

# Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

## 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. Michael Hallek

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
2.2 Pathogenese .....	2
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>3</b>
4.1 Symptome .....	3
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
5.1 Leitbefunde .....	3
5.2 Diagnostik .....	4
5.3 Diagnosekriterien .....	4
5.4 Prognostische Faktoren .....	5
5.6 Differentialdiagnose .....	5
<b>6 Therapie</b> .....	<b>6</b>
6.1 Therapiestruktur .....	6
6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos .....	7
6.1.2 Spezifische Therapie .....	7
6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer .....	7
6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen .....	8
6.3 Besondere Situationen .....	9
6.3.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft .....	9
<b>7 Verlaufskontrolle</b> .....	<b>9</b>
<b>9 Literatur</b> .....	<b>10</b>
<b>10 Aktive Studien</b> .....	<b>12</b>
<b>11 Therapieprotokolle</b> .....	<b>12</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>12</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>12</b>
<b>15 Anschriften der Experten:</b> .....	<b>12</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>13</b>

# Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

ICD-10 D47.3

Stand Dezember 2018

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Petro E. Petrides, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Heinz Gisslinger, Martin Grieshammer, Steffen Koschmieder, Eva Lengfelder

## 1 Zusammenfassung

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET oder PT) ist eine chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE) bzw. myeloproliferative Neoplasie (MPN), die durch eine chronische Erhöhung der Thrombozytenzahl charakterisiert ist. Auf der Basis molekularbiologischer Analysen (JAK2, CALR, MPL) können heute verschiedene Subtypen unterschieden werden. Typische Krankheitskomplikationen sind Thrombosen und Blutungen. Zur Primär- und Sekundärprävention dieser Komplikationen stehen Hemmer der Thrombozytenaggregation und zytoreduktiv wirkende Medikamente zur Verfügung. Bei einem Teil der ET-Patienten geht die Krankheit in eine Polycythaemia vera (PV), eine Post-ET-Myelofibrose oder ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) bzw. eine akute Leukämie über.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) gehört neben der primären Myelofibrose (PMF) und Polycythemia vera (PV) zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [1, 2]. (siehe Onkopedia [Myeloproliferative Neoplasien](#)).

### 2.2 Pathogenese

Die ET ist eine Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Sie ist durch eine Zytokin-unabhängige Steigerung der Megakaryopoese im Knochenmark und vermehrte Freisetzung von Thrombozyten in das periphere Blut gekennzeichnet. Durch die Entdeckung krankheitsassoziierter Genmutationen (Treiber oder „Driver“-Mutationen) können heute mehrere molekulare Subtypen unterschieden werden. Die häufigste genetische Aberration ist die Mutation *JAK2*<sup>V617F</sup> (Januskinase 2), gefolgt von CALR (Calreticulin)- und Thrombopoietinrezeptor (MPL)-Mutationen [3]. Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten kann keine dieser drei Mutationen nachgewiesen werden, weshalb diese Patienten als ‚triple negative‘ bezeichnet werden ([Tabelle 1](#)). Bei einzelnen dieser Patienten finden sich JAK2- (z.B. R683G) oder MPL-Mutationen (z.B.S204P) außerhalb der Hotspots [4].

Durch Anwendung einer Panel-Diagnostik mit 69 Genen, die für hämatologische Neoplasien von Bedeutung sind, ist eine weitere Subtypisierung möglich, die auf dem Vorhandensein von Mutationen in Genen wie TP53, ASXL1, IDH1/2, RAS, PPM1D und anderen beruht, und wahrscheinlich auch prognostische Bedeutung besitzt [4].

Die Überlappung der genetischen Aberrationen, vor allem mit solchen, die auch bei der PMF nachweisbar sein können, bestätigt die pathogenetische und klinische Verwandtschaft dieser myeloproliferativen Neoplasien. Auf der anderen Seite können Unterschiede in Klinik und Verlauf durch zusätzliche Mutationen bedingt sein.

**Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei Essentieller Thrombozythämie**

Gen	Protein	Mutationen (hot spots)	Frequenz bei ET (%)
<i>JAK2</i>	Januskinase 2	Punktmutation V617F (Exon 14)	50 - 60
<i>CALR</i>	Calreticulin	Deletionen/Insertionen Typ 1 und 2 (Exon 9)	30 - 35
<i>MPL</i> (Myeloproliferative Leukemia virus oncogene gene)	Thrombopoetin-Rezeptor	Punktmutationen W515L und W515K (Exon 10)	3
„triple negative“			10-12

*JAK2* Mutationen kommen bei verschiedenen MPN vor, *CALR*-und *MPL*-Mutationen nicht bei der PV (siehe Übersicht [Myeloproliferative Neoplasien](#)).

