

Myelofibrose

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Krankheitsverlauf	2
5 Diagnose	2
5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO	2
5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF	2
5.1.2 Diagnose-Kriterien der primären und sekundären Myelofibrose	2
5.1.3 Diagnose-Kriterien der Post-PV-MF und Post-ET-MF	2
5.2 Diagnostik	2
5.2.1 Erstdiagnose	2
5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung	2
5.3.1 Entwicklung von Prognose-Scores	2
5.3.1.1 DIPSS Score und DIPSS-plus Score	2
5.3.1.2 Neuere mutationsbasierte Scores	2
5.3.1.3 Prognose-Score für die sekundäre Myelofibrose (MYSEC-Score)	2
5.3.1.3.1 MTSS-Score (Myelofibrosis Transplant Scoring System) Prognose-Score zur Abschätzung des Überlebens nach allogener Stammzelltransplantation	2
5.4 Differenzialdiagnose	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur	2
6.1.1 Kurative Therapie	2
6.1.2 Nicht-kurative / symptomatische Therapie	2
6.1.2.1 Watch und Wait Strategie	2
6.1.2.2 Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib	2
6.1.2.3 Problemorientierte Strategien	2
6.1.2.3.1 Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose)	2
6.1.2.3.2 Anämie	2
6.1.2.3.3 Splenomegalie	2
6.1.2.4 Im ‚Off-Labe-Use‘ verfügbare Substanzen und weitere Therapieansätze	2
6.1.2.4.1 Androgene (Nandrolon) und Danazol	2
6.1.2.4.2 Interferon-Alpha	2

6.1.2.4.3 Imide.....	2
6.1.2.4.4 Imetelstat	3
6.1.2.4.5 Luspatercept.....	3
6.1.2.4.6 Weitere JAK-Inhibitoren (Pacritinib, Jaktinib).....	3
6.1.2.4.7 Pelabresib, Parsaclisib, KRT-232	3
7 Rehabilitation	3
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	3
8.1 Verlaufskontrolle	3
8.2 SARS-CoV-2- (COVID-19-) und Herpes zoster Infektion	3
9 Literatur	3
10 Aktive Studien	3
11 Therapieprotokolle	3
13 Zulassungsstatus.....	3
14 Links	3
15 Anschriften der Autoren.....	3
16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten	3

Myelofibrose

ICD-10: D47.1, D47.4

Stand: September 2025

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Martin Grießhammer, Haifa Kathrin Al-Ali, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Florian H. Heidel, Steffen Koschmieder, Nicolaus Kröger, Petro E. Petrides, Dominik Wolf

Vorherige Autoren: Heinz Gisslinger, Eva Lengfelder

1 Zusammenfassung

Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen. Charakteristisch ist die abnorme Proliferation der Hämatopoese, verbunden mit einer pathologisch gesteigerten Faserbildung im Knochenmark, was primär durch Aktivierung des JAK2-Signalwegs verursacht wird [1]. Die Myelofibrose (MF) 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 letzten beiden werden auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet. Die Aktualisierung der diagnostischen Kriterien durch die WHO und ICC erfolgte zuletzt im Jahr 2022. Hier wurde weiterhin die präfibrotische (präPMF) neben der „klassischen“ fibrotischen („overt fibrotic“) primären oder den sekundären Myelofibrose als Subentität der Myelofibrose definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale alleinige Thrombozytose, wohingegen bei der manifesten Myelofibrose häufig schon bei Diagnosestellung eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie ist bei Diagnose der „overt fibrotic“ MF ebenfalls häufiger nachweisbar als bei der präPMF.

Die Prognose der MF wird vom Alter der Pat., vorliegenden konstitutionellen Symptomen sowie von hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt. Heute gewinnen zunehmend die zytogenetischen und molekulargenetischen Parameter an Bedeutung. Zu den häufigsten Todesursachen der Myelofibrose (MF) gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, Infektionen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT). Sie ist in der Regel bei alloSZT-tauglichen Pat. mit ungünstiger Prognose, d.h. hohem oder sehr hohem Risiko nach dem MIPSS70+ v2.0, indiziert. Für die symptomatische Therapie der Myelofibrose stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich die orale Therapie mit dem JAK1- und JAK2-Inhibitor Ruxolitinib als Standardtherapie der Myelofibrose etabliert. Seit 2021 ist auch Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor, in der EU zugelassen. In der Schweiz ist Fedratinib seit dem 28.02.2025 nicht mehr verfügbar, da die befristete Zulassung von der Swissmedic nicht weitergeführt wurde. Seit 2024 steht nun auch Mometinib, ein JAK1/JAK2 und ACVR1/ALK2-Inhibitor, für die Therapie der MF in der EU (unabhängig vom Risikoscore) und der Schweiz (hier nur bei intermediärem oder hohem Risikoscore) bei moderater oder schwergradiger Anämie bzw. nach Vorbehandlung mit Ruxolitinib zur Verfügung. Mometinib ist im Vergleich zu den anderen beiden JAK-Inhibitoren besonders effektiv bei klinisch symptomatischer moderater bis schwerer Anämie. Studienergebnisse mit weiteren JAK-Inhibitoren, Kombinationstherapien und neuen Substanzen zeigen ebenfalls signifikante Wirksamkeiten und weisen auf zukünftige Therapieentwicklungen hin, sind derzeit aber noch nicht für die klinische Routine verfügbar.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Myelofibrose (MF) gehört zu den *BCR::ABL1*-negativen chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (siehe [Onkopedia Myeloproliferative Neoplasien](#)) (frühere Bezeichnungen: Osteomyelofibrose (OMF), chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF) und idiopathische Myelofibrose (IMF)). Auf der Basis der WHO Klassifikation 2008 wird die Erkrankung einheitlich als Myelofibrose (MF) bezeichnet. In der WHO Klassifikation von 2016 wird die MF erstmals in die „präfibrotische“ Myelofibrose (präPMF) mit Retikulinfibrose bis maximal Grad 1 (auf einer Skala von 0 bis 3) und die klassische fibrotische Myelofibrose (PMF), sogenannte ‚overt fibrotic‘ Myelofibrose (Myelofibrose mit Retikulin- oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3) unterteilt. Neben der präPMF und der MF werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythæmia Vera (PV) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom-negativen bzw. *BCR::ABL1*-negativen MPN-Entitäten gezählt [2, 3]. Darüber hinaus entwickeln etwa 15% der Pat. mit ET oder PV im Laufe der Zeit einen MF ähnlichen Phänotyp, der als Post-ET- oder Post-PV-MF bezeichnet wird [2, 3]. Die Internationale Konsensus-Klassifikation (ICC) für hämatologische Erkrankungen und die fünfte Ausgabe der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die 2022 veröffentlicht wurden, ordnen die Myelofibrose (MF) weiterhin den „klassischen“ *BCR::ABL1*-negativen MPN zu [2, 3]. Die Klassifikation der WHO von 2022 bleibt im Vergleich zur vierten WHO Auflage von 2016 weitgehend unverändert [3]. Die ICC Klassifikation von 2022 unterstreicht bei Diagnosestellung der primären und sekundären Myelofibrose die Rolle der Knochenmarkhistologie in dem diese genau auf die entsprechenden Knochenmarkveränderungen der Hämatopoese und der Fibrose eingeht [2]. Die ICC empfiehlt außerdem, Treibermutationen mit hochsensitiven Assays durchzuführen, die mindestens eine minimale Varianz-Allel-Häufigkeit (VAF) von 1 % detektieren können. Ebenso sollten ‚triple‘ negative Fälle nach nicht-kanonischen JAK2/MPL-Mutationen und Fälle mit niedriger JAK2 VAF nach koexistierenden kanonischen CALR/MPL-Mutationen untersucht werden [2].

2.2 Epidemiologie

Nach wie vor sind die epidemiologischen Daten bei den MPN limitiert und es gibt nur wenige Studien, die sich epidemiologisch ausführlich und spezifisch mit der Myelofibrose (MF) befassen. Die MF ist eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 0,22 bis 0,99 pro 100.000 Einwohner [4]. Sie ist überwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen. Sowohl bei den Prävalenz- als auch bei den Inzidenzschätzungen gibt es große Unterschiede zwischen den Datenquellen [4]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren. Etwa 20% der Patienten sind jünger als 56 Jahre und ca. 11% sind jünger als 46 Jahre. Männer sind häufiger (65%) von der Erkrankung betroffen. Die MF ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbbar. Familiäre Häufungen kommen jedoch vor. Pat. mit präPMF sind mit einem mittleren Alter von 57 Jahren jünger als solche mit ‚overt fibrotic‘ MF und auch hier sind Männer etwas häufiger betroffen (56%) [5, 6].

2.3 Pathogenese

Die Myelofibrose (MF) ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. Durch die Entdeckung krankheitsassoziiierter somatischer Genmutationen (sog. Treiber- oder ‚Driver‘-Mutationen) können mehrere molekulare Subtypen unterschieden werden (siehe [Tabelle 1](#)). Die Mutationen sind z. T. auch bei den anderen MPN nachweisbar. Die Folge sind konstitutiv aktivierte Signaltransduktionswege (z.B. von JAK2), die zu einer gesteigerten und von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren unabhängigen Hyperproliferation der Hämatopoiese führen. Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit dem Knochenmarksstroma und dem Immunsystem beein-

flussen das Krankheitsbild. Heute wird davon ausgegangen, dass eine abnorme Zytokin Produktion durch klonale Zellen und eine spezielle Immunreaktion des Patienten zu den MF assoziierten Veränderungen des Knochenmarkstromas, einer ineffektiven Erythropoese und auch den konstitutionellen Symptomen beitragen.

Die häufigste DNA-Veränderung liegt im Gen der *Janus-Kinase 2* (*JAK2V617F*), gefolgt von der *Calreticulin* (*CALR*) und der *Thrombopoietin-Rezeptor* (*MPL*) Mutation. Die bessere Prognose der *CALR*-mutierten MF kann auf die häufigere Typ 1 Variante dieser Mutation zurückgeführt werden (Tabelle 1). Die drei „Driver“-Mutationen“ schließen sich in der Regel gegenseitig aus, so dass in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle nur eine dieser Treiber-Mutationen vorliegt. Bei ca. 10% der Pat. liegt keine dieser drei Treiber-Mutationen vor, weshalb diese als „triple“ negativ bezeichnet werden. Die „triple“ negative MF hat eine signifikant kürzere Überlebenszeit [7].

Tabelle 1: Klonale genetische Aberrationen bei der primären Myelofibrose (sogenannte Treiber- oder „Driver“-Mutationen)

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei primärer Myelofibrose (PMF)
<i>JAK2</i>	Januskinase 2	V617F	ca. 60%
<i>MPL</i>	Thrombopoietin-Rezeptor	W515 und seltenere andere <i>MPL</i> Mutationen	ca. 5-8%
<i>CALR</i>	Calreticulin	unterschiedlich, in Exon 9	ca. 20-25% aller PMF-Fälle, dabei Typ 1 (52 bp-Deletion) ca. 19% und Typ 2 (5bp-Insertion) ca. 6%
	„triple negativ“	Kein <i>JAK2/MPL</i> oder <i>CALR</i>	ca. 10%

Zusätzlich zu den „Driver“-Mutationen“ *JAK2*-, *CALR*- und *MPL* finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Hierbei handelt es sich um sogenannte „Non-Driver“- oder „Passenger“-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%) sowie auch Mutationen im *NF-E2* Gen (3,5%)). Diese Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen myeloischen Neoplasien auftreten können. Es wird allgemein angenommen, dass die „Driver“-Mutationen für den MPN-Phänotyp bedeutsam sind, während die „Non-Driver“-Mutationen zum Fortschreiten der Erkrankung und zur leukämischen Transformation beitragen [8]. Bei der PMF gelten Mutationen in *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1Q157* und *TP53* als sogenannte molekulare Hoch-Risikomutationen (HMR), da diese mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Auch Karyotyp Anomalien haben prognostische Bedeutung. In einer Analyse von über 1000 PMF-Patienten konnten drei zytogenetische Risikogruppen identifiziert werden, welche einen Einfluss auf die Überleben Wahrscheinlichkeit hatten [9].

- **Sehr hohes Risiko:** Monosomie oder Deletion des langen Arms von Chromosom 7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 oder andere autosomale Trisomien, die nicht +8, +9 umfassen (z. B. +21, +19).
- **Günstiges Risiko:** normaler Karyotyp oder alleinige Anomalien von 13q-, +9, 20q-, Chromosom 1 Translokation/ Duplikation oder Geschlechtschromosom Anomalie einschließlich -Y.
- **Hohes oder "ungünstiges" Risiko:** alle anderen Anomalien.

Der Einfluss der Zytogenetik auf das Überleben war dabei unabhängig von klinisch abgeleiteten Prognosesystemen, „Driver“-Mutationen und der *ASXL1*- oder der *SRSF2*-Mutation [9].

Bei der präPMF liegt im Vergleich zur ‚overt fibrotic‘ PMF eine ähnliche Verteilung der drei Treiber-mutationen vor. Allerdings ist der Anteil der beiden Hochrisikomutationen *ASXL1* und *EZH2* gegenüber der PMF signifikant niedriger [5, 6]. Bei der präPMF liegt auch zumeist ein günstigerer Karyotyp vor.

Diese biologischen Parameter werden zunehmend für die prognostische Einschätzung innerhalb von Scores für die PMF verwendet. Letztlich besteht noch Klärungsbedarf, welche genetische Konstellation für die Heterogenität der Erkrankung verantwortlich ist.

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 gehäuft 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). Die Definition familiäre Häufung ist unabhängig von der Anzahl der betroffenen Generationen. Eine familiäre Häufung liegt vor, wenn in einer Familie mehrere Verwandte ersten oder zweiten Grades an derselben oder verwandten Krebserkrankung leiden.

4 Klinisches Bild

Die **klassische (,overt fibrotic‘) MF** präsentiert sich typischerweise mit der Trias *Anämie, Splenomegalie und konstitutionellen Symptomen* (konstitutionelle Symptome sind per definitionem: Nachtschweiß, Fieber und/ oder Gewichtsverlust). Im initialen Stadium ist die MF meist asymptomatisch. Oftmals finden sich erste Anzeichen im Rahmen von Routineuntersuchungen, z.B. Blutbildveränderungen (hierbei am häufigsten eine Anämie und/oder eine abnormale Thrombozytenzahl und/oder ein leukoerythroblastisches Blutbild) oder eine Splenomegalie. 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 atypischen Lokalisationen. Thromboembolische Komplikationen können als Erstmanifestation vor Diagnose oder zum Diagnosezeitpunkt vorliegen.

Das klinische Bild der **präPMF** entspricht bei Diagnosestellung oft dem der ET und unterscheidet sich von der klassischen ,overt fibrotic‘ MF [5, 6]. Häufig sind präPMF Pat. asymptomatisch und fallen bei Blutbilduntersuchungen durch eine Thrombozytose auf oder haben thromboembolische Komplikationen. Klinisch können sich präPMF Pat. aber auch mit Myelofibrose typischen Symptomen wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Knochenschmerzen vorstellen, häufig liegt dann auch eine Splenomegalie und/oder eine leichte Anämie vor. Eine strukturierte Bewertung der Symptome anhand validierter Bewertungsskalen (z. B. MPN10 oder MPN-SAF) wird bei allen MPN aber insbesondere auch bei der präPMF empfohlen, da die ärztliche Bewertung die Komplexität und den Schweregrad der Symptome häufig unterschätzt [10]. Verglichen mit der ,overt fibrotic‘ MF finden sich in der Regel bei der präPMF selten periphere Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie) oder Blasten im Blut. Eine Splenomegalie bei Diagnose ist bei der ,overt fibrotic‘ MF häufiger (83%) als bei der präPMF (64%) [5, 6].

