

Therapie der Myelofibrose: aktuelle Standards und Perspektiven

Die Myelofibrose (MF) ist eine hämatopoetische Stammzellerkrankung, die zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zählt und durch eine Aktivierung des JAK2-Signalwegs bedingt ist. Die Therapie konnte durch das zunehmende molekulare Verständnis und die Einführung von Targeted Therapies wie den JAK2-Inhibitoren verbessert werden. Die Prognose ist jedoch nach wie vor limitiert, insbesondere bei Verlust des Ansprechens auf die gegenwärtige Standardtherapie. Laufende klinische Studien zu Kombinations-therapien, zu neuen sowie älteren, weiterentwickelten Therapeutika werden die Behandlungsmöglichkeiten demnächst erweitern.

FRANZISKA C. ADAM, SARA C. MEYER

SZO 2022; 2: 14–19



Sara C. Meyer



Franziska C. Adam

Pathogenese und klinische Präsentation der Myelofibrose

Die Myelofibrose (MF) ist eine hämatopoetische Stammzellerkrankung, die zu den BCR-ABL1-negativen myeloproliferativen Erkrankungen (MPN) zählt. Sie tritt mehrheitlich beim älteren Erwachsenen auf mit einem mittleren Erkrankungsalter von 60–65 Jahren und hat eine Inzidenz von 0,5 – 1,5/100000 pro Jahr, was in der Schweiz ca. 85 Patienten jährlich entspricht. Auf molekularer Ebene besteht eine Aktivierung des JAK2-Signalwegs in den hämatopoetischen Progenitorzellen, die zu einer Dysregulation der Myelopoese, insbesondere auch der Megakaryopoese, führt und ein inflammatorisches Milieu mit zunehmender Knochenmarkfibrose hervorruft (1). In ca. 90% der MF-Patienten ist eine sogenannte Driver-Mutation nachweisbar. Dabei handelt es sich um erworbene Mutationen in der Tyrosinkinase JAK2 (ca. 60%), dem Chaperon-Protein Calreticulin (20–25%) oder dem Thrombopoietin-Rezeptor MPL (5–10%). Auch bei den verbleibenden ca. 10% der

sogenannten triple-negativen MF-Patienten, die keine bekannte Driver-Mutation aufweisen, besteht ein aktiviertes JAK2-Signaling. Ihre Prognose ist jedoch ungünstiger. Zusätzliche Genmutationen, die auch bei anderen myeloischen Neoplasien vorkommen, wie z. B. Mutationen in TET2, DNMT3A, ASXL1 u. a. sind bei der MF häufig und nehmen im Verlauf im Sinn einer klonalen Evolution zu. Mutationen in ASXL1, EZH2, IDH1/2, SRSF2 und TP53 gelten als sogenannte HMR-(high molecular risk-)Mutationen, die mit einem ungünstigeren Verlauf einhergehen.

Die MF kann sich sowohl de novo als primäre Myelofibrose (PMF) manifestieren oder als Progress einer Polycythämia vera (PV) oder essenziellen Thrombocythämie (ET) auftreten (post-PV/post-ET-MF). Die zunehmende Knochenmarkfibrose führt zu extramedullärer Hämatopoese, die zur charakteristischen Hepato- und Splenomegalie führt. Progrediente Zytopenien, insbesondere Anämie und Thrombopenie, im weiteren Verlauf auch Neutropenie sind typisch und können schliesslich in ein Knochenmarkversagen münden. Zusätzlich bestehen oft ausgeprägte konstitutionelle Symptome inkl. Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust, aber auch Fatigue, Muskel- und Knochenschmerzen, die durch eine vermehrte Inflammation mit erhöhten zirkulierenden Zytokinleveln bedingt sind. Die Symptomlast kann beispielsweise mit dem MPN-SAF-Symptomerfassungsbogen monitorisiert werden (2). Zu möglichen Komplikationen zählen zytopenieassoziierte Blu-

Therapy of myelofibrosis: current standards and perspectives

Myelofibrosis (MF) is a hematopoietic stem cell disorder, which belongs to the group of myeloproliferative neoplasms (MPN) and is characterized by activation of the JAK2 signaling pathway. Treatment options have been improved based on an increased molecular understanding which has enabled the development of targeted therapy approaches such as JAK2 inhibitors. However, prognosis remains limited, especially in case of loss of response to current standard treatment. The ongoing clinical trials studying combination therapies and novel or further refined therapeutics will soon expand treatment options.