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Die häufigste und am meisten gefürchtete Komplikation der ET stellen Thrombosen im venösen und arteriellen System dar, so in den Koronararterien, den hirnersorgenden Arterien sowie den großen Oberbauchgefäßen (Pfortader-, Leber-, Milz-, Mesenterialvenen) und den Venen der unteren Extremitäten mit konsekutiver Lungenarterienembolie. Gleichzeitig sind hämorrhagische Komplikationen möglich. Die Patienten können über Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der Finger und Zehen (Erythromelalgie = schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung) oder des Gehirns (Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel, Migräne) klagen.

Die ET kann in eine Myelofibrose (post-ET MF) übergehen (siehe [Onkopedia Primäre Myelofibrose](#)). Der Prozentsatz ist bei der wahren ET wahrscheinlich sehr gering. Bei den meisten dieser Verläufe handelt es sich wahrscheinlich um nicht präzise diagnostizierte präfibrotische Myelofibrosen. Bei einzelnen *JAK2*-positiven Patienten geht die ET im Verlauf in eine PV über (siehe [Onkopedia Polycythaemia vera](#)). Erstes Zeichen ist der langsame Anstieg des Hämatokrits bei den regelmäßigen Blutbildkontrollen. Einzelne Patienten berichten gleichzeitig vom erstmaligen Auftreten des PV-typischen aquagenen Pruritus.

Der Übergang einer ET in ein MDS/akute Leukämie ist selten. Da medikamentöse Therapien wie Hydroxyharnstoff oder Busulfan das Risiko eines Überganges möglicherweise erhöhen, sollten sie mit Vorsicht angewendet werden [1, 2].

## 5 Diagnose

### 5.1 Leitbefunde

Die ET zeichnet sich durch eine vermehrte Proliferation der megakaryozytären Zellreihe aus. Leitbefund ist die konstante und häufig langsam progrediente Erhöhung der peripheren Thrombozytenzahl. Im Knochenmark sind die Megakaryozyten stark vermehrt, oft deutlich vergrößert und in lockeren Gruppen gelagert. Die Kerne sind **hyperlobuliert oder hirschgeweihartig**

verändert. Wegen der allgemeinen Verfügbarkeit automatischer Blutbildanalysegeräte wird die ET heute häufiger und auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert.

## 5.2 Diagnostik

Nach Ausschluß einer sekundären Thrombozythämie (siehe Kapitel 5.3) erfolgt die molekulargenetische Mutationsanalyse. Nach der Häufigkeit der Mutationen (Tabelle 1) wird zunächst die Analyse auf das Vorliegen einer *JAK2<sup>V617F</sup>*-Mutation empfohlen. Liegt diese vor, ist eine MPN als Ursache der Thrombozytenerhöhung bewiesen. Bei fehlendem Nachweis der *JAK2<sup>V617F</sup>*-Mutation wird die Untersuchung auf das Vorliegen einer *Calreticulin*-Mutation, und falls ebenfalls negativ, einer *MPL<sup>W515K/L</sup>* Mutation angeschlossen. Sind auch diese nicht vorhanden, so muss eine CML, die sich in seltenen Fällen zunächst als Thrombozythämie äußern kann, durch Untersuchung des *bcr-abl-Onkogens* ausgeschlossen werden.

Langfristig wird diese Stufendiagnostik durch eine Panel-Diagnostik ersetzt werden, bei der eine ganze Gruppe MPN-spezifischer Gene in einem Ansatz auf Mutationen getestet wird [4].

Da einer *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-positiven Thrombozythämie eine ET, aber auch eine Myelofibrose zugrundeliegen kann, dient die anschließende Knochenmarkpunktion der Differentialdiagnose von essentieller (oder auch wahrer) Thrombozythämie, präfibrotischer Myelofibrose und Myelofibrose im fibrotischen Stadium. Im peripheren Blutaussstrich sind die Thrombozyten bei über 90% der Patienten morphologisch verändert, d.h. vergrößert und unterschiedlich groß.

## 5.3 Diagnosekriterien

Die **Diagnose der ET** (Tabelle 2) wird auf der Basis der aktuellen WHO-Kriterien gestellt, die um die neuen Erkenntnisse der molekulargenetischen Veränderungen ergänzt wurde [5].