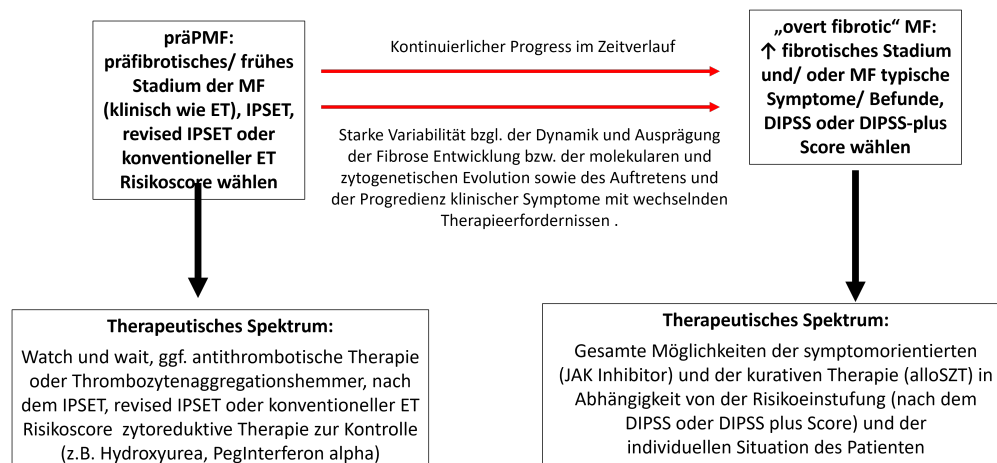
4.1 Krankheitsverlauf

Verglichen mit der ,overt fibrotic‘ MF ist die **präPMF** nach den aktuellen Vorstellungen als ein sehr frühes Stadium der MF aufzufassen mit der eindeutigen Tendenz über einen zumeist längeren Zeitraum in das Vollbild der manifesten MF überzugehen. Die zeitliche Dauer der Phase des Überganges ist hoch variabel ([Abbildung 1](#)). Es ist erwiesen, dass die präPMF eine schlechtere Prognose als die ET aufweist und mit einem erhöhten Blutungsrisiko und einer größeren Neigung zum Fortschreiten zu einer Fibrose bzw. auch einer Transformation in die Blastenphase einhergeht. Die Überlebensprognose der präPMF (15 Jahresüberlebensrate 59%) war in einer retrospektiven Analyse zwar schlechter als die der ET, aber deutlich besser als bei der

klassischen ‚overt fibrotic‘ MF mit 17,6 versus 7,2 Jahren [6]. Viele Patienten mit präPMF entwickeln sich zu einer ‚overt fibrotic‘ MF, aber der Zeitpunkt des Fortschreitens zu einer höhergradigen Fibrose ist unklar. Außerdem gibt es für diese Progression keine etablierten prädiktiven Biomarker. Es kann Jahre dauern (manchmal 10-20 Jahre), bevor die Fibrose fortschreitet. Die präzise Diagnosestellung einer präPMF ist daher besonders für jüngere Patienten wichtig, um sicherzustellen, dass der Transformationszeitpunkt rechtzeitig erkannt wird, insbesondere im Hinblick auf den Übergang von der präPMF zur ‚overt fibrotic‘ MF, oder zur Akzelerations- oder Blastenphase. Bedingt durch die klinischen Unterschiede von präPMF und ‚overt fibrotic‘ MF bei Diagnose, aber auch während des Krankheitsverlaufes, stehen in jedem Stadium der Erkrankung unterschiedliche therapeutische Maßnahmen im Vordergrund, die den individuellen Erfordernissen anzupassen sind (Abbildung 1).

Unabhängig von der jeweiligen Ausgangslage ist der natürliche Verlauf der Erkrankung mit einem Übergang in das Vollbild der ‚overt fibrotic‘ MF verbunden. Das klinische Bild wird hierbei bestimmt durch die Fibrose im Knochenmark mit Verdrängung der normalen Blutbildung und Auftreten einer ineffektiven Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, in der Regel begleitet von einer LDH-Erhöhung) und vorliegenden Allgemeinsymptomen (Fatigue, Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen und Gewichtsverlust bis zur Kachexie). Die ineffiziente Erythropoese und die extramedulläre hepatosplenische Hämatopoese sind die Hauptursachen für die Anämie und die Organomegalie, insbesondere die Splenomegalie. Zu weiteren Krankheitskomplikationen gehören eine symptomatische portale Hypertension, die zu Varizenblutungen und/ oder Aszites führen kann, sowie eine nicht-hepatosplenische extramedulläre Hämatopoese. Letztere kann eine Kompression von Organen (z.B. medulläre Kompressionen mit neurologischen Symptomen) und eine pulmonale Hypertonie verursachen oder auch zu diffusen Schmerzen in den Extremitäten führen. Die häufigsten Todesursachen der Myelofibrose (MF) sind die Transformation in die Blastenphase der Erkrankung (20%), Infektionen (10%) und kardiovaskuläre Ereignisse (12%) [4].

Abbildung 1: Heterogenes klinisches Spektrum der präfibrotischen Myelofibrose (präPMF)



5 Diagnose

Die Diagnose aller Manifestationsformen der Myelofibrose (MF) innerhalb der MPN (präPMF, ‚overt fibrotic‘ PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF) wird auf der Basis der WHO und ICC Kriterien aus dem Jahr 2022 gestellt [2, 3]. Diese Kriterien berücksichtigen sowohl klinische Befunde (palpable Splenomegalie) als auch Laborparameter (Blutbild, Molekulargenetik etc.). Der Befund einer Knochenmarkhistologie muss nach beiden Kriterien (WHO und ICC 2022) bei Diagnosestellung obligat vorliegen.

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO

5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF

In der WHO Klassifikation von 2016 wurde die präPMF als Unterkategorie innerhalb der MF eingeführt. Die aufgestellten diagnostischen Kriterien dienten der genauen Abgrenzung und Unterscheidung der präPMF von den anderen MPN, insbesondere von einer essentiellen Thrombozythämie (ET), einer ‚overt fibrotic‘ MF und in geringerem Maße auch einer Polyzythämia vera (PV). Die WHO-Kriterien 2016 und 2022 sowie die International Consensus Criteria (ICC) 2022 sind für die präPMF ähnlich und weisen nur geringfügige Unterschiede auf (siehe [Tabelle 2](#) und [3](#)).

Tabelle 2: Diagnose Kriterien der präfibrotischen Myelofibrose (präPMF) nach ICC 2022 [2]

Hauptkriterien
• 1. Knochenmarkhistologie mit megakaryozytärer Proliferation und Atypien¹, Knochenmark Fibrose Grad < 2, erhöhte altersadjustierte Zelldichte, granulozytäre Proliferation und (oft) verminderter Erythropoese. • <i>JAK2</i>-, <i>CALR</i>- oder <i>MPL</i>-Mutation² oder Vorhandensein eines anderen klonalen Markers³ oder Fehlen einer reaktiven Retikulinfibrose im Knochenmark⁴. • <i>Diagnostische Kriterien für BCR::ABL1-positive CML, PV, ET, myelodysplastische Erkrankungen oder andere myeloische Neoplasmen sind nicht erfüllt.</i>
Nebenkriterien
• Anämie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist. • Leukozyten $\geq 11 \times 10^9/l$. • Palpable Splenomegalie. • Erhöhte LDH.

Legende:

¹Die Morphologie der Megakaryozyten bei präPMF und ‚overt fibrotic‘ MF zeigen in der Regel einen höheren Grad an Megakaryozyten Atypien als bei jedem anderen MPN-Subtyp; zu den charakteristischen Merkmalen der Megakaryozyten gehören kleine bis riesige Megakaryozyten mit einer Prävalenz schwerer Reifungsdefekte (wolkenartige, hypobulbierte und hyperchromatische Kerne) und das Vorhandensein abnormaler großer, dichter Cluster (meist > 6 Megakaryozyten, die eng nebeneinander liegen).

²Es wird empfohlen, hochsensitive Assays für *JAK2* V617F (Sensitivität < 1 %) und *CALR* und *MPL* (Sensitivität 1 bis 3 %) zu verwenden; in negativen Fällen sollte nach nicht-kanonischen *JAK2*- und *MPL*-Mutationen gesucht werden.

³Bestimmt durch Zytogenetik oder empfindliche NGS-Techniken; der Nachweis von Mutationen, die mit myeloischen Neoplasmen assoziiert sind (z. B. *ASXL1*-, *EZH2*-, *IDH1*-, *IDH2*-, *SF3B1*-, *SRSF2*- und *TET2*-Mutationen), unterstützen den klonalen Charakter der Erkrankung.

⁴Minimale Retikulinfibrose (Grad 1) als Folge einer Infektion, einer Autoimmunerkrankung oder anderer chronischer Entzündungen, einer Haarzellenleukämie oder einer anderen lymphatischen Neoplasie, eines metastasierenden Malignoms oder toxischer (chronischer) Myelopathien.

Die Diagnose präPMF nach ICC 2022 Kriterien kann gestellt werden, wenn alle drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium (das in zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen bestätigt wurde), vorliegen.

Tabelle 3: Diagnose Kriterien der präfibrotischen Myelofibrose (präPMF) nach WHO 2022 [3]

Hauptkriterien
1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypien: • Vorhandensein einer Megakaryozyten Proliferation und Atypie ohne signifikante Retikulinfibrose (Retikulinfibrose Grad 0-1). • Altersabhängige Erhöhung der Zelldichte mit granulozytärer Proliferation und einer häufig verminderten Erythropoese. 2. Ausschluss anderer myeloischer Neoplasien: • Ausschluss von Diagnosen wie BCR-ABL1 + chronische myeloische Leukämie, Polyzythemia vera, Essenzielle Thrombozytämie, myelodysplastische Erkrankungen und andere myeloische Neoplasien. 3. Nachweis klonaler Marker: • Nachweis einer <i>JAK2</i>-, <i>CALR</i>- oder <i>MPL</i>-Mutation oder, falls diese Mutationen nicht vorhanden sind, Nachweis eines anderen klonalen Markers, der auf eine myeloische Neoplasie hinweist¹, oder Fehlen einer reaktiven Knochenmarkfibrose².
Nebenkriterien
• Anämie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist. • Leukozyten $\geq 10^9/l$. • Palpable Splenomegalie. • Erhöhte LDH.

Legende:

¹ 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

² Wie bei leichter (Grad 1) Retikulinfibrose infolge einer Infektion, einer Autoimmunerkrankung oder einer anderen chronischen Entzündung, einer Haarzellenleukämie oder einer anderen lymphatischen Neoplasie, einem metastasierenden Malignom oder einer toxischen (chronischen) Myelopathie.

Die Diagnose präPMF nach den WHO 2022 Kriterien kann gestellt werden, wenn alle drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium (das in zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen bestätigt wurde), vorliegen.

5.1.2 Diagnose-Kriterien der primären und sekundären Myelofibrose

Die WHO-Kriterien 2022 sowie die International Consensus Criteria (ICC) für die primäre und sekundäre Myelofibrose sind ähnlich und weisen nur geringfügige Unterschiede auf. Daher beschränken sich die Leitlinien hier auf die ICC 2022 Kriterien [2], da im Vergleich zur vierten Auflage von 2016 die WHO 2022 Klassifikation für die primäre und sekundäre Myelofibrose weitgehend unverändert geblieben ist. Demgegenüber unterstreicht die ICC Klassifikation von 2022 sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Myelofibrose besonders die Rolle der Knochenmarkhistologie in dem diese genau auf die entsprechenden Knochenmarkveränderungen der Hämatopoese und der Fibrose eingeht. Daher werden hier für die primäre Myelofibrose (PMF), die Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) bzw. die Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), nur die International Consensus Criteria (ICC) von 2022 angegeben (Tabellen 4, 5 und 6).

Tabelle 4: Diagnosekriterien der primären Myelofibrose (PMF) nach ICC 2022 [2]

Hauptkriterien
1. Knochenmarkhistologie mit Megakaryozyten Proliferation und Atypie¹, begleitet von Retikulin und/oder Kollagen Fibrose Grad 2 oder 3. 2. JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation² oder Vorliegen eines anderen klonalen Markers³ oder Fehlen einer reaktiven Myelofibrose⁴. 3. Die diagnostischen Kriterien für eine ET, PV, BCR::ABL1-positive CML, eine Myelodysplasie oder eine andere myeloische Neoplasie⁵ sind nicht erfüllt.
Nebenkriterien
• Anämie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist • Leukozyten $\geq 11 \times 10^9/l$. • Palpable Splenomegalie. • Erhöhte LDH. • Leukoerythroblastisches Blutbild.

Legende:

¹Die Morphologie der Megakaryozyten bei präPMF und ‚overt fibrotic‘ PMF zeigen in der Regel einen höheren Grad an Megakaryozyten Atypien als bei jedem anderen MPN-Subtyp; zu den charakteristischen Merkmalen der Megakaryozyten gehören kleine bis riesige Megakaryozyten mit einer Prävalenz schwerer Reifungsdefekte (wolkenartige, hypobulbierte und hyperchromatische Kerne) und das Vorhandensein abnormaler großer, dichter Cluster (meist > 6 Megakaryozyten, die eng nebeneinander liegen).

²Es wird empfohlen, hochsensitive Assays für JAK2 V617F (Sensitivität < 1 %) und CALR und MPL (Sensitivität 1 bis 3 %) zu verwenden; in negativen Fällen sollte nach nicht-kanonischen JAK2- und MPL-Mutationen gesucht werden.

³Bestimmt durch Zytogenetik oder sensitive NGS-Techniken; der Nachweis von Mutationen, die mit myeloischen Neoplasmen assoziiert sind (z. B. ASXL1-, EZH2-, IDH1-, IDH2-, SF3B1-, SRSF2- und TET2-Mutationen), unterstützt den klonalen Charakter der Erkrankung.

⁴Minimale Retikulinfibrose (Grad 1) als Folge einer Infektion, einer Autoimmunerkrankung oder anderer chronischer Entzündungen, einer Haarzellenleukämie oder einer anderen lymphatischen Neoplasie, eines metastasierenden Malignoms oder toxischer (chronischer) Myelopathien.

⁵Eine Monozytose kann bei der Diagnose vorhanden sein oder sich im Verlauf der PMF entwickeln; in diesen Fällen schließt eine MPN Anamnese eine CMML aus, während eine höhere Allelfrequenz für MPN assoziierte Treibermutationen die Diagnose einer PMF mit Monozytose und nicht einer CMML unterstützen.

Die Diagnose PMF erfordert alle drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium (das in zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen bestätigt wurde).

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

Die Diagnose einer Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) (Tabelle 5) bzw. Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) (Tabelle 6) wird gemäß den International Consensus Criteria (ICC) 2022 gestellt [2]. Die Diagnose einer Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF kann histologisch nicht von einer primären Myelofibrose unterschieden werden, es sei denn, es liegen mehrere histologische Untersuchungen des Knochenmarkes im Verlauf vor.

Tabelle 5: Diagnosekriterien der Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) nach ICC 2022 [2]

Erforderliche Kriterien
1. Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose einer PV. 2. Knochenmark Fibrose Grad 2 bis 3.
Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
1. Anämie (d. h. unterhalb des Referenzbereiches unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Höhenlage) oder keine Notwendigkeit mehr für eine Phlebotomie (bei fehlender zytoreduktiver Therapie) oder keine Notwendigkeit mehr für eine zytoreduktive Behandlung der Erythrozytose. 2. Leukoerythroblastisches Blutbild. 3. Zunahme der tastbaren Splenomegalie um > 5 cm gegenüber dem Ausgangswert oder Entwicklung einer neu tastbaren Splenomegalie. 4. Entwicklung von 2 (oder allen 3) der folgenden konstitutionellen Symptome: > 10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber (> 37,5°C).

