



# Primäre Myelofibrose (PMF)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

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

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

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	2
2.3 Pathogenese .....	2
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
5.1 Diagnose-Kriterien .....	3
5.2 Diagnostik.....	5
5.2.1 Erstdiagnose .....	5
5.4 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung .....	6
5.5 Differenzialdiagnose .....	9
<b>6 Therapie</b> .....	<b>10</b>
6.1 Therapiestruktur .....	10
6.1.1 Kurative Therapie .....	11
6.1.2 Palliative / symptomatische Therapie .....	12
6.1.2.1 Ruxolitinib.....	12
6.1.2.2 Watch und Wait Strategie .....	12
6.1.2.3 Problemorientierte Strategien.....	13
6.1.2.4 Weitere, in Studien effektive Medikamente .....	15
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>16</b>
8.1 Verlaufskontrolle.....	16
<b>11 Literatur</b> .....	<b>16</b>
<b>13 Therapieprotokolle</b> .....	<b>19</b>
<b>15 Zulassungsstatus</b> .....	<b>19</b>
<b>16 Links</b> .....	<b>19</b>
<b>17 Anschriften der Autoren</b> .....	<b>19</b>
<b>18 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten</b> .....	<b>20</b>

# Primäre Myelofibrose (PMF)

Stand: Juni 2014

Autoren: Martin Grießhammer, Gabriela M. Baerlocher, Heinz Gisslinger, Eva Lengfelder, Petro E. Petrides

## 1 Zusammenfassung

Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Sie entsteht aus einer klonalen Hämatopoese mit gestörter Blutbildung und progredienter Knochenmarksfibrose. Das klinische Bild ist vielfältig. Charakteristisch sind initiale Thrombo- und Leukozytose, Anämie und Splenomegalie. Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2008 festgelegt, sind aktuell aufgrund neuer molekularbiologischer Erkenntnisse Gegenstand der Diskussion.

Die Prognose wird vom Alter der Patienten, klinischen Symptomen, hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt.

Einzig kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie wird bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose der PMF angeboten. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. Neu ist die gezielte orale Therapie mit JAK-Inhibitoren.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die Primäre Myelofibrose (PMF) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN = myeloproliferative neoplasms) siehe [Myeloproliferative Neoplasien \(MPN\) \(früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen \(CMPE\)\)](#).

### 2.3 Pathogenese

Die Primäre Myelofibrose (PMF) ist eine biologisch und klinisch heterogene Erkrankung. Sie entsteht auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle. In den letzten Jahren wurden mehrere charakteristische genetische Aberrationen identifiziert, siehe [Tabelle 1](#). Sie sind z. T. überlappend auch bei einer oder mehreren der anderen, chronischen myeloproliferativen Erkrankungen nachweisbar.

**Tabelle 1: Klonale, genetische Aberration bei Primärer Myelofibrose**

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei PMF
<i>JAK2</i>	Januskinase 2	V617F	ca. 60%

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei PMF
<i>MPL</i>	Thrombopoietin-Rezeptor	W515 seltener, andere Mutationen	ca. 8%
<i>CALR</i>	Calreticulin	unterschiedlich, in Exon 9	ca. 35% aller PMF Fälle, bzw. 88% der JAK2 negativen Patienten

Weitere genetische und epigenetische Aberrationen sowie Interaktionen mit Knochenmarksstroma und Immunsystem beeinflussen das Krankheitsbild.

## 4 Klinisches Bild

Die in Hinsicht auf klinische Präsentation und Verlauf sehr vielfältige Erkrankung wurde früher mit verschiedenen Namen belegt, im angelsächsischen Sprachraum als "MMM" (myelofibrosis with myeloid metaplasia) oder "agnogenic myeloid metaplasia" bezeichnet. Synonym verwendete Beschreibungen waren Osteomyelofibrose (OMF), chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF) und idiopathische Myelofibrose (IMF). Heute wird die Erkrankung nach der WHO Definition von 2008 als primäre Myelofibrose (PMF) bezeichnet [1].

Im initialen Stadium ist die PMF meist asymptomatisch, oftmals sind erste Anzeichen im Rahmen von Routineuntersuchungen Blutbildveränderung (hierbei am häufigsten eine Thrombozytose und/oder Anämie). Im weiteren Verlauf entwickeln sich durch die zunehmende Fibrose und Verdrängung der normalen Blutbildung Zeichen der ineffektiven Hämatopoese (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, LDH-Erhöhung) und Allgemeinsymptome (Leistungsminderung, Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust [letztere auch als Ausdruck der Organomegalie möglich]), sowie Beeinträchtigungen durch die extramedulläre Hämatopoese (Splenomegalie, Hepatomegalie, Knochenschmerzen). Als klinische Probleme können thromboembolische Komplikationen an atypischer Lokalisation (z.B. Pfortaderthrombose, Budd Chiari Syndrom etc.) auftreten. Diese können allerdings auch als Erstmanifestation einer primären Myelofibrose (PMF) vor Diagnose oder zum Diagnosezeitpunkt vorliegen.