**Tabelle 2: Kriterien der WHO zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie [5].**

<b>Hauptkriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Peripheres Blut: Anhaltende Plättchenzahl &gt; 450.000/µl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2. Knochenmarkhistologie: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer hyperlobulierter Megakaryozyten. Keine signifikante Erhöhung oder Linksverschiebung der Granulopoese oder Erythropoese. Keine oder geringe Zunahme (Grad 0-1) der Retikulinfasern.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3. WHO Kriterien für eine BCR-ABL1-positive chronisch myeloische Leukämie, Polyzythämia vera, primäre Myelofibrose oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4. Nachweis einer <i>JAK2<sup>V617F</sup></i>-, <i>Calreticulin</i>- oder <i>MPL</i>-Mutation</li> </ul>
<b>Nebenkriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Vorkommen eines anderen klonalen Markers</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2. Kein Hinweis auf reaktive Thrombozytose</li> </ul>
<b>Die Diagnose ET erfordert alle 4 Hauptkriterien oder die ersten 3 Hauptkriterien und 1 Nebenkriterium.</b>

## 5.4 Prognostische Faktoren

Um für den individuellen Patienten eine adäquate Behandlungsstrategie festzulegen, wird zunächst eine Risikostratifikation vorgenommen (Tabelle 3). Als Risikofaktoren (jeweils ein Punkt für jeden Risikofaktor) für das Auftreten von thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen gelten derzeit:

1. Anamnestisch bekannte thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen
2. Alter über 60 Jahre (es wird diskutiert, das Alter auf 65 Jahre anzuheben, d.h. das biologische Alter mehr zu berücksichtigen)
3. Thrombozytenzahlen höher als 1.500.000/ $\mu$ l

**Tabelle 3: Gegenwärtige Stratifikation bei Essentieller Thrombozythämie (in Abhängigkeit von der Zahl der Risikofaktoren)**

Anzahl von Punkten	Prognosegruppe
0	Niedrigrisiko
keiner der Risikofaktoren, aber vaskuläre Risikofaktoren	Intermediärrisiko
$\geq 1$	Hochrisiko

Als Hochrisiko-Patienten gelten ET-Patienten, bei denen mindestens einer der 3 genannten Faktoren (Alter  $>60$  Jahre, thromboembolische bzw. schwere Blutungskomplikationen, Thrombozytenzahl  $>1.500.000/\mu$ l) vorliegt. Als Niedrig-Risiko-Patienten gelten diejenigen Individuen, bei denen keiner dieser Risikofaktoren vorliegt (mit Ausnahme von Mikrozirkulationsstörungen).

Daneben werden auch Patienten mit Intermediärrisiko definiert, die zwar keine Hochrisikopatienten sind, aber andere vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Thrombophilie marker) aufweisen. Ein neuerer Score (IPSET-Score) der aufgrund retrospektiver Verlaufsdaten bei ET-Patienten entwickelt wurde, schließt neben Alter, anamnestisch bekannten thromboembolischen Komplikation und kardiovaskulären Risikofaktoren auch den Status der *JAK2*<sup>V617F</sup>-Mutation ein [6].

Studien mit der Entdeckung der *CALR*-Mutationen haben gezeigt, dass *CALR*-positive Patienten ein geringeres Thromboserisiko aufweisen als *JAK2*V617F-positive [7, 8] und dass möglicherweise auch die Art der *CALR*-Mutation (Typ 1 oder 2) eine Rolle spielt [9], was ggf. in zukünftige Stratifizierungsschemata einfließen wird.

## 5.6 Differentialdiagnose

Thrombozythämien können primär vom Knochenmark ausgehen (MPN), aber auch sekundär durch Entzündungen (Traumata, große operative Eingriffe, akute oder chronische bakterielle Infekte) oder einen Eisenmangel (ernährungsbedingt, nach Blutungen) bedingt sein. Bei der Abklärung einer anhaltenden Thrombozytenerhöhung auf mehr als 450.000/ $\mu$ l ist deshalb zunächst – auch aus Kostengründen – eine Entzündungs- oder Eisenmangel-bedingte sekundäre Thrombozythämie durch Bestimmung des CRP- und Ferritinwertes auszuschließen.

Die Differentialdiagnose der ET von der präfibrotischen Myelofibrose (siehe [Onkopedia PMF](#)) ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern hat auch praktische klinische Konsequenzen. Multizentrische retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Patienten mit ET eine normale Lebenserwartung haben. Sie weisen weniger Transformationen in eine Myelofibrose bzw. ein MDS bzw. AML und eine geringere Blutungsneigung unter Aspirin als Patienten mit präfibrotischer Myelofibrose auf [10, 11]. Auch weitere MPN sollten in die Differentialdiagnose einbezogen werden (insbesondere bei *JAK2*-Positivität die PV (Messung des Erythropoietinspiegels) oder

seltene Formen wie z.B. die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T), aktuell in MDS/MPN mit Ringsideroblasten umbenannt).