Die Diagnose der Post-PV-MF wird durch alle erforderlichen Kriterien und mindestens 2 zusätzliche Kriterien gestellt.

Tabelle 6: Diagnosekriterien der Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) nach ICC 2022 [2]

Erforderliche Kriterien
1. Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose einer ET. 2. Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3.
Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
1. Anämie (d. h. unterhalb des Referenzbereichs unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Höhenlage) und eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration um >2 g/dL gegenüber dem Ausgangswert. 2. Leukoerythroblastisches Blutbild. 3. Zunahme der tastbaren Splenomegalie um > 5 cm gegenüber dem Ausgangswert oder Entwicklung einer neu tastbaren Splenomegalie. 4. Erhöhte LDH. 5. Entwicklung von 2 (oder allen 3) der folgenden konstitutionellen Symptome: > 10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber (> 37,5°C).

Die Diagnose der Post-ET-MF wird durch alle erforderlichen Kriterien und mindestens 2 zusätzliche Kriterien gestellt.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Bei der körperlichen Untersuchung fallen meist die Splenomegalie, Hepatomegalie und die Anämie der Pat. auf. Im frühen Stadium, vor allem bei der präPMF, liegt oft eine alleinige Thrombozythämie vor. Im Blutaussstrich sind besonders in fortgeschrittenen Stadien eine Vermehrung von Normoblasten und eine Linksverschiebung der Granulopoese bis zu den Myeloblasten zu erkennen (sogenanntes leukoerythroblastisches Blutbild). Im Blutaussstrich sind eine Poikilozytose, Anisozytose und Dakryozytose („Tränentropfenform“) der Erythrozyten nachweisbar. Die absolute und relative Retikulozytenzahl ist nicht oder nur inadäquat erhöht und häufig liegen erhöhte LDH Werte vor. Bei einem Teil der MF Pat. liegt der Anämie eine Hämolyse zugrunde, sodass die routinemäßige Bestimmung von Hämolyseparametern bei Patienten mit Anämie sinnvoll ist.

Diagnostisch entscheidend ist der Befund der Knochenmarkhistologie. Die Knochenmarkzytologie ist bei höhergradiger Fibrose meist unergiebig (Punctio sicca). In der Knochenmarkhistologie findet man im präfibrotischen Stadium eine erhöhte Zelldichte mit Vermehrung von atypisch verteilten und dysplastischen Megakaryozyten (mit für die MF charakteristischer Morphologie) und keine wesentliche Retikulinfaservermehrung ($\leq$ Grad 1), außerdem Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese mit Linksverschiebung und nur vereinzelt Dysplasien. In den Fällen der ‚overt fibrotic‘ MF liegt bereits bei Diagnosestellung eine ausgeprägte Markfibrose ($\geq$ Grad 2) und meist auch eine Reduktion der Erythropoese vor. Im Verlauf der MF bzw. in den Spätstadien ist dann immer eine deutliche Fibrose des Knochenmarkes und eine Osteosklerose nachweisbar.

Folgende Fragen/Untersuchungen gehören zur primären Diagnostik der PMF

- **Gezielte Anamnese hinsichtlich:** Splenomegalie bedingten Beschwerden, Fatigue, Pruritus, Knochenschmerzen, Anämie bedingten Beschwerden 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. Eine strukturierte Bewertung der Symptome anhand validierter Bewertungsskalen (z. B. MPN10 oder MPN-SAF) wird bei allen MPN empfohlen, da die ärztliche Bewertung die Komplexität und den Schweregrad der Symptome möglicherweise unterschätzen kann [10].
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Milz- und Lebergröße, aber auch Haut und Schleimhäute.
- **Labor:** Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Retikulozyten, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick/INR, aPTT, AST, ALT, γ -GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs Test, Haptoglobin, Serumtryptase (insbesondere bei V.a. systemische Mastozytose in der Differenzialdiagnose), ggf. von Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag) und vWF:Ristocetin-Cofaktor-Aktivität.
- **Molekulargenetik:**
 - Screening auf Mutationen in *JAK2*, *CALR* und *MPL* sowie die molekularen Hochrisikomarker (*ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1Q157*, *TP53*) mittels Next Generation Sequencing (NGS). Die Bestimmung sogenannter molekularer Hochrisikomutationen (aus peripherem Blut), wie *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1Q157* und *TP53* ist notwendig um die Risikostratifikation und infolge auch die Therapiesteuerung gemäß den neueren Scores (MIPSS70, MIPSS70+, MIPSSv2 etc.) durchzuführen.
 - Das Vorliegen einer *BCR::ABL*-Genfusion sollte auch stets ausgeschlossen werden, zwingend wenn eine CML als mögliche Differenzialdiagnose in Frage kommt oder falls die *CALR*-, *JAK2*-Mutation und *MPL*-Mutationen negativ sind.
 - Die Bestimmung weiterer Genmutationen ist insbesondere bei ‚triple‘ negativen Fällen wichtig, um den klonalen Charakter der Erkrankung zu definieren, kann aber auch bei anderen Fällen sinnvoll sein (z. B. zum Nachweis einer klonalen Evolution). ‚Triple‘ negative Fälle sollten auf nicht-kanonischen *JAK2/MPL*-Mutationen und Fälle mit niedriger JAK2 VAF sollten auf koexistierenden kanonischen *CALR/MPL*-Mutationen untersucht werden.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie (falls möglich) und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung, ggf. Mitbeurteilung der Histologie in einem pathologischen Referenzzentrum für myeloproliferative Neoplasien, um die nach ICC und WHO 2022 standardisierten Beurteilungskriterien zu erhalten, wie z.B. die genau definierte Gradierung der Fibrose.
- **Zytogenetik:** Die Untersuchung sollte vorzugsweise aus dem Knochenmarkaspirat durchgeführt werden. Bei schlechter oder nicht möglicher Aspiration kann die Untersuchung auch aus peripherem Blut erfolgen. Durch die FISH Technik kann alternativ zur

Chromosomenbänderung gezielt das periphere Blut auf entsprechende relevante zytogenetische Veränderungen untersucht werden. Allerdings können mittels FISH nicht alle für den MIPSSv2 notwendigen zytogenetischen Anomalien erfasst werden und außerdem sind FISH Befunde nicht mit zytogenetischen Befunden im MIPSSv2 gleichzusetzen. Die zytogenetische Analyse ist bei Pat. im transplantationsfähigen Alter notwendigerweise durchzuführen, um die neueren Scores zur Risikoeinstufung (wie DIPSS+, MIPSS70+, MIPSSv2 oder GIPSS) zu berechnen und deren Überlebenswahrscheinlichkeit einzuschätzen.

- **Oberbauchsonographie:** Insbesondere Milz- und Lebergröße, Hinweise auf extramedulläre Blutbildung.

5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung

Der klinische Verlauf von Pat. mit Myelofibrose (MF) ist heterogen, und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer divergieren. Es ist daher sinnvoll, die individuelle Prognose der MF anhand der verfügbaren Risikofaktoren Scores zu berechnen. Die Risiko Stratifizierung von Pat. mit Myelofibrose anhand der unten genannten Scores ist für die Entscheidungsfindung in der Behandlung wichtig, insbesondere für die Auswahl von geeigneten Patienten*innen, die für eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) in Frage kommen. Um die Berechnung zu erleichtern, wurde ein MF-spezifischer Web-Rechner entwickelt (<https://pmfscorescalculator.com>), der alle vom National Comprehensive Cancer Network vorgeschlagenen Modelle enthält.

5.3.1 Entwicklung von Prognose-Scores

Mitte der 90-iger Jahre wurden zunächst einfache Prognose Scores zur Risikoeinschätzung verwendet. Die Scores basierten hauptsächlich auf den Befunden des peripheren Blutbildes und dem Vorhandensein von Allgemeinsymptomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Diese Scores wurden in den nachfolgenden Jahren schrittweise weiterentwickelt und optimiert. Ein großer Vorteil der neueren („dynamischen“) Scores ist ihre Anwendbarkeit zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes (nicht nur zum Diagnosezeitpunkt) und ihre größere Genauigkeit und Vorhersagekraft auf der Basis des Einschlusses von molekularen und zytogenetischen Parametern. Durch die zunehmend bessere Kenntnis der prognostischen Bedeutung dieser biologischen Parameter unterliegen auch die aktuellen Scores einer kontinuierlichen Weiterentwicklung, sodass zurzeit verschiedene Scores parallel im Einsatz sind, auf deren Grundlage Therapie-Entscheidungen getroffen werden und insbesondere die Indikation und der Zeitpunkt für eine allogene Transplantation festgelegt wird. Eine repräsentative Auswahl dieser Scores ist nachfolgend dargestellt.

5.3.1.1 DIPSS Score und DIPSS-plus Score

Mit dem **dynamischen Risikoscore (DIPSS)** kann man das individuelle Risiko zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung evaluieren [11]. Der DIPSS Score besteht aus den gleichen Variablen wie der **IPSS Score**, der nur zum Diagnosezeitpunkt der MF gilt und allen Parametern maximal je einen Punkt zuteilt (bzw. 0 Punkte bei nichtzutreffend). Der IPSS unterscheidet dann je nach Punktzahl 4 Risikogruppen: Niedrigrisiko (0 Punkte), Intermediär Risiko 1 (1 Punkt), Intermediär Risiko 2 (2 Punkte) und Hochrisiko (≥ 3 Punkte). Der DIPSS Score teilt die Erkrankung ebenfalls in vier Risikogruppen ein, bewertet das Vorliegen einer Anämie mit einem Hb < 10 g/dl jedoch mit 2 Punkten (Tabellen 7 und Tabelle 8).

Tabelle 7: DIPSS Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [11]

Prognostische Variablen	Score-Werte (Punkte)		
	0	1	2
Alter (Jahre)	≤65	>65	
Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	≤25	>25	
Hb (g/dl)	≥10		<10
Blasten im PB (%)	<1	≥1	
Konstitutionelle Symptome	nein	ja	

Tabelle 8: Prognostische Einteilung des DIPPS Scores

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	0	nicht erreicht
Intermediär Risiko 1	1-2	14,2
Intermediär Risiko 2	3-4	4
Hochrisiko	5-6	1,5

Die Weiterentwicklung des DIPSS-Scores zum **DIPSS plus Score** beinhaltet eine Erweiterung des DIPSS durch zusätzliche prognostisch ungünstige biologische Parameter (Tabellen 9 und Tabelle 10) [12], was die mediane Überlebenszeit der verschiedenen Risikogruppen beeinflusst.

Tabelle 9: DIPPS plus Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [12].

Variable	Score Wert Punkte
IPSS Niedrigrisiko	0
IPSS Intermediär Risiko 1	1
IPSS Intermediär Risiko 2	2
IPSS Hochrisiko	3
Transfusionsbedarf für Erythrozyten	1
Thrombozyten <100 x 10 ⁹ /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 10: Prognostische Einteilung des DIPPS plus Score [12]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	0	15,0
Intermediär Risiko 1	1	6,7
Intermediär Risiko 2	2-3	2,9
Hochrisiko	4-6	1,3

5.3.1.2 Neuere mutationsbasierte Scores

In jüngerer Zeit werden die Mutationen bei der Entwicklung von neuen Prognosemodellen für die PMF berücksichtigt: MIPSS70 [13], MIPSS70+ bzw. die neuere MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2) [14]. Diese neuen Prognosemodelle enthalten Parameter, die den unabhängigen pro-

gnostischen Einfluss von Treiber- und anderen Mutationen, des Karyotyps und des geschlechtsadaptierten Hämoglobinspiegels berücksichtigen.

Der MIPSS70 Score („mutation enhanced international prognostic scoring system for transplant age patients“) wurde für Patienten im Transplantationsalter (70 Jahre oder jünger) entwickelt. Der Score umfasst insgesamt neun Variablen (sechs klinische und drei genetische Parameter, siehe [Tabelle 11](#) und [Tabelle 12](#)), wobei im Gegensatz zu den älteren Scores das Vorhandensein von Mutationen mit hohem Risiko, wie *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*; oder ≥ 2 Mutationen mit hohem Risiko, oder das Fehlen einer *CALR*-Typ1 Mutation mit eingeschlossen werden. Die Weiterentwicklung des MIPSS70 Score ist der sogenannte MIPSS70+ Score, der noch als zusätzlichen Risikofaktor die Zytogenetik enthält.

Tabelle 11: MIPSS70 Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [13]

Faktoren	Gewichtung
Leukozyten $> 25 \times 10^9/l$	2
Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$	1
Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$	2
Zirkulierende Blasten im peripheren Blut $\geq 2\%$	1
Konstitutionelle Symptome (Definition siehe unter IPSS)	1
Knochenmark Fibrose Grad ≥ 2	1
Keine <i>CALR</i> Typ 1 bzw. <i>CALR</i> Typ 1 ähnliche Mutation	1
Molekulare Hoch-Risikomutationen ¹	1
≥ 2 Molekulare Hoch-Risikomutationen	2

Legende:

¹Molekulare Hoch-Risikomutationen sind *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*

Tabelle 12: Prognostische Einteilung des MIPSS70 Scores [13]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	0-1	27,7
Intermediär Risiko	2-4	7,1
Hochrisiko	≥ 5	2,3

Der MIPSS70+ Score, bzw. die aktuelle Weiterentwicklung MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2) [14] berücksichtigt die kürzlich überarbeiteten dreistufigen zytogenetischen Risikostufen (siehe Pathogenese, Kapitel 2.3), *U2AF1Q157* als zusätzliche Mutation mit hohem molekularem Risiko und neue Hämoglobin-Schwellenwerte, welche den Schweregrad der Anämie berücksichtigen. Der MIPSSv2 umfasst insgesamt neun Parameter (vier klinische und fünf genetische), die unterschiedlich gewichtet werden ([Tabelle 13](#)), wobei den genetischen Variablen eine größere Gewichtung zukommt. Die Einteilung erfolgt in fünf Risikokategorien sehr hohes Risiko, hohes Risiko, mittleres Risiko, geringes Risiko und sehr geringes Risiko ([Tabelle 14](#)).

Tabelle 13: MIPSSv2 Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [14]

Faktoren	Gewichtung (Punkte)
Schwere Anämie: Hämoglobinwerte von < 8,0 g/dl bei Frauen und < 9,0 g/dl bei Männern	2
Moderate Anämie: Hämoglobinwerte von 8,0 - 9,9 g/dl bei Frauen und 9,0 - 10,9 g/dl bei Männern	1
Zirkulierende Blasten im peripheren Blut $\geq 2\%$	1
Konstitutionelle Symptome	2
Karyotyp mit sehr hohem Risiko ¹	4
Ungünstiger Karyotyp ¹	3
≥ 2 molekulare Hoch-Risikomutationen	3
Eine molekulare Hoch-Risikomutation ²	2
Keine <i>CALR</i> Typ 1 bzw. <i>CALR</i> Typ 1 ähnliche Mutation	2

Legende:

¹ **Risikoeinteilung des Karyotyps** (siehe auch Kapitel 2.3):

Karyotyp mit sehr hohem Risiko: hier einfache/ mehrfache Anomalien von -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 oder andere autosomale Trisomien, die nicht +8/+9 umfassen (z. B. +21, +19).

Günstiger Karyotyp: normaler Karyotyp oder alleinige Anomalien von 13q-, +9, 20q-, Chromosom 1 Translokation/ Duplikation oder Geschlechtschromosom Anomalie einschließlich -Y.

Karyotyp mit hohem oder "ungünstigem" Risiko: alle anderen Anomalien.