Keywords: myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, JAK2 inhibitor, targeted therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

tungsereignisse und Infektionen (3). Thromboembolische Ereignisse werden weniger häufig als bei MPN vom Typ PV oder ET beobachtet und treten vor allem in einer frühen, zellreichen (sogenannten präfibrotischen) Phase der Erkrankung auf. Bei ca. 10–20% der MF-Patienten kommt es zur Transformation in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML). Dabei bestehen häufig komplexe zyto- oder molekulargenetische Veränderungen, so dass Therapieansprechen und Prognose im Fall einer Transformation sehr ungünstig sind.

Diagnosestellung und prognostische Marker der Myelofibrose

Um die Diagnose einer MF zu stellen, ist neben der Anamnese (konstitutionelle Symptome? Gewichtsverlust, Abdominalbeschwerden?) die Untersuchung von Blutbild und Knochenmark und der Nachweis der molekularen Driver-Mutation wegweisend. Das periphere Blut zeigt typischerweise eine Anämie mit Dakryozyten («Tränenformen») als Hinweis auf die Knochenmarkfibrose, eine Leukozytose oder Leukopenie, sowie Thrombopenie. Charakteristisch ist ein «leukerythroblastäres Blutbild» mit Ausschwemmung von Myelozyten und Erythroblasten. Eine Erhöhung der LDH passt ebenfalls ins Bild. Die Knochenmarkbiopsie ist essenziell, um die Diagnose einer MF zu sichern, da der Nachweis einer Knochenmarkfibrose sowie eine zahlenmässige Vermehrung der Megakaryozyten mit typischen morphologischen Veränderungen zentral ist. Aufgrund der Knochenmarkfibrose lässt sich häufig kein Knochenmarkspirat gewinnen (Punctio sicca). Der Nachweis einer Driver-Mutation in den JAK2-, CALR- oder MPL-Genen oder der Nachweis eines anderen klonalen Markers wird gefordert. Diese WHO-Kriterien der MF wurden zuletzt 2016 aktualisiert (4) (Tabelle 1). Zum initialen Work-up gehört auch die klinische Untersuchung bzw. Bildgebung für eine Hepato-Splenomegalie. Seit 2016 wird von der manifesten MF («overt, fibrotic MF») eine frühe, sogenannte präfibrotische Form unterschieden, die noch keine oder erst eine leichtgradige Knochenmarkfibrose und Zytopenien und stattdessen eher Zytosen aufweist (Tabelle 1). Entsprechend präsentiert sich die präfibrotische MF initial häufig wie eine ET und kann im Krankheitsverlauf in eine overte MF übergehen (5). Die Abgrenzung der präfibrotischen MF von der ET hat sich durchgesetzt, da die Prognose der präfibrotischen MF ungünstiger ist als die einer ET und die Wahrscheinlichkeit eines Progresses in eine manifeste MF höher (6).

Verlauf und Prognose der MF zeigen eine grosse Spannweite. Verschiedene prognostische Scoring-Systeme wurden entwickelt, die durch die zuneh-

mende Kenntnis der molekularen Pathogenese der MF von rein klinisch orientierten Einschätzungen zu molekular ergänzten Entscheidungshilfen ausgebaut wurden (Tabelle 2). DIPSS bzw. DIPSS-plus (Dynamic International Scoring System) verwenden klinische Parameter, Ausprägung der Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukozytose, Thrombopenie und Blastenzahl sowie zytogenetische Alterationen zur Prognoseabschätzung und unterscheidet vier Risikogruppen (low, intermediate-1, intermediate-2, high risk) (7, 8). Im MIPSS70 bzw. MIPSS70+v2.0 (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System for Transplant-Age Patients), der für bis 70-jährige Patienten im Hinblick auf die Indikation einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (allogene HSZT) validiert wurde, und dem GIPSS (Genetically-Inspired Prognostic Scoring System) wurden die prognostisch ungünstigen, sogenannten High-Molecular-Risk-Mutationen ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 und U2AF1Q157 integriert (9, 10). Für Patienten mit sekundärer, post-PV oder post-ET Myelofibrose existiert der MYSEC-Score (Myelofibrosis Secondary to PV and ET), der klinische und molekulargenetische Informationen beinhaltet (11). Die prognostischen Scores sind ein wertvolles Hilfsmittel zur Abschätzung der Prognose und können dem Behandler Hilfestellung bei der Wahl der Behandlungsstrategie geben. Zahlreiche neuere molekulare Erkenntnisse, wie z.B. dass RAS oder CBL Mutationen mit einem weniger guten Ansprechen auf die Behandlung mit dem JAK2-Inhibitor Ruxolitinib einhergehen, sind in den aktuellen Scoring Systemen noch nicht abgebildet (12).