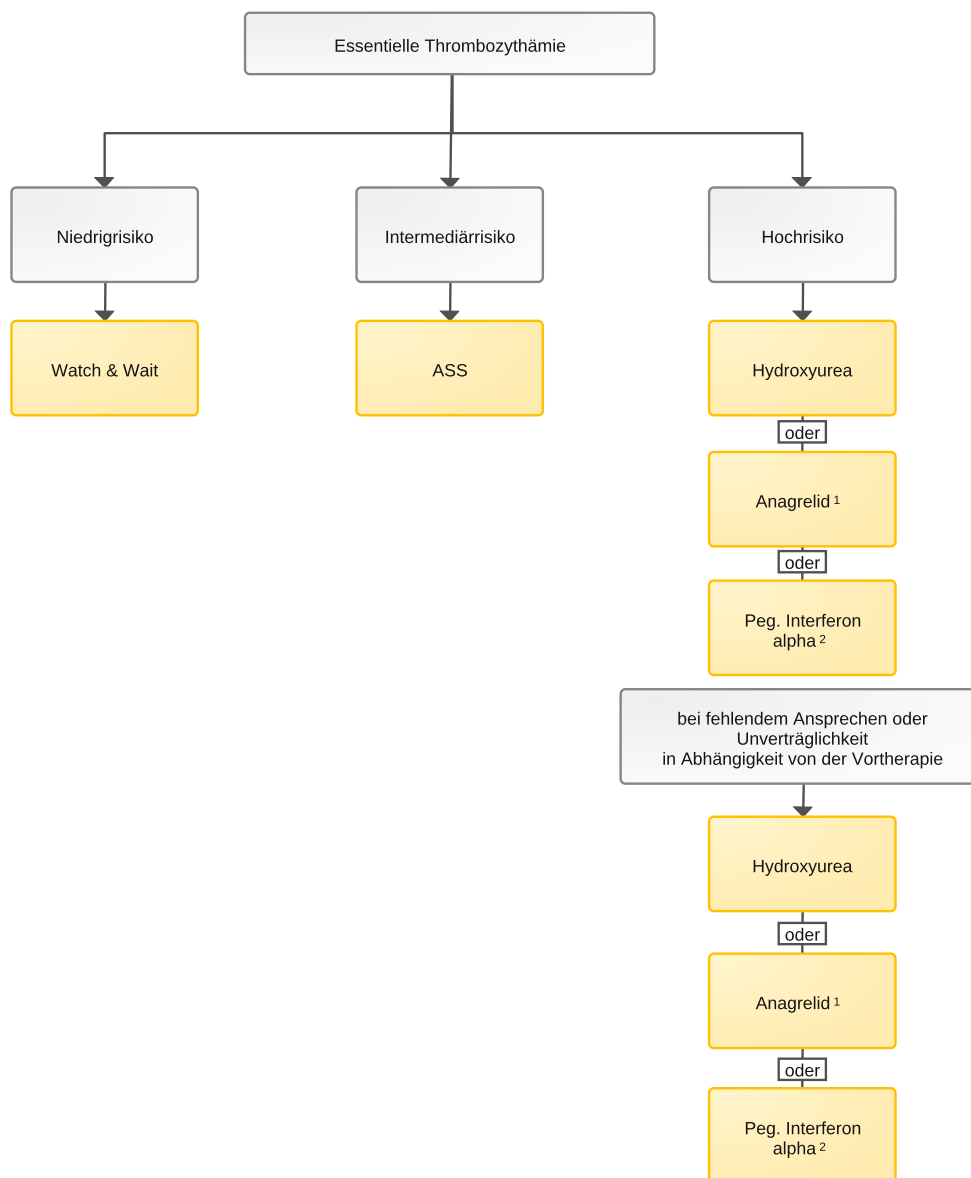
## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Eine kurative Therapie steht bisher nicht zur Verfügung. Die Wahl der Behandlung der ET ist immer ein Kompromiss zwischen der Reduktion ET-bedingter Beschwerden bzw. Komplikationen (Primär- bzw. Sekundärprophylaxe) einerseits und dem Auftreten medikamentös bedingter Nebenwirkungen andererseits. Aufgrund des sehr unterschiedlichen individuellen klinischen Verlaufes orientiert sich die Behandlung an der Evaluation von Risikofaktoren (siehe Kapitel 5.4 und [Tabelle 3](#)).

Der gegenwärtig empfohlene Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Risikoadaptierte Therapie von Patienten mit Essentieller Thrombozythämie (ET)**



Legende:

<sup>1</sup> Anagrelid ist für die Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit ET in Form verschiedener Präparate von verschiedenen Herstellern zugelassen. Die Substanz ist für die Zweitlinientherapie in Deutschland und bereits für die Erstlinientherapie in Österreich und in der Schweiz zugelassen.

<sup>2</sup> Interferon alpha, einschließlich der pegylierten Form, ist nur als ‚Off label use‘ einsetzbar.



### 6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos

Grundlage jeder Therapie mit dem Ziel der Prävention von krankheitsbedingten Komplikationen ist die Gewichtsnormalisierung bei Übergewicht, regelmäßige Bewegung, Vermeiden von Exsikkose und langem Sitzen, das Tragen von Reisekompressionsstrümpfen und die ausführliche Information des Patienten über Frühsymptome einer Thrombose und der Notwendigkeit eines sofortigen Arztkontaktes. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus) müssen effektiv behandelt werden.