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnose-Kriterien

Die Diagnose der PMF wird auf der Basis der WHO Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt [1]:

#### Hauptkriterien

1. Typische Knochenmarkhistologie für die PMF nach den WHO Kriterien
2. WHO Kriterien für PV, ET, CML und MDS nicht erfüllt
3. JAK2-Mutation oder MPL515-Mutation, oder falls kein klonaler Marker kein Hinweis auf sekundäre Myelofibrose

## **Nebenkriterien**

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

Die Diagnose PMF wird nach WHO gestellt, wenn alle Hauptkriterien und wenn zwei Nebenkriterien vorliegen. Aufgrund der kürzlich entdeckten Calreticulin-Mutation wird die WHO-Definition der Diagnose einer PMF demnächst um diesen „neuen“ Marker ergänzt werden, da nun bei 95% aller PMF-Fälle eine der genannten Mutationen nachweisbar ist.

Die Diagnose einer post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose (post-PV-MF) bzw. post-Essenzielle Thrombozythämie-Myelofibrose (post-ET-MF) wird gemäß den IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment) Kriterien aus dem Jahre 2008 gestellt [3]:

## **Hauptkriterien**

- Dokumentierte Diagnose einer PV oder ET gemäß den WHO Kriterien
- Knochenmarkfibrose Grad II-III gemäß der europäischen Definition auf einer 0-III-Skala

## **Nebenkriterien**

- Leukoerythroblastisches Blutbild (sowohl für ET als auch PV)
- Palpable Splenomegalie  $\geq 5$ cm, oder neu aufgetretene und palpable Splenomegalie (sowohl für ET als auch PV)
- Neu aufgetretene konstitutionelle Symptome ( $\geq 1$  von folgenden Symptomen):  $>10\%$  Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber  $>37,5$  °C (sowohl für ET als auch PV)
- Anämie oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (in Abwesenheit einer Zytoreduktion, gilt nur für PV)
- Anämie oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall  $\geq 2$  g/dl vom Ausgangswert (gilt nur für ET)
- Erhöhte LDH (gilt nur für ET)

Die Diagnose einer post-PV- bzw. post-ET-Myelofibrose wird gestellt, wenn alle Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien vorliegen.

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 sequenzielle Verlaufspräparate vor.

## **5.2 Diagnostik**

### **5.2.1 Erstdiagnose**

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

Diagnostisch entscheidend ist der Knochenmarkbefund. Die Knochenmarkzytologie ist meist unergiebig (Punctio sicca). In der Knochenmarkhistologie findet man im präfibrotischen Frühstadium eine erhöhte Zelldichte mit Vermehrung von dysplastischen und atypisch verteilten Megakaryozyten ohne wesentliche Faser Vermehrung, außerdem Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese mit Linksverschiebung und Dysplasien [2]. In anderen Fällen liegt bereits initial eine ausgeprägte Markfibrose vor. In Spätstadien bzw. im Verlauf der PMF liegt dann immer eine deutliche Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarkes vor.

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

- **Gezielte Anamnese nach:** insbesondere Splenomegalie bedingte Beschwerden, Anämie und konstitutionelle Symptome (Fatigue, Fieber, Knochenschmerzen, Nachtschweiß und Gewichtsverlust), thromboembolische Komplikationen, Mikrozirkulationsstörungen und Blutungsereignisse.
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Milz- und Lebergröße, Befunde einer Anämie.
- **Labor:** Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Retikulozyten, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick, PTT, AST, ALT,  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs-Test, Haptoglobin, Serumtryptase bei V.a. systemische Mastozytose in der Differenzialdiagnose.
- **Molekulargenetik:**
  - Screening auf die JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation
  - wenn negativ: Screening auf Calreticulin-Mutation
  - wenn diese auch negativ: Screening auf MPL<sup>W515</sup>-Mutation.

Letztere tritt in 8% aller PMF-Fälle auf. Bei JAK2/MPL-negativen PMF Patienten liegt in 88% eine Mutation im Calreticulin Gen (CALR) vor, insgesamt tritt bei ca. 35% der PMF Fälle eine CALR Mutation auf. Die BCR-ABL-Genfusion wird bestimmt, wenn CML als mögliche Differenzialdiagnose in Frage kommt oder falls CALR, JAK2<sup>V617F</sup>-Mutation und MPL<sup>W515</sup>-Mutation negativ.

