



Primäre Myelofibrose (PMF)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
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	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	5
4 Klinisches Bild	5
4.1 Krankheitsverlauf.....	6
5 Diagnose	7
5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO	7
5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF.....	7
5.1.2 Diagnose-Kriterien der PMF	8
5.1.3 Diagnose-Kriterien der Post-PV-MF und Post-ET-MF.....	9
5.2 Diagnostik.....	10
5.2.1 Erstdiagnose	10
5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung.....	12
5.3.1 Entwicklung von Prognose-Scores	12
5.3.1.1 DIPPS Score und DIPPS-plus Score.....	12
5.3.1.2 Neuere und mutationsbasierte Scores.....	13
5.3.1.3 Prognose-Score für die sekundäre Myelofibrose (MYSEC-Score)	15
5.3.1.3.1 MTSS-Score (Myelofibrosis Transplant Scoring System)Prognose-Score zur Abschätzung des Überlebens nach allogener Stammzelltransplantation ..	15
5.4 Differenzialdiagnose	16
6 Therapie	16
6.1 Therapiestruktur	16
6.1.1 Kurative Therapie	17
6.1.2 Nicht-kurative / symptomatische Therapie	19
6.1.2.1 Watch und Wait Strategie	19
6.1.2.2 Ruxolitinib und Fedratinib	19
6.1.2.3 Problemorientierte Strategien.....	21
6.1.2.3.1 Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose)	21
6.1.2.3.2 Anämie	21
6.1.2.3.3 Splenomegalie	22
6.1.2.4 Im ‚Off-Label-Use‘ verfügbare Substanzen und weitere Therapieansätze ..	23
7 Rehabilitation	25
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	25

8.1 Verlaufskontrolle	25
8.2 SARS-CoV-2- (COVID-19-) Infektion	25
9 Literatur	26
10 Aktive Studien.....	30
11 Therapieprotokolle	30
12 Studienergebnisse.....	30
13 Zulassungsstatus	30
14 Links.....	30
15 Anschriften der Autoren.....	30
16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten	32

Primäre Myelofibrose (PMF)

ICD-10: D47.1

Stand: Dezember 2021

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die Myelofibrose 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 durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs verursacht wird. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Die letzte Aktualisierung der diagnostischen Kriterien durch die WHO erfolgte im Jahr 2016. Hier wurde auch die präfibrotische (präPMF) neben der „klassischen“ fibrotischen („overt fibrotic“) primären Myelofibrose (PMF) als neue Subentität der PMF definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale Thrombozytose, wohingegen bei der PMF häufig schon zu Beginn eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie ist bei Diagnose der „overt fibrotic“ PMF häufiger nachweisbar als bei präPMF.

Die Prognose wird vom Alter der Patient*innen, konstitutionellen Symptomen sowie von hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt. Hier gewinnen die zytogenetischen und molekulargenetischen Parameter zunehmend an Bedeutung. Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen. Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Patient*innen mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko 2 bzw. Hochrisiko, indiziert. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK1- und JAK2-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt. Seit Februar 2020 ist auch Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor, in der EU zugelassen. Studienergebnisse mit weiteren JAK-Inhibitoren, Kombinationstherapien und neuen Medikamenten zeigen Wirksamkeit und weisen auf zukünftige Therapieentwicklungen hin.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Primäre Myelofibrose (PMF) 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 primäre Myelofibrose (PMF) bezeichnet. In der WHO-Klassifikation 2016 wird die PMF erstmals in die „präfibrotische“ (prä)PMF mit Retikulinfibrose bis maximal Grad 1 (auf einer Skala

von 0 bis 3) und die klassische fibrotische, sogenannte ‚overt fibrotic‘ Myelofibrose (Myelofibrose mit Retikulin- oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3) unterteilt. Neben der präPMF und der PMF werden auch die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Polycythaemia Vera (PV) zu den klassischen Philadelphia-Chromosom-negativen bzw. *BCR-ABL1*-negativen MPN-Entitäten gezählt. Darüber hinaus entwickeln etwa 15% der Patient*innen mit ET oder PV im Laufe der Zeit einen PMF-ähnlichen Phänotyp, der als Post-ET- oder Post-PV-MF bezeichnet wird [1].

2.2 Epidemiologie

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

2.3 Pathogenese

Die PMF ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. Durch die Entdeckung krankheitsassoziiierter somatischer Genmutationen (sog. Treiber- oder ‚Driver‘-Mutationen) können mehrere molekulare Subtypen unterschieden werden (siehe [Tabelle 1](#)). Die Mutationen sind z. T. auch bei anderen myeloproliferativen Neoplasien nachweisbar. Die Folge sind konstitutiv aktivierte Signaltransduktionswege (z.B. von JAK2), die zur gesteigerten und von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren unabhängigen Zellproliferation führen. Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit Knochenmarksstroma und Immunsystem beeinflussen das Krankheitsbild. Heute wird davon ausgegangen, dass eine abnorme Zytokinproduktion durch klonale Zellen und eine spezielle Immunreaktion des Patienten zu den PMF-assoziierten Veränderungen des Knochenmarkstromas, einer ineffektiven Erythropoese und auch den konstitutionellen Symptomen beitragen.

Die häufigste genetische Aberration liegt im Gen der *Janus-Kinase 2* (JAK2V617F), gefolgt von *Calreticulin-* (*CALR*-) und *Thrombopoietin-Rezeptor* (*MPL*)-Mutationen. Die bessere Prognose von *CALR*-mutierter PMF kann auf die häufigere Typ 1- oder Typ 1- ähnliche und prognostisch günstige Variante dieser Mutation zurückgeführt werden ([Tabelle 1](#)). Diese ‚Driver‘-Mutationen“ schließen sich in der Regel gegenseitig aus, so dass nur eine dieser drei Mutationen vorliegt. Bei ca. 10% der Patient*innen liegt keine dieser drei Mutationen vor, weshalb diese als ‚triple‘-negativ bezeichnet werden. Die ‚triple‘-negative Myelofibrose hat eine signifikant kürzere Überlebenszeit [4].

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

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

Zusätzlich zu den ‚Driver‘-Mutationen“ *JAK2*-, *CALR*- und *MPL* finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Hierbei handelt es sich um sog. ‚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 Mutationen im *NF-E2* Gen). Diese Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen myeloischen Neoplasien auftreten können. Es wird allgemein angenommen, dass ‚Driver‘-Mutationen für den MPN-Phänotyp bedeutsam sind, während die ‚Non-Driver‘-Mutationen zum Fortschreiten der Erkrankung und zur leukämischen Transformation beitragen können. Bei der PMF gelten die Mutationen in *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* und *TP53* als sogenannte molekulare Hoch-Risikomutationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Neuerdings wird auch die *U2AF1Q157* Mutation zu den Hoch-Risikomutationen gezählt [4].

Auch Karyotypanomalien haben prognostische Bedeutung. In einer Analyse von über 1000 PMF-Patienten konnten drei zytogenetische Risikogruppen identifiziert werden, welche Einfluss auf die Überlebensprognose hatten.

- Sehr hohes 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).
- 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 auf das Überleben war unabhängig von klinisch abgeleiteten Prognosesystemen, ‚Driver‘-Mutationen und *ASXL1*- oder *SRSF2*-Mutationen [5].