Tabelle 1

Diagnostische Kriterien der Myelofibrose nach WHO-Klassifikation 2016 (4)

Overt fibrotic primäre Myelofibrose	Präfibrotische primäre Myelofibrose
→ alle 3 Major-Kriterien und 1 Minor-Kriterium müssen erfüllt sein	
Major-Kriterien	
1. Typische Veränderungen der Megakaryozyten, ≥ Fibrose Grad 2	Typische Veränderungen der Megakaryozyten, ≤ Fibrose Grad 1
2. WHO Kriterien für BCR-ABL1+ CML, PV, ET, PMF, MDS oder andere MPN nicht erfüllt	
3. JAK2-, MPL- oder CALR-Mutation oder anderer klonaler Marker* vorhanden oder kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose	
Minor-Kriterien	
1. Anämie ohne andere Erklärung	
2. Leukozytose ≥ 11 × 10 ⁹ /L	
3. Palpable Splenomegalie	
4. Erhöhung der LDH	
5. Leukerythroblastäres Blutbild	---
* z. B. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1	

Behandlungsoptionen der Myelofibrose: aktueller Standard

Die bisher einzige Therapieoption mit kurativem Potential ist bei der MF nach wie vor eine allogene HSZT. Während zunehmend Daten mit pegyliertem Interferon alfa als Behandlung auch der MF vorliegen, die einen krankheitsmodifizierenden Effekt nahelegen (13), verfolgen die übrigen Therapiekonzepte inklusiv der JAK2-Inhibitoren das Ziel, die Symptomlast verursacht durch konstitutionelle Beschwerden und eine Splenomegalie zu reduzieren und Blutungs- beziehungsweise thromboembolische Komplikationen zu verhindern. Aufgrund

der relevanten Morbidität und Mortalität der allogenen HSZT orientieren sich die Behandlungsempfehlungen an der Risikogruppenzuordnung und der erwarteten Prognose. Für Patienten, für die eine allogene HSZT nicht in Frage kommt, sind JAK2-Inhibitoren ein Standard der symptomatischen Therapie. Wenn immer möglich, sollten Patienten in klinische Studien eingeschlossen werden.

JAK2-Inhibitoren

Der Nachweis von aktiviertem JAK2-Signaling bei Patienten mit JAK2-, CALR- oder MPL-mutierter MF sowie bei triple-negativen Patienten hat zur Ent-

Tabelle 2

Prognostische Scoring-Systeme bei der Myelofibrose

DIPSS-plus (8)		MIPSS70+ Version 2.0 (9)		GIPSS (10)		MYSEC (11)		MTSS (34)	
Klinische Kriterien									
Alter > 65	1					für jedes Lebensjahr	× 0,15	Alter ≥ 57 bei HSZT	1
Konstitutionelle Symptome	1	Konstitutionelle Symptome	2			Konstitutionelle Symptome	1	Karnofsky-Index < 90%	1
Transfusionsabhängigkeit	1							Transplantation von HLA-mismatch Spender	2
Peripheres Blut									
Hb < 10 g/dL	1	Hb < 8 g/dL (Frauen) Hb < 9 g/dL (Männer)	2			Hb < 11 g/dL	2		
		Hb 8–9,9 g/dL (Frauen) Hb 9–10,9 g/dL (Männer)	1						
Lc > 25 G/L	1							≥ 25 G/L	1
Blasten > 1%	1	Blasten ≥ 2%	1			Blasten ≥ 3%	2		
Tc < 100 G/L	1					Tc < 150 G/L	1	Tc < 150 G/L	1
Karyotyp									
Ungünstig *	1	Ungünstig **	3	Ungünstig **	1				
		Hochrisiko ***	4	Hochrisiko ***	2				
Molekulargenetik									
		CALR- Typ 1/like-Mutation	2	Keine CALR-Mutation	1	Keine CALR-Mutation	2	Keine CALR- oder MPL-Mutation	2
		1 Hochrisikomutation ****	2	ASXL1	1			ASXL1-Mutation	1
		2 oder mehr Hochrisikomutationen ****	3	SRSF2	1				
				U2AF1Q157	1				
Punktezuordnung und mediane Überlebenszeit (Jahre)					5-Jahresüberleben nach allogener HSZT (%)				
0 Punkte: niedrig	15	0 Punkte: sehr niedrig	NR	0 Punkte: niedrig	26,4	< 11 Punkte: niedrig	NR	0–2 Punkte: niedrig	90
1 Punkt: INT-1	6,7	1–2 Punkte: niedrig	10,3	1 Punkt: INT-1	8,0	11 – < 14: INT-1	9,3	3–4 Punkte: mittel	77
2–3 Punkte: INT-2	2,9	3–4 Punkte: intermediär	7,0	2 Punkte: INT-2	4,2	14 – < 16: INT-2	4,4	5 Punkte: hoch	50
4–6 Punkte: hoch	1,3	5–8 Punkte: hoch	3,5	≥ 3 Punkte: hoch	2,0	≥ 16: hoch	2	6–9 Punkte: sehr hoch	34
		≥ 9 Punkte: sehr hoch	1,8						

* Komplex, +8, 7/7q-, i(17q), 5/5q-, 12p-, inv(3) oder 11q23 Rearrangement.
 / * **Hochrisiko**: Veränderungen von Chromosom 7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p/12p11.2, 11q/11q23 oder andere autosomale Trisomien neben +8/+9 (z. B. +21, +19); **günstig**: normal, alleinige Abweichungen von 13q-, +9, 20q, Chromosom 1 Translokation/Duplikation, Abweichung der Geschlechtschromosomen inkl. -Y; **ungünstig**: alle anderen Abweichungen.
 **** ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 und U2AF1 Q157.

wicklung von JAK2-Inhibitoren geführt. Die bisher verfügbaren Typ I JAK2-Inhibitoren (Tabelle 3) sind nicht selektiv für die JAK2-V617F-mutierte Form der Kinase und hemmen auch die unmutierte Form von JAK2, so dass CALR-, MPL- oder triple-negative Patienten ebenfalls von einer Therapie mit JAK2-Inhibitoren profitieren können. Durch die Inhibition von JAK2 ist aber auch eine gewisse Hämatotoxizität der JAK2-Inhibitoren, insbesondere das Auftreten von Anämie und Thrombopenie, inhärent.

In der Schweiz ist Ruxolitinib, ein JAK1/JAK2-Inhibitor, seit 2012 zur Behandlung von Patienten mit intermediate oder high risk MF mit symptomatischer Splenomegalie und/oder krankheitsassoziierten Beschwerden zugelassen. Die Studien COMFORT I und II, die Ruxolitinib mit Placebo beziehungsweise Standardtherapie verglichen haben, konnten einen bedeutsamen Effekt bei der Reduktion der Splenomegalie und der konstitutionellen Symptome nachweisen. Zusätzlich wurde ein gewisser lebensverlängernder Effekt gezeigt (14), obwohl die molekulare Progression der MF auch unter Behandlung mit Ruxolitinib voranschreitet. Die Verträglichkeit von Ruxolitinib ist insgesamt gut. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Zytopenien, insbesondere Anämie und Thrombozytopenie, die direkt durch die JAK2-Hemmung bedingt sind, sich aber häufig im Verlauf der Therapie stabilisieren. Zusätzlich besteht unter Ruxolitinib eine erhöhte Infektneigung und ein erhöhtes Risiko für kutane Malignome. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit präexistentem B-Zell-Klon allenfalls vermehrt Lymphome auftreten (15). Die

Datenlage dazu ist zurzeit jedoch nicht schlüssig. Aufgrund der unter Ruxolitinib auftretenden Thrombozytopenie wird die Dosierung in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl bestimmt. Da der Behandlungseffekt der JAK2-Inhibitoren dosisabhängig ist, wird empfohlen, möglichst voll zu dosieren, soweit von Seiten der Zytopenien vertretbar. Ein abruptes Absetzen von Ruxolitinib kann insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener MF und ausgeprägter Splenomegalie zu einem «Ruxolitinib Discontinuation Syndrome» mit Rebound der konstitutionellen Symptome und der Splenomegalie mit teils ausgeprägtem inflammatorischem Erscheinungsbild führen und sollte deshalb vermieden werden (16, 17). Stattdessen sollte die Substanz ausgeschlichen werden.

Bei ca. der Hälfte der Patienten, die von Ruxolitinib profitieren, kommt es nach zwei bis fünf Jahren zu einem Verlust des Therapieansprechens (Ruxolitinib Failure). Für diese Patienten besteht ein grosser klinischer Bedarf an weiterführenden Therapieoptionen (18). Eine Reexposition mit Ruxolitinib nach einer Therapiepause kann zu einem erneuten Ansprechen führen (19).

Mit Fedratinib steht ein JAK2/FLT3-Inhibitor zur Verfügung, der in der Schweiz seit 2021 für MF-Patienten bei krankheitsassoziierten Symptomen oder symptomatischer Splenomegalie nach Ruxolitinibversagen zugelassen ist. Die JAKARTA-Studien konnten eine Wirksamkeit ähnlich derjenigen von Ruxolitinib nachweisen (20, 21). Neben Zytopenien stehen bei Fedratinib gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Wegen des pas-

Tabelle 3

Übersicht über klinische JAK2-Inhibitoren

JAK-Inhibitor	Target	Klinische Studie	Zulassung in der Schweiz	Hauptwirkung	Nebenwirkungen
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	COMFORT	Seit 2012, bei intermediate oder high-risk-MF mit symptomatischer Splenomegalie und/oder krankheitsassoziierten Beschwerden	Reduktion konstitutioneller Symptome Milzgrössenreduktion Überlebensvorteil	Zytopenien (v. a. Anämie, Thrombozytopenie) Infektneigung, nicht-melanomartige Hautkrebskrankungen
Fedratinib	JAK2/FLT3	JAKARTA	Seit 2021, bei MF-Patienten mit krankheitsassoziierten Symptomen oder symptomatischer Splenomegalie nach Ruxolitinibversagen	Reduktion konstitutioneller Symptome Milzgrössenreduktion	Zytopenien, gastrointestinale Unverträglichkeit, ggf. Enzephalopathie
Pacritinib	JAK2/FLT3	PERSIST	Aktuell keine Zulassung in der Schweiz, seit 2022 durch die FDA bei fortgeschrittener MF mit Tc < 50 G/l zugelassen	Vorteilhafte Wirkung bei Patienten mit Thrombozytopenie Reduktion konstitutioneller Symptome Milzgrössenreduktion	Zytopenien (v. a. Anämie, Thrombozytopenie), gastrointestinale und kardiale Unverträglichkeit, Blutungsereignisse
Momelotinib	JAK1/JAK2	SIMPLIFY	Aktuell keine Zulassung in der Schweiz	Vorteilhafte Wirkung bei Patienten mit Anämie (Reduktion Transfusionsbedürftigkeit)	Zytopenien (v. a. Anämie, Thrombozytopenie), gastrointestinale Unverträglichkeit, Polyneuropathie

sageren Verdachts einer erhöhten Rate von Wernicke-Enzephalopathie unter Therapie mit Fedratinib wurde die klinische Entwicklung zeitweise unterbrochen. Eine eindeutige Assoziation konnte nicht bestätigt werden. Trotzdem ist vor und während der Therapie mit Fedratinib ein Monitoring der Serum-Thiamin-Spiegel erforderlich beziehungsweise eine Thiamin-Substitution empfohlen. Interesse finden JAK2-Inhibitoren mit günstigem Profil für MF-Patienten mit deutlicher Zytopenie. Anfangs 2022 wurde Pacritinib, ein JAK2/FLT3-Inhibitor, von der FDA in den USA für fortgeschrittene MF mit schwerer Thrombozytopenie < 50 G/l auf Grundlage der PERSIST-Studien zugelassen (22). Pacritinib ist in der Schweiz noch nicht verfügbar. Da Pacritinib die Thrombopoese in einem gewissen Mass zu «schonen» scheint, könnte dieser neue JAK2-Inhibitor für MF-Patienten mit Thrombozytopenie eine wichtige Therapieoption darstellen. Der JAK1/JAK2-Inhibitor Momelotinib zeigt ein günstiges Profil bei MF-Patienten mit Anämie bedingt durch eine Hemmung des Activin-A-Rezeptors ACVR1, ein Rezeptor mit wichtiger Rolle in der Hpcidin-Regulation (23). In einer randomisierten Phase-III-Studie (MOMENTUM) wird Momelotinib gegenwärtig mit Danazol verglichen (NCT04173494). Aktuelle Bemühungen zielen darauf, die Behandlung mit den klinisch verfügbaren JAK2-Inhibitoren zu optimieren. Ein früherer Therapiebeginn könnte mit einer Verbesserung des Ansprechens einhergehen (24).

Sollten JAK2-Inhibitoren eine symptomatische Splenomegalie nicht ausreichend kontrollieren können, kann eine Milzbestrahlung oder eine Splenektomie erwogen werden. Weiterhin steht Hydroxyurea zur Therapie der MF-bedingten Splenomegalie zur Verfügung. Ein Ansprechen ist hier für ca. ein Jahr bei etwa 40% der Patienten zu erwarten (25).

Für Patienten mit Niedrigrisikoprofil, die keine Symptome zeigen, kann eine Watch-and-wait-Strategie verfolgt werden.

Interferon alfa

Pegyliertes Interferon alfa-2a, das in der zytoreduktiven Behandlung von ET und PV etabliert ist, kann auch bei der MF eine Therapieoption darstellen. Bei Patienten mit mässiger Splenomegalie (< 6cm unter dem Rippenbogen) wurden eine Reduktion der Milzgrösse, der konstitutionellen Symptome sowie positive Effekte auf die Anämie nachgewiesen (26). Bei intermediate und high-risk MF kam es unter pegyliertem Interferon alfa zu Abnahme der Allelfrequenz, was eine Reduktion des MF-Klons widerspiegelt, sowie zu einem verbesserten medianen Überleben (13). Es konnte gezeigt werden, dass der frühe Einsatz von Interferon alfa bei Pati-

enten ohne Hochrisikomutationen einem Krankheitsprogress entgegenwirken kann (27). Diese ermutigenden Erkenntnisse zum Einsatz von pegyliertem Interferon alfa bei der MF sind zurzeit noch nicht Bestandteil internationaler Guidelines. Der Einsatz von Ropeginterferon alfa-2b, das zur Erstlinientherapie der PV zugelassen ist, wird derzeit auch in der Behandlung von MF-Patienten untersucht.

Supportive Behandlung der Zytopenien

Zur Therapie der durch die MF bedingten Anämie kann bei Erythropoetinspiegel < 125 U/l eine Therapie mit ESA (Erythropoese stimulierende Agenzien) versucht werden (28). Die Verabreichung von ESA kann trotz laufender Behandlung mit JAK2-Inhibitoren wirksam sein, obwohl diese dem JAK2-vermittelten Erythropoetin-Signaling direkt entgegenwirken. Weitere Therapieoptionen sind Immunmodulatoren wie Thalidomid oder Pomalidomid sowie Androgene (z. B. Danazol), die bei Patienten ohne Prostata- oder Leberpathologie im Off-Label-Einsatz versucht werden können (29, 30). Bei unzureichendem Effekt dieser Massnahmen stehen generell Erythrozytentransfusionen zur Verfügung. Zur Behandlung von schweren Thrombozytopenien bei fortgeschrittener MF ist ebenfalls Transfusionsupport mit Thrombozytenkonzentrat erforderlich.

Präfibrotische Myelofibrose

Da die präfibrotische Myelofibrose erst 2016 als Entität abgegrenzt wurde, sind die Erfahrungen zu Risikostratifizierung und Behandlungsstrategie limitiert. Es wird empfohlen, sich primär an der klinischen Präsentation zu orientieren. Patienten mit einem hohen vaskulären Risikoprofil und/oder ausgeprägter Leuko- oder Thrombozytose werden analog der ET zytoreduktiv mit Hydroxyurea oder pegyliertem Interferon alfa-2a behandelt und erhalten niedrig dosierte Acetylsalicylsäure. Beim Vorliegen konstitutioneller Symptome oder einer symptomatischen Splenomegalie empfiehlt sich eine JAK2-Inhibition (5).

Allogene HSZT zur Behandlung der Myelofibrose

Eine allogene HSZT als kurativer Therapie-Approach der MF wird aufgrund der transplant-assoziierten Risiken erst in einer intermediate-2- oder High-Risk-Situation gemäss DIPSS oder DIPSS-plus-Score empfohlen. Bei zusätzlichen Hinweisen auf einen aggressiveren Verlauf wie > 2% Blasten im Blut, transfusionsbedürftiger Anämie, prognostisch ungünstiger Zytogenetik, triple-negativem Driver-Mutationsstatus oder einer ASXL1-Mutation sollen bereits Patienten mit inter-

mediate-1 risk-MF für eine allogene HSZT in Betracht gezogen werden (31). Gemäss MIPSS70-Score, der spezifisch im Hinblick auf die Entscheidung für eine allogene HSZT entwickelt wurde, soll bei Vorliegen einer High-Risk-Situation eine allogene HSZT erwogen werden. Als weiteres Hilfsmittel in der Entscheidungsfindung kann der MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System) herangezogen werden, der zusätzlich zu klinischen und molekularen Faktoren auch transplantspezifische Informationen berücksichtigt, um die Wahrscheinlichkeit des Fünfjahresüberlebens nach allogener HSZT abzuschätzen (34) (Tabelle 2). Die frühzeitige Zuweisung an ein Transplantationszentrum ist von wichtiger Bedeutung.

Die Entwicklung von Konditionierungstherapien mit reduzierter Intensität (sogenannte Reduced-Intensity Conditioning, RIC) hat die allogene HSZT einem breiteren Patientenspektrum zugänglich gemacht. Über 70-jährige Patienten mit guter Fitness beziehungsweise ohne einschränkende Komorbiditäten sollten nicht à priori aufgrund ihres Alters von der Option einer allogenen HSZT ausgeschlossen werden. In Bezug auf die Zeit bis zum Engraftment, dem Auftreten von akuter Graft versus Host-Erkrankung (GvHD) und dem Fünfjahresüberleben wurde bei Patienten mit RIC im Vergleich zu Patienten mit myeloablativer Konditionierung (MAC) ähnliche Ergebnisse erzielt. Rezidive sowie chronische GvHD scheinen bei RIC-Transplantationen etwas häufiger aufzutreten (35). Es wurde beschrieben, dass Patienten, die vor einer Transplantation mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein niedrigeres Rezidivrisiko zeigten. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben liess sich jedoch nicht nachweisen (36). Posttransplantär wird bei der MF häufig ein verzögertes Engraftment sowie prolongierte Zytopenien (Poor Graft Function) beobachtet (32, 33).

Perspektiven der Myelofibrose-Therapie

Obwohl die molekularen Grundlagen der Myelofibrose in den letzten Jahren genauer charakterisiert werden konnten, sind die therapeutischen Möglichkeiten weiterhin begrenzt, insbesondere nach Versagen einer JAK2-Inhibitor-Therapie. Es besteht ein dringlicher Bedarf für weiterführende Therapieoptionen und insbesondere für neue Behandlungsmodalitäten mit krankheitsmodifizierendem Potenzial.

Kombinationen von JAK2-Inhibitoren mit zusätzlichen Targeted Therapies sind zur Zeit in klinischer Entwicklung (37–39). In den TRANSFORM-Studien wird eine Behandlung mit Ruxolitinib und dem BCL-2/BCL-xL-Inhibitor Navitoclax untersucht. Adore, eine sogenannte Plattformstudie zur Evalu-

ation von Kombinationstherapien mit Ruxolitinib, evaluiert Tolerabilität und Wirksamkeit von Ruxolitinib in Kombination mit Targeting von P-Selektin (Crizanlizumab), ERK1/2 (LTT462), MDM2 (Siremadlin), TIM-3 (Sabatolimab) oder TGF-beta (NIS793) (40, 41). Vielversprechende Resultate werden auch für die Kombination von Ruxolitinib mit BET-Bromodomain-Inhibitor Pelabresib berichtet (42). Als weitere Therapieoption wird die Telomerasehemmung mit Imetelstat u.a. in klinischen Studien untersucht. In präklinischer Entwicklung befinden sich u. a. modifizierte JAK2-Inhibitoren mit präferenzialer Hemmung von V617F mutierter JAK2-Kinase sowie sogenannte Typ-II-JAK2-Inhibitoren, die eine Blockierung der Kinase in der inaktiven Form ermöglichen. Erste Ergebnisse dieser Entwicklungen werden voraussichtlich in den nächsten Jahren zu weiteren Therapieoptionen für Patienten mit Myelofibrose führen und hoffentlich Überleben und Lebensqualität weiter verbessern.