² **Molekulare Hoch-Risikomutationen:** *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* und *U2AF1Q157*

Tabelle 14: Prognostische Einteilung des MIPSSv2 Score [14]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	10 Jahres Überlebenszeit
Sehr niedriges Risiko	0	Median nicht erreicht
Niedriges Risiko	1-2	16,4
Mittleres Risiko	3-4	7,7
Hohes Risiko	5-8	4,1
Sehr hohes Risiko	≥ 9	1,8

5.3.1.3 Prognose-Score für die sekundäre Myelofibrose (MYSEC-Score)

Für die sekundären Myelofibrosen wurde ein eigener Risikoscore, der sogenannte MYSEC Score, nach dem sogenannte MYSEC PM (Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model) entwickelt [15]. Der MYSEC PM Score enthält nur *CALR* als genetischen Marker und ist gegenüber dem MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2), der auch bei den sekundären Myelofibrosen berechnet werden kann, schon etwas älter. Die folgenden negativen Prädiktoren des MYSEC PM Score für das Überleben und ihre Gewichtung sind in den Tabellen 15 und 16 dargestellt.

Tabelle 15: MYSEC Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [15]

Faktoren	Gewichtung (Punkte)
Hämoglobinwert < 11 g/dl	2
zirkulierende Blasten $\geq$ 3%	2
CALR unmutierter Genotyp	2
Thrombozytenzahl < $150 \times 10^9/l$	1
Konstitutionelle Symptome	1
Für jedes erreichte Lebensjahr	x 0,15

Tabelle 16: Prognostische Einteilung des MYSEC Score [15]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	<11	medianes Überleben nicht erreicht
Intermediär 1 Risiko	11 - <14	9,3
intermediär 2 Risiko	14 - <16	4,4
Hochrisiko	≥ 16	2

5.3.1.3.1 MTSS-Score (Myelofibrosis Transplant Scoring System) Prognose-Score zur Abschätzung des Überlebens nach allogener Stammzelltransplantation

(siehe Kapitel 6.1.1, Tabellen 17 und Tabelle 18).

5.4 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der PMF umfasst

- ET gegenüber der präPMF
- PV gegenüber dem (frühen) hyperproliferativem Stadium der PMF
- Unklassifizierbare MPN und unklassifizierbare MDS/MPN (nach WHO)
- Myelodysplastische Erkrankungen mit Myelofibrose
- Akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie (früher AML FAB-Typ M7)
- Systemische Mastozytose
- Haarzell Leukämie
- Tumorerkrankung des Knochenmarkes mit sekundärer Faservermehrung
- Knochenmark Fibrosen z.B. bei Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen), Tuberkulose des Knochenmarks
- „Idiopathisch“ als Folge einer interstitiellen Myelitis und lokal nach Strahlenbehandlung

Die Unterscheidung zwischen PMF, akuter Myelofibrose und einer Myelodysplasie oder auch anderen Myeloproliferativen Neoplasien mit Myelofibrose kann schwierig sein. Die Unterscheidung ist klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. Pat. mit einer akuten Myelofibrose haben im Allgemeinen schwere konstitutionelle Symptome und eine Panzytopenie ohne Organomegalie. Hier ist das klinische Gesamtbild richtungsweisend. Eine LDH-Erhöhung und Spleno-

megalie finden sich häufiger bei der präPMF als bei der ET und sollten bei der diagnostischen Einstufung beachtet werden.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

In der [Abbildung 2](#) ist die Therapiestruktur für die nach ICC und WHO 2022 diagnostizierte Myelofibrose, d.h. für die primäre und sekundäre Myelofibrose, dargestellt. Grundsätzlich orientiert sich der therapeutische Algorithmus der Myelofibrose an den vorhandenen Symptomen, an dem biologischen Alter und den Komorbiditäten und letztlich an der Zuordnung zu einer Risikogruppe gemäß den entsprechenden Risiko Scores (bei der primären Myelofibrose MIPSSv2 und bei der sekundären Myelofibrose MYSEC empfohlen). Eine strukturierte Bewertung der Symptome anhand validierter Skalen (z. B. MPN10 oder MPN-SAF) ist zu Beginn aber auch im Verlauf unerlässlich, um die Lebensqualität und die individuelle Belastung durch die Myelofibrose zu erfassen und anschließend den Behandlungserfolg zu validieren. Zur einheitlichen klinischen Einschätzung der Symptomlast werden sog. Symptom Scores (MPN Symptom Assessment Scores) empfohlen. Der üblicherweise eingesetzte Score MPN-SAF TSS (MPN Symptom Assessment Form Total Symptom Score) [16] besteht aus zehn relevanten Symptomen, die am repräsentativsten für die MF-Erkrankung sind (z.B. Fatigue, Splenomegalie-assoziierte Symptome, konstitutionelle Symptome) und wird jeweils in Schweregrade von 0 bis 10 eingeteilt, so dass sich insgesamt ein Wert zwischen 0 und 100 ergibt. Der MPN-SAF-TSS wird vor allem verwendet, um das Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen. Eine Reduktion von $\geq 50\%$ gilt nach Konsens der IWG-MRT als ein relevantes Ansprechen von Symptomen auf eine bestimmte Therapie.

Das Überleben wird bei der Myelofibrose durch das Vorhandensein oder Fehlen mehrerer molekulargenetischer, zytogenetischer und klinischer Risikofaktoren bestimmt, die in modernen Risikomodellen (wie dem MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2)) erfasst werden. Für Pat. im transplantationsfähigen Alter wird daher der MIPSSv2 (oder auch der MIPSS70+ Score) empfohlen. Der MIPSS70+ Version 2.0 (auch MIPSSv2 genannt) diskriminiert fünf prognostisch signifikant unterschiedliche Risikokategorien: sehr hohes Risiko (≥ 9 Punkte); hohes Risiko (5-8 Punkte); mittleres Risiko (3-4 Punkte); geringes Risiko (1-2 Punkte); und sehr geringes Risiko (0 Punkte). Bei Patienten im Alter von 70 Jahren oder jünger sind die entsprechenden medianen Überlebenszeiten (bzw. die 10-Jahres-Überlebensraten in %): für sehr hohes Risiko 1,8 Jahre (<5%), für hohes Risiko 4,1 Jahre (13%), für mittleres Risiko 7,7 Jahre (37%), für geringes Risiko 16,4 Jahre (56%) und für sehr geringes Risiko „Median nicht erreicht“ (92%)

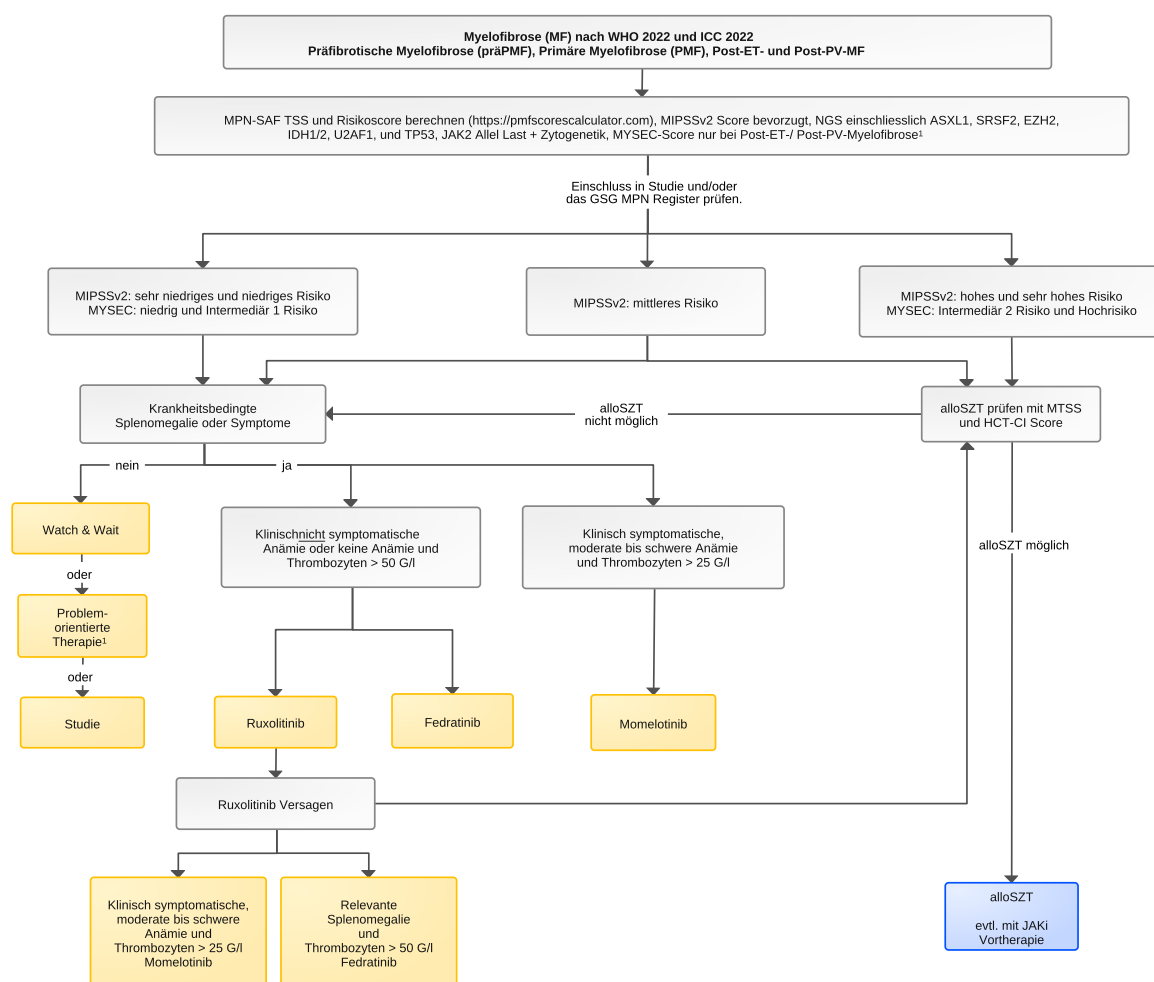
Sollte keine Zytogenetik vorliegen (oder technisch nicht möglich sein) kann auch der MIPSS70-Score berechnet werden. Für die sekundäre Myelofibrose findet der speziell dafür entwickelte MYSEC-Score Anwendung. Um die Berechnung zu erleichtern, wurde ein Myelofibrose spezifischer Web-Rechner entwickelt, der als Hilfestellung zur Berechnung dient (<https://pmfscorescalculator.com>). Bei Pat. im transplantationsfähigen Allgemeinzustand erfolgt die molekulargenetische Diagnostik anhand einer NGS Untersuchung aus dem peripheren Blut mit allen Treibermutationen (*JAK2*-, *CALR*- und *MPL*-Mutation) und den molekularen Hochrisikomutationen wie *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1Q157* und *TP53*.

Bei Vorliegen einer präfibrotischen Myelofibrose (präPMF), die eine Untergruppe der Myelofibrose phänotypisch zwischen einer ET und einer Myelofibrose mit fließenden Übergängen darstellt, sollte aus anamnestischen, klinischen und labortechnischen Parametern (Thrombosen, Blutungen, Mikrozirkulationsstörungen, Splenomegalie, LDH, Anämie, Leukozytose, Thrombozythämie) ermittelt werden, ob eher eine ET ähnliche oder eine MF ähnliche präPMF Erkrankung vorliegt [5, 17]. Auch die Bestimmung der *JAK2* Allel Last kann richtungsweisend sein, da in der Regel die *JAK2V617F* Varianten-Allel-Häufigkeiten (VAF) zwischen ET und präPMF unterschied-

lich sind [4]. Bei der ET ist die mediane *JAK2VAF* tendenziell niedriger (etwa 25 %) als bei der präPMF, bei der die mediane VAF deutlich höher ist (etwa 46 %). Eine *JAK2VAF* von mehr als 50-60 % sollte bei einer vermeintlichen ET Diagnose ein wichtiger Hinweis darauf sein, die Klassifizierung in Richtung einer präPMF oder gar einer manifesten MF zu überdenken.

Ähnelt die vorliegende präPMF phänotypisch einer ET dann sollte diese vom Risiko her wie eine ET stratifiziert (IPSET Thrombosis Score oder revised IPSET Score) und entsprechend behandelt werden. Hier stehen, falls erforderlich, thrombozytenaggregationshemmende, antithrombotische und zytoreduktive Therapiemaßnahmen im Vordergrund (Kapitel 4.1, siehe auch [Onkologia Leitlinie Essenzielle Thrombozythämie, Abb. 1](#)). Bei Vorliegen einer präPMF Erkrankung, die klinisch eher einer MF gleicht, sollte die Prognose der Erkrankung durch die entsprechenden molekulargenetischen, zytogenetischen und klinischen Risikofaktoren bestimmt werden. Hier sollte der DIPSS oder DIPSS plus Score Anwendung finden. Patienten mit einer präPMF sollten bei einem Krankheitsbild mit einer krankheitsbedingten Splenomegalie oder mit MF-assoziierten Symptomen mit einem JAK Inhibitor behandelt werden.

Abbildung 2: Therapiealgorithmus der Myelofibrose (MF)



Legende:

NGS: Next generation sequencing, HCT CI: Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index, alloSCT: allogene Stammzelltransplantation, JAKi: JAK Inhibitor

¹Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide. AlloSCT: allogene Stammzelltransplantation,

6.1.1 Kurative Therapie

Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT). Die alloSCT führt zu einer kompletten Regression der Knochenmarkfibrose und zu einer kompletten

molekularen Remission, ist allerdings mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 10 bis 30% assoziiert. Die Rezidiv Rate bzw. ein Therapieversagen nach 5 Jahren beträgt 29% [18], so dass der Indikationsstellung eine besondere Bedeutung zukommt. Ein passender Spender ist Voraussetzung. Eine alloSZT sollten insbesondere Pat. in den prognostisch ungünstigen Stadien Intermediär Risiko 2 und Hochrisiko (nach DIPSS, DIPSS-plus, MYSEC oder MIPSS70 bzw. MIPSS70+) oder hohes und sehr hohes Risiko (nach MIPSSv2) erhalten, wenn sie in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu etwa 75 Jahren haben [19] (Abbildung 2).

Eine im Jahre 2015 publizierte retrospektive, vergleichende multizentrische Studie bei 438 Pat. mit primärer Myelofibrose im Alter von < 65 Jahren zum Diagnosezeitpunkt, die entweder mit einer alloSZT (n=190) oder einer konventionellen Therapie in der Ära vor den JAK-Inhibitoren (n=248) unter Anwendung des damals üblichen DIPSS Scores behandelt wurden, zeigte, dass Pat. mit intermediärem 2 oder hohem Risiko signifikant von einer alloSZT profitieren. Im Gegensatz dazu hatten Pat. mit niedrigem Risiko durch eine alloSZT im Vergleich zur konventionellen Therapie einen Überlebensnachteil. Bei Intermediär Risiko 1 konnte kein Überlebensvorteil für eine der beiden Therapieformen gezeigt werden [20].

In den kürzlich überarbeiteten Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und des European LeukemiaNet wurden folgende Indikationen für eine alloSZT angegeben [21]:

- Patienten mit primärer Myelofibrose und einem DIPSS Score mit mittlerem oder hohem Risiko oder einem MIPSS70 bzw. MIPSS70+ Score mit hohem Risiko und einem MTSS Score mit niedrigem oder mittlerem Risiko.
- Patienten mit sekundärer Myelofibrose und einem hohen oder Intermediär Risiko 2 Score gemäß dem MYSEC Score.
- Patienten mit primärer Myelofibrose und einem Intermediär 1 Risiko DIPSS Score oder einem intermediären MIPSS70 oder MIPSS70+ Score mit einem MTSS Score mit niedrigem Risiko, unter Abwägung individueller Faktoren, wie Patientenpräferenzen, aktueller Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich klinischer Studien, und anderer Risikomerkmale (z. B. biallelischen TP53 Mutationen).
- Patienten über 70 Jahren kann eine alloSZT auf individueller Grundlage angeboten werden, wobei die Präferenzen der Patienten sowie krankheits- und patientenbezogene Merkmale berücksichtigt werden.

Bezüglich des optimalen Zeitpunktes für eine alloSZT empfehlen die EBMT/ ELN 2023 Leitlinien [21]:

- Zeitnah für Patienten mit Intermediär 2 Risiko und Hochrisiko DIPSS Score, während die alloSZT bei Patienten mit niedrigem oder Intermediär 1 Risiko verzögert werden kann.
- Patienten, die grundsätzlich für eine Transplantation in Frage kommen und JAK Inhibitoren erhalten, sollten auf ihr Ansprechen hin untersucht werden und nach 6 Monaten JAK-Inhibitor Therapie sollten Patienten, die in die Hochrisikokategorie des Modells „Ansprechen auf Ruxolitinib nach 6 Monaten“ (RR6) fallen, rechtzeitig für eine alloSZT evaluiert werden. Siehe auch Kapitel 6.1.2.2. mit RR6 Modell.

Alle Pat. mit einer Splenomegalie von mehr als 5 cm unterhalb des unteren Rippenbogens oder Splenomegalie bedingten Symptomen, die für eine alloSZT in Frage kommen, sollten eine auf die Milz gerichtete Behandlung erhalten, idealerweise mit einem JAK Inhibitor.

Generell sollten potenzielle Kandidaten für eine alloSZT frühzeitig in einem Transplantationszentrum gesehen werden (Beurteilung der Eignung für eine alloSZT, Erläuterung des Therapieverfahrens und Klärung von Transplantation spezifischen Patientenfragen, Identifikation poten-

zieller Spender). Eine obere Altersgrenze von 70 Jahren wird für die alloSZT kritisch diskutiert, jedoch sind auch „fitte“ MF-Pat., die über dieser Schwelle liegen, auf jedem Fall auch gemeinsam mit dem Transplantationszentrum zu besprechen [19]. Die alloSZT wird entweder mit einem Familienspender oder einem Fremdspender durchgeführt. Neue Daten zeigen, dass auch eine Haplo-identische Stammzelltransplantation möglich ist, wenn kein passender Familien- oder Fremdspender zur Verfügung steht.

Es liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um Empfehlungen zum potenziellen Nutzen einer Reduzierung der Blastenzahl bei Patienten mit akzelerierter Krankheitsphase abzugeben. Bei Pat. in der akzelerierten Phase wird daher die Teilnahme an klinischen Studien oder kooperativen Registerstudien empfohlen. Pat. mit einer erhöhten Anzahl von Blasten im peripheren Blut (bis zu 10 %) und Patienten mit akzelerierter Phase oder Blastenphase sind von einer alloSZT nicht ausgeschlossen und sollten zur rechtzeitigen Evaluation überwiesen werden. In der Blastenphase sollte eine die Blastenzahl reduzierende Therapie in Erwägung gezogen werden; die Wahl einer intensiven Induktionschemotherapie, wie bei der akuten myeloischen Leukämie, gegenüber nicht intensiven Optionen, wie hypomethylierenden Wirkstoffen allein oder in Kombination mit Venetoclax, sollte durch eine sorgfältige Bewertung patientenbezogener Faktoren und krankheitsassoziierter genetischer Faktoren individuell getroffen werden. Die Ergebnisse der Transplantation in der Blastenphase sind mit ca. 20-30% Überleben deutlich schlechter als eine Transplantation in chronischer Phase, so dass bei Pat. möglichst eine alloSZT vor Erreichen dieser Phase durchgeführt werden sollte.

Aufgrund der Altersverteilung wird bei der überwiegenden Mehrheit der Pat., die sich einer Transplantation unterziehen, eine sogenannte **dosisreduzierte Konditionierung** (RIC) angewendet, die zu einer Verbesserung der Ergebnisse gegenüber der herkömmlichen myeloablativen Konditionierung (MAC) geführt hat. Grundsätzlich sind aber die Konditionierung sowohl mit reduzierter Intensität als auch die myeloablativ Konditionierung beides valide Optionen. Bei fehlenden prospektiven randomisierten Studien konnte in einer Vielzahl von retrospektiven Register Studien kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen RIC und MAC, auch in Subgruppen, gezeigt werden. Bei älteren Patienten oder solchen mit klinisch bedeutsamen Komorbiditäten, oder beidem, ist ein Konditionierungsschema mit reduzierter Intensität besser geeignet, während für jüngere Pat. mit gutem Performance Status auch ein myeloablatives Konditionierungsschema gewählt werden kann.

Obwohl 70 % der Pat. mit Myelofibrose nach der alloSZT eine komplette Remission erreichen können, ist das Auftreten eines Rezidivs nach wie vor ein Problem: Bei 10-30 % der Pat. kommt es innerhalb von 3 Jahren nach der alloSZT zu einem Rezidiv [22]. Mehrere Arbeiten deuteten darauf hin, dass das Auftreten einer Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) mit einem geringeren Risiko eines Rückfalls verbunden sein könnte. Diese Daten deuten im Zusammenhang mit der Entwicklung einer GVHD auf einen krankheitsspezifischen Transplantat-gegen-Tumor-Effekt hin und zeigen einen signifikanten Transplantat-gegen-Myelofibrose-Effekt. In einer großen retrospektiven Single Center Studie mit 341 Myelofibrose Pat., die entweder ihre erste (n = 308) oder zweite (n = 33) alloSZT erhalten hatten, lag die kumulative Inzidenz einer akuten GVHD Grad II-IV bei 41 % [23]. Eine akute GVHD vom Grad III-IV wurde bei 22 % der Pat. beobachtet. Die kumulative Inzidenz der chronischen GVHD lag bei 61%. Die Entwicklung einer akuten GVHD Grad II oder einer mäßigen GVHD war ein unabhängiger Faktor für ein verringertes Rückfallrisiko nach der alloSZT ohne ein erhöhtes Risiko für eine „non-relapse“ Mortalität. Unabhängige Prädiktoren für einen Rückfall der Myelofibrose waren eine Splenektomie vor der Transplantation und wenn die Myelofibrose zum Zeitpunkt der alloSZT in der akzelerierten Phase war.

Eine **Splenektomie vor der Transplantation** kann auch bei ausgeprägter Splenomegalie nicht routinemäßig empfohlen werden. Eine ausgeprägte Splenomegalie zum Zeitpunkt der alloSZT ist mit einem Transplantatversagen und einer schlechter Transplantatfunktion verbunden. In einer internationalen Kooperation zur Untersuchung der **Sicherheit und Wirksamkeit**

der Milzbestrahlung wurden 59 Myelofibrose Pat. mit einer signifikanten Splenomegalie (Median 23 cm, range 14-35 cm) vor alloSZT eingeschlossen, die im Median innerhalb von 2 Wochen vor der alloSZT bestrahlt wurden [24]. Die Bestrahlung der Milz führte bei 97% der Pat. (57/59) zu einer signifikanten und raschen Verkleinerung der Milz. Letztendlich war innerhalb von 3 Jahren die Milzbestrahlung mit einer signifikant geringeren Rezidiv Häufigkeit von 12% verbunden, wohingegen die entsprechenden Rezidiv Raten bei sofortiger alloSZT bei 29% und bei Pat. mit vorheriger Splenektomie bei 38% lag. Damit ist bei Myelofibrose Pat. mit einer ausgeprägten Splenomegalie die Milzbestrahlung unmittelbar vor einer alloSZT ein sinnvolles Vorgehen, bei denen die JAK-Inhibition versagt hat, da sie mit einer geringeren Inzidenz an Rezidiven verbunden ist.

Nach aktueller Datenlage ist die Anwendung von **Ruxolitinib** vor einer alloSZT sicher und hat keine nachteilige Auswirkung auf das Engraftment. In einer retrospektiven Single Center Studie mit 109 primären oder sekundären Myelofibrose Pat., die in dem Zeitraum zwischen 2010 und 2023 ihre erste alloSZT erhielten, wurde der Einfluss der JAK Inhibition auf die Transplantation untersucht [25]. Hierbei wurden drei unterschiedliche Konstellationen betrachtet: (1) 33 Pat. die eine JAK Inhibitor Therapie von Beginn der Konditionierung bis zum stabilen Engraftment erhielten (PERI-Gruppe), (2) 38 Pat., die eine JAK Inhibitor Therapie vor der Transplantation bis zum Beginn der Konditionierung erhielten (PRE-Gruppe), und (3) 38 Pat., die zu keinem Zeitpunkt eine JAK Inhibitor Therapie erhalten hatten (NON-Gruppe). Die Pat. in der PERI-Gruppe zeigten eine signifikant höhere frühe Regeneration der B-Zellen sowie eine signifikant höhere Regeneration der Gamma-Delta-T-Zellen und NK-Zellen. In der PERI-Gruppe wurde ein ausgezeichnetes Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment beobachtet (jeweils 100 %). In dieser Gruppe traten keine hämatotoxischen Effekte oder erhöhten Infektionsraten auf. Die kumulative Inzidenz der akuten GvHD Grad II-IV am Tag 100 nach der Transplantation betrug 15% in der PERI-Gruppe gegenüber 29% in der PRE-Gruppe und 34% in der NON-Gruppe. Die kumulative Inzidenz eines Rezidivs 1 Jahr nach der Transplantation lag in der PERI-Gruppe bei 9 %, in der PRE-Gruppe bei 16 % und in der NON-Gruppe bei 18 %. Damit ist die JAK Inhibitor Therapie peritransplant durchführbar und geht möglicherweise mit einem besseren Engraftment und einer niedrigeren akuten GvHD Rate einher.

Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine vollständige Eliminierung der Treibermutation am Tag 30 nach einer alloSZT mit einer niedrigeren Rezidivrate, einem längeren krankheitsfreien Überleben und auch einem längeren Überleben einhergehen [26, 27]. Die Clearance der Mutation scheint in dieser Beziehung der traditionellen Chimärismus Analyse überlegen zu sein.

Der **MTSS Score** (sogenanntes „Myelofibrosis Transplant Scoring System“) ist ein optimiertes prognostisches System, das dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin erlaubt, die Überlebenswahrscheinlichkeit für Pat. mit Myelofibrose **nach allogener Stammzelltransplantation** einzuschätzen (Tabellen 17 und Tabelle 18). Der MTSS Score ist neben der PMF auch für die post-PV- und post-ET-Myelofibrose anwendbar und hat somit eine hohe und breite prognostische Aussagekraft [28].

Tabelle 17: Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS Score): Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [28]

Faktoren	Gewichtung (Punkte)
Transplantation von einem HLA-mismatch Spender	2
Abwesenheit der Treibermutationen <i>CALR</i> oder <i>MPL</i>	2
Alter ≥ 57 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation	1
Karnofsky Index $< 90\%$	1
Leukozytenzahl $\geq 25 \times 10^9/l$	1
Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$	1
Vorliegen einer <i>ASXL1</i> Mutation	1

Tabelle 18: Prognostische Einteilung des Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS Score) [28]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	5-Jahres-Überleben (%)
Niedrigrisiko	0-2	90
Mittleres Risiko	3-4	77
Hohes Risiko	5	50
Sehr hohes Risiko	6-9	34

6.1.2 Nicht-kurative / symptomatische Therapie

6.1.2.1 Watch und Wait Strategie

Es gibt keine Belege für den Wert einer spezifischen Arzneimitteltherapie bei asymptomatischen Pat. mit einem „niedrigen“ (geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate von 50 %) oder „sehr niedrigen“ (geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate von 86 %) MIPSSv2 Risiko. Bei Pat. mit sehr niedrigem und einem niedrigen Risiko ohne klinische Symptomatik (keine Splenomegalie bedingten Beschwerden, keine konstitutionellen, keine MF bedingten Beschwerden) sollte daher aufgrund der relativ guten Prognose eine watch & wait-Strategie verfolgt, eine nur problemorientierte Therapie oder der Einschluss in ein entsprechendes Studienkonzept geprüft werden [29, 30] (Abbildung 2). Pat. in allen übrigen Risikogruppen, die nicht für eine kurative allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, sollten in einem entsprechenden Studienkonzept oder problemorientiert behandelt werden (Abbildung 2).

6.1.2.2 Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib

Mit dem oralen JAK1/2 Inhibitor **Ruxolitinib** steht seit 2012 die erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie mit einem Tyrosinkinase Inhibitor für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose zur Verfügung. Der Einsatz von Ruxolitinib ist bei krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomatik bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-PV-MF und Post-ET-MF indiziert (Abbildung 2). Durch Ruxolitinib werden insbesondere die Splenomegalie und die krankheitsassoziierten Symptome positiv beeinflusst. Darüber hinaus ist in beiden Phase III Zulassungsstudien (COMFORT I und II) [31, 32] und in einer post hoc-Analyse auch ein signifikanter lebensverlängernder Effekt für Ruxolitinib festgestellt worden [33]. In Untersuchungen des Knochenmarks fand sich in einzelnen Fällen ein Rückgang der Fibrose [34]. Die Therapie mit Ruxolitinib ist als Langzeittherapie vorgesehen.

Die Dosierung von Ruxolitinib zu Beginn orientiert sich in erster Linie an der Thrombozytenzahl. Die Empfehlungen zur Dosierung liegen dementsprechend zwischen 2 x 20 mg/ Tag und 2 x 5 mg/ Tag. Bei einer Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ sollte das Medikament abgesetzt/ pausiert bzw. nur unter sehr engmaschiger Kontrolle gegeben werden (Details siehe [Therapieprotokolle im Anhang](#)). Bei deutlicher Anämie empfiehlt sich der Beginn mit einer niedrigeren Dosis, die im Verlauf gesteigert werden kann oder eine Primärtherapie mit Momelotinib [35]. In jedem Falle ist die Dosis der Wirkung und den Nebenwirkungen im Therapieverlauf anzupassen.

In der Regel ist ein Ansprechen auf Ruxolitinib innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen zu erwarten. Die mediane Dauer bis zu einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% lag bei etwa 12 Wochen [32]. Etwa zwei Drittel der Patienten erreichte ein solches Ansprechen in diesem Zeitraum. Allerdings wurde auch noch ein späteres Ansprechen beobachtet. Daher wird vor der definitiven Beurteilung des Ansprechens empfohlen, die Therapie über mindestens 6 Monate fortzusetzen. Besonders hervorzuheben ist, dass der Effekt auf die Milzgröße bei einer Dosis von unter 2 x 10 mg/Tag nachlässt, sodass eine Dosis von mehr als 2 x 10 mg/Tag angestrebt werden sollte.

Zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sollte ein abruptes Absetzen von Ruxolitinib unbedingt vermieden und das Medikament nur schrittweise reduziert werden, da sich ein lebensbedrohliches inflammatorisches Zustandsbild ('Ruxolitinib Discontinuation Syndrome', RDS) entwickeln kann. In dieser Phase müssen die Pat. engmaschig hinsichtlich Blutbildverschlechterungen, Splenomegalie, Anzeichen von Atemnot, Fieber und ggf. Entwicklung eines SIRS mit möglichen Schockzeichen überwacht werden [36].

Weitere Daten an einem großen Patientenkollektiv (JUMP Studie, n=2233, Phase IIIb expanded-access Studie) bestätigten die Ergebnisse der COMFORT Studien [37]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Anämie (60%) und eine Thrombozytopenie (45%), die nur in einem geringen Prozentsatz zum Absetzen der Medikation führten. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren meist leichtgradig. Schwere Pneumonien oder Harnwegsinfektionen wurden bei 4,7% bzw. 1,2% und Herpes Zoster Manifestationen bei 4 bis 6% der Pat. beobachtet. Eine neuere Auswertung der JUMP Studie (welche im Gegensatz zu den COMFORT-Studien auch Pat. mit einer Thrombozytenzahl $<100 \times 10^9/l$ einschloss), zeigte, dass Ruxolitinib auch in Fällen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ zu einer deutlichen Verringerung der Milzgröße und der Symptome führte [38]. Andere praxisrelevante Beobachtungen aus gepoolten Analysen der COMFORT-Studien und weiteren retrospektiv durchgeführten Analysen zeigten, dass die durch Ruxolitinib induzierte Anämie nicht die gleiche prognostische Auswirkung hat wie die Myelofibrose bedingte Anämie und somit keinen Grund für ein Absetzen der Medikation darstellt [39]. In einer weiteren Analyse zeigte sich, dass eine Reihe von Faktoren negativ mit dem Ansprechen der Milz korrelierten (Zeitintervall zwischen Diagnose und Ruxolitinib Beginn über 2 Jahre, hohes/ mittleres IPSS Risiko, Splenomegalie ≥ 10 cm unter Rippenbogen, Thrombozytenzahl $<200 \times 10^9/l$, Transfusionsabhängigkeit, Ruxolitinib Dosis < 20 mg/Tag). Diese Resultate sprechen für einen frühzeitigeren Behandlungsbeginn und eine Ruxolitinib Dosis von ≥ 10 mg zweimal täglich [40].

Es existiert kein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Definition des **Ruxolitinib Versagens**, der Intoleranz oder dem suboptimalen Ansprechen. In den COMFORT Studien traten bei 50% der Fälle die erwähnten Komplikationen nach 3 Jahren auf, verbunden mit einer schlechten Prognose [41]. Die häufigsten Ursachen von Ruxolitinib Versagen sind der Verlust oder das Ausbleiben einer signifikanten Abnahme der Splenomegalie oder des Ansprechens auf die Symptome sowie die Entwicklung oder das Fortbestehen von klinisch signifikanten Zytopenien [42]. Das RR6-Prognosemodell ermöglicht die frühzeitige Identifizierung von mit Ruxolitinib behandelten Myelofibrose Pat. mit eingeschränktem Überleben, die von einer sofortigen Umstellung der Behandlung profitieren könnten [43]. Die multivariable Analyse ergab hierbei die folgenden Risikofaktoren:

1. Ruxolitinib Dosis < 20 mg zweimal täglich bei Studienbeginn, in den Monaten 3 und 6,
2. Tastbare Milzlängenreduktion gegenüber Studienbeginn $\leq 30\%$ in den Monaten 3 und 6,
3. Bedarf an Transfusionen roter Blutkörperchen (EK) in den Monaten 3 und/ oder 6 und
4. Bedarf an Erythrozyten Transfusionen (EK) zu allen Zeitpunkten (d. h. zu Beginn und in den Monaten 3 und 6).

Der entsprechende Score der Pat. (d. h. die Summe der Punkte, die den Risikofaktoren des Patienten zugewiesen werden) reicht daher von einem Minimum von 0 bis zu einem Höchstwert von 4. Die Berechnung der RR6-Risikokategorie kann webbasiert ermittelt werden (<http://www.rr6.eu/>). Hieraus ergeben sich drei prognostische Gruppen:

- niedriges Risiko (kein schlechter prognostischer Faktor [d. h. Score 0], 19,1 % der Patienten; medianes OS, nicht erreicht);
- mittleres Risiko (Score 1 bis 2, 45,2 % der Patienten; medianes OS, 61 Monate; 95 % CI, 43-80); und
- hohes Risiko (Score 2,5 oder mehr, 35,6 % der Patienten; medianes OS, 33 Monate; 95 % CI, 21-50).

Das frühzeitige Erkennen von Pat. mit hohem Sterblichkeitsrisiko während der Ruxolitinib Behandlung (Gruppe „hohes Risiko“) ermöglicht das rechtzeitige Umstellen auf eine Zweitlinientherapie einschließlich der Planung und Durchführung einer alloSZT.

An dieser Stelle wird auf die Ergebnisse der ROMEI Studie hingewiesen, die gezeigt hat, wie wichtig eine optimale Ruxolitinib-Dosierung bei Patienten mit Myelofibrose ist, um eine maximale Wirksamkeit und ein verbessertes Überleben bei kontrollierbarer Sicherheit zu erreichen [44].

Statt dem RR6 Score können aber auch klinische Kriterien für ein Ruxolitinib-Versagen herangezogen werden (Tabelle 19):

Tabelle 19: klinische Kriterien für ein Ruxolitinib-Versagen [45]

Primäre Resistenzen	Sekundäre Resistenzen	Intoleranz	Progression
• Keine palpatorische Veränderung der Milzlänge • Keine Verringerung milzbezogener Symptome • <50% Verringerung des MPN-SAF-Scores ODER für den Patienten weiterhin unzumutbare Symptome	• Verlust der anfänglichen Milzgrößen-Reduktion mit Rückkehr zum Ausgangswert • Verlust eins anfänglichen Ansprechens der Symptome mit Rückkehr zum Ausgangswert	• Jede unannehbare, durch die Behandlung hervorgerufene Toxizität • Thrombozytenzahl <35 x 10⁹/L • Verdoppelung der Erythrozyten-Transfusionsrate nach 3 Monaten und Notwendigkeit einer Transfusion von 2 Einheiten < 8 Wochen	• Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark oder peripheren Blut auf $\geq 10\%$ • Zunahme der Milzlänge um 25% im Vergleich zum Ausgangswert bei Therapiestart

Die früher publizierte Beobachtung eines seltenen Auftretens von aggressiven Lymphomen unter der Ruxolitinib Therapie betraf ausschließlich Pat., bei welchen gleichzeitig bereits vor der Gabe von Ruxolitinib eine klonale B-Zell Population nachzuweisen war [46]. In neueren Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ruxolitinib und malignen Lymphomen nicht bestätigt werden. Allerdings gibt es Berichte über die Entwicklung von Hauttumoren unter einer Ruxolitinib Therapie, z. T. invasiv-wachsend, wobei noch zu klären ist, inwieweit hier eine Vortherapie mit Hydroxyurea einen zusätzlichen Einfluss hat [47].

Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor wurde in Europa auf der Basis der Daten der Phase III JAKARTA und JAKARTA-2 Studien zugelassen [48, 49]. Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Pat., deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief (JAKARTA-2) oder die nicht mit einem JAK Inhibitor vorbehandelt waren (JAKARTA). Als schwere Nebenwirkungen traten im klinischen Entwicklungsprogramm, das ins-

gesamt 608 Proband*innen einschloss, acht Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathien auf, von denen einer tödlich verlief. Allerdings erwies sich in der Reanalyse dieser Daten nur ein Fall als eindeutige Wernicke-Enzephalopathie, so dass in der Rückschau diese Komplikation ein eher seltenes Ereignis darstellt. Ursächlich wird ein Zusammenhang mit Malnutrition und Thiamin Mangel diskutiert.

Fedratinib wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren oder bisher keinen anderen JAK-Inhibitor erhalten hatten [50]. Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg/Tag (siehe [Anhang Therapieprotokolle](#)). Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Pat. mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer Neutrophilen Zahl von unter $1 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Es wird dringend empfohlen, die Fachinformation zu beachten und den Thiamin Spiegel vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib zu normalisieren und während der Behandlung regelmäßig und wie klinisch angezeigt zu beurteilen. Häufige Nebenwirkungen sind Anämie und Thrombozytopenie sowie Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe.

In der 2. Linie nach Ruxolitinib gibt es aus retrospektiven real-world Studien zunehmend Daten, die die Wirksamkeit von Fedratinib bei Pat. mit Myelofibrose belegen, die Ruxolitinib abgesetzt haben [51, 52]. Diese Fedratinib Wirksamkeit bei vorherigem Versagen von Ruxolitinib gegenüber dem Fortführen von Ruxolitinib betrifft sowohl das Ansprechen einer Splenomegalie als auch der Myelofibrose-bedingten Symptome sowie sich auch hier eine Tendenz zu einem verlängerten Überleben abzeichnet [51, 52].

Momelotinib (ein JAK1/JAK2- und ACVR1/ALK2-Inhibitor), hat sich in ersten Phase 3 Studien (SIMPLIFY-I und II) als effektiv, aber gegenüber Ruxolitinib insbesondere im Hinblick auf die Milzvolumenreduktion nicht als überlegen gezeigt. Von besonderem Interesse war jedoch in beiden SIMPLIFY Studien die überzeugende Wirkung auf die Myelofibrose bedingte Anämie mit einer Transfusionsunabhängigkeit von 67% bzw. 43% [53, 54]. In der MOMENTUM Studie, einer Phase-3-Studie, wurde Momelotinib (200 mg täglich; N = 130) 2:1 randomisiert mit Danazol (N = 65) verglichen bei symptomatischen (TSS ≥ 10) und anämischen Myelofibrose Pat. (Hb < 10 g/dl, Thrombozyten ≥ 25 G/l) und vorheriger Behandlung mit einem JAK Inhibitor [55]. Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate auf den Myelofibrose Symptom Bewertungsbogen (MFSAF) in Woche 24 (definiert als $\geq 50\%$ ige Verringerung der mittleren MFSAF-TSS (TSS: „total symptom score“) in den 28 Tagen unmittelbar vor Ende von Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert). Ein signifikant größerer Anteil der Myelofibrose Pat. in der Momelotinib-Gruppe berichtete über eine Verringerung des „total symptom scores“ (TSS) um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Danazol-Gruppe (25% versus 9%). Damit war der primäre Endpunkt der Studie erreicht. Darüber hinaus war Momelotinib in der Woche 24 Danazol sowohl bezüglich der SVR35 (Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% im MRT mit 23% versus 3%) als auch bezüglich der Transfusionsunabhängigkeitsrate mit 35% versus 17% signifikant überlegen. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3 bei Momelotinib und Danazol waren die Entwicklung einer Anämie (61% versus 75%) und einer Thrombozytopenie (28% versus 26%). Die häufigsten nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignisse $\geq$ Grad 3 bei Momelotinib und Danazol waren eine akute Nierenschädigung (3% versus 9%) und eine Pneumonie (2% versus 9%). Die Daten dieser Studie führten Anfang 2024 zur Zulassung von Momelotinib in Europa durch die EMA in einer Dosierung von 200 mg/Tag „zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Pat. mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.“ Für die Schweiz erfolgte die Zulassung von Momelotinib im September 2024 ebenfalls in einer Dosierung von 200 mg/d „als Monotherapie zur Behandlung der primären Myelofibrose, der Myelofibrose nach Polycythaemia vera oder der Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie mit intermediärem oder

hohem Risiko bei Erwachsenen mit moderater oder schwerer Anämie, die vorgängig mit Ruxolitinib behandelt wurden oder für eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht in Frage kommen, und die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation vorgesehen sind“. Die empfohlene Dosierung von Momelotinib ist 200 mg/Tag, für Dosisanpassungen stehen 150 und 100 mg Tabletten zur Verfügung.

In der deutschlandweiten, multizentrischen, retrospektiven Analyse der MoReLife Studie wurde unter realen Bedingungen das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Momelotinib in einer Kohorte von 60 Myelofibrose Pat. unabhängig von der Vorbehandlung untersucht [56]. Interessanterweise stiegen nicht nur die Hämoglobinwerte bei 84% der Pat. an, sondern auch die Thrombozyten Werte (67%). Bei den transfusionsabhängigen Pat. (n = 38) verbesserte sich der Transfusionsbedarf bei 15 Pat. (39%), wobei 8 (21%) eine Transfusionsunabhängigkeit im Median innerhalb von 4 Wochen erreichten (range 2-12 Wochen). Die Milzgröße verringerte sich in einer medianen Ansprechzeit von 6 Wochen bei 25% der Pat.. Bei 47% der symptomatischen Pat. wurde mit einer medianen Ansprechzeit von 4 Wochen eine klinische Verbesserung festgestellt. Als neue, aber beherrschbare Nebenwirkung wurde bei 17% der Pat. ein Kreatinin Anstieg (CTC Grad 1-2) festgestellt. Fünf Pat. brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (8%), 10% der Pat. aufgrund einer Verschlechterung der klinischen Symptome.

Wichtig bezüglich der Verordnungsfähigkeit mit einer Zweitlinientherapie eines JAK Inhibitors ist die Auffassung des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste und des BfArM von Ende 2024, die beide aufgrund der bei der EMA eingereichten Daten eindeutig formulieren: „Es wird daher nach einer Therapie mit Ruxolitinib zu entscheiden sein, ob entweder Fedratinib oder Momelotinib zum Tragen kommen soll. Alle anderen Kombinationen sind off-label“. Dies betrifft auch eine vorherige Studienteilnahme und auch eine Drittlinientherapie. Für diese Konstellationen wäre dann ein gesonderter Antrag bei der Krankenkasse zu stellen (für DGHO Mitglieder: siehe [Antragshilfe der DGHO](#)).

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, wobei sich die Empfehlung zur Therapieeinleitung in der Regel an den Richtwerten bei der ET orientiert (siehe [Onkopedia-Leitlinie Essentielle Thrombozythämie](#)). Hydroxyurea wurde bis zur Zulassung von Ruxolitinib für die Behandlung der Myelofibrose als medikamentöse Standardtherapie der Myelofibrose betrachtet [57]. Dies galt insbesondere für Pat. mit Myelofibrose, die eine Hyperproliferation der Myelopoese (Thrombozytose, Leukozytose) und/oder eine ausgeprägte Splenomegalie aufwiesen. Die effektive Dosis beträgt bei den meisten Pat. ca. 500-1500 mg/Tag. Es gibt aber auch Erfahrungen mit der **Kombination von Hydroxyurea und Ruxolitinib**. Insbesondere in Fällen mit ausgeprägter Leukozytose bei noch hinreichender oder erhöhter Thrombozytenzahl kann mit dieser Kombination die Leukozytenzahl aber auch die Thrombozytenzahl (bei vorheriger Thrombozythämie) gut kontrolliert werden [58]. Auch die zusätzliche Gabe von Anagrelid kann in Einzelfällen sinnvoll sein, z.B. bei nicht anders zu beherrschender Thrombozythämie. Generell sollte Anagrelid aber bei der MF nur als Reserve-Medikament eingesetzt werden, da es nach den gegenwärtigen Daten der Fibrose nicht entgegenwirkt bzw. die Fibrose sogar fördern könnte.

6.1.2.3.2 Anämie

Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie können insbesondere bei zusätzlicher Autoimmunhämolyse (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test) **Kortikosteroide** eingesetzt werden [57]. Es sollte je nach klinischer Dynamik und Ausprägung der Anämie mit einer initialen Dosis von 0,5 mg – 1 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht über 3 Wochen begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis reduziert und ggf. eine Dauertherapie mit niedrigen Dosen unterhalb der Cushing Schwelle durchgeführt werden. Etwa ein Drittel der Pat. sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend. Ein Eisenmangel als Ursache für die Anämie sollte ausgeschlossen oder, wenn vorliegend, behandelt werden.

In einigen Publikationen wird in Hinblick auf die Myelofibrose bedingte Anämie die Wertigkeit der **Erythropoetin**-Behandlung beschrieben [59]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann bei etwa der Hälfte der Pat. mit einem Ansprechen gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monate dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (vollständige Rückbildung des Transfusionsbedarfes und Normalisierung des Hb-Wertes) treten in ca. 20 bis 25% der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel <125 U/l ist für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin Voraussetzung. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden vergleichbare Ansprechraten erzielt. Zu beachten ist allerdings, dass unter Erythropoietin die Splenomegalie durch Stimulation der extramedullären Blutbildung deutlich zunehmen kann. Es gibt nun auch zunehmende Erfahrungen mit der **Kombination von Erythropoietin und Ruxolitinib**. Eine generelle Empfehlung hinsichtlich der Effektivität und Nebenwirkungsrate dieser Kombination kann mangels zuverlässiger Daten nicht gegeben werden. Zu beachten ist außerdem, dass bei der Myelofibrose eine spezielle Zulassung für Erythropoetin bei vorliegender Anämie nicht vorliegt.

