

# ONKOPEDIA-LEITLINIE PRIMÄRE MYELOFIBROSE

## Primäre Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose

Risikoscore berechnen (z. B. IPSS oder im Verlauf dynamischer IPSS)

Niedrigrisiko  
oder  
Intermediärrisiko 1

Intermediärrisiko 2  
oder  
Hochrisiko

Splenomegalie  
oder  
krankheitsbedingte Symptome

Allogene SZT nicht möglich

Allogene SZT prüfen

Allogene SZT möglich

nein

ja

watch & wait

Ruxolitinib

oder

oder

Studie

Problemorientierte  
Therapie<sup>1</sup>

oder

Studie

Allogene SZT  
evtl. Vorphase mit Ruxolitinib  
oder anderen JAK-Inhibitoren,  
z. B. in Studie

SZT = Stammzelltransplantation

Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide

■ kurative Therapie ■ palliative Therapie

# ONKOPEDIA-LEITLINIE PRIMÄRE MYELOFIBROSE

## **Zusätzlicher Hinweis zur allogenen Stammzelltransplantation:**

Nach den EBMT-Empfehlungen sollte auch für Intermediärrisiko-1-Patienten eine allogene Stammzelltransplantation 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.

Weitere Hinweise bitte der aktuellen Originalversion der Leitlinie entnehmen.

Onkopedia-Leitlinie Primäre Myelofibrose (PMF), Stand Dezember 2018; verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html> [Letzter Zugriff: 12.03.2020]

# WHO-KLASSIFIKATION 2016

Präfibrotische Primäre Myelofibrose (präPMF)	Fibrotische Primäre Myelofibrose (overt fibrotic PMF)
<b>Hauptkriterien</b> (alle Kriterien müssen erfüllt sein)	<b>Hauptkriterien</b> (alle Kriterien müssen erfüllt sein)
Megakaryozytäre Proliferation und Atypien ohne Retikulinfibrose > Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese	Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3
WHO-Kriterien für <i>BCR-ABL1</i> -positive CML, PV, ET, MDS oder andere MPN <b>nicht</b> erfüllt	WHO-Kriterien für <i>BCR-ABL1</i> -positive CML, PV, ET, MDS oder andere MPN <b>nicht</b> erfüllt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation <b>oder</b></li> <li>• anderer klonaler Marker vorhanden<sup>1</sup> <b>oder</b></li> <li>• kein Nachweis einer geringgradigen Retikulin-Knochenmark-fibrose<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation <b>oder</b></li> <li>• anderer klonaler Marker vorhanden<sup>1</sup> <b>oder</b></li> <li>• kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Nebenkriterien</b> (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)	<b>Nebenkriterien</b> (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie (nicht durch eine Komorbidität verursacht)</li> <li>• Tastbare Splenomegalie</li> <li>• Leukozyten <math>\geq 11 \times 10^9/l</math></li> <li>• Erhöhte LDH &gt; UNL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie (nicht durch eine Komorbidität verursacht)</li> <li>• Tastbare Splenomegalie</li> <li>• Leukozyten <math>\geq 11 \times 10^9/l</math></li> <li>• Erhöhte LDH &gt; UNL</li> <li>• Leukoerythroblastose</li> </ul>

UNL = Upper Normal Limit

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

<sup>2</sup> Fibrose als Sekundärfolge einer Infektion, Autoimmunerkrankung oder anderer chronischer inflammatorischer Bedingungen, Haarzelleukämie, anderer lymphoider Neoplasien, metastatischer maligner Erkrankungen oder einer toxischen (chronischen) Myelopathie