### 6.1.2 Spezifische Therapie

Prinzipiell wird zwischen antiaggregierender und zytoreduktiver Therapie unterschieden:

1. Antiaggregierende Behandlung mit Aspirin (50-100 mg/Tag)
2. Zytoreduktive Behandlung mit Hydroxyurea
3. Thrombozytenzahl reduzierende Behandlung mit Anagrelid
4. Zytoreduktive Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha

Eine antiaggregierende Therapie ist bei Mikrozirkulationsstörungen indiziert. Subgruppen von ET-Patienten profitieren evtl. von einer Therapie mit Aspirin zur Prophylaxe von Thrombosen (siehe Kapitel 6.1.2.1).

Wird eine zytoreduktive, bzw. ausschließlich die Thrombozytenzahl reduzierende Therapie eingesetzt, so wird eine Absenkung der Thrombozytenzahl unter 400.000/ $\mu$ l angestrebt [12]. Bei allen Therapieformen ist in der Regel eine dauerhafte Therapie erforderlich. Die Dosierung erfolgt nach Effektivität und Verträglichkeit (betrifft Punkt 2 bis 4).

#### 6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Aspirin in einer Dosierung von 50 bis 100 mg/Tag ist bei der ET von Nutzen, wenn eine Erythromelalgie, Sehstörungen oder andere Mikrozirkulationsstörungen vorliegen. Für diese Empfehlung existieren aber bisher **keine prospektiven** klinischen Studien.

Die Anwendung in der Primärprophylaxe von Thrombosen beruht auf einer Übertragung der Daten der ECLAP-Studie bei PV (siehe [Onkopedia PV](#)), die jedoch nicht unbedenklich ist, da unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge (Thrombozytenerhöhung mit und ohne Hämatokrithöhung) und unterschiedliche Mutationen mit potentiell unterschiedlichem Einfluss auf die Thrombozytenfunktion vorliegen.

In einer spanischen **retrospektiven** Analyse wurde für Niedrigrisiko-Patienten kein Vorteil für die Aspiringabe gefunden. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass *JAK2<sup>V617F</sup>*-positive Patienten offenbar von der Aspirineinnahme mit einem Schutz vor venösen Thrombosen profitieren [13]. Bei einer entsprechenden retrospektiven Analyse von Hochrisikopatienten hatten Patienten über 60 Jahre - allerdings in Kombination mit zytoreduktiver Therapie - einen Nutzen bezüglich des Schutzes vor Thrombosen, wenn sie zusätzlich Aspirin einnahmen [14].

Mit fluoreszenzvideomikroskopischen Ex vivo-Untersuchungen an einer kleinen Kohorte von ET-Patienten wurde gezeigt, dass Aspirin bei ET-Patienten nur zu einer suboptimalen Hemmung der Thrombusbildung führt [15]. Wird die Dosis verdoppelt und auf zwei Einzeldosen (morgens und abends) verteilt, nimmt die Aspirinwirkung zu [16, 17]. Ob dies auch zu einem besseren Schutz vor Thrombosen führt, muss durch klinische Studien geklärt werden. Möglicherweise

lassen sich aber Mikrozirkulationsstörungen durch die zweimalige Aspiringabe besser behandeln, wobei das erhöhte Blutungsrisiko zu berücksichtigen ist.

In der italienischen ARES-Studie wird gegenwärtig versucht, die optimale Aspirin-dosierung bei ET herauszuarbeiten [18]. Auch wird die Antwort auf eine Aspirintherapie offenbar durch die Höhe der Thrombozytenzahl bestimmt [19].

Kontraindikationen für eine Aspirintherapie sind eine hämorrhagische Diathese oder ein anamnestisch bekanntes gastrointestinales Ulkusleiden. Aspirin wird bei sehr hohen Thrombozytenzahlen ( $> 1.000.000/\mu\text{l}$  bis  $1.500.000/\mu\text{l}$  oder höher) nicht empfohlen, da der häufig beobachtete Verlust hochmolekularer von-Willebrand-Faktor-Multimere zu einer vermehrten Blutungsneigung führen kann [1, 2]. Der vWF-Mangel wird durch die Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors bzw. des vWF-Aktivität/vWF-Antigenkonzentration-Quotienten quantifiziert. Unter einem Wert von 30% sollte Aspirin nicht mehr eingenommen werden.

### 6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen

Bei **Hochrisikopatienten** besteht eine Indikation zur zytoreduktiven Behandlung.

Als Erstlinientherapie ist in Deutschland **Hydroxyurea** zugelassen, das in einer Anfangsdosis von 20 mg/kg und einer Maximaldosis von 40 mg/kg Körpergewicht empfohlen wird. Limitierend können eine therapieinduzierte Anämie und/oder Leukozytopenie sein. Als Alternative stehen verschiedene **Anagrelid-Präparate** in einer Tagesdosierung von 0,5 bis 2,0 mg zur Verfügung.