Bei der präPMF liegt im Vergleich zur ‚overt fibrotic‘ PMF eine ähnliche Verteilung der drei Treibermutationen vor. Allerdings ist der Anteil der beiden Hochrisikomutationen *ASXL1* und *EZH2* gegenüber der PMF signifikant niedriger [3]. Bei der präPMF liegt zumeist ein günstigerer Karyotyp vor.

Diese biologischen Parameter werden zunehmend für die prognostische Einschätzung innerhalb von Scores für die PMF verwendet. Letztlich besteht noch erheblicher 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 gehäuften weiteren Krebserkrankungen über mehrere (mindestens drei) Generationen, wird eine humangenetische Beratung empfohlen (vorzugsweise nach Rücksprache mit einer entsprechenden Einrichtung zur vorherigen Besprechung der individuellen Indikation).

4 Klinisches Bild

Die **klassische fibrotische (‚overt fibrotic‘) PMF** präsentiert sich typischerweise mit der Trias aus Anämie, Splenomegalie und sogenannten konstitutionellen Symptomen (Nacht-schweiß, Fieber, Gewichtsverlust). Im initialen Stadium ist die PMF 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.

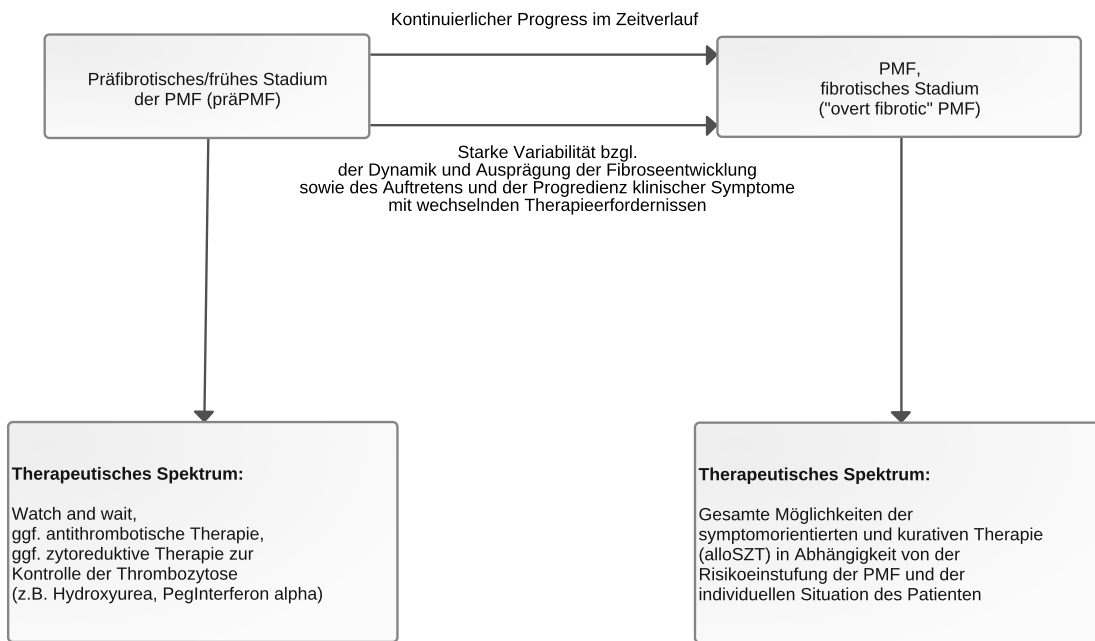
Das klinische Bild der **präPMF** entspricht bei Diagnosestellung zumeist dem der ET und unterscheidet sich deutlich von der klassischen ‚overt fibrotic‘ PMF. Häufig sind die Patient*innen asymptomatisch und fallen bei Blutbilduntersuchungen durch die Thrombozytose auf oder haben thromboembolische Komplikationen. Verglichen mit der ‚overt fibrotic‘ PMF finden sich bei der präPMF in der Regel keine periphere Zytopenie (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie) oder Blasten im Blutbild. Eine Splenomegalie bei Diagnose ist bei der ‚overt fibrotic‘ PMF häufiger (83%) nachweisbar als bei präPMF (64%) [3].

4.1 Krankheitsverlauf

Verglichen mit der ‚overt fibrotic‘ PMF ist die **präPMF** nach den aktuellen Vorstellungen als ein sehr frühes Stadium der PMF aufzufassen mit der eindeutigen Tendenz über einen zumeist längeren Zeitraum in das Vollbild der PMF überzugehen. Die zeitliche Dauer dieser Phase des Überganges ist sehr unterschiedlich ([Abbildung 1](#)). Die Überlebensprognose der präPMF (15-Jahresüberlebensrate 59%) war in einer retrospektiven Analyse zwar schlechter als bei der ET, aber deutlich besser als bei der klassischen ‚overt fibrotic‘ PMF [6]. Allerdings geht aus bisher noch ungeklärten Gründen nicht jede präPMF in eine ‚overt fibrotic‘ PMF über. Bedingt durch die klinischen Unterschiede von präPMF und ‚overt fibrotic‘ PMF 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‘ PMF verbunden. Das klinische Bild wird hier bestimmt durch die Fibrose im Knochenmark mit Verdrängung der normalen Blutbildung und ineffektiver Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, in der Regel begleitet von LDH-Erhöhung) und 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 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 zu diffusen Schmerzen in den Extremitäten führen. Die häufigsten Todesursachen der PMF sind die Transformation in eine akute myeloische Leukämie (20%), kardiovaskuläre Erkrankungen (12%) und Infektionen (10%) [7].

Abbildung 1: Heterogenes klinisches Spektrum der PMF



5 Diagnose

Die Diagnose aller Manifestationsformen der Myelofibrose innerhalb der MPN („overt fibrotic“ PMF, präPMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF) wird auf der Basis der WHO Kriterien aus dem Jahr 2016 gestellt [1]. Die WHO Kriterien 2016 berücksichtigen sowohl klinische Befunde (palpable Splenomegalie) als auch Laborparameter (Blutbild, Molekulargenetik etc.). Der Befund einer Knochenmarkhistologie muss bei Diagnosestellung nach den WHO Kriterien 2016 obligat vorliegen.

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

5.1 Diagnose-Kriterien nach WHO

5.1.1 Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF

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

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

Hauptkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Megakaryozytäre Proliferation und Atypien <u>ohne</u> Retikulinfibrose >Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese
<ul style="list-style-type: none"> • WHO Kriterien für <i>BCR-ABL1+</i> CML, PV, ET, PMF, MDS oder andere MPN <u>nicht</u> erfüllt.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden¹ oder kein Nachweis einer geringgradigen reaktiven Knochenmarkfibrose².
Nebenkriterien Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Punkte, bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Bestimmungen
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist
<ul style="list-style-type: none"> • Palpable Splenomegalie
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten $\geq 11 \times 10^9/l$
<ul style="list-style-type: none"> • 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 wird gestellt, wenn alle drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium vorliegen.

5.1.2 Diagnose-Kriterien der PMF

Die Diagnosekriterien der ‚overt fibrotic‘ PMF wurden in der WHO Klassifikation 2016 gegenüber der vorausgegangenen Version modifiziert und auch dem aktuellen Stand der molekularen Diagnostik angepasst (Tabelle 3).