# WHO-KLASSIFIKATION 2016

Diagnosekriterien der Post-PV-MF	Diagnosekriterien der Post-ET-MF
<b>Erforderliche Kriterien</b>	<b>Erforderliche Kriterien</b>
Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO-Kriterien	Dokumentierte Diagnose einer PV oder ET gemäß den WHO-Kriterien
Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3, Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4)	Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 gemäß der europäischen Definition auf einer 0–3-Skala
<b>Zusätzliche Kriterien</b> (zwei erforderlich)	<b>Zusätzliche Kriterien</b> (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie* <b>oder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) <b>oder</b></li> <li>– nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose</li> </ul> </li> <li>• Leukoerythroblastisches Blutbild</li> <li>• Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von &gt;5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung)</li> <li>• Entwicklung von 2 oder allen 3 der folgenden konstitutionellen Symptome:               <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 10 % Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber (&gt;37,5 °C)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall <math>\geq 2</math> g/dl vom Ausgangswert</li> <li>• Leukoerythroblastisches Blutbild</li> <li>• Palpable Splenomegalie <math>\geq 5</math> cm oder neu aufgetretene palpable Splenomegalie</li> <li>• Erhöhte LDH</li> <li>• Neu aufgetretene konstitutionelle Symptome (2 bis 3 von folgenden Symptomen): &gt; 10 % Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber &gt;37,5 °C</li> </ul>

\* unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht; Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel

WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press. 2017; 39–43

# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH IPSS

Prognostischer Faktor bei Diagnose	IPSS
Alter >65 Jahre	<b>1 Punkt</b>
Konstitutionelle Symptome*	<b>1 Punkt</b>
Hb < 10g/dl	<b>1 Punkt</b>
Leukozytenzahl im Blut >25 × 10 <sup>9</sup> /l	<b>1 Punkt</b>
Zirkulierende Blasten im Blut ≥ 1 %	<b>1 Punkt</b>

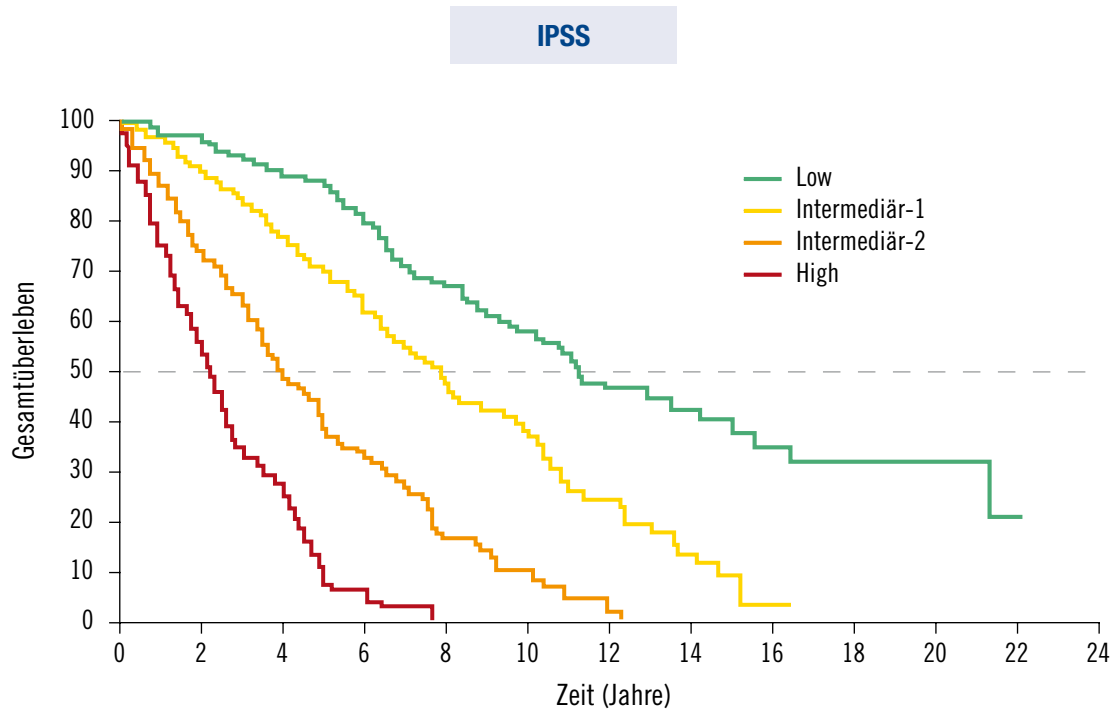


Risikogruppe	Low	Int-1	Int-2	High
<b>Summe der Punkte</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3-5</b>
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	11,3	7,9	4,0	2,3

IPSS = International Prognostic Scoring System

\* Fieber, Gewichtsverlust > 10% im Jahr vor der Diagnosestellung, Nachtschweiß von > 1 Monat Dauer

# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH IPSS



Cervantes et al., Blood. 2009; 113: 2895–2901

# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH DIPSS

Prognostischer Faktor im Verlauf der Erkrankung	DIPSS
Alter >65 Jahre	<b>1 Punkt</b>
Konstitutionelle Symptome*	<b>1 Punkt</b>
Hb < 10g/dl	<b>2 Punkte</b>
Leukozytenzahl im Blut >25 × 10 <sup>9</sup> /l	<b>1 Punkt</b>
Zirkulierende Blasten im Blut ≥ 1 %	<b>1 Punkt</b>

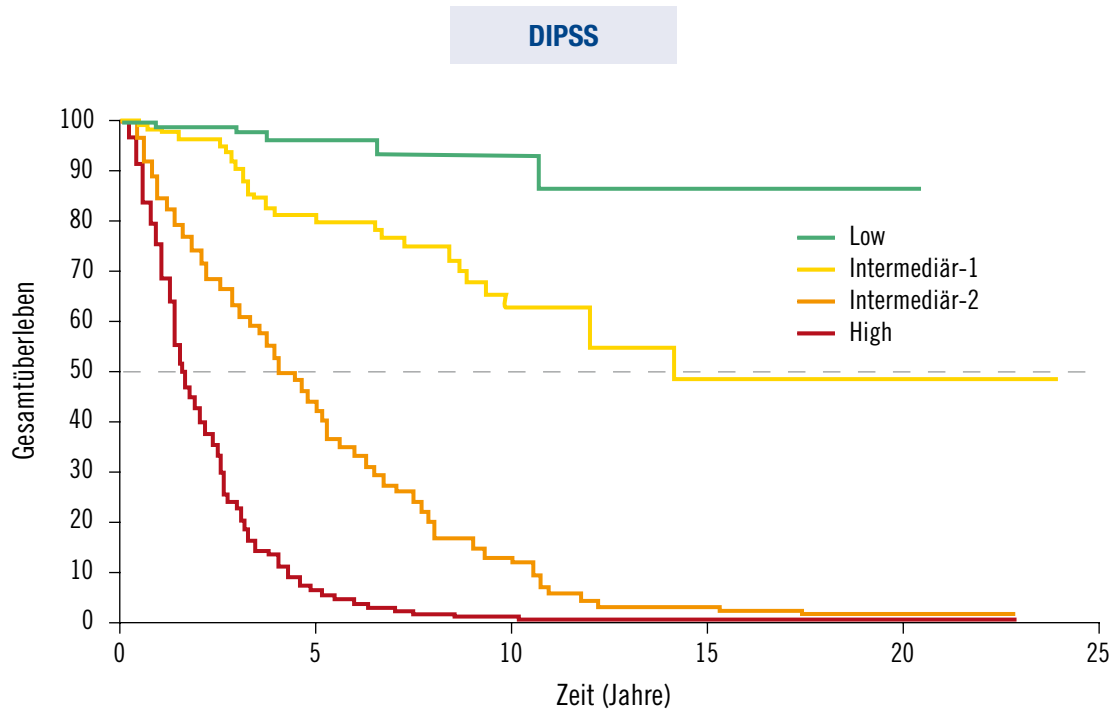


Risikogruppe	Low	Int-1	Int-2	High
<b>Summe der Punkte</b>	<b>0</b>	<b>1-2</b>	<b>3-4</b>	<b>5-6</b>
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	nicht erreicht	14,2	4,0	1,5

DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System

\*Fieber, Gewichtsverlust > 10% im Jahr vor der Diagnosestellung, Nachtschweiß von > 1 Monat Dauer

# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH DIPSS



Passamonti et al., Blood. 2010; 115: 1703–1708



# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH DIPSS PLUS

Prognostischer Faktor	DIPSS plus
DIPSS* low	<b>0 Punkte</b>
DIPSS* int-1	<b>1 Punkt</b>
DIPSS* int-2	<b>2 Punkte</b>
DIPSS* high	<b>3 Punkte</b>
Thrombozytenwert $< 100 \times 10^9/l$	<b>1 Punkt</b>
Abhängigkeit von Erythrozyten-transfusionen	<b>1 Punkt</b>
Ungünstiger Karyotyp**	<b>1 Punkt</b>

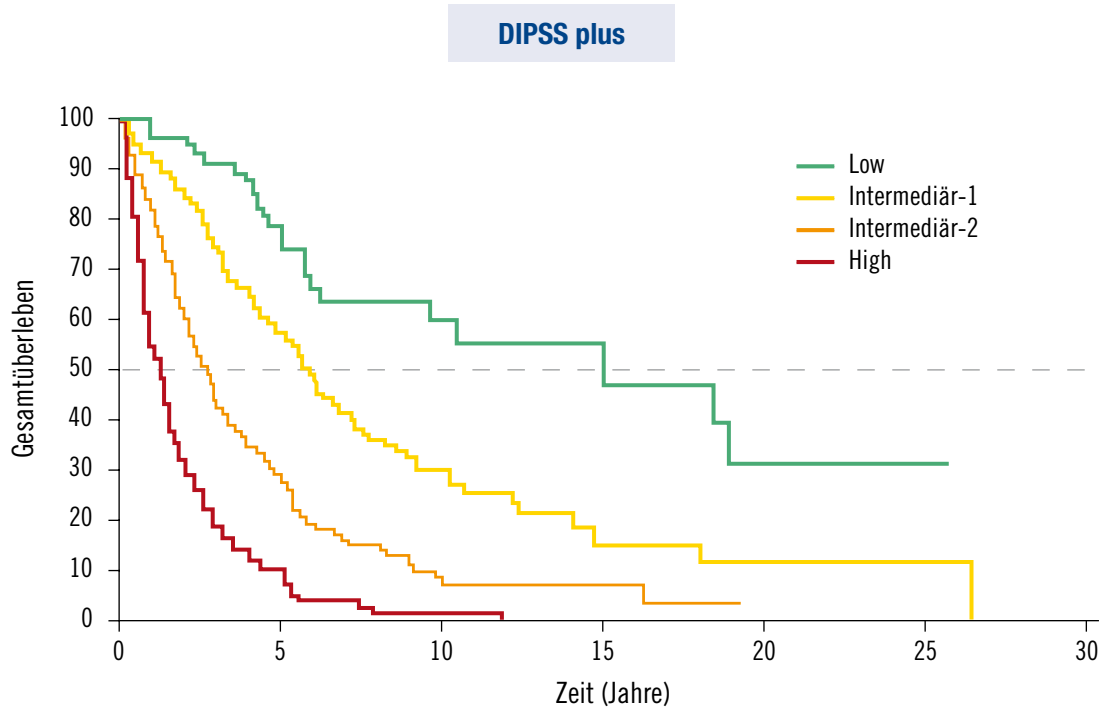


Risikogruppe	Low	Int-1	Int-2	High
<b>Summe der Punkte</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2-3</b>	<b>4-6</b>
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	15,4	6,5	2,9	1,3

\* Berechnung des Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-Risikos siehe Prognosekalkulation DIPSS

\*\* komplexer Karyotyp oder eine oder zwei der folgenden Veränderungen: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) oder 11q23

# PROGNOSEKALKULATION PMF NACH DIPSS PLUS



Gangat et al., J Clin Oncol. 2011; 29: 392–397 Passamonti et al., Blood. 2010; 115: 1703–1717

# MYELOFIBROSE IWG-MRT/ELN-ANSPRECHKRITERIEN

Ansprechkategorien	Notwendige Kriterien (bei allen Ansprechkriterien muss der Vorteil für <b>mindestens 12 Wochen</b> anhalten, um als Ansprechen zu gelten)
Komplettremission (CR)	<b>Knochenmark<sup>1</sup>:</b> altersadjustierte Normozellularität, <5 % Blasten, ≤ Grad 1 MF <sup>2</sup> ; <b>und peripheres Blut:</b> Hämoglobin ≥ 100g/l und <UNL, Neutrophile ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l und < UNL, Thrombozyten ≥ 100x10 <sup>9</sup> /l und < UNL, <2% unreife myeloide Zellen <sup>3</sup> ; <b>und klinisch:</b> Verschwinden der Krankheitssymptome, Milz und Leber nicht tastbar, keine Hinweise einer EMH
Partielle Remission (PR)	<b>Peripheres Blut:</b> Hämoglobin ≥ 100g/l und <UNL, Neutrophile ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l und <UNL, Thrombozyten ≥ 100x 10 <sup>9</sup> /l und <UNL, <2% unreife myeloide Zellen <sup>3</sup> ; <b>und klinisch:</b> Verschwinden der Krankheitssymptome, Milz und Leber nicht tastbar, keine Hinweise einer EMH <b>oder Knochenmark<sup>1</sup>:</b> altersadjustierte Normozellularität, <5% Blasten, ≤ Grad 1 MF <sup>2</sup> ; <b>und peripheres Blut:</b> Hämoglobin ≥ 85, aber <100g/l und <UNL, Neutrophile ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l und <UNL, Thrombozyten ≥ 50, aber <100x 10 <sup>9</sup> /l und <UNL, <2% unreife myeloide Zellen <sup>3</sup> ; <b>und klinisch:</b> Verschwinden der Krankheitssymptome, Milz und Leber nicht tastbar, keine Hinweise einer EMH
Klinische Verbesserung (CI)	Erreichen eines Anämie-, Milz- oder Symptomansprechens ohne Progression der Erkrankung oder Zunahme der Schwere der Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie <sup>4</sup>
Anämieansprechen	Transfusionsunabhängige Patienten: ein Anstieg ≥ 20g/l im Hämoglobin-Level <sup>5</sup> Transfusionsabhängige Patienten: Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit <sup>6</sup>
Milzansprechen <sup>7</sup>	Splenomegalie unterhalb des unteren linken Rippenbogens zu Therapiebeginn <sup>8</sup> : 5–10cm: nicht mehr tastbar <sup>8</sup> ; > 10cm: Reduktion um 50 % <sup>8</sup> ; < 5cm: nicht evaluierbar Ein Milzansprechen verlangt eine Bestätigung mittels MRT oder CT-Scan, die eine Milzvolumenreduktion von ≥ 35 % zeigt.
Symptomansprechen	≥ 50 % Reduktion im MPN-SAF TSS <sup>9</sup>
Progress der Erkrankung <sup>10</sup>	Auftreten einer neuen Splenomegalie, die mindestens 5 cm unter dem linken Rippenbogen (LCM) tastbar ist <b>oder</b> bei einer Splenomegalie von 5–10 cm mit ≥ 100 % Anstieg der messbaren Distanz zum LCM <b>oder</b> bei einer Splenomegalie von > 10 cm mit 50 % Anstieg der messbaren Distanz zum LCM <b>oder</b> bei einer leukämischen Transformation bestätigt durch ≥ 20 % Knochenmarkblasten <b>oder</b> bei einem Blastenanteil von ≥ 20 % Blasten im peripheren Blut; assoziiert mit einem absoluten Blastenwert von ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l über mind. 2 Wochen
Stabile Erkrankung	Keine der anderen Ansprechkategorien wird erfüllt.

# MYELOFIBROSE IWG-MRT/ELN-ANSPRECHKRITERIEN

Ansprechkategorien	Notwendige Kriterien (bei allen Ansprechkriterien muss der Vorteil für <b>mindestens 12 Wochen</b> anhalten, um als Ansprechen zu gelten)
Rezidiv	Die Kriterien für eine klinische Verbesserung (CI) nach Erreichen einer CR, PR oder CI werden nicht mehr erfüllt. Oder bei einem Verlust des Anämieansprechens oder des Milzansprechens jeweils über mindestens 1 Monat
Zytogenetische Remission	Auswertung von mindestens 10 Metaphasen; Bestätigung innerhalb von 6 Monaten erforderlich CR: Eradizierung einer vorbestehenden Anomalie PR: $\geq 50\%$ Reduktion einer abnormalen Metaphase (nur wenn mindestens 10 abnormale Metaphasen zum Diagnosezeitpunkt gemessen wurden)
Molekulare Remission	Ein molekulares Ansprechen muss bei Granulozyten im peripheren Blut analysiert und innerhalb von 6 Monaten bestätigt werden. CR: Eradizierung einer vorbestehenden Anomalie PR: $\geq 50\%$ Reduktion in der Allellast (partielles Ansprechen nur möglich bei $\geq 20\%$ mutierter Allellast)
Zytogenetisches/molekulares Rezidiv	Wiederauftreten einer prä-existierenden zytogenetischen oder molekularen Abnormalität bestätigt durch erneutes Testen

- 1 Knochenmarkhistologie zum Ausgangswert und nach Therapie sollten bei einer Sitzung eines zentralen Review-Komitees begutachtet werden. Zytogenetisches und molekulares Ansprechen wird nicht benötigt zum Feststellen einer kompletten Remission.
- 2 Gradeinteilung der MF nach europäischer Klassifikation (Thiele et al., Haematologica. 2005; 90: 1128). Bei einer CR im Knochenmark müssen alle anderen CR-Kriterien erfüllt sein (z. B. Verschwinden der Leukoerythroblastose).
- 3 Unreife myeloide Zellen: Blasten, Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten, nukleäre rote Blutzellen. Bei splenektomierten Patienten sind  $< 5\%$  unreife Zellen erlaubt.
- 4 Zunahme einer Anämie: Auftreten einer neuen Transfusionsabhängigkeit oder Abnahme des Hb-Werts  $\geq 20$  g/l über mind. 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie. Zunahme der Schwere der Thrombozytopenie oder Neutropenie ist definiert als Grad-2-Abfall im Vergleich zum Ausgangswert nach CTCAE Ver. 4.0. Eine CI erfordert Thrombozyten  $\geq 25.000 \times 10^9/l$  und einen ANC von  $\geq 0,5 \times 10^9/l$ .
- 5 Nur möglich für Patienten mit einem Hb-Wert von  $< 100$  g/l. Bei Patienten, die nicht die Kriterien für eine Transfusionsabhängigkeit zum Zeitpunkt des Studieneinflusses erfüllen, aber Transfusionen im letzten Monat erhalten haben, sollte der Prätransfusions-Hb-Wert als Ausgangswert gewertet werden.
- 6 Transfusionsabhängigkeit vor Studienbeginn ist definiert als Transfusionen von mindestens 6 Erythrozytenkonzentraten in den 12 Wochen vor Studienbeginn für einen Hämoglobinwert  $< 85$  g/l, ohne Blutungen oder behandlungsbedingte Anämie. Zusätzlich sollte die letzte Transfusionsperiode in den letzten 28 Tagen vor Studienbeginn passiert sein.  
Ein Ansprechen bei transfusionsabhängigen Patienten erfordert eine Transfusionsfreiheit während jedem konsekutiven 12-Wochen-Intervall während der Behandlungsphase (bei einem Hb-Wert  $\geq 85$  g/l).
- 7 Bei splenektomierten Patienten wird eine tastbare Hepatomegalie mit der gleichen Messstrategie behandelt.
- 8 Milz- und Leberansprechen muss durch Bildgebung sichergestellt werden, die eine mind. 35%-Reduktion im Milzvolumen in CT oder MRT zeigt. Eine solche Reduktion zeigt ein Ansprechen an, unabhängig von der physischen Untersuchung.
- 9 Symptome werden durch den MPN-SAF TSS evaluiert. Der MPN-SAF TSS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der Fatigue, Konzentration, frühes Sättigungsgefühl, Inaktivität, Nachtschweiß, Juckreiz, Knochen-schmerz, Bauchschmerz, Gewichtsverlust und Fieber jeweils von 0 bis 10 bewertet. Der MPN-SAF TSS ist die Summe aller Scores.
- 10 Eine Progression der Splenomegalie verlangt eine Bestätigung durch MRI oder CT mit einem mindestens 25%igen Anstieg des Milzvolumens im Vergleich zum Ausgangswert (vor Therapie).

Tefferi et al., Blood. 2013; 122: 1395–1398