Die optimale therapeutische Strategie bei jüngeren Patienten wird noch kontrovers diskutiert. Die unter der **Hydroxyurea**-Behandlung nicht völlig ausgeschlossene Erhöhung des Risikos einer sekundären Leukämie oder anderer Neoplasien (z.B. Hauttumore) legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz bei jungen Patienten (nach aktueller Definition jünger als 60 Jahre) nahe [20]. Die ständig steigende Lebenserwartung relativiert zunehmend den Begriff des Alters. Aus diesem Grund wird vermehrt auch bei über 60jährigen die Gabe nicht-leukämogener Substanzen wie Anagrelid oder Interferon-alpha diskutiert.

**Anagrelid** wird seit 30 Jahren für die Behandlung der ET eingesetzt. Die Nebenwirkungsrate (Kopfschmerzen, Palpitationen) ist begrenzt, die Behandlungskosten sind allerdings wesentlich höher als bei Hydroxyurea.

Die Ergebnisse der MRC-PT-1 Studie [21], nach der auch bei jüngeren Hochrisikopatienten Hydroxyurea in Kombination mit Aspirin der Gabe von Anagrelid in Kombination mit Aspirin überlegen ist, sind nicht unproblematisch, da die Studie einige methodische Mängel aufweist (vorbehandelte Patienten, keine obligate Knochenmarkbiopsie zur Diagnose, heterogenes Krankengut, obligate Gabe von Aspirin). Die Ergebnisse der mit einem Follow up von 6 Jahren publizierten ANAHYDRET-Studie, die ebenfalls Anagrelid mit Hydroxyurea verglichen hat (wobei Aspirin nur fakultativ gegeben wurde), sprechen dagegen für eine Äquieffektivität beider Substanzen [22]. Mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse sind die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie (83% Patienten mit (wahrer) ET in der ANAHYDRET-Studie), der Behandlungsstatus (keine Vorbehandlung in der ANAHYDRET-Studie), die unterschiedliche Komedikation von Aspirin und die Verwendung von Anagrelidpräparaten mit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit (Xagrid® bzw. Thromboreductin® (Anagrelid AOP®) [23, 24]. Die in der MRC-PT-1 Studie gemachte Beobachtung, dass einzelne Patienten, die mit Anagrelid und Aspirin gleichzeitig behandelt wurden, eine erhöhte Blutungsneigung haben, sollte bei Therapieplanungen berücksichtigt werden.

Ein möglicher Übergang in eine Myelofibrose läßt sich durch Anagrelid nicht verhindern [25], bei einer Postmarketing-Analyse von 3649 Patienten konnte eine leukämogene Wirkung von Hydroxyurea nicht ausgeschlossen werden [26].

**Interferon-alpha** ist ebenfalls wirksam und wird seit vielen Jahren eingesetzt. Pegyliertes Interferon-alpha ist vom Nebenwirkungs- und Wirkungsspektrum besser verträglich als konventionelles Interferon-alpha [2]. Es ist für die Therapie der ET nur im ‚Off label use‘ einsetzbar.

Bei **Niedrigrisiko**-Patienten mit ET ist ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen mit 2 Ereignissen auf 100 Patientenjahre nicht eindeutig belegt [2]. Der Nutzen der zytoreduktiven Therapie oder von Aspirin ist durch prospektive Studien nicht gesichert. Derzeit werden allgemeine Maßnahmen (s.o) und sorgfältige Überwachung in Hinsicht auf Übergang in eine höhere Risikogruppe empfohlen.

Bei **Intermediärrisiko**-Patienten mit ET sollte man die Vor- und Nachteile der bei den beiden anderen Gruppen dargestellten Möglichkeiten mit dem Patienten diskutieren, da die Behandlung dieser Risikogruppe bisher nur begrenzt durch publizierte Daten abgesichert ist. Bei fehlenden Kontraindikationen wird der Einsatz von niedrig dosiertem Aspirin empfohlen (Kapitel 6.1.2.1) Daten zum Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen sind im [Anhang Essentielle Thrombozythämie Zulassung](#) zusammengefasst.

## 6.3 Besondere Situationen

### 6.3.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft

Eine erfolgreiche Schwangerschaft ist bei über der Hälfte der Patientinnen zu erwarten. Die häufigste Komplikation ist ein Spontanabort im ersten Trimester der Schwangerschaft. Das Risiko für die Mutter ist geringer, obwohl in Einzelfällen thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen beschrieben wurden. Ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen ist in der Regel nicht angezeigt. Die optimale Therapie während einer Schwangerschaft ist nicht bekannt; unter niedrig dosierter Aspirin-Gabe wurde eine höhere Rate erfolgreicher Schwangerschaften beobachtet. Sollte im Einzelfall eine Zytoreduktion während der Schwangerschaft erforderlich sein, scheint die Gabe von konventionellem oder pegyliertem Interferon alpha am besten geeignet [27, 28].