Tabelle 3: Diagnosekriterien der ‚overt fibrotic‘ PMF (WHO 2016) [1]

Hauptkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3
<ul style="list-style-type: none"> • WHO Kriterien für <i>BCR-ABL1</i>-positiver CML, PV, ET, MDS oder andere MPN <u>nicht</u> erfüllt.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation
<ul style="list-style-type: none"> • <u>oder</u> anderer klonaler Marker vorhanden¹
<ul style="list-style-type: none"> • <u>oder</u> kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose²
Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist
<ul style="list-style-type: none"> • Palpable Splenomegalie
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten $\geq 11 \times 10^9/l$
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte LDH
<ul style="list-style-type: none"> • Leukoerythroblastisches Blutbild

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 PMF erfordert alle drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium.

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

Die Diagnose einer Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) (Tabelle 4) bzw. Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) (Tabelle 5) wird gemäß den IWG-MRT (*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt (auch in der WHO Klassifikation 2016 enthalten) [8]. Die Diagnose einer post-PV-MF bzw. post-ET-MF kann histologisch üblicherweise nicht von einer primären Myelofibrose unterschieden werden, es sei denn, es liegen Knochenmarkhistologien im Verlauf vor.

Tabelle 4: Diagnosekriterien der Post-PV-MF (WHO 2016) [8]

Erforderliche Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) oder Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)
Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie¹ oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose
<ul style="list-style-type: none"> • Leukoerythroblastisches Blutbild
<ul style="list-style-type: none"> • Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von >5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung)
<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von 2 oder allen 3 der folgenden konstitutionellen Symptome: >10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (>37,5 Grad Celsius)

Legende:

¹ unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel

Tabelle 5: Diagnosekriterien der Post-ET-MF (WHO 2016) [8]

Erforderliche Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Diagnose einer ET gemäß den WHO Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) oder Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)
Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Anämie oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall ≥ 2 g/dl vom Ausgangswert
<ul style="list-style-type: none"> • Leukoerythroblastisches Blutbild
<ul style="list-style-type: none"> • Palpable Splenomegalie ≥ 5 cm, oder neu aufgetretene palpable Splenomegalie
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte LDH
<ul style="list-style-type: none"> • Neu aufgetretene konstitutionelle Symptome (2 bis 3 von folgenden Symptomen): >10% Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber $>37,5^{\circ}\text{C}$

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Bei der körperlichen Untersuchung fallen meist die Splenomegalie, Hepatomegalie und die Anämie der Patient*innen auf. Im frühen Stadium, vor allem bei der präPMF, liegt oft eine Thrombozythämie vor. Im Blutaussstrich sind besonders in fortgeschrittenen Stadien eine Vermehrung von Normoblasten und eine Linksverschiebung der Granulopoese bis zu Myeloblasten zu erkennen (sogenanntes leukoerythroblastisches Blutbild). Im Blutaussstrich sind eine Poikilozytose, Anisozytose und Dakryozytose („Tränentropfenform“) der Erythrozyten zu sehen. Die absolute und relative Retikulozytenzahl ist nicht oder nur inadäquat erhöht. In den Befunden der klinischen Chemie liegen oft erhöhte LDH-Werte vor. Bei einem Teil der PMF-Patienten 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 PMF charakteristischer Morphologie) und keine wesentliche Retikulinfaservermehrung (\leq Grad 1), außerdem Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese mit Linksverschiebung und Dysplasien. In den Fällen der ‚overt fibrotic‘ PMF liegt bereits bei Diagnosestellung eine ausgeprägte Markfibrose (\geq Grad 2) und meist auch eine Reduktion der Erythropoese vor. Im Verlauf der PMF 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, 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.
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Milz- und Lebergröße.
- **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 die *JAK2*-Mutation
 - wenn negativ: Screening auf *CALR*-Mutation
 - wenn diese auch negativ: Screening auf *MPL*-Mutation.
 - Die *BCR-ABL*-Genfusion wird bestimmt, wenn eine CML als mögliche Differenzialdiagnose in Frage kommt oder falls *CALR*, *JAK2*-Mutation und *MPL*-Mutation negativ sind.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie (falls möglich) und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem pathologischen Referenzzentrum für myeloproliferative Neoplasien, um die nach WHO standardisierten Beurteilungskriterien zu erhalten, wie z.B. die genau definierte Gradierung der Fibrose.
- **Molekulargenetik:** Die Bestimmung sogenannter molekularer Hochrisikomutationen (aus peripherem Blut), wie *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2* oder *SRSF2* ist sinnvoll, um die Risikostratifikation und infolge auch die Therapiesteuerung gemäß den neueren Scores (MIPSS70, MIPSSv2 etc.) durchzuführen.
- **Zytogenetik:** Die Untersuchung sollte vorzugsweise aus Knochenmarkspirat durchgeführt werden. Bei schlechter oder nicht möglicher Aspiration sollte die Untersuchung aus peripherem Blut erfolgen, was in vielen Fällen eine zytogenetische Analyse erlaubt. Die Untersuchung ist in den neueren Scores zur Risikoeinstufung erforderlich.
- **Oberbauchsonographie:** insbesondere Milz- und Lebergröße, Hinweis auf extramedulläre Blutbildung.

5.3 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung

Der klinische Verlauf von Patient*innen mit PMF ist heterogen, und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer divergieren. In einer europäischen Analyse welche die Zeitspanne von 1996 bis 2007 umfasste, lag die mediane Überlebenszeit bei 6,5 Jahren [9]. In einer Untersuchung an jüngeren PMF- Patient*innen (Alter <55 Jahre) wurde das mittlere Überleben mit 128 Monaten (10,7 Jahre) als fast doppelt so hoch angegeben. Es ist daher sinnvoll, anhand von verfügbaren Risikofaktoren Scores zur Abschätzung der individuellen Prognose zu berechnen.

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 während des gesamten Krankheitsverlaufes (nicht nur zum Diagnosezeitpunkt) und ihre größere Genauigkeit 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 Therapientscheidungen getroffen und insbesondere die Indikation und der Zeitpunkt für eine allogene Transplantation festgelegt werden. Eine repräsentative Auswahl dieser Scores ist nachfolgend dargestellt.

5.3.1.1 DIPPS Score und DIPPS-plus Score

Mit dem **dynamischen Risikoscore (DIPSS)** kann man das individuelle Risiko zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung evaluieren [10]. Der DIPSS Score teilt die Erkrankung in 4 Risikogruppen ein (Tabellen 6 und Tabelle 7).

Tabelle 6: DIPSS-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [10]

Prognostische Variablen	Score-Werte (Punkte)		
	0	1	2
Alter (Jahre)	≤65	>65	
Leukozyten (x10 ⁹ /l) (Definition s. unter IPSS)	≤25	>25	
Hb (g/dl)	≥10		<10
Blasten im PB (%)	<1	≥1	
Konstitutionelle Symptome (Definition s. unter IPSS)	nein	ja	

Tabelle 7: Prognostische Einteilung des DIPPS Scores

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

Die Weiterentwicklung des IPSS-Scores zum **DIPSS-plus Score** beinhaltet eine Erweiterung des DIPSS durch zusätzliche prognostisch ungünstige biologische Parameter (Tabellen 8 und Tabelle 9) [11], was die mediane Überlebenszeit der verschiedenen Risikogruppen beeinflusst.

Tabelle 8: DIPPS-plus Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [11].