- **Zytogenetik**
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem pathologischen Referenzzentrum für myeloproliferative Neoplasien: Referenznetz Pathologie MPN: [www.refpatho-mpn.net](http://www.refpatho-mpn.net) )
- **Oberbauchsonographie**

## **5.4 Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung**

Der klinische Verlauf von Patienten mit PMF ist heterogen und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer sind nur unter Vorbehalt möglich. In nicht selektionierten Patientenkollektiven ohne Altersunterscheidung beträgt die mittlere Lebenserwartung 3,5 bis 5,5 Jahre [4]. In einer Untersuchung an jüngeren Patienten (Alter <55 Jahre) wurde das mittlere Überleben mit 128 Monaten als fast doppelt so hoch angegeben [5]. Es ist daher zur Prognoseabschätzung sinnvoll, einen Score zur Abschätzung der individuellen Prognose anhand von Risikofaktoren zu berechnen. Dieser dient dann auch als Hilfe für eine individuelle Therapieentscheidung.

Die früher gebräuchlichsten Prognose-Scores waren der sogenannte Lille-Score sowie der Cervantes-Score [4]. In diese Prognose-Scores gehen Blutbildwerte (Lille-Score: Hb und Leukozyten) oder das Vorhandensein von Allgemeinsympto-

men (Cervantes-Score: Hb, Allgemeinsymptome, Blastenzahl im PB) ein. Zu beachten ist, dass diese Scores nur bei Erstdiagnose gelten.

Der aktuelle Risiko-Score der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da er 4 Risikogruppen diskriminiert [6]. In diesen Score gehen 5 Variablen ein, für die ein negativer Einfluss auf das Überleben identifiziert wurde.

## Faktoren des IPSS-Score

1. Alter >65 Jahre
2. Konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)
3. Hb <10g/dl
4. Leukozyten >25G/l
5. Blasten im peripheren Blut  $\geq 1\%$

Mit dem neuen Prognosescore der International Working Group (IWG-MRT) können dann mit dem sogenannten **IPSS-Score** vier unterschiedliche Prognosegruppen identifiziert werden, wobei jedem Risikofaktor ein Punkte gegeben wird, siehe [Tabelle 2](#) [6]:

**Tabelle 2: IPSS-Score bei Primärer Myelofibrose**

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

Im Verlauf der Erkrankung kann man anhand des **dynamischen Risikoscore (DIPSS)**, der die gleichen Variablen benutzt, das Risiko im Verlauf der PMF evaluieren [7]. Auch der DIPSS teilt die Erkrankung in 4 Risikogruppen ein. Wichtig ist die Tatsache, dass im Verlauf der Erkrankung im DIPSS bei einem Hb-Abfall unter 10 g/dl bereits 2 Punkte gezählt werden und somit mindestens ein Intermediär-1-Risiko vorliegt. Alle anderen Risikofaktoren werden wie im IPSS mit einem Punkt gezählt, siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Faktoren des DIPSS-Score**

Prognostische Variablen	Score-Werte (Punkte)		
	0	1	2
Alter (Jahre)	$\leq 65$	>65	
Leukozyten (G/l)	$\leq 25$	>25	
Hb (g/dl)	$\geq 10$		<10
Blasten im PB (%)	<1	$\geq 1$	
Konstitutionelle Symptome	nein	ja	

Somit errechnen sich auch im DIPSS folgende Risikogruppen:

- Niedrigrisiko: 0 Punkte
- Intermediärrisiko 1: 1-2 Punkte
- Intermediärrisiko 2: 3-4 Punkte

- Hochrisiko: 5-6 Punkte

In weiteren Untersuchungen wurde versucht, biologische Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit zu identifizieren. Hierbei erwies sich das Vorliegen einer chromosomalen Aberration als prognostisch ungünstiger Marker. Die Weiterentwicklung **DIPSS-plus** beinhaltet daher als Risikofaktoren zusätzlich [7]:

- Transfusionsbedarf
- Thrombozyten < 100 G/l
- ungünstiger Karyotyp (Ungünstiger Karyotyp ist definiert als komplexer Karyotyp allein oder zwei Aberrationen einschließlich -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-12p- oder 11q23-)

Die vier DIPSS-Risikokategorien bei primärer Myelofibrose sind dann wie folgt, [8], siehe [Tabelle 4](#):

**Tabelle 4: DIPSS-Plus-Score bei Primärer Myelofibrose**

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

Die Prognosestratifizierung wird sich höchstwahrscheinlich durch die kürzlich entdeckte Mutation im Calreticulin Gen ( CALR ) ändern [9, 10]. CALR Mutationen scheinen auf JAK2/MPL -negative MPN beschränkt zu sein, da sie weder in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie noch in Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie oder chronischer myelomonozytärer Leukämie nachgewiesen werden konnten. Erste Korrelationen von CALR Mutationen mit klinischen Charakteristika deuten darauf hin, dass PMF Patienten mit einer CALR Mutation im Vergleich zu JAK2 -mutierten MPN Patienten niedrigere Leukozyten- und höhere Thrombozytenwerte aufweisen. In dieser Analyse war auch das Gesamtüberleben der CALR -mutierten PMF-Patienten signifikant besser als das JAK2 -mutierter PMF-Patienten [9].