## 7 Verlaufskontrolle

Klinische (Befragung des Patienten bezüglich ET-spezifischer Symptome) und Laboruntersuchungen, komplettes Blutbild: Abstände abhängig von der Therapieform und der Therapiephase sowie dem individuellen Verlauf der Erkrankung. In der Initialphase der Therapie kurzfristig, alle 1-2 Wochen; nach Erreichen einer stabilen Phase in der Regel zwischen 4 und 12 Wochen.

Später halbjährlich Kontrollen des klinischen Status und der Laborbefunde (einschließlich Morphologie des Blutausstriches) unter Berücksichtigung zu erwartender Therapienebenwirkungen und Komplikationen der Erkrankung.

Jährlich Ultraschalluntersuchung des Abdomens (mit Ausmessung der Milz in 3 Ebenen zur Milzvolumenbestimmung).

Knochenmarkverlaufsuntersuchungen zur Erfassung der seltenen Übergänge in eine akute Leukämie oder Myelofibrose richten sich nach dem Verlauf (Blutbild, Milzgröße). Sie sind bei V.a. Akzeleration des Krankheitsverlaufes sinnvoll.

## 9 Literatur

1. Petrides, PE: Primäre Thrombozythämie. Diagnose und Therapie. *Med Klinik* 101:624-634, 2006. DOI:[10.1007/s00063-006-1092-y](https://doi.org/10.1007/s00063-006-1092-y)
2. Griesshammer M, Lengfelder E, Döhner K, Kvasnicka HM, Thiele J, Heimpel H: Essenzielle Thrombozythämie - klinische Bedeutung, Diagnostik und Therapie. *Dt. Ärzteblatt* 104:2341-2346, 2007.
3. Tefferi A, Vannuchi AM, Barbui T: Essential Thrombocythemia Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* 8:2, 2018 DOI:[10.1038/s41408-017-0041-8](https://doi.org/10.1038/s41408-017-0041-8)
4. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al.: Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 379:1416-1430, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1716614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716614)
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127: 2391-2405, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
6. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al.: Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 120:5128-5133, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-07-444067](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444067).
7. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al.: Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood* 120:569-571, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-01-407981](https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407981)
8. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al.: Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *2012 Leukemia* 26:716-19, 2012. DOI:[10.1038/leu.2011.258](https://doi.org/10.1038/leu.2011.258)
9. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, 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. Pietra D, Rumi E: Differential clinical effects of different mutations subtypes in CALR mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 30, 431-438, 2016. DOI:[10.1038/leu.2015.277](https://doi.org/10.1038/leu.2015.277)
12. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al.: Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 121:4778-4781, 2013. DOI:[10.1182/blood-2013-01-478891](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478891)
13. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al.: Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 116:1205-1210, 2010. DOI:[10.1182/blood-2010-01-263319](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-263319)
14. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Cervantes F, Besses C: Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol* 161:865-871, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12321](https://doi.org/10.1111/bjh.12321)
15. Stephens G, Tauscher J, Andre P, Siegel FP, Phillips DR, Petrides PE: Sub-optimal inhibition of thrombus formation ex vivo by aspirin in patients with primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 159:240-243, 2012. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2012.09252.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09252.x)

16. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al.: Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 119:3595-603, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-06-359224](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-359224)
17. Dillinger JG, Sideris G, Henry P, Bal dit Sollier C, Ronez E, Drouet L: Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res* 129:91-94, 2012. DOI:[10.1016/j.thromres.2011.09.017](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.09.017)
18. De Stefano, Rocca B, Tosetto A, et al.: The Aspirin regimens in essential Thrombocythemia (ARES) phase II randomized trial design: Implementation of the serum thromboxane B2 assay as an evaluation tool of different aspirin dosing regimen in the clinical setting. *Blood Cancer Journal* 8:49, 2018. DOI:[10.1038/s41408-018-0078-3](https://doi.org/10.1038/s41408-018-0078-3)
19. Gremmel T, Gisslinger B, Gisslinger H, Panzer S. Response to aspirin therapy in patients with myeloproliferative neoplasms depends upon the platelet count. *Transl Res* 200:35-42, 2018. DOI:[10.1016/j.trsl.2018.05.009](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.05.009)
20. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD: Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 29:3907-3913, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2011.36.0792](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.0792)
21. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al.: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353:33-45 2005. PMID:[16000354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16000354/)
22. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al.: Non-Inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-Classified essential thrombocythemia. The ANAHYDRET Study - a randomized controlled trial, *Blood* 121:1720-1728, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-07-443770](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443770)
23. Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M, et al. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Therapeutics* 31:386-396, 2009. PMID:[19302911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302911/)
24. Petrides PE, Schoergenhofer C, Widmann R, Jilma B, Klade CS: Pharmaco-kinetics of a Novel Anagrelide Extended Release Formulation in healthy subjects: Food intake and Comparison with a reference Product. *Clin Pharmacol Drug Dev* 7:123-131, 2018. DOI:[10.1002/cpdd.340](https://doi.org/10.1002/cpdd.340)
25. Hultdin M, Sundström G, Wahlin A, et al.: Progression of bone marrow fibrosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera during anagrelide treatment. *Med Oncology* 24: 63-70, 2007. PMID:[17673813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673813/)
26. Birgegard G, Folkvaljon F, Garmo H, et al.: Leukemic transformation and second cancers in 3649 patients with high risk essential thrombocythemia in the EXCELS study. *Leukemia Res* 74:105-109, 2018. DOI:[10.1016/j.leukres.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.10.006)
27. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K: Contemporary management of patients with bcr-abl negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Exp Rev Hematology* 11:697-706, 2018. DOI:[10.1080/17474086.2018.1506325](https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1506325)
28. Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al.: Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica*101:e182-184, 2016. DOI:[10.3324/haematol.2015.139691](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139691)

