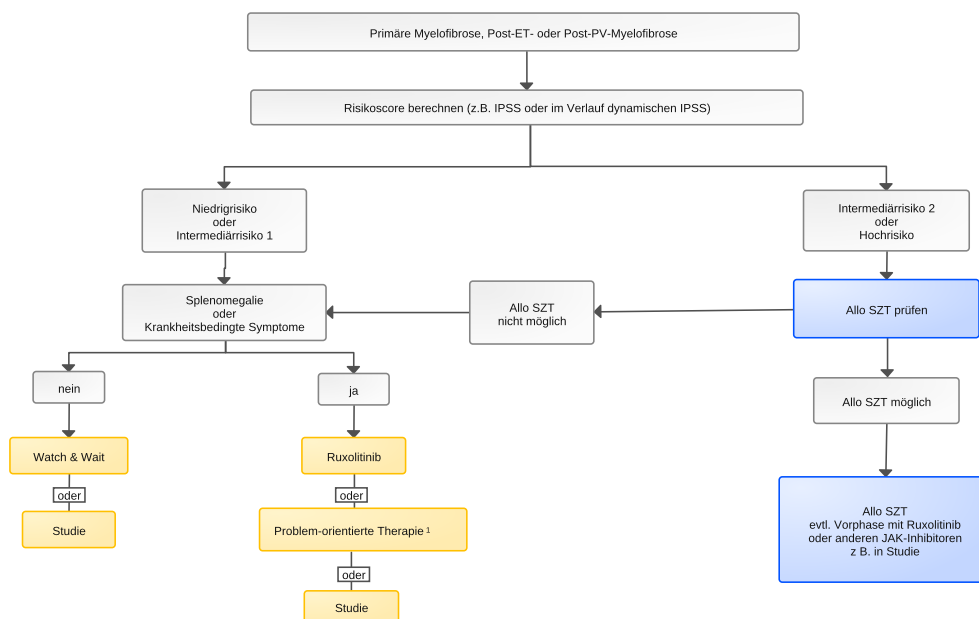
Die Unterscheidung zwischen PMF, akuter Myelofibrose und einer Myelodysplasie mit Myelofibrose kann schwierig sein. Die Unterscheidung ist allerdings klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. Patienten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

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die Therapie der PMF orientiert sich an der Zuordnung zur Risikogruppe, an der Symptomatik und der Komorbidität. Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) zusammengestellt. Die Therapie der primären und sekundären Myelofibrose richtet sich nach den jeweiligen Risikoscores und erfolgt dann einheitlich wie in **Abbildung 1** dargestellt. Darüber hinaus wurden Vorschläge für eine risikostratifizierte Therapie der präPMF gemacht, welche sich an die Behandlung der ET anlehnen [16].

**Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose**



Legende:

— kurativ; - - - palliativ

<sup>1</sup> Problemorientierte Therapie: Erythropoetin [30], Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea [27, 28], (Peg-)Interferon [34], Steroide [27], Androgene [31] oder Imide [35-39].

### 6.1.1 Kurative Therapie

Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT). Die alloSZT ist allerdings mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 20 bis zu 30% belastet, und die Rate von Rezidiv und Therapieversagen nach 5 Jahren beträgt 29% [17]. Ein passender Spender ist Voraussetzung. Eine kurative alloSZT sollte insbesondere Patienten in den prognostisch ungünstigen Stadien Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko nach dem IPSS oder DIPSS Score erhalten, wenn sie in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu ~ 70 Jahren haben (Abbildung 1).

Wenn man die molekularen und zytogenetischen Risikofaktoren mitberücksichtigt, sind auch ca. 25% aller Niedrig- und Intermediär-Risiko Patienten nach dem IPSS oder DIPSS Score de facto einem ungünstigen Risiko (Intermediärrisiko 2 bzw. Hochrisiko) zuzuordnen. Dieser Tatsache will die Entwicklung neuer Risiko-Scores (MIPSS-70 bzw. MIPSS-70plus) Rechnung tragen [13]. Bis diese neuen Scores in die klinische Routine Eingang finden, sollte man sich weiterhin an die aktuellen Konsensus Empfehlungen der EBMT zur alloSZT halten, welche ebenfalls die prognostische Bedeutung ungünstiger molekularer oder zytogenetischer Marker berücksichtigen [17].