## 5.5 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der PMF umfasst

- Tumordinfiltration des Knochenmarks mit sekundärer Faservermehrung
- Markfibrosen können auch bei Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen), Tuberkulosen des Knochenmarks und „idiopathisch“ als Folge einer interstiellen Myelitis und lokal nach Strahlenbehandlung auftreten.
- Andere myeloproliferative Erkrankungen
- Systemische Mastozytose

- Haarzelleukämie
- Myelodysplastische Erkrankungen
- Akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie (FAB-Typ M7)

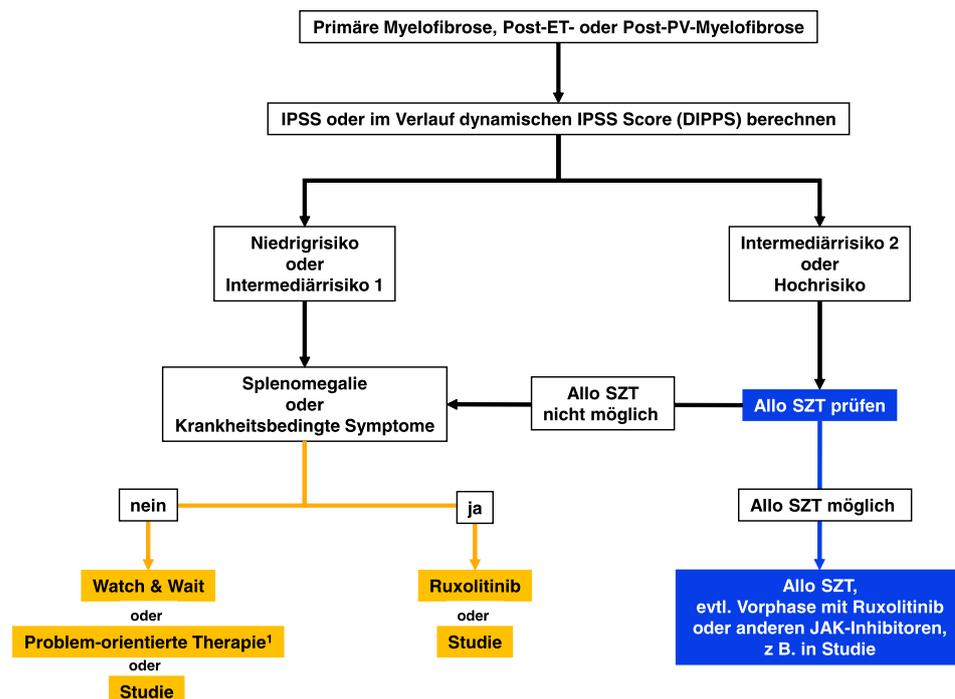
Die Unterscheidung zwischen PMF, akuter Myelofibrose und einer Myelodysplasie mit Myelofibrose ist manchmal schwierig. Die Unterscheidung ist allerdings klinisch relevant, da die akute Myelofibrose und die Myelodysplasie mit Myelofibrose mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. Patienten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

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die Therapie orientiert sich am Risiko-Score, an der Symptomatik und der Komorbidität. Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) zusammengestellt.

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



Legende:

— kurativ — palliativ

<sup>1</sup> Problemorientierte Therapie: Erythropoetin [14], Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea [12, 13], Interferon [18], Steroide [12], Androgene [15] oder Imide [19- 22].

### 6.1.1 Kurative Therapie

Die einzige kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT), die allerdings mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 20 bis zu 30% belastet ist. Einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) sollten aufgrund der schlechten Prognose insbesondere Patienten mit Intermediär-Risiko-2 und Hochrisiko im IPSS oder DIPSS Score zugeführt werden, wenn diese in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu 70 Jahren haben ([Abbildung 1](#)). Die allogene Stammzelltransplantation wird entweder mit einem Familienspender oder einem Fremdspender durchgeführt. Üblicherweise wird heute eine sogenannte dosisreduzierte Konditionierung angewendet, mit der die besten Ergebnisse erzielt werden können. Die Ergebnisse der Transplantation in einer Akzelerations- oder Blastenphase sind allerdings schlecht, so dass unbedingt vor Erreichen dieser Phasen eine alloSZT durchgeführt werden sollte.

In einer im Rahmen der EBMT publizierten Arbeit konnten bei 103 PMF-Patienten (medianes Alter 55 Jahre, (32-68 Jahre)) mit einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Busulfan folgende Ergebnisse erzielt werden [11]: Bei 27% der Patienten trat eine akute GvHD Grad II-IV auf, eine chronische GvHD wurde bei 43% der Patienten beobachtet. Dabei hatten 33 der 103 Patienten einen Familienspender und 70 der 103 Patienten einen Fremdspender. Die kumulative Inzidenz an Rezidiven lag nach 3 Jahren bei 22 %, die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei 67%. In einer multivariaten Analyse waren Alter >55 Jahre und ein nicht entsprechend HLA-gematchter Spender mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert.

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

**Autologe Blutstammzelltransplantation:** Nur im Rahmen von Studien (fehlender Familien- oder Fremdspender bei jüngeren Patienten) kann eine autologe Blutstammzelltransplantation im Rahmen einer Studie erwogen werden. Aufgrund der *per se* erhöhten peripheren CD-34-Zellzahlen kann die Stammzellapherese in den meisten Fällen ohne vorangegangene Mobilisationschemotherapie erfolgen. Die hämatologische Regeneration nach autologer Stammzelltransplantation ist in den meisten Fällen verlängert (Median 21 Tage). Für die Durchführbarkeit des Verfahrens gibt es allerdings nur vereinzelt Daten. Letztendlich handelt es sich um eine experimentelle Therapie, die nur in Studien eingesetzt werden sollte, um valide Informationen über den Nutzen dieser Maßnahme zu erhalten.

## 6.1.2 Palliative / symptomatische Therapie

### 6.1.2.1 Ruxolitinib

Mit dem oralen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib steht nun die erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose zur Verfügung. Durch Ruxolitinib werden insbesondere die krankheitsassoziierten Symptome und die Splenomegalie positiv adressiert. Darüber hinaus ist in beiden Phase-III Zulassungsstudien in einer post hoc Analyse auch ein signifikanter lebensverlängernder Effekt für Ruxolitinib und in Knochenmarkuntersuchungen sogar ein Rückgang der Fibrose festgestellt worden [12, 13].

Ruxolitinib ist zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose und Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose indiziert (Abbildung 1). Die Dosis von Ruxolitinib zu Beginn orientiert sich in erster Linie anhand der Thrombozytenzahl:

1.  $>200 \times 10^9/l$  Thrombozyten: 2 x 20 mg/Tag
2.  $100-200 \times 10^9/l$  Thrombozyten 2 x 15 mg/Tag
3.  $50-100 \times 10^9/l$  Thrombozyten 2 x 5 mg/Tag und evtl. in 5 mg Schritten langsam auf 2 x 10 mg/Tag steigern
4. unter  $50 \times 10^9/l$  Thrombozyten Ruxolitinib absetzen bzw. nur mit Vorsicht geben.

Die Dauer der Therapie mit Ruxolitinib ist nicht begrenzt. In der Regel sprechen die Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen an. Die mediane Dauer bis zu einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% betrug in der COMFORT-II-Studie 12,3 Wochen [13]. Bei 44 von 69 Patienten, bei denen eine Reduktion der Milzgröße um mindestens 35% zu beobachten war, war die Reduktion innerhalb der ersten 12 Wochen zu beobachten. Allerdings wird auch ein späteres Ansprechen der Patienten beobachtet. Daher wird vor der definitiven Beurteilung des Ansprechens empfohlen, die Therapie über 6 Monate fortzusetzen.

### 6.1.2.2 Watch und Wait Strategie

Patienten mit einem Niedrig-Risiko oder Intermediär-Risiko-1-Profil ohne klinische Probleme (keine Splenomegalie bedingten Beschwerden, keine konstitutionellen, MF-bedingten Beschwerden) sollten aufgrund der relativ guten Prognose einer *watch & wait*-Strategie zugeführt oder in ein entsprechendes Studienkonzept aufgenommen werden [14] (Abbildung 1). Patienten mit Intermediär-Risiko 2 und Hochrisiko, die nicht einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden können, sollten problemorientiert palliativ (+ unten aufgeführte Indikationen A-C) oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden (Abbildung 1):

### 6.1.2.3 Problemorientierte Strategien

#### 6.1.2.3.1 Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose)

Zur Kontrolle einer Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose) mit oder ohne Splenomegalie kommt in erster Linie Hydroxyurea zum Einsatz. Vor der Zulassung von Ruxolitinib gab es für die Behandlung der Myelofibrose keine zugelassene Arzneimitteltherapie. Hydroxyurea wurde als die medikamentöse Standardtherapie für die Myelofibrose betrachtet [14]. Dies galt allerdings nur für Patienten mit Myelofibrose, die eine Hyperproliferation der Myelopoese (Thrombozytose, Leukozytose) und/oder eine ausgeprägte Splenomegalie aufwiesen. Obwohl die Effekte von Hydroxyurea auf die PMF nicht durch prospektiv randomisierte Studien gesichert sind, sprechen viele Beobachtungen für eine Verlangsamung der Progression, eine günstige Wirkung auf eine vorbestehende Anämie und eine zeitweise Verbesserung der Lebensqualität [15].

Es gibt nun auch zunehmende Erfahrungen (bisher nicht publizierte eigene und kommunizierte Berichte) mit der Kombination von Hydroxyurea und Ruxolotinib. Insbesondere in Fällen mit ausgeprägter Leukozytose bei noch hinreichender oder erhöhter Thrombozytenzahl kann mit dieser Kombination die Leukozytenzahl gut kontrolliert werden.

#### 6.1.2.3.2 Anämie und/oder Thrombozytopenie

Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie werden insbesondere bei zusätzlicher Autoimmunhämolyse (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test) häufig mit Erfolg **Kortikosteroide** eingesetzt [14] mit einer Dosierung initial von 0,5 mg pro kg Körpergewicht über 3 Wochen, dann Reduktion, und nur bei Erfolg Dauertherapie mit kleinen Dosen unterhalb der Cushing schwelle. Ca. 1/3 der Patienten sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend.

In einigen Publikationen wird die Wertigkeit der **Erythropoetin** -Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [16]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei ca. der Hälfte der Patienten gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (keine Transfusionsabhängigkeit mehr und normaler Hb-Wert) treten in ca. 20-25 % der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel <125 U/l ist Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden mindestens die gleichen Ansprechraten erzielt. Unter Erythropoietin kann die Splenomegalie deutlich zunehmen.

Es gibt nun auch zunehmende Erfahrungen mit der Kombination von Erythropoietin und Ruxolotinib. Eine generelle Empfehlung kann allerdings hier noch nicht

gegeben werden, da es bezüglich der Effektivität und Nebenwirkungsrate noch Unsicherheiten gibt.

**Androgene (Nandrolon), Danazol** sind in Einzelfallberichten bei transfusionspflichtiger Anämie eingesetzt worden. Dosierung von Danazol (Gonadotropinhemmer): 2-3-mal 200 mg/Tag. Die Wirksamkeit kann erst nach 2-3 Monaten beurteilt werden. Falls Androgene starke Nebenwirkungen (Anstieg der Leberwerte, Virilisierung bei Frauen) verursachen, müssen sie abgesetzt werden. Ein Ansprechen der Anämie kann in ca. 50 % der behandelten Fälle erwartet werden [17].

### 6.1.2.3.3 Splenomegalie

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

**Milzbestrahlung:** Eine zwar passagere aber wirkungsvolle Maßnahme zur Behandlung einer Splenomegalie stellt die Milzbestrahlung dar [18]. Eine positive Beeinflussung der Erkrankung besteht auch bei ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt allerdings maximal 6 Monate. Wiederholte Bestrahlungen sind im Verlauf möglich, vor allem wenn vorher nur kleinere Dosen eingesetzt wurden. Problematisch, insbesondere bei Anwendung höherer Strahlendosen, sind oftmals ausgeprägte, prolongierte Zytopenien im Anschluss an eine Milzbestrahlung. Die optimale Strahlendosis ist individuell zu bestimmen, da kein linearer Zusammenhang zwischen applizierter Strahlendosis und Entwicklung einer Zytopenie besteht. Die Indikationen für eine Splenektomie sind vor Beginn einer Strahlentherapie zu prüfen, da die Komplikationsraten für die Splenektomie nach Strahlentherapie deutlich ansteigen.

**Splenektomie:** Dies ist sicher das Verfahren mit der höchsten Morbidität und Mortalität zur Behandlung einer Splenomegalie. Die meisten Erfahrungen hierzu werden von der Mayo-Klinik berichtet [19]: Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 7 % (perioperative Blutungen, Infektionen und Thrombosen) und die perioperative Morbidität bei 30%. Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer perioperativen Thrombose und einer postoperativen Thrombozytose. Dennoch konnte nach einem Jahr für 76% der Patienten ein palliativer Nutzen der Splenektomie, d.h. Besserung des Allgemeinbefindens und fehlende Beschwerden durch die große Milz, belegt werden.