## 10 Aktive Studien

Studie	Fragestellung	Kontakt	Information
Ruxo-BEAT	Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Ruxolitinib gegenüber bestverfügbarer Therapie bei Patienten mit Hochrisiko-PV (oder Hochrisiko-ET)	Prof. Dr. Steffen Koschmieder E-Mail: <a href="mailto:skoschmieder@ukaachen.de">skoschmieder@ukaachen.de</a> Telefon: 0241-8037929 /-800	NCT02577926

## 11 Therapieprotokolle

- [Essentielle Thrombozythämie - Therapieprotokolle](#)
- [Essentielle Thrombozythämie - Therapieprotokolle](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Essentielle Thrombozythämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)
- [Essentielle Thrombozythämie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

[www.mpd-netzwerk.de/](http://www.mpd-netzwerk.de/)

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

## 15 Anschriften der Experten:

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

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis  
am Isartor  
Zweibrückenstr. 2  
80331 München  
[petrides@onkologiemuenchen.de](mailto:petrides@onkologiemuenchen.de)

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

INSELSPITAL, Universitätsspital Bern  
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor  
Freiburgstr. 4  
CH-3010 Bern  
[gabriela.baerlocher@insel.ch](mailto:gabriela.baerlocher@insel.ch)

### **Prof. Dr. med. Konstanze Döhner**

Universitätsklinikum Ulm  
Innere Medizin III  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm  
[konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de](mailto: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](mailto: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](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

**Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder**

Universitätsklinikum Aachen  
 Med. Klinik IV  
 Onkologie, Hämatologie & Stammzelltransplantation  
 Pauwelsstr. 30  
 52074 Aachen  
[skoschmieder@ukaachen.de](mailto:skoschmieder@ukaachen.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@umm.de](mailto:eva.lengfelder@umm.de)

**16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

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

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
Petrides		AOP Orphan, Shire	-	-	-	-	-	-
Baerlocher	Universitätsspital Bern, Universität Bern; Schweiz	Novartis, BMS, Incyte, Pfizer	-	-	-	-	-	-
Döhner	Universitätsklinikum Ulm; Deutschland	Novartis, Janssen, Celgene, Baxalta, Roche	-	-	Novartis, Daiichi Sankyo, Celgene, AOP, Janssen	Novartis	-	-
Gisslinger	Universität Wien; Österreich	AOP Orphan, Novartis, Pharmes-	-	-	AOP Orphan, Novartis, Pharmes-	AOP Orphan, Novartis	-	-

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
		sentia, Shire			sentia, Shire			
Grießhammer	Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum; Deutschland	Novartis, Shire, AOP Orphan, Janssen, Roche, Amgen	-	-	Novartis, Shire, AOP Orphan, Janssen, Roche, Amgen	-	-	-
Koschmieder	Uniklinik RWTH Aachen; Deutschland	Bristol-Myers Squibb, Shire, CTI, Novartis, Incyte, AOP Orphan Janssen, Roche, Baxalta, Sanofi, Pfizer	-	-	Bristol-Myers Squibb, Shire, Novartis, Incyte, AOP Orphan Pharma, Janssen, Amgen, Baxalta, Sanofi, Pfizer, Celgene	Bristol-Myers Squibb, Novartis, Janssen	-	-
Lengfelder	Universitätsklinikum Mannheim, Universität Heidelberg; Deutschland	Novartis, TEVA	-	-	Novartis, TEVA	-	-	-

Legende:

<sup>1</sup> COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt  
- kein Interessenkonflikt