Dr. med. Franziska C. Adam
Assistenzärztin Hämatologie
Universitätsspital Basel, Schweiz

Prof. Dr. med. Sara C. Meyer, Ph.D.
Chefärztin
Universitätsklinik für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital, Universitätsspital Bern,
Universität Bern, Schweiz
Murtenstrasse 21
3010 Bern

Interessenlage: S.C.M. has consulted for and received honoraria from Celgene/BMS and Novartis

Referenzen

1. Zeeh FC: Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie*. 2021;41(3):197-205.
2. Emanuel RM 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*. 2012;30(33):4098-4103.
3. Hultcrantz M 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*. 2015;33(20):2288-2295.
4. Arber DA et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
5. Curto-Garcia N et al.: What is pre-fibrotic myelofibrosis and how should it be managed in 2018? *Br J Haematol*. 2018;183(1):23-34.
6. Barbui T et al.: Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: A international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-3184.
7. Passamonti F 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*. 2010;115(9):1703-1708.
8. Gangat N 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*. 2011;29(4):392-397.
9. Tefferi A et al.: MIPSS701 version 2.0: Mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1769-1770.
10. Tefferi A et al.: GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018;32(7):1631-1642.
11. Passamonti F et al.: A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-2731.

12. Coltro G et al.: RAS/CBL mutations predict resistance to JAK inhibitors in myelofibrosis and are associated with poor prognostic features. *Blood Adv.* 2020;4(15):3677-3687.
13. Ianotto JC 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.* 2018;103(3):438-446.
14. Verstovsek S et al.: Long-Term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and-II pooled analyses. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1).
15. Porpaczy E et al.: Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood.* 2018;132(7):694-706.
16. Tefferi A et al.: Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12):1188-1191.
17. Palandri F et al.: Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(1):4.
18. Harrison CN et al.: Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1177-1191.
19. Gisslinger H et al.: Restoration of response to ruxolitinib upon brief withdrawal in two patients with myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2014;89(3):344-346.
20. Harrison CN et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* 2020;95(6).
21. Pardanani A et al.: Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):643-651.
22. Mascarenhas J et al.: Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):652-659.
23. Mesa R et al.: Momelotinib reduces transfusion requirements in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2022;0(0):1-5.
24. Verstovsek S et al.: Does Early Intervention in Myelofibrosis Impact Outcomes? a Pooled Analysis of the Comfort I and II Studies. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):1505-1505.
25. Martínez-Trillos A et al.: Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: Results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233-1237.
26. Ianotto JC et al.: Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: A study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol.* 2013;162(6):783-791.
27. Silver RT et al.: The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon- α (rIFN α) treatment in early myelofibrosis. *Cancer.* 2017;123(14):2680-2687.
28. Cervantes F et al.: Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: Results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol.* 2004;127(4):399-403.
29. Thomas DA et al.: Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer.* 2006;106(9):1974-1984.
30. Cervantes F et al.: Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol.* 2015;94(11):1791-1796.
31. Barbui T et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European Leukemia-Net. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-1069.
32. Kröger NM et al.: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: A consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia.* 2015;29(11):2126-2133.
33. Alchalby H et al.: Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1223-1227.
34. Gagelmann N et al.: Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood.* 2019;133(20):2233-2242.
35. McLornan D et al.: Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2167-2171.
36. Kröger N 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.* 2021;35(12):3551-3560.
37. Asher S et al.: Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood Rev.* 2020;42:100715.
38. Tefferi A: Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(1):145-162.
39. Brkic S et al.: Challenges and Perspectives for Therapeutic Targeting of Myeloproliferative Neoplasms. *HemaSphere.* 2021;5(1):e516.
40. Stivala S et al.: Targeting compensatory MEK/ERK activation increases JAK inhibitor efficacy in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1596-1611.
41. Perkins AC et al.: Adore: A Randomized, Open-Label, Phase 1/2 Open-Platform Study Evaluating Safety and Efficacy of Novel Ruxolitinib Combinations in Patients with Myelofibrosis. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):52-53.
42. Kleppe M et al.: Dual Targeting of Oncogenic Activation and Inflammatory Signaling Increases Therapeutic Efficacy in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Cell.* 2018;33(1):29-43.e7.