Variable	Score Wert Punkte
IPSS Niedrigrisiko	0
IPSS Intermediärrisiko 1	1
IPSS Intermediärrisiko 2	2
IPSS Hochrisiko	3
Transfusionsbedarf für Erythrozyten	1
Thrombozyten $<100 \times 10^9/l$	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 9: Prognostische Einteilung des DIPPS-plus Scores [11]

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

5.3.1.2 Neuere und mutationsbasierte Scores

In jüngerer Zeit werden die Mutationen bei der Entwicklung von vier neuen Prognosemodellen für die PMF berücksichtigt: MIPSS70 [12], MIPSS70+ bzw. die neuere MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2) [13]. Diese neuen Prognosemodelle enthalten Parameter, die den unabhängigen prognostischen Beitrag 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 Jahren oder jünger) entwickelt. Der Score umfasst insgesamt neun Variablen (sechs klinische und drei genetische Parameter, Tabelle 10 und Tabelle 11, wobei im Gegensatz zu den älteren Scores das Vorhandensein von Mutationen mit hohem Risiko (*ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*; oder ≥ 2 Mutationen mit hohem Risiko) oder die Nichtnachweisbarkeit der *CALR*-Typ1 Mutation eingeschlossen werden.

Tabelle 10: MIPSS70-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [12]

Faktoren	Gewichtung
Leukozyten $>25 \times 10^9/l$	2
Hämoglobin <10 g/dl	1
Thrombozyten $<100 \times 10^9/l$	2
Zirkulierende Blasten im peripheren Blut $\geq 2\%$	1
Konstitutionelle Symptome (Definition s. unter IPSS)	1
Knochenmarkfibrose 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 11: Prognostische Einteilung des MIPSS70-Scores [12]

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

Der MIPSS70+ Score, bzw. die aktuelle Weiterentwicklung MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2) [13] 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 14), insgesamt mit relativ großer Bedeutung der genetischen Variablen. Die Einteilung erfolgt in fünf Risikokategorien sehr hohes Risiko, hohes Risiko, mittleres Risiko, geringes Risiko und sehr geringes Risiko (Tabelle 12 und Tabelle 13).

Tabelle 12: MIPSSv2-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [13]

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 (Definition s. unter IPSS)	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 Abschnitt 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 13: Prognostische Einteilung des MIPSSv2-Score [13]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	10 Jahres Überlebenszeit
Sehr geringes Risiko	0	Median nicht erreicht
Geringes 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, [14]. Die folgenden negativen Prädiktoren für das Überleben und ihre Gewichtung sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt.

Tabelle 14: MYSEC-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [14]

Faktoren	Gewichtung (Punkte)
Hämoglobinwert <11 g/dl	2
zirkulierende Blasten ≥3%	2
CALR-unmutierter Genotyp	2
Thrombozytenzahl <150x10 ⁹ /l	1
Konstitutionelle Symptome	1
Für jedes erreichte Lebensjahr	x 0,15

Tabelle 15: Prognostische Einteilung des MYSEC-Score [14]

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten	Überlebenszeit (Jahre)
Niedrigrisiko	<11	medianes Überleben nicht erreicht
Intermediärrisiko 1	11 - <14	9,3
Intermediärrisiko 2	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 Abschnitt 6.1.1, Tabellen 16 und Tabelle 17).

5.4 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der PMF umfasst

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

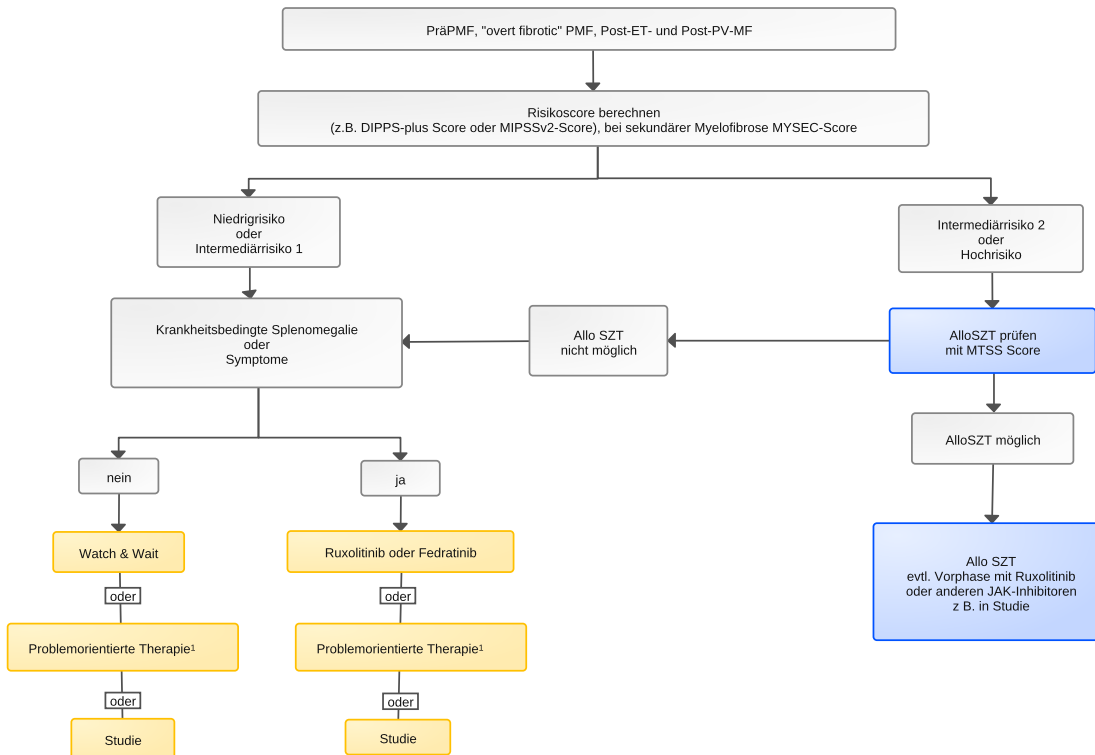
Die Unterscheidung zwischen PMF, akuter Myelofibrose und einer Myelodysplasie oder auch anderen Myeloproliferativen Neoplasien mit Myelofibrose kann schwierig sein. Die Unterscheidung ist klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. Patient*innen mit akuter Myelofibrose haben im Allgemeinen schwere konstitutionelle Symptome und eine Panzytopenie ohne Organomegalie. Hier ist das klinische Gesamtbild mit richtungsweisend. Eine LDH-Erhöhung und Splenomegalie finden sich häufiger bei der präPMF als bei der ET und sollten bei der diagnostischen Einstufung beachtet werden.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapie der ‚overt fibrotic‘ PMF orientiert sich an der Zuordnung zur Risikogruppe, an der Symptomatik und an der Komorbidität. Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 2](#) zusammengestellt. Die Therapie der primären und sekundären Myelofibrose richtet sich nach den jeweiligen Risikoscores und erfolgt dann einheitlich wie in [Abbildung 2](#) dargestellt. Für die präPMF wurden Vorschläge für eine risikoadaptierte Therapie analog der ET gemacht [15]. Hier stehen, falls erforderlich, antithrombotische und zytoreduktive Therapiemaßnahmen im Vordergrund (Abschnitt 4.1, [Abbildung 1](#)) (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Essentielle Thrombozythämie, \[Abbildung 1\]\(#\)](#)).