**Nach den EBMT-Empfehlungen sollte auch für Intermediärrisiko-1-Patienten eine alloSZT erwogen werden, wenn:**

- eine refraktäre transfusionsabhängige Anämie, oder
- >2% Blasten im peripheren Blut, oder
- eine Hochrisikozytogenetik oder eine triple-negative MF oder eine *ASXL1*-Mutation vorliegen.

Die alloSZT wird entweder mit einem Familienspender oder einem Fremdspender durchgeführt. Üblicherweise wird heute eine sogenannte dosisreduzierte Konditionierung angewendet, mit der die besten Ergebnisse erzielt werden können. Die Ergebnisse der Transplantation in einer

Akzelerations- oder Blastenphase sind allerdings schlecht, so dass bei diesen Patienten möglichst vor Erreichen dieser Phasen eine alloSZT durchgeführt werden sollte.

In einer im Rahmen der EBMT publizierten Arbeit konnten bei 103 PMF-Patienten (medianes Alter 55 Jahre, (32-68 Jahre)) mit einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan folgende Ergebnisse erzielt werden [18]: 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-Überlebensrate bei 67%. In einer multivariaten Analyse waren Alter >55 Jahre und ein nicht entsprechend HLA-identer Spender mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert.

In neuen Studien zur alloSZT werden JAK-Inhibitoren, wie Ruxolitinib, vor Transplantation eingesetzt, um die Milz zu verkleinern und die MF-bedingten Symptome und damit den Allgemeinzustand vor Transplantation zu verbessern.

## 6.1.2 Palliative / symptomatische Therapie

### 6.1.2.1 Ruxolitinib

Mit dem oralen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib steht seit 2012 die erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose zur Verfügung. Durch Ruxolitinib werden insbesondere die Splenomegalie und die krankheitsassoziierten Symptome positiv beeinflusst. Darüber hinaus ist in beiden Phase III Zulassungsstudien COMFORT I und II [19, 20] in einer post hoc-Analyse auch ein signifikanter lebensverlängernder Effekt für Ruxolitinib [21] und in Knochenmarkuntersuchungen sogar ein Rückgang der Fibrose festgestellt worden [22].

Der Einsatz von Ruxolitinib ist bei krankheitsbedingter, symptomatischer Splenomegalie oder Symptomatik bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-PV-MF und Post-ET-MF indiziert (Abbildung 1).

Die Dosis von Ruxolitinib zu Beginn orientiert sich in erster Linie anhand der Thrombozytenzahl:

- a)  $>200 \times 10^9/l$  Thrombozyten: 2 x 20mg/Tag
- b)  $100-200 \times 10^9/l$  Thrombozyten 2 x 15mg/Tag
- c)  $50-100 \times 10^9/l$  Thrombozyten 2 x 5mg/Tag und evtl. in 5 mg Schritten langsam auf 2 x 10mg/Tag steigern
- d) unter  $50 \times 10^9/l$  Thrombozyten Ruxolitinib absetzen bzw. nur unter engmaschiger Kontrolle geben.

Im Verlauf wird die Dosis der Wirkung und den Nebenwirkungen angepasst. Bei deutlicher, evtl. bereits transfusionspflichtiger Anämie hat es sich im klinischen Alltag durchgesetzt, dass mit einer niedrigeren Dosis begonnen wird, die im Verlauf angepasst wird. Die Dauer der Therapie mit Ruxolitinib ist nicht begrenzt. In der Regel sprechen die Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen an. Die mediane Dauer bis zu einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% betrug in der COMFORT-II-Studie 12,3 Wochen [20]. Bei 44 von 69 Patienten (64%), bei denen es zu einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% kam, war die Reduktion innerhalb der ersten 12 Wochen zu beobachten. Allerdings wird auch ein späteres Ansprechen der Patienten beobachtet. Daher wird vor der definitiven Beurteilung des Ansprechens empfohlen, die Therapie über mindestens 6 Monate fortzusetzen. Auf jeden Fall sollte ein abruptes



Ansetzen der Ruxolitinibtherapie vermieden werden, da es zu Entzugsphänomenen (z.B. schwerem Fieber und dem klinischen Bild einer Sepsis etc.) kommen kann.

Nach den aktuellen Daten der JUMP Studie, einer Phase III b expanded-access Studie, die 2233 Ruxolitinib behandelte MF Patienten in 26 Ländern eingeschlossen hat, ist die Effektivität und Sicherheit von Ruxolitinib vergleichbar mit den Ergebnissen der COMFORT Studien [23]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (60%) und Thrombozytopenie (45%), die aber nur selten zum Absetzen der Medikation führten (in 2% bzw. 3,4%). Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren meist vom Schweregrad 1/2, Grad 3/4 Pneumonien oder Harnwegsinfektionen wurden bei 4,7% bzw. 1,2% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten gesehen, Herpes Zoster Manifestationen waren in ca. 4-6% zu beobachten. In einer gepoolten Analyse beider COMFORT Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die durch Ruxolitinib induzierte Anämie nicht die gleiche prognostische Auswirkung wie die durch die Myelofibrose bedingte Anämie hat und somit keinen Grund für ein Absetzen der Medikation darstellt [24]. Neue Daten zeigen, dass ein späterer Beginn mit Ruxolitinib und eine niedrigere Ruxolitinib-Dosierung mit einem schlechteren Ansprechen der Milz assoziiert sind.

Die kürzlich publizierte Beobachtung des seltenen Auftretens von hoch malignen Lymphomen unter Ruxolitinib Therapie betraf ausschließlich Patienten, bei welchen gleichzeitig bereits vor der Gabe von Ruxolitinib eine klonale B-Zell Population nachzuweisen war [25]. Patienten mit klonaler B-Zell Population sollten daher während der Gabe von Ruxolitinib regelmäßig (in 6-monatigen Intervallen) einem Lymphom Screening unterzogen werden. Eine Kontraindikation gegen Ruxolitinib besteht bei diesen Patienten aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht. Außerdem gibt es Fallberichte über die Entwicklung aggressiver Hauttumoren unter einer Ruxolitinibtherapie [26], wobei noch zu klären ist, inwieweit hier eine Vortherapie mit Hydroxyurea einen Einfluss hat.

### **6.1.2.2 Watch und Wait Strategie**

Patienten mit einem Niedrig Risiko- oder Intermediärrisiko 1 ohne klinische Probleme (keine Splenomegalie bedingte Beschwerden, keine konstitutionellen, MF-bedingten Beschwerden) sollten aufgrund der relativ guten Prognose einer watch & wait-Strategie zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden [27] ([Abbildung 1](#)). Patienten mit Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko, die nicht für eine kurative allogenen Stammzelltransplantation in Frage kommen, sollten problemorientiert palliativ oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden ([Abbildung 1](#)):

### **6.1.2.3 Problemorientierte Strategien**

#### **6.1.2.3.1 Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose)**

Zur Kontrolle einer Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose) mit oder ohne Splenomegalie kommt in erster Linie Hydroxyurea zum Einsatz. Hydroxyurea wurde bis zur Zulassung von Ruxolitinib für die Behandlung der Myelofibrose, das nach wie vor die einzig zugelassene Arzneimitteltherapie bei der Myelofibrose ist, als medikamentöse Standardtherapie der Myelofibrose betrachtet [27]. Dies galt insbesondere für Patienten mit Myelofibrose, die eine Hyperproliferation der Myelopoese (Thrombozytose, Leukozytose) und/oder eine ausgeprägte Splenomegalie aufwiesen. Obwohl die Effekte von Hydroxyurea auf die PMF nicht durch prospektiv randomisierte Studien gesichert sind, sprechen viele Beobachtungen für eine Verlangsamung der Progression, eine zum Teil günstige Wirkung auf eine vorbestehende Anämie und eine zeitweise Verbesserung der Lebensqualität [28].

Es gibt auch zunehmende Erfahrungen mit der Kombination von Hydroxyurea und Ruxolitinib [29]. Insbesondere in Fällen mit ausgeprägter Leukozytose bei noch hinreichender oder erhöhter Thrombozytenzahl kann mit dieser Kombination die Leukozytenzahl gut kontrolliert werden [27, 29]. Auch pegyliertes Interferon alpha ist bei diesen Patienten ein geeignetes Präparat um die Leuko- und Thrombozytose zu behandeln. Randomisierte Studien zu dieser Beobachtung fehlen und Interferon ist derzeit für die Behandlung von myeloproliferativen Neoplasien noch nicht zugelassen.

#### 6.1.2.3.2 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 [27]. Es sollte mit einer initialen Dosis von 0,5 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht über 3 Wochen begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis reduziert und nur bei Erfolg eine Dauertherapie mit kleinen Dosen unterhalb der Cushingschwelle durchgeführt werden. Etwa ein Drittel der Patienten sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend.

In einigen Publikationen wird die Wertigkeit der **Erythropoetin**-Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [30]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei etwa 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. Zu beachten ist allerdings, dass unter Erythropoetin die Splenomegalie durch Stimulation der extramedullären Blutbildung deutlich zunehmen kann.

Es gibt nun auch zunehmende Erfahrungen mit der Kombination von Erythropoetin und Ruxolitinib. Eine generelle Empfehlung kann hier allerdings nicht gegeben werden, da es bezüglich der Effektivität und Nebenwirkungsrate noch Unsicherheiten gibt.

**Androgene (Nandrolon) und Danazol** 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 [31].

#### 6.1.2.3.3 Splenomegalie

Heute werden aufgrund der Effektivität und Zulassung (Ruxolitinib) JAK2-Hemmer zur Therapie der Splenomegalie eingesetzt. Nur wenn hierunter mangels Ansprechen oder Nebenwirkungen Probleme entstehen, kommen die Milzbestrahlung oder Splenektomie in Diskussion.

**Milzbestrahlung:** Eine nur passagere aber wirkungsvolle Maßnahme zur Behandlung einer Splenomegalie stellt die Milzbestrahlung dar [32]. Eine positive Beeinflussung der Erkrankung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt maximal 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich, vor allem, wenn zuvor nur kleinere Dosen eingesetzt wurden. Problematisch, insbesondere bei Anwendung höherer Strahlendosen, 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.

**Splenektomie:** Diese geht als Therapie einer Splenomegalie mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität einher. Die meisten Erfahrungen hierzu liegen aus der Mayo-Klinik vor [33]. 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 einem Jahr für 76% der Patienten ein palliativer Nutzen der Splenektomie, d.h. Besserung des Allgemeinbefindens und fehlende Beschwerden durch die große Milz, belegt werden. Eine Knochenmarkhistologie zur Beurteilung der Resthämatopoese sowie eine zytoreduktive Therapie bei Thrombozytose sind vor Splenektomie obligat. Wenn die Hämatopoese nur noch in der Milz stattfindet, ist eine Splenektomie kontraindiziert.

#### 6.1.2.4 Weitere, in Studien effektive Medikamente

##### Pegyliertes Interferon-Alpha

Daten zur Behandlung der Myelofibrose mit **pegyliertem Interferon  $\alpha$ -2a (Peg-IFN $\alpha$ -2a)** wurden von Iannitto et al. publiziert [34]. 62 Patienten mit PMF/post-PV-MF/post-ET-MF wurden im Median 26 Monate mit Peg-IFN $\alpha$ -2a behandelt. 64% der Patienten (16 von 25) mit Anämie (acht erhielten zusätzlich Erythropoietin) hatten eine komplette Remission und 38,5% (5 von 13) wurden transfusionsunabhängig. Eine Besserung der konstitutionellen Symptome bzw. ein Rückgang der Splenomegalie konnte bei 82% bzw. 46,5% der Patienten erreicht werden. Peg-IFN $\alpha$ -2a wirkt am besten, wenn die Milz nicht zu groß ist (< 6cm unter Rippenbogen), die Thrombozytopenie und Transfusionsbedürftigkeit mit Erythrozytenkonzentraten nicht zu ausgeprägt ist und eine frühe Form der Fibrose vorliegt, somit insgesamt eine frühe Form der Myelofibrose. In einem kürzlich publizierten Update der Studie konnte gezeigt werden, dass molekulare Remissionen bis hin zu kompletten molekularen Remissionen erreicht werden können [34]. Die Art der Driver-Mutation und die Anzahl zusätzlicher Mutationen (*ASXL1*, *TET2*) beeinflussten hier das Ansprechen.

##### Imide

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 [35, 36]. Problematisch sind jedoch die hohen Therapieabbruchraten, die bei einer Thalidomidosis zwischen 50 und 400/d mg bei etwa 50% liegen. Hauptnebenwirkung, die zum Therapieabbruch mit Thalidomid führt, ist die periphere Neuropathie. 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 [35, 36].

Das sogenannte Mayo-Schema sieht folgende Dosierung vor: Thalidomid 50 mg/d und Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht (Monat 1); Prednisolon 0,2 mg/kg KG (Monat 2); Prednisolon 0,125 mg/kg KG (Monat 3). Etwas bessere Ansprechraten bei ebenfalls verbesserter Verträglichkeit werden mit den Nachfolgesubstanzen **Lenalidomid** [37] und **Pomalidomid** [38, 39] erzielt. In der deutschen MPN01-09 Studie konnte für 2 mg versus 0,5 mg Pomalidomid eine höhere (39% vs. 24%), qualitativ bessere und längere Ansprechrate (15 vs. 10 Monate) erzielt werden. Bemerkenswerterweise haben insbesondere TET2 mutierte Fälle von Pomalidomid profitiert [39].

## mTOR Inhibitoren

Bei der Myelofibrose spielt die Aktivierung des AKT/mTOR Signalwegs eine bedeutende pathogenetische Rolle. In einer Phase-I/II Studie bei 39 Hochrisiko- oder Intermediärrisiko-Patienten wurde der mTOR Inhibitor **Everolimus** eingesetzt [40]. Das Ansprechen konnte bei insgesamt 30 Patienten evaluiert werden. Die häufigste Toxizität in der Dosierung von 10 mg/Tag war eine Grad 1/2 Stomatitis. Eine Milzgrößenreduktion von >50% und >30% fand sich in 20% bzw. 44% der Patienten. In 69% der Patienten zeigte sich eine vollständige Rückbildung der konstitutionellen Symptome.

## Histon-Deacetylase Inhibitoren und Telomerase-Inhibitor Imetelstat

Histon-Deacetylasen (HDACS) sind Enzyme, die in die Umformung des Chromatins involviert sind und eine Schlüsselrolle in der epigenetischen Regulation der Genexpression spielen. In Phase II Studien wurden bei der PMF bisher **Givinostat** und **Panobinostat** (PAN/LBH589) eingesetzt [41, 42]. Hier liegen zwar Daten zur Verbesserung der Anämie, Splenomegalie und der konstitutionellen Symptome vor, die aber offensichtlich nicht vielversprechend genug waren um diese Programme weiterzuführen.

Mit dem Telomerase-Inhibitor Imetelstat konnte in einer Pilotstudie mit 33 Intermediär-2 oder Hochrisikopatienten mit Myelofibrose bei 7 (21%) eine komplette oder partielle Remission erreicht werden [43]. Alle 4 Patienten mit einer kompletten Remission hatten einen Rückgang der Knochenmarkfibrose, 3 der 4 Patienten sogar eine molekulare Remission. Signifikante Nebenwirkungen waren Myelosuppression und Anstieg der Leberenzyme. Mit Spannung werden daher die Ergebnisse der IMBARK Studie für Mitte 2019 erwartet, einer multizentrischen Phase II Studie, bei der Imetelstat (GRN163L) randomisiert in zwei Dosisstufen bei mit JAK-Inhibitoren vorbehandelten Intermediär 2 oder Hochrisikopatienten mit Myelofibrose getestet wird.

## Neue JAK-Inhibitoren und Therapiekombinationen

Mittlerweile wurden außer Ruxolitinib noch eine Reihe anderer JAK-Inhibitoren bei der Myelofibrose in klinischen Studien evaluiert [44]. In [Tabelle 12](#) sind weitere in Studien geprüft, aber noch nicht zugelassene, JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Ruxolitinib gegenübergestellt. Es sind demnächst Zulassungen in der Zweitlinie nach Ruxolitinib sowohl für **Pacritinib** [45, 46] als auch für **Fedratinib** [47, 48] zu erwarten (beides JAK2/FLT3- Inhibitoren). Der vorläufige Studienstopp für Pacritinib, der von der FDA wegen erhöhter zerebraler Blutungen und Myokardinfarkte aus Sicherheitsgründen verfügt wurde, ist, nachdem die Sicherheitsbedenken weitgehend ausgeräumt werden konnten, wieder ausgesetzt. Gleiches gilt für Fedratinib, wo die zunächst vermutete höhere Rate an Wernicke-Enzephalopathien zu einem Zulassungsstopp führte. Alle diese Fälle konnten im Verlauf bei Reevaluation bis auf einen Fall nicht bestätigt werden, so dass auch für Fedratinib eine Zulassung in der Zweitlinie angestrebt wird.

**Momelotinib**, ein JAK1/JAK2-Inhibitor, hat sich in den SIMPLIFY-I und -II Studien zwar als effektiv aber leider gegenüber Ruxolitinib nicht als grundlegend überlegen gezeigt [49, 50]. Besonders interessant war aber die überzeugende Wirkung von Momelotinib auf die MF bedingte Anämie, so dass evtl. auch hier weitere Programme bzw. Zulassungen für diesen JAK-Inhibitor zukünftig interessant erscheinen.

Neue Ansätze verwenden eine **Kombinationstherapie** von Ruxolitinib mit Pomalidomid (Phase Ib/II Studie der deutschen MPN Studiengruppe GSG-MPN) oder Thalidomid bzw. Ruxolitinib mit Azacytidine, vor allem in den akzelerierten Stadien der Myelofibrose. Sotatercept, ein Activin Rezeptor Typ 2A IgG-Fc Fusionsprotein, zeigt in ersten Studien ermutigende Daten bei Myelofibrose assoziierter Anämie oder Transfusionsabhängigkeit.

**Tabelle 12: Weitere getestete, aber noch nicht zugelassene, JAK-Inhibitoren im Vergleich zu Ruxolitinib**

INHIBIT- TOR	TAR- GET	PROFIL
Ruxoliti- nib	JAK1/ JAK2	Zugelassen für Myelofibrose 2012 und PV in Europa 2015
Pacritinib	JAK2/ FLT3	Untersucht in PERSIST-1 & -2 Phase III Studien, auch gut wirksam bzgl. Reduktion der Splenomegalie und Kontrolle der Symptome bei Thrombozyten < 100 G/l Transienter FDA Stopp 1/2016 bis 2/2017 wegen verstärkten ZNS Blutungen und unklaren Myokardinfarkten, jetzt wieder anlaufende Studien (PAC 203 Studie)
Momelo- tinib	JAK1/ JAK2	In SIMPLIFY I & II Phase III Studien untersucht und effektiv, aber Ruxolitinib nicht überlegen Effektiv bei Anämie und Transfusionsbedürftigkeit Nebenwirkung Polyneuropathie
Fedra- tinib	JAK2/ FLT3	Effektiv in JAKARTA Phase III Studie bei Myelofibrose Aber Programmstopp wegen Wernicke Encephalopathie in einigen Fällen

## 7 Rehabilitation

Bei kompliziertem Verlauf einschließlich Durchführung einer alloSZT gelten die bei Tumorerkrankungen/ Leukämien üblichen Regeln für die Einleitung von Rehabilitationsverfahren.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

- Klinische Untersuchung (Beachtung von Veränderungen der Milzgröße), Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und klinische Chemie: 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 oder länger möglich.
- Verlaufsuntersuchungen des Knochenmarkes zur Erfassung der seltenen Übergänge in eine akute Leukämie, Akzeleration der PMF oder Zunahme der Myelofibrose werden in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf durchgeführt. Bei Hinweisen auf Progression der PMF (zunehmende Anämie oder Thrombozytopenie, Blasten im peripheren Blut etc.) sollte eine Verlaufsuntersuchung des Knochenmarkes geprüft werden.
- Ein quantitatives Verlaufs Monitoring von mutiertem JAK2-Allel wird derzeit noch nicht routinemäßig empfohlen, kann aber im Einzelfall bei Therapieentscheidungen hilfreich sein.
- Eine Oberbauchsonographie 1 x jährlich ist sinnvoll.

## 9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
2. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. NEJM 342(17):1255-65, 2000. DOI:10.1056/NEJM200004273421706
3. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al.: Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. Blood 129(24):3227-36, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-01-761999
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 91(12):1262-71, 2016. DOI:10.1002/ajh.24592

5. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al.: Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 33(20):2288-95, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.57.6652](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6652)
6. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press 2017: 39-43
7. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, et al.: Identification of “long-lived” and “short-lived” patients at presentation of primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 97:635-40, 1997. [PMID:9207412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207412/)
8. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al.: Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 88:1013-18, 1996. [PMID:8704209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8704209/)
9. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol*. 102:684-90, 1998. [PMID:9722294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9722294/)
10. 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* 113: 2895-2901, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-07-170449](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449)
11. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al.: A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115: 1703-08, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-09-245837](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837)
12. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al.: DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 29:392-97, 2011. [DOI:10.1200/JCO.2010.32.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446)
13. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 36(17):1769-70, 2018. [DOI:10.1200/JCO.2018.78.9867](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9867)
14. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, et al.: Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms *N Engl J Med*. 379:1416-1430, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1716614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716614)
15. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al.: A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 31(12):2726-31, 2017. [DOI:10.1038/leu.2017](https://doi.org/10.1038/leu.2017)
16. Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 8:104, 2018. [DOI:10.1038/s41408-018-0142-z](https://doi.org/10.1038/s41408-018-0142-z)
17. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al.: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 29(11):2126-33, 2015. [DOI:10.1038/leu.2015.233](https://doi.org/10.1038/leu.2015.233)
18. 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* 114: 5264-70, 2009. [DOI:10.1182/blood-2009-07-234880](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-234880)
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
20. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-98, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)

21. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* 10(1):156, 2017. DOI:10.1186/s13045-017-0527-7
22. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al.: Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol* 11(1):42, 2018. DOI:10.1186/s13045-018-0585-5
23. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. : Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* 101(9):1065-73, 2016. DOI:10.3324/haematol.2016.143677
24. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al.: The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica* 101(12):e482-e484, 2016. DOI:10.3324/haematol.2016.151449
25. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al.: Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood* 132(7):694-706, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-10-810739
26. Blechman AB, Cabell CE, Weinberger CH, et al.: Aggressive skin cancers occurring in patients treated with the Janus Kinase Inhibitor Ruxolitinib. *J Drugs Dermatol* 16(5):508-11, 2017. PMID:28628689
27. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32(5):1057-69, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0077-1
28. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al.: Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Oncol* 22:397-404, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq359
29. Caocci G, Ghiani S, Mocci C, La Nasa G. Combination Therapy with Ruxolitinib and Hydroxyurea for the Treatment of Myeloid-Predominant Leukocytosis in a Patient with Myelofibrosis. *Acta Haematologica* 139(3):164-65, 2018. DOI:10.1159/000487582
30. 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* 127:399-403, 2004. DOI:10.1111/j.1365-2141.2004.05229
31. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A, et al.: Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica* 85:595-99, 2000. PMID:10870115
32. Mesa RA: How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 113:5394-5400, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-195974
33. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. 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* 107:361-70, 2006. DOI:10.1002/cncr.22021
34. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, et al.: Benefits and pitfalls of pegylated interferon- $\alpha$ 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica* 103(3):438-46, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.181297
35. 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* 101:2534-41, 2003. DOI:10.1182/blood-2002-09-2928

36. 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* 22:424-31, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.08.160
37. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al.: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006; 108:1158-64, 2006. DOI:10.1182/blood-2006-02-004572
38. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al.: Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*.27:4563-69, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.21.735
39. Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A et al.: Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 31(4):889-895, 2017. DOI:10.1038/leu.2016.299
40. Guglielmelli P, Barosi G, Rambaldi A, et al.: Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood* 118:2069-76, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-01-330563
41. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, et al.: A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *British Journal of Haematology* 150:446-55, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08266
42. Mascarenhas J, Lu M, Li T, et al.: A phase I study of panobinostat (LBH589) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythaemia vera/essential thrombocythaemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). *British Journal of Haematology* 161:68-75, 2013. DOI:10.1111/bjh.12220
43. Tefferi A, Lasho TL, Begna KH, et al.: A Pilot Study of the Telomerase Inhibitor Imetelstat for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 373(10):908-19, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1310523
44. Grieshammer M, Sadjadian P. The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert Opin Pharmacother* 18(18):1929-38, 2017. DOI:10.1080/14656566
45. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al.: Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 4:e225-e236, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30027-3
46. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al.: Pacritinib versus best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 4(5):652-59, 2018. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.5818
47. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al.: Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1(5):643-51, 2015. DOI:10.1001/jamaoncol.2015
48. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al.: Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*. 4(7):e317-e324, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30088-1
49. Mesa RA, Kiladjian J, Catalano JV, et al.: A Phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 35(34):3844-50, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.73.4418
50. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al.: Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY-2): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Hematol* 5(2):e73-e81, 2018. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30237-5



51. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, et al.: A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* 31(4):896-902, 2017. DOI:10.1038/leu.2016.300