Eine KM-Histologie zur Beurteilung der Resthämatopoese sowie eine zytoreduktive Therapie bei Thrombozytose sind obligat vor dem operativen Eingriff. Wenn die Hämatopoese nur noch in der Milz sattfindet ist eine Splenektomie kontraindiziert.

#### 6.1.2.4 Weitere, in Studien effektive Medikamente

##### 6.1.2.4.1 Pegyliertes Interferon

Neue Daten zur Behandlung der Myelofibrose mit **pegyliertem Interferon  $\alpha$ -2a (Peg-IFN $\alpha$ -2a)** wurden kürzlich von Iannitto et al. vorgestellt [20]. 62 Patienten mit PMF/post-PV-MF/post-ET-MF wurden im Median 26 Monate mit Peg-IFN $\alpha$ -2a behandelt. 64% der Patienten (16 von 25) mit Anämie (acht erhielten zusätzlich Erythropoietin) hatten eine komplette Remission und 38,5% (5 von 13) wurden transfusionsunabhängig. Eine Besserung der konstitutionellen Symptome bzw. ein Rückgang der Splenomegalie konnte bei 82% bzw. 46,5% der Patienten erreicht werden. Peg-IFN $\alpha$ -2a spricht am besten an, wenn die Splenomegalie nicht zu groß ist (< 6cm unter Rippenbogen), die Thrombozytopenie und Transfusionsbedürftigkeit mit Erythrozyten nicht zu ausgeprägt ist und eine frühe Form der Fibrose vorliegt.

##### 6.1.2.4.2 Imide

In mehreren Phase-II-Studien hat sich **Thalidomid** als wirksame Substanz bei Patienten mit einer hämatopoetischen Insuffizienz, insbesondere in Hinblick auf eine Anämie oder Thrombopenie erwiesen [21, 22]. Problematisch sind jedoch die hohen Therapieabbruchraten, die bei etwa 50% unter Thalidomid mit einer Dosis zwischen 50 und 400 mg liegen. Hauptnebenwirkung, die zum Therapieabbruch mit Thalidomid führt, ist die periphere Neuropathie.

In zwei Arbeiten konnte ein vergleichbarer Therapieeffekt bei insgesamt besserer Verträglichkeit auch unter niedrig dosierter Thalidomid-Therapie (50 mg/d) gezeigt werden, wobei die Kombination mit Prednisolon in Hinblick auf Verträglichkeit und Ansprechen mit einem Hb-Anstieg >2 g/dl in 45% der Fälle die besten Ergebnisse erzielte [21, 22].

Das sogenannte Mayo-Schema sieht folgende Dosierung vor: Thalidomid 50 mg/d + Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht (Monat 1); Prednisolon 0,2 mg/kg KG (Monat 2); Prednisolon 0,125 mg/kg KG (Monat 3).

Etwas bessere Ansprechraten bei ebenfalls verbesserter Verträglichkeit werden mit den Nachfolgesubstanzen Lenalidomid [23] und Pomalidomid [24] erzielt.

##### 6.1.2.4.3 mTOR Inhibitoren

Bei der Myelofibrose (MF) spielt die Aktivierung des AKT/mTOR Signalwegs eine bedeutende pathogenetische Rolle. In einer Phase-I/II Studie bei 39 Hochrisiko- oder Intermediär-Risiko MF Patienten wurde der mTOR Inhibitor Everolimus eingesetzt [25]. Das Ansprechen konnte bei insgesamt 30 Patienten evaluiert werden. Die häufigste Toxizität in der Dosierung von 10 mg/Tag war eine Grad 1/2 Stoma-

titis. Eine Milzgrößenreduktion von >50% und >30% fand sich in 20% bzw. 44% der Patienten. In 69% der Patienten zeigte sich eine vollständige Rückbildung der konstitutionellen Symptome.

#### **6.1.2.4.4 Histon-Deacetylase Inhibitoren**

Histon-Deacetylasen (HDACS) sind Enzyme, die in die Umformung des Chromatins involviert sind und eine Schlüsselrolle in der epigenetischen Regulation der Genexpression spielen. In Phase-II Studie wurden bei der PMF bisher Givinostat und Panobinostat (PAN/LBH589) eingesetzt [26, 27]. Hier liegen teilweise beeindruckende Daten zur Verbesserung der Anämie, Splenomegalie und der konstitutionellen Symptome vor.

## **8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **8.1 Verlaufskontrolle**

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

## **11 Literatur**

1. Vardiman JW , Thiele J , Arber DA , et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood114:937-951, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-03-209262](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262)
2. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A: Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. Leukemia 10: 1953-1958, 2013. DOI:[10.1038/leu.2013.74](https://doi.org/10.1038/leu.2013.74)

3. 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](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404914)
4. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 88:141-150, 2013. [DOI:10.1002/ajh.23384](https://doi.org/10.1002/ajh.23384)
5. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, et al.: Identification of “long-lived” and “short-lived” patients at presentation of primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 97:635-640, 1997. [PMID:9207412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207412/)
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al.: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113: 2895-2901, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-07-170449](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449)
7. 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: 1703-1708, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-09-245837](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837)
8. 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* 29:392-397, 2011. [DOI:10.1200/JCO.2010.32.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446)
9. Klampfl T, Gisslinger H, Ashot S H, et al.: Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 369:2379-2390, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1311347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347)
10. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al.: Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369:2391-2405, 2013. [DOI:10.1056/NEJMoa1312542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312542)
11. 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: 5264-5270, 2009. [DOI:10.1182/blood-2009-07-234880](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-234880)
12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
13. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:787-798, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
14. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recom-

- mendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29:761-770, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.31.8436](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8436)
15. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al.: Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Oncol* 22:397-404, 2011. DOI: [10.1007/s00277-010-1019-9](https://doi.org/10.1007/s00277-010-1019-9)
  16. 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.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05229.x)
  17. Cervantes F , Hernández-Boluda JC , Alvarez-Larrán A , et al.: Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica* 85:595-599, 2000. PMID:[10870115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870115/)
  18. Mesa RA : How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 113:5394-5400, 2009. DOI:[10.1182/blood-2009-02-195974](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-195974)
  19. Mesa RA , Nagorney DS , Schwager S , Allred J , Tefferi A .: Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 107:361-370, 2006. DOI:[10.1002/cncr.22021](https://doi.org/10.1002/cncr.22021)
  20. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al.: Efficacy and safety of pegylated-interferon  $\alpha$  -2a in myelofibrosis : a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 162:783-791, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12459](https://doi.org/10.1111/bjh.12459)
  21. Mesa RA , Steensma DP , Pardanani A , et al.: A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 101:2534-2541, 2003. DOI:[10.1182/blood-2002-09-2928](https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2928)
  22. 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* 22:424-431, 2004. DOI:[10.1200/JCO.2004.08.160](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.160)
  23. Tefferi A , Cortes J , Verstovsek S , et al .: Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006; 108:1158-1164, 2006 DOI: [10.1182/blood-2006-02-004572](https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-004572)
  24. Tefferi A , Verstovsek S , Barosi G , et al .: Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 27:4563-4569, 2009. DOI:[10.1200/JCO.2008.21.7356](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.7356)
  25. Guglielmelli P , Barosi G , Rambaldi A , et al.: Safety and efficacy of everolimus, a mTOR inhibitor, as single agent in a phase 1/2 study in patients with myelofibrosis. *Blood* 118:2069-2076, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-01-330563](https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330563)
  26. Rambaldi A , Dellacasa CM , Finazzi G , et al.: A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic

myeloproliferative neoplasms. British Journal of Haematology 150:446-455, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08266.x

27. Mascarenhas J , Lu M, Li T, et al.: A phase I study of panobinostat (LBH589) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythaemia vera/essential thrombocythaemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). British Journal of Haematology 161:68-75, 2013. DOI:10.1111/bjh.12220

## 13 Therapieprotokolle

- [Primäre Myelofibrose - Therapieprotokolle](#)

## 15 Zulassungsstatus

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

## 16 Links

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

## 17 Anschriften der Autoren

### **Prof. Dr. med. Martin Grießhammer**

Johannes Wesling Klinikum Minden  
Klinik für Hämatologie / Onkologie  
Hans-Nolte-Str. 1  
32429 Minden  
Tel: 0571 790-4201  
Fax: 0571 790-294200  
[martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

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

Universitätsspital Bern  
Universitätsklinik für Hämatologie  
und hämatologisches Zentrallabor  
Freiburgstrasse 4  
CH-3010 Bern  
Tel: 0041 31 632-3306  
[gabriela.baerlocher@insel.ch](mailto:gabriela.baerlocher@insel.ch)

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

Medizinische Universität in Wien  
Universitätsklinik f.Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
AT-1090 Wien  
Tel: 0043 1 404005464  
[heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at](mailto:heinz.gisslinger@meduniwien.ac.at)

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

Universitätsklinikum Mannheim  
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel: 0621 383-4131  
Fax: 0621 383-2128  
[eva.lengfelder@umm.de](mailto:eva.lengfelder@umm.de)

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

Hämatol. Onkolog. Schwerpunktpraxis  
am Isartor  
Zweibrückenstr. 2  
80331 München  
Tel: 089 229009  
Fax: 089 229448  
[petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

## **18 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten**

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