Abbildung 2: Therapiealgorithmus



Legende:

■ kurativ; ■ palliativ

¹Problemorientierte Therapie: Erythropoetin [42], Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea [23], (Peg-)Interferon [46, 47], Steroide [23], Androgene [45] oder Imide [48- 49]. AlloSzt: allogene Stammzelltransplantation

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 PMF-Erkrankung sind (z.B. Fatigue, Splenomegalie-assoziierte Symptome, konstitutionelle Symptome) und wird jeweils im Schweregrad von 0 bis 10 eingeteilt, so dass sich ein Wert zwischen 0 und 100 ergibt. Der MPN-SAF-TSS wird vor allem dazu verwendet, um das Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen. Eine Reduktion von $\geq 50\%$ gilt nach Konsens der IWG-MRT als relevantes Ansprechen von Symptomen.

6.1.1 Kurative Therapie

Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSzt). Die alloSzt ist allerdings mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 20 bis 30% verbunden, und die Rate von Rezidiv und Therapieversagen nach 5 Jahren beträgt 29% [17]. Ein passender Spender ist Voraussetzung. Eine alloSzt sollten insbesondere Patient*innen in den prognostisch ungünstigen Stadien Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko erhalten, wenn sie in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu etwa 70 Jahren haben (Abbildung 2).

Eine im Jahre 2015 publizierte retrospektive, vergleichende multizentrische Studie bei 438 Patient*innen 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 Patient*innen mit intermediärem 2 oder hohem Risiko signifikant von einer alloSzt profitieren. Im Gegensatz dazu hatten Patient*innen mit niedrigem Risiko durch eine alloSzt im Vergleich zur konventionellen Therapie einen Überlebensnachteil. Bei Intermediärrisiko 1 konnte kein Überlebensvorteil für eine der beiden Therapieformen gezeigt werden [18]

Bei Patient*innen mit Intermediärrisiko 1 wird ein individuelles Vorgehen mit entsprechender Beratung empfohlen. Nach den **EBMT/ELN-Empfehlungen** sollte auch für Intermediärrisiko 1-Patient*innen eine alloSZT erwogen werden, wenn:

- eine refraktäre transfusionsabhängige Anämie, oder
- >2% Blasten im peripheren Blut, oder
- eine Hochrisikozytogenetik oder eine ‚triple‘-negative MF oder eine *ASXL1*-Mutation vorliegen [17].

Generell sollten potenzielle Kandidaten für eine alloSZT relativ frühzeitig in einem Transplantationszentrum gesehen werden (Beurteilung der Eignung für eine alloSZT, Erläuterung des Therapieverfahrens und Klärung von transplantations-spezifischen Patientenfragen, Identifikation potenzieller Spender). Eine obere Altersgrenze von 70 Jahren wird für die alloSZT diskutiert, jedoch sind auch „fitte“ PMF-Patient*innen, die über dieser Schwelle liegen, nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Die alloSZT wird entweder mit einem Familienspender oder einem Fremdspender durchgeführt. Die Ergebnisse der Transplantation in der Blastenphase sind schlecht, so dass bei diesen Patient*innen möglichst vor Erreichen dieser Phase eine alloSZT durchgeführt werden sollte.

Aufgrund der Altersverteilung der PMF wird bei der überwiegenden Mehrheit der Patient*innen, 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. Zum Vergleich von RIC mit MAC bei der Myelofibrose sind nur Daten aus retrospektiven Analysen verfügbar. In einer im Rahmen der EBMT publizierten Arbeit konnten bei 103 PMF-Patient*innen (medianes Alter 55 Jahre, Range 32-68) mit einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan folgende Ergebnisse erzielt werden. Bei 27% der Patient*innen trat eine akute GvHD Grad II-IV auf, eine chronische GvHD wurde bei 43% der Patient*innen beobachtet. Dabei hatten 33 der 103 Patienten einen Familienspender und 70 der 103 Patienten einen Fremdspender. Die kumulative Inzidenz an Rezidiven lag nach 3 Jahren bei 22%, die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei 67%. In der multivariaten Analyse waren Alter >55 Jahre und ein nicht entsprechend HLA-identer Spender mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert [19].

Eine **Splenektomie vor der Transplantation** kann auch bei ausgeprägter Splenomegalie nicht routinemäßig empfohlen werden. In solchen Fällen muss eine individuelle, auf den/die Patient*in abgestimmte Abwägung und Bewertung erfolgen. Alternativ ist vor der Transplantation eine niedrig dosierte Milzbestrahlung möglich. Aufgrund kleiner Patientenzahlen ist die Datenlage hierzu nur unzureichend. Inzwischen werden JAK-Inhibitoren, wie Ruxolitinib, vor der alloSZT zu Milzverkleinerung eingesetzt, um die MF-bedingten Symptome und damit den Allgemeinzustand vor Transplantation zu verbessern.

Nach aktueller Datenlage ist die Anwendung von **Ruxolitinib** vor einer alloSZT sicher und hat keine nachteilige Auswirkung auf das Engraftment. Es wird ein Ausschleichen bzw. Stop von Ruxolitinib erst direkt vor der Konditionierung empfohlen, um ein potentiell gefährliches Rebound Phänomen zu vermeiden [17]. Eine größere retrospektive Studie der EBMT an über 500 Patienten zeigte, dass eine Vortherapie mit Ruxolitinib das ‚Outcome‘ nach Transplantation nicht negativ beeinflusst und dass Patient*innen, die allogene transplantiert wurden während sie auf Ruxolitinib ansprachen, ein signifikant geringeres Rückfallrisiko und ein besseres ‚Event‘-freies Überleben im Vergleich zu Patienten hatten, welche entweder kein Ruxolitinib erhielten oder auf Ruxolitinib nicht angesprochen bzw. das Ansprechen vor Transplantation schon verloren hatten. [20, 21].

Der **MTSS-Score** (sogenanntes „Myelofibrosis Transplant Scoring System“) ist ein optimiertes prognostisches System, das dem behandelnden Arzt oder Ärztin erlaubt, das Überleben für Patient*innen mit Myelofibrose **nach allogener Stammzelltransplantation** vorherzusagen

(Tabellen 16 und Tabelle 17). Der MTSS ist neben der PMF auch für die post-PV- und post-ET-Myelofibrose anwendbar und hat somit eine hohe und breite prognostische Aussagekraft [22].

Tabelle 16: MTSS-Score: Faktoren und Gewichtung der Einzelparameter [22]

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 17: Prognostische Einteilung des MTSS-Score [22]

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

Bei Patient*innen mit einem Niedrig- oder Intermediärrisiko 1 ohne klinische Probleme (keine Splenomegalie-bedingten Beschwerden, keine konstitutionellen, MF-bedingten Beschwerden) sollte aufgrund der relativ guten Prognose eine watch & wait-Strategie verfolgt oder der Einschluss in ein entsprechendes Studienkonzept geprüft werden [23] (Abbildung 2). Patient*innen mit Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko, die nicht für eine kurative allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, sollten problemorientiert oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden (Abbildung 2).

6.1.2.2 Ruxolitinib und Fedratinib

Mit dem oralen JAK1/2-Inhibitor **Ruxolitinib** steht seit 2012 die erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose zur Verfügung. 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) [24, 25] und in einer post hoc-Analyse auch ein signifikanter lebensverlängernder Effekt für Ruxolitinib festgestellt worden [26]. In Untersuchungen des Knochenmarks fand sich in einzelnen Fällen ein Rückgang der Fibrose [27]. 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 50×10^9 / g/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 [28]. 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 [25]. 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 über 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 Patient*innen engmaschig hinsichtlich Blutbildverschlechterungen, Splenomegalie, Anzeichen von Atemnot, Fieber und ggf. Entwicklung eines septischen Bildes mit Schock überwacht werden. [29].