6.1.2.3.3 Splenomegalie

Aktuell werden aufgrund der Effektivität und Zulassung JAK2-Inhibitoren (Ruxolitinib, Fedratinib, Momelotinib) zur Therapie der Splenomegalie eingesetzt. Nur wenn hierunter mangels Ansprechens oder Nebenwirkungen Komplikationen auftreten oder die Pat. nicht in eine Studie eingeschlossen werden können, sollte die Milzbestrahlung oder die Splenektomie diskutiert werden.

Milzbestrahlung: Eine nur passagere, aber wirkungsvolle Maßnahme zur Behandlung einer Splenomegalie stellt die Milzbestrahlung dar [60]. Eine positive Beeinflussung der Erkrankung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt allerdings nur maximal 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich, vor allem, wenn zuvor nur kleinere Dosen eingesetzt wurden. Problematisch, insbesondere bei Anwendung höherer Strahlendosen oder bei Vorliegen eines großen Strahlenfeldes, sind im Anschluss an eine Milzbestrahlung oftmals ausgeprägte und prolongierte Zytopenien. 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 einer Strahlentherapie deutlich ansteigen. Die Milzbestrahlung unmittelbar vor einer alloSCT ist bei Myelofibrose Pat. mit einer ausgeprägten Splenomegalie, bei denen die JAK-Inhibition versagt hat, ein sinnvolles Vorgehen und ist zudem mit einer geringeren Inzidenz an Rezidiven verbunden [24].

Splenektomie: Die Splenektomie ist als Therapie einer Splenomegalie bei der Myelofibrose mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität verbunden und sollte daher vermieden werden. Die meisten Erfahrungen hierzu liegen aus der Mayo- Klinik vor [61]. 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 Pat. 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. Zur Verhütung des OPSI-Syndroms sollte eine Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus Impfung durchgeführt werden.

6.1.2.4 Im ‚Off-Labe-Use‘ verfügbare Substanzen und weitere Therapieansätze

6.1.2.4.1 Androgene (Nandrolon) und Danazol

Nandrolon und Danazol (off label) sind bei transfusionspflichtiger Anämie in Einzelfallberichten 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 so behandelten Fälle erwartet werden [62]. Allerdings sind Androgene für die Therapie der MF nicht zugelassen und sollten daher vor ihrer Verwendung beantragt werden.

6.1.2.4.2 Interferon-Alpha

Schon länger ist aus Knochenmarkanalysen von MF Patienten bekannt, dass eine erfolgreiche Interferon alpha (IFN α) Therapie bei der MF mit einer signifikanten Verringerung der Knochenmarkfibrose, der Zellularität, der Megakaryozytendichte und der Dichte „nackter“ Kerne verbunden ist [63]. Heute wird bei der MF durchweg pegyliertes Interferon alpha eingesetzt. **Pegyliertes Interferon α -2a (Peg-IFN α -2a)** wurde in einer Studie bei 62 Pat. mit PMF/ Post-PV-MF/ Post-ET-MF eingesetzt. Im Median wurden hier die MF Patienten 39 Monate (6 - 107 Monate) mit Peg-IFN α -2a behandelt [64]. Die durchschnittliche IFN α Dosis zu Beginn der Therapie lag bei ~100 μ g/Woche. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtkohorte betrug ab Diagnose 69,4 % und 54,8 % ab der ersten Verschreibung von pegyliertem Interferon- α 2a. Die Dauer der Therapie mit pegyliertem Interferon α -2a hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben: Das mediane Gesamtüberleben betrug 30 Monate bei Pat., die weniger als 2 Jahre behandelt wurden, im Vergleich zu 70 Monaten bei Pat., die das Medikament mehr als 2 Jahre lang erhielten ($P < 0,0001$). Zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Myelofibrose bestand kein Unterschied weder im medianen Gesamtüberleben (7,4 versus 7 Jahre) noch im leukämie-freien Überleben (für beide nicht erreicht). Die Art der Treibermutation hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben: Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,5 Jahre bei *CALR*-mutierten Pat. im Vergleich zu 7 Jahren bei *JAK2*-mutierten Patienten. Eine Verringerung der *JAK2* Allel Last $> 10\%$ wurde bei 63%, von $> 20\%$ bei 56% und von $> 50\%$ bei 37% der Pat. beobachtet. Pat. mit mindestens einer non-driver Mutation hatten ein kürzeres Gesamtüberleben als Pat. mit ausschließlich Treibermutationen (6,1 Jahre versus nicht erreicht). Diese Langzeitanalyse deutet darauf hin, dass die Therapie mit pegyliertem Interferon α -2a bei der MF das Gesamtüberleben und auch das leukämiefreie Überleben verbessern kann.

Eine weitere Studie zeigte, dass der frühe Einsatz von Interferon α bei 30 Niedrigrisiko oder Intermediär 1 Risiko Patienten ohne Hochrisikomutationen den Krankheitsprogress aufhalten und die Entwicklung einer ausgeprägten Splenomegalie, Anämie und floriden Myelofibrose verhindern kann [65]. Dieses Konzept wird gerade in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon α -2b bei Patienten mit primärer Myelofibrose im Frühstadium oder mit geringerem Risiko

überprüft [66]. Hierbei sind MF im Frühstadium bzw. mit Niedrigrisiko definiert als präfibrotische MF oder manifeste MF mit niedrigem oder intermediär-1 Risiko nach dem DIPSS+ Score. Insgesamt 150 Pat. werden dabei in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhalten entweder Ropeginterferon α -2b oder Placebo.

Sowohl für Pat. mit präPMF, PMF als auch solche mit sekundärer Myelofibrose ist der Einsatz von Interferon α „off label“ und sollte daher vor Anwendung bei der Krankenkasse beantragt werden.

6.1.2.4.3 Imide

In mehreren Phase-II-Studien hat sich **Thalidomid** als wirksame Substanz bei Pat. mit einer hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere in Hinblick auf eine Anämie oder Thrombozytopenie, erwiesen [67]. Die Abbruchraten, vor allem aufgrund einer peripheren Neuropathie, waren hoch und lagen bei einer Thalidomid Dosis zwischen 50 und 400 mg/Tag bei etwa 50%. Das sogenannte Mayo-Schema sieht folgende Dosierung vor: Thalidomid 50 mg/Tag und Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag (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** und **Pomalidomid** 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 Patienten mit einer *TET2* Mutation von Pomalidomid profitiert [68]. Neue Ansätze verwenden eine **Kombinationstherapie** von **Ruxolitinib** mit **Pomalidomid** (Phase Ib/II Studie der deutschen MPN Studiengruppe GSG-MPN, NCT01644110) oder Thalidomid bzw. Ruxolitinib mit Azacytidine, vor allem in den akzelerierten Stadien der Myelofibrose. Auch der Einsatz von Imiden ist nur „off label“ möglich und bedarf damit einer Genehmigung durch die Krankenkasse.

6.1.2.4.4 Imetelstat

Mit dem Telomerase-Inhibitor Imetelstat konnte in einer Pilotstudie mit 33 Intermediär Risiko 2 oder Hochrisiko Pat. mit Myelofibrose bei 21% eine komplette oder partielle hämatologische Remission erreicht werden. Signifikante Nebenwirkungen waren eine transiente Myelosuppression und Anstieg der Leberenzyme. In der nachfolgenden IMBARK-Studie, einer multizentrischen Phase II Studie, wurde Imetelstat randomisiert in zwei Dosisstufen bei mit JAK Inhibitoren vorbehandelten Intermediär 2 oder Hochrisikopatienten mit Myelofibrose getestet. Ein bedeutsames Ansprechen auf Milzgröße und Symptome konnte nur in der Hochdosisgruppe gezeigt werden. Das mediane Überleben war bei 28,1 Monaten in der Hochdosisgruppe und bei 19,9 Monaten in der Niedrigdosisgruppe. Das Ansprechen korrelierte mit dem Ausmaß der Telomerase Hemmung in den hämatopoetischen Zellen [69]. Die Überlebenszeit unter Imetelstat vs. Placebo wird derzeit in einer randomisierten Phase-3-Studie untersucht. Eingeschlossen werden Pat., die auf JAK-Inhibitoren refraktär sind (NCT04576156).

6.1.2.4.5 Luspatercept

Luspatercept und Elritercept (KER-050) sind als Inhibitoren des TGF-beta Signalweges Reifungsinduktoren der Erythropoese. Luspatercept führt bei 10 bis 50 % der MDS Pat. mit niedrigerem Risiko zur Unabhängigkeit von Erythrozyten Transfusionen [70], weshalb die Substanz inzwischen auch (off label) bei der PMF eingesetzt wird. Die Hemmung des TGF-beta Signalweges kann bei der Myelofibrose die Entwicklung einer Fibrose verhindern und die normale Hämato-

poese, insbesondere die Erythropoese, verbessern. In einer laufenden Phase 2-Studie (NCT03194542) wird **Luspatercept** bei Pat. mit Myelofibrose und Anämie eingesetzt, wobei das Hauptinteresse auf dem Ansprechen transfusionsabhängiger Patienten liegt. Eine aktuelle Phase-3-Studie (INDEPENDENCE-Studie, NCT04717414) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo unter gleichzeitiger Therapie mit einem JAK2 Hemmer. Eingeschlossen werden Pat. mit primärer und sekundärer Myelofibrose mit Anämie, die Erythrozyten Transfusionen benötigen. Für **Elritercept (KER-050)** liegen vielversprechende Daten der RESTORE Phase-2-Studie vor.

6.1.2.4.6 Weitere JAK-Inhibitoren (Pacritinib, Jaktinib)

In jüngerer Vergangenheit wurden in klinischen Studien außer Ruxolitinib noch weitere JAK-Inhibitoren bei der Myelofibrose evaluiert [71]. Eine Zulassung von **Pacritinib** (JAK2/FLT3 Inhibitor) in der Zweitlinie nach Ruxolitinib [72], welche auch Patienten mit niedrigerer Thrombozytenzahl ($< 50 \times 10^9/l$) einschließt, steht in Deutschland weiterhin aus. **Jaktinib** (JAK1/2/3-Inhibitor) erwies sich in einer Phase-2-Studie effizient in Bezug auf die Reduktion des Milzvolumens. Die Substanz wird derzeit in einer Phase-2-Studie geprüft (NCT04851535).

6.1.2.4.7 Pelabresib, Parsaclisib, KRT-232

Die im Folgenden dargestellten Substanzen stellen innovative Therapiekonzepte dar, welche in laufenden Studien bei der MF untersucht werden.

Pelabresib (CPI-0610) ist ein potenter BET-Inhibitor, der aktuell in Studien bei Patienten mit Myelofibrose getestet wird. BET-Inhibitoren können die Entzündungsreaktionen von Makrophagen aus dem Knochenmark erheblich reduzieren, indem sie die Expression von Interleukinen supprimieren. Die Kombination von JAK- und BET-Inhibitoren führt zu einer synergistischen Reduktion des inflammatorischen Zytokinspiegels, der Splenomegalie und der Knochenmark Fibrose (Phase 3 MANIFEST-Studie). Die aktuellen follow-up Daten der MANIFEST-Studie zeigen für die Kombination Pelabresib und Ruxolitinib gegenüber Ruxolitinib alleine eine anhaltende Verbesserung über 72 Wochen des Milzansprechens, der Verbesserung der Symptome und der Knochenmarkfibrose. Besonders eindrucksvoll war unter der Kombinationstherapie der Rückgang der Splenomegalie gemessen anhand der die SVR35 (Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% im MRT).

Navitoclax (BCL-2/BCL-xL-Inhibitor), wurde in Kombination mit **Ruxolitinib** in einer Phase-2-Studie bei 34 Myelofibrose-Pat. untersucht, bei welchen Ruxolitinib nicht mehr wirksam war und führte zur Reduktion des Milzvolumens, einer Symptomkontrolle und einer Verbesserung von Knochenmarkfibrose und der Mutationslast. Eine Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie verglich die Kombination von Navitoclax und Ruxolitinib versus einer Ruxolitinib-Monotherapie bei JAK-Inhibitor naiven Pat. (NCT04472598) und auch bei Pat. mit Rezidiv/ Refraktärität unter JAK Inhibitoren (NCT04468984). Die Kombination erwies sich als effektiv, aber dennoch wird die Substanz Navitoclax von der Firma nicht weiter zur Zulassung gebracht. Als problematisch erwiesen sich in der Anwendung vor allem die ausgeprägte Hämatotoxizität, insbesondere die Thrombozytopenien (Grad 3, 51%) und die Anämien (46%), die zu relativ hohen Raten an Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen führten.

Parsaclisib (PI3K-Inhibitor) wurde in einer Phase-2-Studie mit 51 PMF-Pat., die unzureichend auf Ruxolitinib angesprochen hatten, untersucht. Die positiven Ergebnisse bezüglich Milzgrößenreduktion und Symptomkontrolle führten zu zwei Phase-3-Studien, die derzeit für JAK Inhibitor naive Pat. (NCT04551066) und für Pat. mit suboptimalem Ansprechen auf JAK-Inhibition (NCT04551053) durchgeführt werden.

KRT-232, ein oraler MDM2- und p53-Inhibitor der sich derzeit in der klinischen Entwicklung für Pat. mit Myelofibrose und akuter myeloischer Leukämie (AML) befindet. Eine klinische Studie bei Pat. mit rezidivierter/refraktärer Myelofibrose (NCT03662126) sowie eine zusätzliche Studie zur Kombinationstherapie bei Pat., die ein suboptimales Ansprechen auf JAK-Inhibitoren zeigten (NCT04485260), sind derzeit aktiv.

Mutiertes Calreticulin als Zielstruktur: Mutiertes CALR wird selektiv auf der Plasmamembran erkrankter Zellen präsentiert und stellt ein wertvolles Ziel für CALR-zielgerichtete Therapie dar. Zu den CALR-gerichteten Entwicklungen zählen (i) blockierende Antikörper (Signaling-Blocker), (ii) Bispezifische ("T cell redirecting") Antikörper, (iii) Vakzinen gegen mutiertes Calreticulin, (iv) Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) sowie (v) CAR-T-Zelltherapeutika. (i)-(iii) befinden sich bereits in klinischen Studien, (iv) und (v) in prä-klinischer Entwicklung.

mutCALR-blockierende Antikörper: Monoklonale Antikörper wie INCA33989 binden spezifisch an das mutierte C-terminale Ende von Calreticulin und blockieren so die pathologische Interaktion mit dem Thrombopoetin-Rezeptor (MPL), was die onkogene Signalübertragung hemmt. Diese Antikörper befinden sich aktuell in der klinischen Phase I/II und zeigen in ersten Studien bei Patienten mit *CALR*-mutierter ET eine rasche und anhaltende Senkung der Thrombozytenzahlen sowie eine Reduktion der mutCALR-Allellast bei guter Verträglichkeit.

Bispezifische, T-Zell-redirecting Antikörper: Bispezifische Antikörper sind darauf ausgelegt, sowohl mutiertes CALR auf der Oberfläche maligner Zellen als auch CD3 auf T-Zellen zu binden. Dadurch werden T-Zellen gezielt zu den mutCALR-positiven Zellen gelenkt und aktivieren eine spezifische Immunantwort mit Zerstörung der Tumorzellen. Diese innovativen Antikörper befinden sich derzeit in der präklinischen bzw. frühen klinischen Entwicklung (Phase I, NCT06150157).