## 10 Aktive Studien

Studie	Fragestellung	Kontakt	Information
Ruxo-Allo-Studie	Multizentrische und prospektive Phase-II Studie, die das Überleben von MF-Patienten, die sich aufgrund eines vorhandenen Spenders einer allogenen Blutstammzell-transplantation unterzogen haben, mit dem Überleben von MF-Patienten vergleicht, die keinen passenden Spender haben und kontinuierlich mit Ruxolitinib behandelt werden.	Prof. Nikolaus Kröger, Hamburg Studienzentrale Hamburg E-Mail: <a href="mailto:mheinzel@uke.de">mailto:mheinzel@uke.de</a> Telefon: 040 741054188	Homepage der GSG-MPN
POMINC Studie (MPN-SG 02-12)	Phase Ib/II Studie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib und Pomalidomid bei Patienten mit primärer und sekundärer Myelofibrose	Prof. Dr. Konstanze Döhner, Ulm, E-Mail: <a href="mailto:konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de">konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de</a> Telefon: 0731-5000	NCT01644110

## 11 Therapieprotokolle

- [Primäre Myelofibrose - Therapieprotokolle](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Primäre Myelofibrose \(PMF\) - Studienergebnisse](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Primäre Myelofibrose - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

[www.mpd-netzwerk.de/https://www.cto-im3.de/gsgmpn/](http://www.mpd-netzwerk.de/https://www.cto-im3.de/gsgmpn/)

## 15 Anschriften der Autoren

### Prof. Dr. med. Martin Griebhammer

Johannes Wesling Klinikum Minden  
Klinik für Hämatologie / Onkologie  
Hans-Nolte-Str. 1  
32429 Minden  
[martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

### Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

INSELSPITAL, Universitätsspital Bern  
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor  
Freiburgstr. 4  
CH-3010 Bern  
[gabriela.baerlocher@insel.ch](mailto:gabriela.baerlocher@insel.ch)

**Prof. Dr. med. Konstanze Döhner**

Universitätsklinikum Ulm  
Innere Medizin III  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
[konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de](mailto:konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de)

**Prof. Dr. med. Heinz Gisslinger**

Medizinische Universität in Wien  
Universitätsklinik f. Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at](mailto:heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at)

**Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder**

Universitätsklinikum Aachen  
Med. Klinik IV  
Onkologie, Hämatologie & Stammzelltransplantation  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
[skoschmieder@ukaachen.de](mailto:skoschmieder@ukaachen.de)

**Prof. Dr. med. Petro E. Petrides**

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis  
am Isartor  
Zweibrückenstr. 2  
80331 München  
[petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

**Prof. Dr. med. Eva Lengfelder**

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de](mailto:eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
Grießhammer	Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum; Deutschland	Novartis, Shire, AOP Orphan, Janssen, Roche, Amgen	-	-	Novartis, Shire, AOP Orphan, Janssen, Roche, Amgen	-	-	-
Baerlocher	Universitäts-spital Bern, Universität Bern; Schweiz	Novartis, BMS, Incyte, Pfizer	-	-	-	-	-	-
Döhner	Universitätsklinikum Ulm; Deutschland	Novartis, Janssen, Celgene, Baxalta, Roche	-	-	Novartis, Daiichi Sankyo, Celgene, AOP, Janssen	Novartis	-	-
Gisslinger	Universität Wien; Österreich	AOP Orphan, Novartis, Pharmessentia, Shire	-	-	AOP Orphan, Novartis, Pharmessentia, Shire	AOP Orphan, Novartis	-	-
Koschmieder	Uniklinik RWTH Aachen; Deutschland	Bristol-Myers Squibb, Shire, CTI, Novartis, Incyte, AOP Orphan Janssen, Roche, Baxalta, Sanofi, Pfizer	-	-	Bristol-Myers Squibb, Shire, Novartis, Incyte, AOP Orphan Pharma, Janssen, Amgen, Baxalta, Sanofi, Pfizer, Celgene	Bristol-Myers Squibb, Novartis, Janssen	-	-
Petrides		AOP Orphan, Shire	-	-	-	-	-	-
Lengfelder	Universitätsklinikum Mannheim, Universität Heidelberg; Deutschland	Novartis, TEVA	-	-	Novartis, TEVA	-	-	-

Legende:

<sup>1</sup> COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt  
- kein Interessenkonflikt