Weitere Daten an einem großen Patientenkollektiv (JUMP Studie (n=2233), Phase III b expanded-access Studie) bestätigten die Ergebnisse der COMFORT Studien [30]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (60%) und Thrombozytopenie (45%), die nur in 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 Patient*innen beobachtet. Eine neuere Auswertung der JUMP Studie (welche im Gegensatz zu den COMFORT-Studien auch Patient*innen mit einer Thrombozytenzahl $<100 \times 10^9$ /l einschloss), zeigte, dass Ruxolitinib auch bei Fällen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und 100×10^9 /l zu einer deutlichen Verringerung der Milzgröße und der Symptome führt [31]. 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 [32]. 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, Ruxolitinibdosis <20 mg/Tag). Diese Resultate sprechen für einen frühzeitigeren Behandlungsbeginn und eine höhere Ruxolitinib-Dosis von (≥ 10 mg zweimal täglich) [33].

Es existiert kein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Definition von **Ruxolitinib-Versagen**, Intoleranz oder suboptimalem Ansprechen. In den COMFORT Studien traten diese Komplikationen bei 50% der Fälle nach 3 Jahren auf, verbunden mit einer schlechten Prognose [34]. 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 Fortbestehen von klinisch signifikanten Zytopenien [35]. Im klinischen Alltag ist die Bewertung des Versagens von Ruxolitinib uneinheitlich und möglicherweise nicht selten subjektiv. Eine einheitliche Definition eines suboptimalen Ansprechens oder Versagens wäre allerdings für die Entscheidung einer Therapieumstellung oder auch den Einschluss in klinische Studien wünschenswert.

Die früher publizierte Beobachtung des seltenen Auftretens von aggressiven Lymphomen unter Ruxolitinib Therapie betraf ausschließlich Patient*innen, bei welchen gleichzeitig bereits vor der Gabe von Ruxolitinib eine klonale B-Zell Population nachzuweisen war [36]. In neueren Arbeiten wird ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ruxolitinib und malignen Lymphomen nicht mehr beschrieben. Allerdings gibt es eine zunehmende Evidenz für die Entwicklung aggressiver Hauttumoren unter einer Ruxolitinibtherapie, wobei noch zu klären ist, inwieweit hier eine Vortherapie mit Hydroxyurea einen Einfluss hat [37].

Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor wurde in Europa auf der Basis der Daten der Phase III JAKARTA und JAKARTA-2 Studien zugelassen [38, 39]. Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Patient*innen, deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief (JAKARTA-2) oder die noch keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten (JAKARTA). Als schwere Nebenwirkungen traten im klinischen Entwicklungsprogramm, das insgesamt 608 Proband*innen einschloss, acht schwere Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathien auf, von denen einer tödlich verlief. Allerdings blieb in der Reanalyse dieser Daten nur ein eindeutiger Fall von Wernicke-Enzephalopathie übrig, so dass diese Komplikation in der Rückschau ein eher seltenes Ereignis darstellt. Ursächlich wird ein Zusammenhang mit Malnutrition und Thiaminmangel 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 [40]. Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg/Tag (siehe [Anhang Therapieprotokolle](#)). Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Patient*innen mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer Neutrophilenzahl von unter $1 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Es wird dringend empfohlen, die Fachinformation zu beachten und den Thiaminspiegel 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 Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe.

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 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 [23]. Dies galt insbesondere für Patient*innen mit Myelofibrose, die eine Hyperproliferation der Myelopoese (Thrombozytose, Leukozytose) und/oder eine ausgeprägte Splenomegalie aufwiesen. Die effektive Dosis beträgt bei den meisten Patient*innen ca. 500-1500 mg/Tag. Es gibt 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 gut kontrolliert werden [41].

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 [23]. Es sollte mit einer initialen Dosis von 0,5 mg Prednisolon pro kg Körperge-

wicht über 3 Wochen begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis reduziert und ggf. eine Dauertherapie mit niedrigen Dosen unterhalb der Cushingschwelle durchgeführt werden. Etwa ein Drittel der Patient*innen sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend. Ein Eisenmangel als Ursache für die Anämie sollte ausgeschlossen werden.

In einigen Publikationen wird die Wertigkeit der **Erythropoetin**-Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [42]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei etwa der Hälfte der Patient*innen gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten 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 Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. 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 kann hier allerdings mangels zuverlässiger Daten hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsrate nicht gegeben werden. Zu beachten ist außerdem, dass eine spezielle Zulassung für Erythropoetin bei Anämie durch Myelofibrose nicht vorliegt.

6.1.2.3.3 Splenomegalie

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

Milzbestrahlung: Eine nur passagere aber wirkungsvolle Maßnahme zur Behandlung einer Splenomegalie stellt die Milzbestrahlung dar [43]. Eine positive Beeinflussung der Erkrankung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt maximal 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich, vor allem, wenn zuvor nur kleinere Dosen eingesetzt wurden. Problematisch, insbesondere bei Anwendung höherer Strahlendosen oder bei Vorliegen eines großen Strahlenfeldes, sind oftmals ausgeprägte, prolongierte Zytopenien im Anschluss an eine Milzbestrahlung. Die optimale Strahlendosis ist individuell zu bestimmen, da kein linearer Zusammenhang zwischen applizierter Strahlendosis und Entwicklung einer Zytopenie besteht. Die Indikationen für eine Splenektomie sind vor Beginn einer Strahlentherapie zu prüfen, da die Komplikationsraten für die Splenektomie nach Strahlentherapie deutlich ansteigen.

Splenektomie: Diese geht als Therapie einer Splenomegalie mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität einher. Die meisten Erfahrungen hierzu liegen aus der Mayo-Klinik vor [44]. 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 Patient*innen 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 Pneumokokkenimpfung durchgeführt werden.

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

Androgene (Nandrolon) und Danazol

Nandrolon und Danazol (off label) sind in Einzelfallberichten bei transfusionspflichtiger Anämie eingesetzt worden (Dosierung von Danazol (Gonadotropinhemmer): 2-3-mal 200 mg/Tag). Die Wirksamkeit kann erst nach 2-3 Monaten beurteilt werden. Falls Androgene starke Nebenwirkungen (Anstieg der Leberwerte, Virilisierung bei Frauen) verursachen, müssen sie abgesetzt werden. Ein Ansprechen der Anämie kann in ca. 50% der behandelten Fälle erwartet werden [45].

Interferon-Alpha

Pegyliertes Interferon α -2a (Peg-IFN α -2a) wurde auch bei Myelofibrose (off label) eingesetzt. 62 Patient*innen mit PMF/post-PV-MF/post-ET-MF wurden im Median 26 Monate mit Peg-IFN α -2a behandelt. Die durchschnittliche IFN-Dosis am Beginn der IFN-Therapie lag bei ~100 μ g/Woche. 64% der Patienten (16 von 25) mit Anämie (acht erhielten zusätzlich Erythropoietin) erreichten eine komplette hämatologische Remission und 39% eine Transfusionsunabhängigkeit. Eine Besserung der konstitutionellen Symptome bzw. ein Rückgang der Splenomegalie konnte bei 82 bzw. 47% der Patient*innen erreicht werden. Peg-IFN α -2a war am effektivsten bei mäßiger Splenomegalie (<6 cm unter Rippenbogen), mäßiger Thrombozytopenie und mäßiger Transfusionsbedürftigkeit sowie bei Vorliegen einer frühen Form der PMF. Komplette molekulare Remissionen konnten in Einzelfällen erreicht werden. Die Art der Driver-Mutation und die Anzahl zusätzlicher Mutationen (*ASXL1*, *TET2*) beeinflussten das Ansprechen [46]. Eine weitere Studie zeigte, dass der frühe Einsatz von IFN bei Niedrigrisiko- oder Intermediär 1-Risiko-Patienten ohne Hochrisikomutationen den Krankheitsprogress aufhalten und Remissionen induzieren kann. Somit stellt sich auch die Frage nach den möglichen Vorteilen eines frühzeitigen Einsatzes von IFN bei Patient*innen mit präPMF [47].