Impfstoffe gegen mutiertes CALR: Therapeutische Impfstoffe zielen darauf ab das Immunsystem gezielt gegen mutiertes Calreticulin zu sensibilisieren und eine spezifische T-Zell-Antwort gegen CALR-mutierte Zellen zu induzieren. Erste klinische Studien (Phase I) untersuchen Sicherheit, Immunogenität und erste Hinweise auf Wirksamkeit bei MPN-Patienten mit *CALR*-Mutation.

CALR-pADCs bestehend aus SMARCA2/4-Dual-Degradern oder CDK9-Degradern, konjugiert mit monoklonalen CALR-Antikörpern. Die so entwickelten CALR-pADCs zeigen in vitro eine hochselektive Wirkung gegen CALR mutierte Zellen bei minimaler Beeinträchtigung gesunder Zellen. Diese first-in-class CALR-pADCs stellen einen vielversprechenden Ansatz zur gezielten Elimination von MPN-Klonen dar

mutCALR-gerichtete CAR-T-Zellen: CAR-T-Zelltherapien werden so konstruiert, dass sie mutiertes CALR auf der Oberfläche von MPN-Zellen erkennen und gezielt eliminieren. Diese personalisierten Zelltherapien befinden sich aktuell im präklinischen Stadium, zeigen aber in vitro und in Tiermodellen vielversprechende zytotoxische Effekte gegen CALR-mutierte Zellen.

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, der Akzeleration der Myelofibrose oder der Zunahme der Myelofibrose werden in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf durchgeführt. Bei Hinweisen auf Progression der Myelofibrose (zunehmende Anämie oder Thrombozytopenie, Blasten im peripheren Blut etc.) sowie vor Therapieumstellungen sollte eine Verlaufsuntersuchung des Knochenmarkes geprüft werden. Außerdem sollte bei Patienten*innen in noch transplantationsfähigen Zustand erneut eine komplette molekulargenetische (am besten mittels NGS) und zytogenetische Evaluation durchgeführt werden.
- Ein quantitatives Verlaufs Monitoring von mutiertem *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-Allel kann im Einzelfall bei Therapieentscheidungen hilfreich sein, insbesondere unter Erkrankungsmodulierenden Therapien (z.B. IFN α).
- Eine Oberbauchsonographie 1 x jährlich (Milzgröße in cm, Pfortader- und hepatische Perfusion).
- Dermatologische Kontrolle 1 x jährlich werden empfohlen (insbesondere unter Ruxolitinib und Hydroxyurea).

8.2 SARS-CoV-2- (COVID-19-) und Herpes zoster Infektion

Höheres Alter, Komorbidität (z.B. chronische kardiale und pulmonale Vorerkrankungen) und hämatologische Neoplasien, gehören zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2- (COVID-19-) Infektion. Bei Pat., die eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten, sollte nach den Ergebnissen einer retrospektiven europäischen Studie, Ruxolitinib nicht abgesetzt werden, wenn die Pat. eine COVID19-Erkrankung durchmachen [73].

Generell ist bei Pat. mit MPN einschließlich bei der Myelofibrose eine Schutzimpfung gegen COVID19 zu empfehlen (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Pat. mit Blut- und Krebserkrankungen](#)). Untersuchungen von IgG-Antikörpertitern im Serum von Pat. (n=16), die zum Zeitpunkt der Impfung unter Therapie mit Ruxolitinib standen, ergaben nach zwei Impfdosen BNT162b2 eine extrem eingeschränkte/ keine Antikörperbildung [74], sodass davon auszugehen ist, dass sich kein adäquater Impfschutz entwickelt hat. Eine dritte Impfung wird empfohlen, allerdings ist die Wirksamkeit/ der Nutzen von Auffrischimpfungen unter Fortsetzung von Ruxolitinib unsicher. Aufgrund des erhöhten Auftretens von Zoster Infektionen unter Ruxolitinib wird eine Impfung gegen Herpes zoster empfohlen.

9 Literatur

1. Perner F, Pahl HL, Zeiser R, Heidel FH. Malignant JAK-signaling: at the interface of inflammation and malignant transformation. *Leukemia*. 2025 May;39(5):1011-1030. DOI:10.1038/s41375-025-02569-8
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. DOI:10.1182/blood.2022015850

3. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. DOI:[10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
4. Breccia M, Palandri F, Polverelli N, et al.: Epidemiology and disease characteristics of myelofibrosis: a comparative analysis between Italy and global perspectives. *Front Oncol*. 2024 Jul 24;14:1382872. DOI:[10.3389/fonc.2024.1382872](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1382872)
5. Griesshammer M, Al-Ali HK, Eckardt JN, et al.: How I diagnose and treat patients in the pre-fibrotic phase of primary myelofibrosis (pre-PMF) - practical approaches of a German expert panel discussion in 2024. *Ann Hematol*. 2025 Jan;104(1):295-306. DOI:[10.1007/s00277-025-06191-7](https://doi.org/10.1007/s00277-025-06191-7)
6. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al.: Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 129:3227-36, 2017. DOI:[10.1182/blood-2017-01-761999](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761999).
7. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 96:145-162, 2021. DOI:[10.1002/ajh.26050](https://doi.org/10.1002/ajh.26050).
8. Ling VY, Heidel FH, Bywater MJ. Pathogenesis and management of high molecular risk myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2025 Apr 1;110(4):863-876. DOI:[10.3324/haematol.2023.283987](https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283987)
9. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al.: Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia* 2018;32:1189-1199, 2018. DOI:[10.1038/s41375-018-0018-z](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0018-z).
10. Manz K, Heidel FH, Koschmieder S, et al.: German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN). Comparison of recognition of symptom burden in MPN between patient- and physician-reported assessment - an intraindividual analysis by the German Study Group for MPN (GSG-MPN). *Leukemia*. 2025 Apr;39(4):864-875. DOI:[10.1038/s41375-025-02524-7](https://doi.org/10.1038/s41375-025-02524-7)
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. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G et al.: MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 36:310-318, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.4886](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4886)
14. 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* 36:1769-70, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2018.78.9867](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9867)
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* 31:2726-31, 2017. DOI:[10.1038/leu.2017](https://doi.org/10.1038/leu.2017)
16. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al.: Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 30:4098-103, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2012.42.3863](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3863)
17. 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)

18. 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* 29:2126-33, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.233
19. Gagelmann N, Schuh C, Zeiser R, Stelljes M, Bethge W, Wulf G, Teschner D, Klein S, Wagner-Drouet E, Jost E, Dreger P, Flossdorf S, Kröger N. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis Aged 70 Years or Older: A Study from the German Registry for Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024 Oct;30(10):1011.e1-1011.e13. DOI:10.1016/j.jtct.2024.07.026
20. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 125:3347-3350, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-608315
21. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, et al.: Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol.* 2024 Jan;11(1):e62-e74. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00305-8
22. Kröger N, Wolschke C, Gagelmann N. How I treat transplant-eligible patients with myelofibrosis. *Blood.* 2023 Nov 16;142(20):1683-1696. DOI:10.1182/blood.2023021218
23. Oechsler S, Gagelmann N, Wolschke C, et al.: Graft-versus-host disease and impact on relapse in myelofibrosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2024 Apr;59(4):550-557. DOI:10.1038/s41409-024-02220-7
24. Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, et al.: Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: A global collaborative analysis. *Am J Hematol.* 2024 May;99(5):844-853. DOI:10.1002/ajh.27252
25. Rathje K, Gagelmann N, Badbaran A, et al.: Clinical and Immune Effects of Peri-Transplantation JAK Inhibition for Myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2025 Feb;100(2):200-209. DOI:10.1002/ajh.27529
26. Gagelmann N, Kröger N. Allogeneic Stem Cell Transplant for Myelofibrosis and Myelodysplastic Syndromes: A Contemporary Review. *Am J Hematol.* 2025 Mar 13. DOI:10.1002/ajh.27660
27. Gagelmann N, Quarder M, Badbaran A, Rathje K, Janson D, Lück C, Richter J, Marquard F, Oechsler S, Massoud R, Klyuchnikov E, Rudolph I, Schäfersküpper M, Niederwieser C, Heidenreich S, Berger C, Fehse B, Wolschke C, Ayuk F, Kröger N. Clearance of Driver Mutations after Transplantation for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2025 Jan 9;392(2):150-160. DOI:10.1056/NEJMoa2408941
28. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, et al.: Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 133:2233-2242, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-12-890889
29. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 May;98(5):801-821. DOI:10.1002/ajh.26857
30. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N. Momelotinib expands the therapeutic armamentarium for myelofibrosis: Impact on hierarchy of treatment choices. *Am J Hematol.* 2024 Feb;99(2):300-308. DOI:10.1002/ajh.27163
31. 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
32. 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

33. 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* 10:156, 2017. DOI:[10.1186/s13045-017-0527-7](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0527-7)
34. 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* 11:42, 2018. DOI:[10.1186/s13045-018-0585-5](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0585-5)
35. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, et al.: Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia* 35:3455-3465, 2021. DOI:[10.1038/s41375-021-01261-x](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01261-x)
36. Palandri F, Palumbo GA, Elli EM, et al.: Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 11:4, 2021. DOI:[10.1038/s41408-020-00392-1](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00392-1)
37. 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* 101:1065-73, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2016.143677](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.143677)
38. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al.: Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol* 189:888-903, 2020. DOI:[10.1111/bjh.16462](https://doi.org/10.1111/bjh.16462)
39. 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:e482-e484, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2016.151449](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151449)
40. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al.: Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget* 8:79073-79086, 2017. DOI:[10.18632/oncotarget](https://doi.org/10.18632/oncotarget)
41. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA: Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol* 99:1177-1191, 2020. DOI:[10.1007/s00277-020-04002-9](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04002-9)
42. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, et al.: Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO Oncol Pract* 16:351-359, 2020. DOI:[10.1200/JOP.19.00506](https://doi.org/10.1200/JOP.19.00506)
43. Maffioli M, Mora B, Ball S, et al.: A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2022 Mar 22;6(6):1855-1864. DOI:[10.1182/bloodadvances.2021006889](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006889)
44. Breccia M, Palandri F, Martelli M, et al.: Dosing and clinical outcomes of ruxolitinib in patients with myelofibrosis in a real-world setting: Interim results of the Italian observational study (ROMEI). *Cancer*. 2025 Apr 1;131(7):e35801. DOI:[10.1002/cncr.35801](https://doi.org/10.1002/cncr.35801)
45. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol.* 2020 Jun;99(6):1177-1191. DOI:[10.1007/s00277-020-04002-9](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04002-9)
46. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacik A, et al.: Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood* 132:694-706, 2018. DOI:[10.1182/blood-2017-10-810739](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-810739)
47. Rampotas A, Carter-Brzezinski L, Somervaille TCP, et al.: Outcomes and characteristics of nonmelanoma skin cancers in patients with myeloproliferative neoplasms on ruxolitinib. *Blood*. 2024 Jan 11;143(2):178-182. DOI:[10.1182/blood.2023022345](https://doi.org/10.1182/blood.2023022345)
48. 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* 1:643-51, 2015. DOI:[10.1001/jamaoncol.2015](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015)

49. 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:e317-e324, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30088-1
50. Mullally A, Hood J, Harrison C, Mesa R. Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 4:1792-1800. 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000954
51. Mascarenhas J, Harrison C, Schuler TA, et al.: Real-World Use of Fedratinib for Myelofibrosis Following Prior Ruxolitinib Failure: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Feb;24(2):122-132. DOI:10.1016/j.clml.2023.09.008
52. Passamonti F, Korgaonkar S, Parikh RC, et al.: Real-world treatment patterns and health outcomes for patients with myelofibrosis treated with fedratinib. *Future Oncol*. 2025 Feb;21(5):579-591. DOI:10.1080/14796694.2025.2454895
53. Mesa RA, Kiladjian J, Catalano JV, et al.: A Phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 35(34):3844-50, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.73.4418
54. 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
55. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al.: MOMENTUM Study Investigators. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):269-280. Erratum in: *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02708-3
56. Jilg S, Schwaab J, Sockel K, et al: MoReLife - real-life data support the potential of momelotinib as a safe and effective treatment option for cytopenic myelofibrosis patients. *Ann Hematol*. 2024 Oct;103(10):4065-4077. DOI:10.1007/s00277-024-05908-4
57. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32:1057-69, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0077-1
58. 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* 139:164-65, 2018. DOI:10.1159/000487582
59. 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
60. Mesa RA: How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 113:5394-5400, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-195974
61. 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* 107:361-70, 2006. DOI:10.1002/cncr.22021
62. 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
63. Pizzi M, Silver RT, Barel A, Orazi A. Recombinant interferon- α in myelofibrosis reduces bone marrow fibrosis, improves its morphology and is associated with clinical response. *Mod Pathol*. 2015 Oct;28(10):1315-23. DOI:10.1038/modpathol.2015.93

64. Iannotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, et al.: Benefits and pitfalls of pegylated interferon- α 2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: a French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica* 103:438-46, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.181297
65. Silver RT, Barel AC, Lascu E, et al.: The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon- α (rIFN α) treatment in early myelofibrosis. *Cancer* 123:2680-2687, 2017 DOI:10.1002/cncr.30679
66. Abu-Zeinah G, Qin A, Gill H, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study to assess efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in patients with early/lower-risk primary myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2024 Sep;103(9):3573-3583. DOI:10.1007/s00277-024-05912-8
67. 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
68. Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A et al.: Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 31:889-895, 2017. DOI:10.1038/leu.2016.299
69. Mascarenhas J, Komrokji RS, Palandri F, et al.: Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase II Study of Two Doses of Imetelstat in Relapsed or Refractory Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 39:2881-2892, 2021. DOI:10.1200/JCO.20.02864
70. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U: Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* 133:790-794, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-11-876888
71. Tremblay D, Mascarenhas J. Next Generation Therapeutics for the Treatment of Myelofibrosis. *Cells*. 2021 Apr 27;10(5):1034. DOI:10.3390/cells10051034
72. 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
73. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al.: High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*. 2021;35(2):485-493. DOI:10.1038/s41375-020-01107-y
74. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al.: Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol* 8:e583-e592, 2021. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00169-1

10 Aktive Studien

Studie	Fragestellung	Kontakt	Information
FAMy	Multizentrische, offene Phase 1/2 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib in Kombination mit CC-486 bei Patienten mit Myelofibrose in akzelerierter Phase.	famy@kks-halle.de	Eudra-CT-Nr. 2021-003650-23 OSHO-ID: #101 BMS Study-ID: CA054-010
FRACTION	Checkpoint-Inhibitor Therapie in Kombination mit Fedratinib bei Myelofibrose.	heidel.florian@mh-hannover.de	PMID:38967662 Eudra-CT-Nr. 2021-004757-23

11 Therapieprotokolle

- [Primäre Myelofibrose - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

<http://www.mpn-netzwerk.de/>

<https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>

15 Anschriften der Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Haifa Kathrin Al-Ali

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Medizinische Fakultät
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
haifa.al-ali@uk-halle.de

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

Universität Bern
Labor für Hämatopoiese und Molekulare Genetik
Murtenstrasse 40
CH-3008 Bern
gabriela.baerlocher@hematology.ch

Prof. Dr. med. Konstanze Döhner

Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Univ.-Prof. Dr. med. Florian H. Heidel

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
heidel.florian@mh-hannover.de

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder

Uniklinik RWTH Aachen
Med. Klinik IV
Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie & SZT
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
skoschmieder@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Stammzelltransplantation
Onkologische Station
Martinistr. 52
20246 Hamburg
bmt@uke.de

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis
am Isartor
Zweibrückenstr. 2
80331 München
petrides@onkologiemuenchen.de

Prof. Dr. med. Dominik Wolf

Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
dominik.wolf@i-med.ac.at

16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

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