Imide

In mehreren Phase-II-Studien hat sich **Thalidomid** als wirksame Substanz bei Patient*innen mit einer hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere in Hinblick auf eine Anämie oder Thrombozytopenie erwiesen [48]. Die Abbruchraten, vor allem aufgrund von peripherer Neuropathie, waren hoch und lagen bei einer Thalidomidosis 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 [49]. Neue Ansätze verwenden eine **Kombinationstherapie** von Ruxolitinib mit Pomalidomid (Phase Ib/II Studie der deutschen MPN Studiengruppe GSG-MPN) oder Thalidomid bzw. Ruxolitinib mit Azacytidine, vor allem in den akzelerierten Stadien der Myelofibrose. Der Einsatz von Imiden ist nur off label möglich.

Imetelstat

Mit dem Telomerase-Inhibitor Imetelstat konnte in einer Pilotstudie mit 33 Intermediär-2 oder Hochrisiko-Patient*innen 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. Obwohl ein

bedeutsames Ansprechen auf Milzgröße und Symptome nur in der Hochdosisgruppe gezeigt wurde, betrug das mediane Überleben 28,1 Monate (95% CI 22,8-31,6) in der Hochdosisgruppe und 19,9 Monate (95% CI 17,1-33,9) in der Niedrigdosisgruppe. Das Ansprechen korrelierte mit dem Ausmaß der Telomerase-Hemmung in hämatopoietischen Zellen [50]. Die Überlebenszeit unter Imetelstat vs. Placebo wird derzeit in einer randomisierten Phase-3-Studie untersucht. Eingeschlossen werden Patient*innen, die auf JAK-Inhibitoren refraktär sind (NCT04576156).

Luspatercept und Sotatercept

Luspatercept und Sotatercept (Inhibitoren des TGF-beta Signalweges) sind Reifungsinduktoren der Erythropoese. Luspatercept führt bei 10 bis 50 % der MDS Patienten mit niedrigerem Risiko zur Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen [51], weshalb die Substanz inzwischen auch (off label) bei PMF eingesetzt wird. Die Hemmung des TGF-beta Signalweges kann bei PMF die Entwicklung einer Fibrose verhindern und die normale Hämatopoese, insbesondere die Erythropoese, verbessern. In einer laufenden Phase 2-Studie (NCT03194542) wird **Luspatercept** bei Patient*innen mit Myelofibrose und Anämie eingesetzt, wobei das Hauptinteresse auf dem Ansprechen transfusionsabhängiger Patienten liegt. Eine aktuelle Phase-3-Studie (INDEPENDENCE-Studie, NCT04717414) soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo unter gleichzeitiger Therapie mit einem JAK2-Hemmer untersuchen. Eingeschlossen werden Patienten mit primärer und sekundärer Myelofibrose mit Anämie, die Erythrozytentransfusionen benötigen. **Sotatercept** (noch nicht zugelassen), zeigt in ersten Studien ermutigende Daten bei Myelofibrose assoziierter Anämie oder Transfusionsabhängigkeit [52].

Weitere JAK-Inhibitoren (Pacritinib, Momelotinib, Jaktinib)

In jüngerer Vergangenheit wurden außer Ruxolitinib noch weitere JAK-Inhibitoren bei der Myelofibrose in klinischen Studien evaluiert [53]. Demnächst ist eine Zulassung von **Pacritinib** (JAK2/FLT3 Inhibitor) in der Zweitlinie nach Ruxolitinib [54] zu erwarten, welche voraussichtlich auch Patienten mit niedrigerer Thrombozytenzahl ($<50 \times 10^9/l$) einschließen wird. **Momelotinib** (JAK1/JAK2- und ACVR1/ALK2-Inhibitor), hat sich in Studien (SIMPLIFY-I und II) zwar 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 Transfusionsunabhängigkeit von 67 bzw. 43%, sodass weitere zukünftige Programme bzw. eine Zulassung von Momelotinib von Interesse sein könnten [55, 56]. **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).

Pelabresib, Navitoclax, Parsaclisib, KRT-232

Die im Folgenden dargestellten Substanzen stellen innovative Therapiekonzepte dar, welche in laufenden Studien bei PMF untersucht werden [57].

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-Inhibitor führt zu einer synergistischen Reduktion der inflammatorischen Zytokinspiegel, der Splenomegalie und der Knochenmarkfibrose (Phase 2-MANIFEST-Studie).

Navitoclax (BCL-2/BCL-xL-Inhibitor), wurde in Kombination mit Ruxolitinib in einer Phase-2-Studie bei 34 Myelofibrose-Patient*innen untersucht, bei welchen Ruxolitinib nicht mehr wirksam war und führte zur Reduktion des Milzvolumens, Symptomkontrolle und Verbesserung von Knochenmarkfibrose und Mutationslast. Eine aktuelle Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, vergleicht die Kombination von Navitoclax und Ruxolitinib versus Ruxolitinib-Monotherapie bei JAK-Inhibitor-naiven Patient*innen (NCT04472598) und auch bei Patient*innen mit Rezidiv/Refraktärität unter JAK-Inhibitoren (NCT04468984).

Parsaclisib (PI3K-Inhibitor) wurde in einer Phase-2-Studie mit 51 PMF-Patient*innen, 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 Patient*innen (NCT04551066) und für Patient*innen mit suboptimalem Ansprechen auf JAK-Inhibition (NCT04551053) durchgeführt werden.

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

7 Rehabilitation

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

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

- Klinische Untersuchung (Beachtung von Veränderungen der Milzgröße), Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und klinische Chemie: Abstände abhängig von der Therapieform und der Therapiephase sowie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. In der Initialphase der Therapie kurzfristig, nach Erreichen einer stabilen Phase in der Regel Kontrollabstände bis zu einem Vierteljahr oder länger möglich.
- Verlaufsuntersuchungen des Knochenmarkes zur Erfassung der seltenen Übergänge in eine akute Leukämie, Akzeleration der PMF oder Zunahme der Myelofibrose werden in Abhängigkeit vom individuellen Verlauf durchgeführt. Bei Hinweisen auf Progression der PMF (zunehmende Anämie oder Thrombozytopenie, Blasten im peripheren Blut etc.) sowie vor Therapieumstellungen sollte eine Verlaufsuntersuchung des Knochenmarkes geprüft werden.
- Ein quantitatives Verlaufs Monitoring von mutiertem JAK2-, CALR- oder MPL-Allel wird derzeit noch nicht routinemäßig empfohlen, kann aber im Einzelfall bei Therapieentscheidungen hilfreich sein.
- Eine Oberbauchsonographie 1 x jährlich ist sinnvoll.
- Dermatologische Kontrolle 1 x jährlich werden empfohlen (insbesondere unter Ruxolitinib und Hydroxyurea).

8.2 SARS-CoV-2- (COVID-19-) 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 Patient*innen, die für ihre Myelofibrose-Erkrankung Ruxolitinib erhalten, sollten nach den Ergebnissen einer retrospektiven europäischen Studie das Ruxolitinib nicht abgesetzt werden, wenn die Patient*innen eine COVID19-Erkrankung durchmachen [58].

Generell ist bei Patient*innen mit MPN einschließlich PMF eine Schutzimpfung gegen COVID19 zu empfehlen (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patient*innen mit Blut- und Krebserkrankungen](#)). Untersuchungen von IgG-Antikörpertitern im Serum von Patient*innen (n=16), die zum Zeitpunkt der Impfung unter Therapie mit Ruxolitinib standen, ergaben nach zwei Impfdosen BNT162b2 eine extrem eingeschränkte/keine Antikör-

perbildung [59], sodass davon auszugehen ist, dass sich kein adäquater Impfschutz entwickelt hat. Eine dritte Impfung wird empfohlen, allerdings ist die Wirksamkeit/Nutzen von Auffrischimpfungen unter Fortsetzung von Ruxolitinib unsicher.

9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
2. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *NEJM* 342:1255-65, 2000. DOI:10.1056/NEJM200004273421706
3. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al.: Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 129:3227-36, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-01-761999
4. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 96:145-162, 2021. DOI:10.1002/ajh.26050
5. 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
6. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al.: Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 29:3179-3184, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.34.5298
7. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al.: Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 33:2288-95, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.57.6652
8. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al.: Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 22:437-438, 2008. DOI:10.1038/sj.leu.2404914
9. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 30:2981-2987, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.0240
10. 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
11. 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
12. 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
13. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 36:1769-70, 2018. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9867
14. 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

15. Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T: Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 8:104, 2018. DOI:10.1038/s41408-018-0142-z
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
17. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al.: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 29:2126-33, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.233
18. 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
19. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 114:5264-70, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-07-234880
20. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, et al: State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica* 104:659-668, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.206151
21. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, et al.: Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia* 35:3551-3560, 2021. DOI:10.1038/s41375-021-01276-4
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. Al-Ali HK, Grieshammer 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic 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
 37. Polverelli N, Elli EM, Abruzzese E, et al.: Second primary malignancy in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol* 193:356-368, 2021. DOI:10.1111/bjh.17192
 38. 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
 39. 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
 40. Mullally A, Hood J, Harrison C, Mesa R. Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 4:1792-1800. 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000954
 41. 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
 42. 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
 43. Mesa RA: How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 113:5394-5400, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-195974
 44. 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
 45. 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

46. Ianotto 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. Bose P, Alfayez M, Verstovsek S: New Concepts of Treatment for Patients with Myelofibrosis. *Curr Treat Options Oncol* 20:5, 2019. DOI:10.1007/s11864-019-0604-y
53. Griesshammer M, Sadjadian P: The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert Opin Pharmacother* 18:1929-38, 2017. DOI:10.1080/14656566
54. 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
55. Mesa RA, Kiladjian J, Catalano JV, et al.: A Phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 35(34):3844-50, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.73.4418
56. 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
57. Tremblay D, Mascarenhas J: Next Generation Therapeutics for the Treatment of Myelofibrosis. *Cells* 10:1034, 2021. DOI:10.3390/cells10051034
58. 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
59. 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
RuxoAllo-Studie	Multizentrische und prospektive Phase-II Studie, die das Überleben von MF-Patienten, die sich aufgrund eines vorhandenen Spenders einer allogenen Blutstammzell-transplantation unterzogen haben, mit dem Überleben von MF-Patienten vergleicht, die keinen passenden Spender haben und kontinuierlich mit Ruxolitinib behandelt werden.	Prof. Nicolaus Kröger, Hamburg Studienzentrale Hamburg E-Mail: mailto:mheinzel@uke.de Telefon: 040 741054188	Homepage der GSG-MPN (Rekrutierung abgeschlossen)
POMINC Studie (MPN-SG 02-12)	Phase Ib/II Studie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib und Pomalidomid bei Patienten mit primärer und sekundärer Myelofibrose	Prof. Dr. Konstanze Döhner, Ulm, E-Mail: konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de Telefon: 0731-5000	NCT01644110 (Rekrutierung abgeschlossen)

11 Therapieprotokolle

- [Primäre Myelofibrose - Therapieprotokolle](#)

12 Studienergebnisse

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

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

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. Heinz Gisslinger

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

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. 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
n.kroeger@uke.de

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

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

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Baerlocher, Gabriela M.	Universität Bern und Universitätsspital Bern, CH	Ja MD Education Ltd, UK Geron Corporation, US	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Döhner, Konstanze	Universitätsklinikum Ulm	Ja Celgene/BMS, Abbvie, Novartis	Nein	Nein	Ja Celgene/BMS, Abbvie, Novartis	Ja Novartis	Ja Celgene/BMS, Abbvie, Novartis	Nein
Gisslinger, Heinz	Medizinische Universität Wien	Ja Novartis, AOP Orphan	Nein	Nein	Ja Novartis, AOP Orphan, Janssen, Celgene/BMS	Ja Novartis, AOP Orphan	Nein	Nein
Grießhammer, Martin	Klinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum	Ja AOP, Celgene/BMS, Novartis	Nein	Nein	Ja Amgen, AOP Orphan, Novartis, Celgene/BMS, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein
Koschmieder, Stefan	RWTH Aachen University; Uniklinik RWTH Aachen	Ja Novartis, AbbVie, Janssen/Geron, Bristol Myers Squibb, Celgene, Bayer, Incyte, CTI, Imago, Kartos, Sierra Oncology, AOP Pharma, Pfizer	Nein	Ja Neuartiger BET-Inhibitor (Patent zusammen mit mehreren anderen Wissenschaftler*innen und der RWTH Aachen University). Siehe Altenburg et al ACS Med Chem Letters 2021.	Ja Novartis, AbbVie, Janssen/Geron, Bristol Myers Squibb, Celgene, Bayer, Incyte, CTI, Imago, Kartos, Sierra Oncology, AOP Pharma, Pfizer	Ja Novartis, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Janssen Research and Development, LLC	Ja Novartis, AbbVie, Janssen/Geron, Bristol Myers Squibb, Celgene, Bayer, Incyte, CTI, Imago, Kartos, Sierra Oncology, AOP Pharma, Pfizer	Nein

Autor*in	An- stel- lung¹	Beratung / Gutachten²	Akti- en / Fonds³	Patent / Urheber- recht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finan- zierung wissen- schaft- licher Unter- suchun- gen⁶	Andere fi- nanzielle Be- ziehungen⁷	Per- sönli- che Bezie- hung zu Ver- tre- tungs- be- rech- tig- ten⁸
Kröger, Nicolaus	Uni- versi- täts- klinik Ham- bur Martini- tras- se52 20246 Ham- burg	Ja DFG BMBF Jazz Neovii Novartis Kite/Gilead	Nein	Nein	Ja Neovii: Honorar Vortrag Sanofi:Honorar Vortrag JAZZ:Honorar Vortrag Celgene:Honorar Vortrag Riemser:Honorar Vortrag Gilead:Honorar Vortrag	Ja Riemser Neovii Novartis Celge- ne /BMS	Nein	Nein
Lengfel- der, Eva	Medi- zini- sche Fakul- tät Mann- heim, Uni- versi- tät Hei- del- berg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Petrides, Petro E.	selb- stän- dig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft