



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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Pathogenese	2
4 Klinisches Bild	3
4.1 Symptome	3
5 Diagnose	3
5.1 Leitbefunde	4
5.2 Diagnostik	4
5.3 Diagnosekriterien	4
5.4 Prognostische Faktoren	5
5.6 Differentialdiagnose	6
6 Therapie	6
6.1 Therapiestruktur	6
6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos	7
6.1.2 Spezifische Therapie	8
6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer	8
6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen	9
6.1.2.2.1 Hochrisiko-ET	9
6.1.2.2.2 Niedrigrisiko-ET	10
6.1.2.2.3 Intermediärrisiko-ET	11
6.3 Besondere Situationen	11
6.3.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft	11
6.3.2 Essentielle Thrombozythämie bei jüngeren Patienten	11
7 Verlaufskontrolle und Nachsorge	11
9 Literatur	12
10 Aktive Studien	15
11 Therapieprotokolle	15
12 Zulassungsstatus	15
13 Links	15
14 Randomisierte Therapiestudien bei ET - Studienergebnisse ...	15
15 Anschriften der Experten	16
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	17

Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

ICD-10: D47.3

Stand: August 2021

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET oder PT) ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie (MPN) (früher chronische myeloproliferative Erkrankung, CMPE), die durch eine persistierende Erhöhung der Thrombozytenzahl charakterisiert ist. Auf der Basis molekularbiologischer Analysen (Mutationen im *JAK2*-, *CALR*-, *MPL*-Gen) können verschiedene Subtypen unterschieden werden. Typische Krankheitskomplikationen sind Thrombosen und Blutungen. Zur Primär- und Sekundärprävention dieser Komplikationen stehen Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation und zytoreduktiv wirkende Medikamente zur Verfügung. Bei einem Teil der ET-Fälle 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 die 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*^{V617F} (Januskinase 2), gefolgt von *CALR* (Calreticulin)- und Thrombopoietinrezeptor (*MPL*)-Mutationen [3]. Die Überlappung der genetischen Aberrationen bei den verschiedenen Entitäten von MPN bestätigt die bereits in der Vergangenheit postulierte pathogenetische und klinische Verwandtschaft dieser Entitäten. Bei einzelnen Patienten finden sich *JAK2*- (z.B. R683G) oder *MPL*-Mutationen (z.B.S204P) außerhalb der Hotspots [4]. Bei einem geringen Prozentsatz der ET-Patient*innen kann keine der drei Mutationen (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) nachgewiesen werden, weshalb diese Fälle als ‚triple negative‘ bezeichnet werden ([Tabelle 1](#)). Neuere molekulare Untersuchungen weisen darauf hin, dass ‚Driver‘ Mutationen wahrscheinlich bereits in der Kindheit (ggf. sogar *in utero*) erworben werden können und dass die Latenz bis zum Auftreten der MPN bis zu einige Dekaden betragen kann [5].

Durch Anwendung einer Panel-Diagnostik mit Genen, die für hämatologische Neoplasien von Bedeutung sind, ist eine weitere genetische Charakterisierung über die ‚Driver‘-Mutationen hinaus möglich (z.B. durch Nachweis von Mutationen in Genen wie TP53, ASXL1, IDH1/2, RAS, EZH2, PPM1D und anderen). Diese zusätzlichen Mutationen sind nicht MPN spezifisch. Sie werden bei einer ganzen Reihe von myeloischen Neoplasien gefunden und können die individuelle Prognose beeinflussen [4].

Tabelle 1: Klonale, genetische Treibermutationen 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 Leukæmia virus oncogene)	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. Im arteriellen System stehen Verschlüsse der Koronararterien (Myokardinfarkt) und der hirnersorgenden Arterien (Schlaganfall) im Vordergrund. Neben Venenthrombosen der unteren Extremitäten, ggf. mit konsekutiver Lungenarterienembolie, sind auch venöse Thrombosen der großen Oberbauchgefäße (Pfortader-, Leber-, Milz-, Mesenterialvenen) und zerebrale Thrombosen (z.B. Sinusvenenthrombose [6]) hervorzuheben. Gleichzeitig sind hämorrhagische Komplikationen möglich (bedingt durch sekundären von Willebrand Faktor-Mangel, siehe auch Abschnitt 6.1.2.1). Für ET charakteristisch sind außerdem Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der Finger und Zehen (Erythromelalgie = schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung) oder des Gehirns (Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel, Migräne).

Die ET kann in eine Myelofibrose (post-ET MF) übergehen (siehe [Onkopedia Primäre Myelofibrose](#)). Der Prozentsatz ist bei der sog. wahren (histologisch bestätigten) ET wahrscheinlich sehr gering. Bei den meisten „Übergängen“ 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 Patient*innen 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

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

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^{V617F}*-Mutation empfohlen. Liegt diese vor, ist eine MPN als Ursache der Thrombozytenerhöhung bewiesen. Bei fehlendem Nachweis der *JAK2^{V617F}*-Mutation wird die Untersuchung auf das Vorliegen einer *Calreticulin*-Mutation, und falls ebenfalls negativ, einer *MPL^{W515K/L}* 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.

Gegenwärtig wird diese Stufendiagnostik zunehmend durch eine sog. Panel-Diagnostik ersetzt, bei der eine ganze Gruppe MPN-assoziiierter Gene in einem Ansatz mittels NGS auf Mutationen getestet wird [4].

Da einer *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-positiven Thrombozythämie eine ET, aber auch eine Myelofibrose zugrunde liegen kann, dient die anschließende Knochenmarkpunktion der Differentialdiagnose von essentieller (oder auch wahrer) Thrombozythämie, präfibrotischer Myelofibrose (WHO-Diagnosekriterien siehe Leitlinie PMF, Tabelle 2) und Myelofibrose im fibrotischen Stadium (Leitlinie PMF, Tabelle 3). Im peripheren Blutausstrich 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 (2016) gestellt, die um die neuen Erkenntnisse der molekulargenetischen Veränderungen ergänzt wurden [7].

Tabelle 2: Kriterien der WHO zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie [7].

Hauptkriterien
<ul style="list-style-type: none"> 1. Peripheres Blut: Anhaltende Plättchenzahl > 450.000/μl
<ul style="list-style-type: none"> 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.
<ul style="list-style-type: none"> 3. WHO Kriterien für eine BCR-ABL1-positive chronisch myeloische Leukämie, Polyzythämia vera, primäre Myelofibrose oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt
<ul style="list-style-type: none"> 4. Nachweis einer <i>JAK2</i>^{V617F}-, <i>Calreticulin</i>- oder <i>MPL</i>-Mutation
Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> 1. Vorkommen eines anderen klonalen Markers
<ul style="list-style-type: none"> 2. Kein Hinweis auf reaktive Thrombozytose
<p>Die Diagnose ET erfordert alle 4 Hauptkriterien oder die ersten 3 Hauptkriterien und 1 Nebenkriterium.</p>

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 nach dem konventionellen Risiko-Score, der in mehreren ET-Studien verwendet wurde:

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/ μ l

Tabelle 3: Stratifikation nach konventionellem Risikoscore bei Essentieller Thrombozythämie (in Abhängigkeit von der Zahl der Risikofaktoren)

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten
Niedrigrisiko	0
Intermediärrisiko	keiner der Risikofaktoren, aber vaskuläre Risikofaktoren
Hochrisiko	≥ 1

Der Hochrisikogruppe werden ET-Patient*innen zugeordnet, bei denen mindestens einer der 3 genannten Faktoren (Alter über 60 Jahre, thromboembolische bzw. schwere Blutungskomplikationen, Thrombozytenzahl >1.500.000/ μ l) vorliegt. Als Niedrig-Risiko-Patient*innen gelten diejenigen Individuen, bei denen keiner dieser Risikofaktoren vorliegt (mit Ausnahme von Mikrozirkulationsstörungen).

Daneben werden auch Patient*innen mit Intermediärrisiko definiert, die zwar nicht der Hochrisikogruppe zuordenbar sind, aber andere vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Thrombophilie marker) aufweisen.

Die molekulare Charakterisierung der MPN (einschließlich der ET) im Verlaufe der vergangenen Jahre zeigt, dass molekulare Parameter Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild und die Prognose haben können. So haben bei der ET *CALR*-positive Patienten im Allgemeinen höhere Thrombozytenzahlen, aber ein geringeres Thromboserisiko als *JAK2*^{V617F}-positive [8, 9]. Mögli-

cherweise spielt auch die Art der *CALR*-Mutation (Typ 1 oder 2) eine Rolle [10], was in zukünftige Stratifizierungsschemata Eingang finden könnte. Genetische Faktoren (somatische Mutationen), die das Überleben von Patienten mit ET ungünstig beeinflussen können, sind SH2B3, SRSF2, U2AF1, TP53, IDH2 und EZH2 [4]. Diese Patienten sollten deshalb engmaschiger überwacht werden.

In jüngerer Vergangenheit wurden auf der Basis retrospektiver Daten Vorschläge für neuere Scores hinsichtlich der Einschätzung von Thromboserisiko und Überlebenschancen entwickelt. Ein Vorschlag für einen Score zur Abschätzung unterschiedlicher Überlebenschancen führt als prognostisch relevantes zusätzliches Kriterium das Vorhandensein von ungünstigen somatischen Mutationen ein [11]. Bzgl. Thromboserisiko wäre der sog. IPSET-Score (International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia) zu nennen, der neben den bekannten Parametern (Alter, stattgehabte Thrombose) den Status der *JAK2*^{V617F}-Mutation und kardiovaskuläre Risikofaktoren berücksichtigt [12]. Diese neueren Scores wurden bisher noch nicht in prospektiven klinischen Therapiestudien validiert, sodass der herkömmliche Score (Tabelle 3) weiterhin für die klinische Praxis relevant ist und breite Anwendung findet.

5.6 Differentialdiagnose

Eine erhöhte Thrombozytenzahl kann primär durch eine gesteigerte Bildung von Thrombozyten im Knochenmark bei MPN (Thrombozythämie), 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 ist deshalb zunächst – auch aus Kostengründen – eine Entzündungs- oder Eisenmangel-bedingte sekundäre Thrombozytose 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 Patient*innen mit ET eine nahezu normale Lebenserwartung haben. Sie weisen weniger Transformationen in eine Myelofibrose bzw. ein MDS bzw. AML und eine geringere Blutungsneigung unter Acetylsalicylsäure (ASS) als Patienten mit präfibrotischer Myelofibrose auf [13, 14]. Auch weitere MPN sollten in die Differentialdiagnose einbezogen werden, insbesondere bei *JAK2*-Positivität die PV (Messung des Erythropoietinspiegels, Knochenmarkhistologie) oder die seltene Entität MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (früher als refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) bezeichnet).

Grundsätzlich ist bei ‚triple‘ negativen Fällen, die als ET eingestuft werden (ebenso wie bei ‚triple‘ negativer PMF und in einzelnen Fällen von PV) immer der besonders sorgfältige Ausschluss einer der selteneren Formen von myeloischen Neoplasien (z.B. MPN unclassifiable, myelodysplastisch/myeloproliferative neoplasm unclassifiable, Mastozytose u.a.) sowie von reaktiven Blutbildveränderungen erforderlich.

6 Therapie

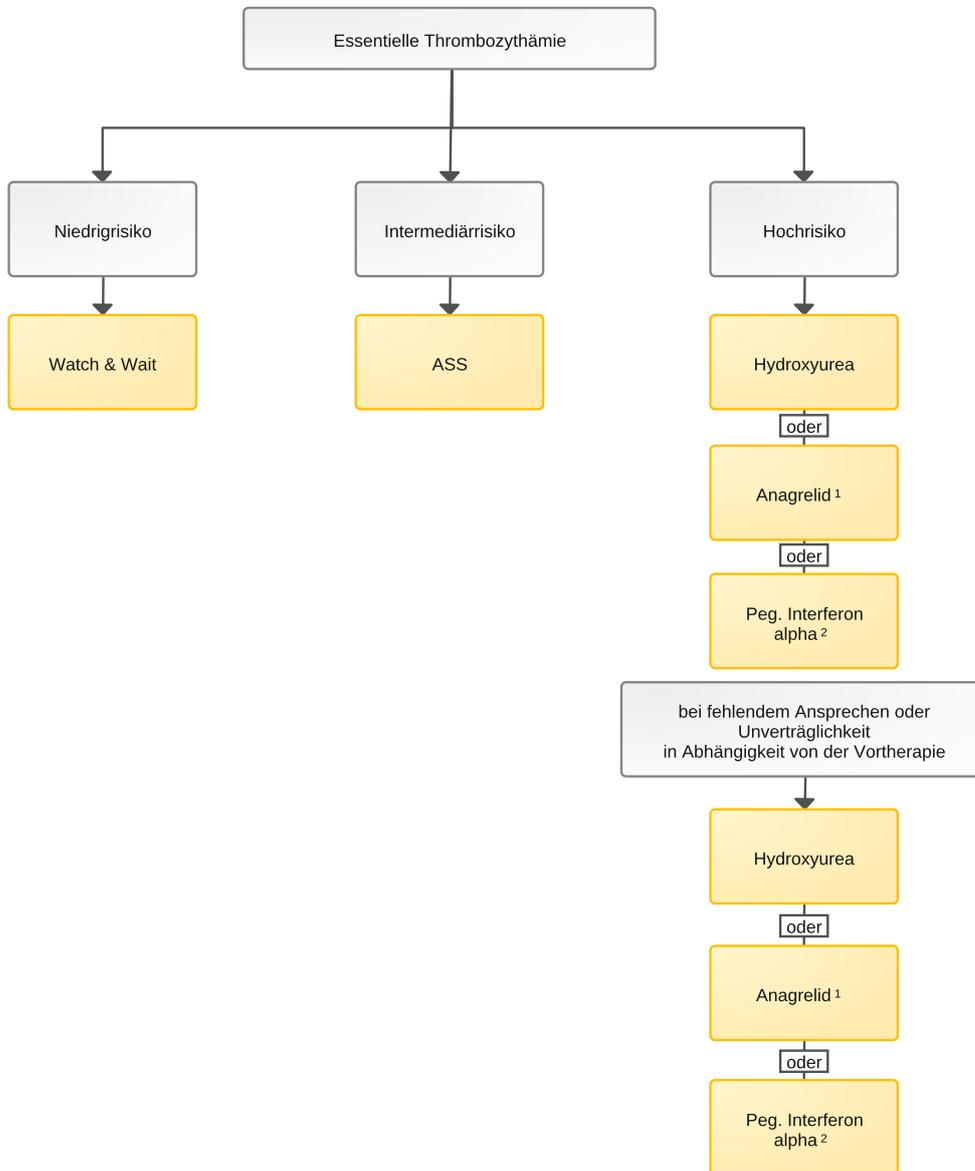
6.1 Therapiestruktur

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 am Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Kapitel 5.4 und Tabelle 3).

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

Abbildung 1: Risikoadaptierte Therapie bei Essentieller Thrombozythämie (ET) auf der Basis des konventionellen Scores



Legende:

¹Anagrelid ist für die Behandlung der Hochrisiko-ET in Form verschiedener Präparate von verschiedenen Herstellern zugelassen, was die Erst- und Zweitlinientherapie in Deutschland, Österreich und in der Schweiz abdeckt (siehe [Anhang Zulassungsstatus](#)).

²Pegyliertes Interferon-alpha 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/ der Patientin 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 ASS (50-100 mg/Tag)
2. Zytoreduktive Behandlung mit Hydroxyurea (Hemmung der Bildung von Thrombozyten, Erythrozyten und Granulozyten)
3. Thrombozytenreduzierende Behandlung mit Anagrelid (Hemmung der Bildung von Thrombozyten)
4. Zytoreduktive Behandlung mit pegyliertem Interferon-alpha (off label)

Eine antiaggregierende Therapie ist bei Mikrozirkulationsstörungen indiziert. Subgruppen von ET-Patient*innen profitieren evtl. von einer Therapie mit ASS 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/µl angestrebt [15]. Bei allen Therapieformen ist in der Regel eine dauerhafte Therapie erforderlich. Die Dosierung erfolgt nach Effektivität und Verträglichkeit (betrifft Punkt 2 bis 4).

Eine Zusammenfassung weiterführender Einzelheiten zu Diagnose, Prävention und Therapie von Thrombosen und Blutungskomplikationen bei MPN finden sich in den Empfehlungen des Arbeitskreises Hämostaseologie der DGHO in Abstimmung mit der OeGHO und GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.). [16, 17].

6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer

ASS 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 Hämatokritererhöhung) und unterschiedliche Mutationen mit potentiell unterschiedlichem Einfluss auf die Thrombozytenfunktion vorliegen.

In einer spanischen retrospektiven Analyse wurde bei Niedrigrisiko-ET kein Vorteil für die ASS-Gabe gefunden. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass *JAK2^{V617F}*-positive Patient*innen offenbar von der ASS-Einnahme mit einem Schutz vor venösen Thrombosen profitieren [18]. Bei einer entsprechenden retrospektiven Analyse von Hochrisikopatient*innen hatten Patient*innen über 60 Jahre - allerdings in Kombination mit zytoreduktiver Therapie - einen Nutzen bezüglich des Schutzes vor Thrombosen, wenn sie zusätzlich ASS einnahmen [19].

Die Optimierung von Dosierung, Applikationsfrequenz und Galenik von ASS sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Mit fluoreszenz-videomikroskopischen Ex vivo-Untersuchungen an einer kleinen Kohorte von ET-Patient*innen wurde gezeigt, dass eine einmalige tägliche Dosis von niedrig dosiertem ASS bei ET-Patient*innen nur zu einer suboptimalen Hemmung der Thrombusbildung führt [20]. Wird die Dosis verdoppelt und auf zwei Einzeldosen (morgens und abends) verteilt, nimmt die ASS-Wirkung zu [21, 22]. Dies wurde auch durch eine Studie untermauert, bei der die Hemmung der Thromboxanhemmung als Kriterium für die ASS-

Wirkung diene [23]. Ob dies auch zu einem besseren Schutz vor Thrombosen führt, muss durch klinische Studien geklärt werden. Möglicherweise lassen sich aber Mikrozirkulationsstörungen durch die zweimalige ASS-Gabe besser behandeln, wobei das erhöhte Blutungsrisiko zu berücksichtigen ist. Auch wird die Antwort auf eine ASS-Therapie offenbar durch die Höhe der Thrombozytenzahl bestimmt [24]. Ob normales und magensaftresistentes ASS äquieffektiv sind, ist noch nicht abschließend geklärt [25].

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. der vWF-Aktivität quantifiziert. Unter einem Wert von **30%** sollte Aspirin nicht mehr eingenommen werden.

Bei MPN-Patient*innen mit **venösen Thrombosen** orientiert sich die Wahl der Medikamente in der Akuttherapie und Sekundärprophylaxe im Wesentlichen an den allgemeinen Therapieempfehlungen für venöse Thrombosen ohne MPN [16]. Neuere Daten weisen darauf hin, dass auch bei den MPN die Anwendung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) neben den bisher üblichen Vitamin-K Antagonisten möglich ist. Insgesamt ist die diesbezügliche Datenlage noch begrenzt, kürzlich publizierte retrospektive Analysen haben jedoch gezeigt, dass DOAKs im Vergleich zu oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zumindest äquieffektiv, wenn nicht wirksamer sind [26]. Bei insgesamt hohem Risiko für Rethrombosen besteht im Allgemeinen die Tendenz eine permanente Antikoagulation durchzuführen. Allerdings fehlen klare Evidenzen bzgl. der zu empfehlenden Dauer der Antikoagulation, insbesondere in Abwägung des antithrombotischen Vorteils und des Blutungsrisikos, weshalb die Entscheidung letztlich individuell zu treffen ist. In jedem Falle sollte eine möglichst gute Kontrolle der peripheren Blutwerte angestrebt werden.

6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen

6.1.2.2.1 Hochrisiko-ET

Bei **Hochrisikopatient*innen** besteht eine Indikation zur zytoreduktiven Behandlung.

Als Erstlinientherapie ist **Hydroxyurea** zugelassen, welches in einer Anfangsdosis von 20 mg/kg (i.a. 2 Tabletten a 500 mg) 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 [27]. Die ständig steigende Lebenserwartung relativiert zunehmend den Begriff des Alters. Aus diesem Grund wird vermehrt auch bei über 60-jährigen 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 Ergebnisse der MRC-PT-1 Studie [28], 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). Diese Resultate wurden durch eine weitere randomisierte Studie (ANAHYDRET-Studie) in der ebenfalls Hydroxyurea mit Anagrelid verglichen wurde (wobei ASS nur fakultativ gegeben wurde), nicht bestätigt [29]. Die Ergebnisse dieser mit einem Follow up von 6 Jahren publizierten Studie, sprechen im Gegensatz zur PT1-Studie für eine Äquieffektivität beider Substanzen. 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 ASS und die Verwendung von Anagrelidpräparaten mit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit [30, 31].

Weitere Ergebnisse aus Anagrelid-Studien umfassen die Beobachtung (PT1-Studie), dass die gleichzeitige Therapie mit Anagrelid und ASS in Einzelfällen von einer erhöhten Blutungsneigung begleitet sein kann, was bei Therapieplanungen berücksichtigt werden sollte [28]. Weitere Resultate zeigen, dass sich ein möglicher Übergang in eine Myelofibrose durch Anagrelid nicht verhindern lässt [32]. Eine von der EMA nach der Zulassung geforderte Postmarketing-Analyse (von 3649 Patient*innen mit ET), die im Wesentlichen nach den ELN-Empfehlungen behandelt wurden, bestätigte die Effizienz von Anagrelid und ergab keinen Hinweis auf zuvor unerkannte oder bedenkliche Begleiteffekte [33]. Eine weitere randomisierte Phase 3-Studie (Hydroxyurea versus Anagrelid), in welcher begleitend eine sorgfältige kardiale Überwachung durchgeführt wurde, zeigte, dass eine Behandlung mit Anagrelid über mehrere Jahre nicht Einschränkung der kardialen Funktionsleistung verbunden war [34].

Interferon-alpha ist ebenfalls zytoreduktiv wirksam und wird seit vielen Jahren bei ET eingesetzt. Pegyliertes Interferon-alpha ist vom Nebenwirkungs- und Wirkungsspektrum wesentlich besser verträglich als konventionelles Interferon-alpha [2], das praktisch nicht mehr verwendet wird (oder nicht mehr verwendet werden sollte). Interferon-alpha ist für die Therapie der ET nicht zugelassen und nur im ‚Off label use‘ einsetzbar.

Der JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib ist für die Therapie der ET nicht zugelassen. Die Substanz wird in Deutschland im Rahmen einer laufenden randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten mit zytoreduktiv vorbehandelter oder unvorbehandelter Hochrisiko-ET mit bestverfügbarer Therapie (BAT) verglichen. In einer britischen randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten, die gegenüber Hydroxyurea resistent waren, zeigte Ruxolitinib keine Vorteile gegenüber BAT, weder hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens noch bzgl. der Thromboembolie- oder Blutungsrate (siehe Kapitel 14.).

6.1.2.2.2 Niedrigrisiko-ET

Bei **Niedrigrisiko**-Patient*innen mit ET ist ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen mit 2 Ereignissen auf 100 Patientenjahre nicht eindeutig belegt [2]. Der Nutzen einer zytoreduktiven Therapie oder der Einnahme von ASS ist durch prospektive Studien nicht gesichert. Derzeit werden allgemeine Maßnahmen (Kapitel 6.1.1) und sorgfältige Überwachung in Hinblick auf Übergang in eine höhere Risikogruppe empfohlen.

6.1.2.2.3 Intermediärrisiko-ET

Bei **Intermediärrisiko**-Patient*innen 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 ASS 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 [35]. Unter Interferon-alpha-Therapie wird in einer Studie mit 23 Frauen mit 34 Hochrisiko-Schwangerschaften eine Lebendgeburtenrate von rund 75% berichtet [36].

6.3.2 Essentielle Thrombozythämie bei jüngeren Patienten

Etwa 20% der ET-Patient*innen sind jünger als 40 Jahre: nach einer MAYO-Studie haben sie häufig höhere Thrombozytenwerte, ausgeprägtere Splenomegalie, häufiger Calreticulin-Mutationen und weniger arterielle Komplikationen [37]. In einer europäischen Datensammlung von 376 Patient*innen unter 25 Jahren (davon 71% ET) befand sich etwa die Hälfte der venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen (Budd-Chiari Syndrom, Mesenterialvenenthrombose, Zerebralvenenthrombose) [38].

7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

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 halbjährliche 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 individuellen Verlauf (Blutbild, Milzgröße). Sie sind bei Verdacht auf Akzeleration des Krankheitsverlaufes sinnvoll.

Ein aktuelles Problem betrifft die SARS-COV2 (Corona-Infektion) bei gleichzeitigem Vorliegen einer MPN: nach den Daten einer retrospektiven Studie haben ET-Patienten das höchste Thromboserisiko unter den MPN-Patienten, wenn sie eine COVID-Infektion erleiden [39]. Das Risiko einer Sinusvenenthrombose ist bei Patienten mit ET gegeben [6], es steigt mit dem Alter, der Anwendung oraler Antikoagulantien und im Wochenbett [40, 41]. Aus diesem Grunde ist bei Patientinnen im gebärfähigen Alter Vorsicht geboten mit der Impfung mit COVID19-Impfstoffen, bei deren Anwendung eine höhere Rate an Sinusvenenthrombosen beschrieben worden ist.

9 Literatur

1. Petrides, PE: Primäre Thrombozythämie. Diagnose und Therapie. Med Klinik 101:624-634, 2006. DOI: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
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
5. Williams N, Lee J, Moore L et al.: Driver Mutation Acquisition in Utero and Childhood Followed By Lifelong Clonal Evolution Underlie Myeloproliferative Neoplasms. Blood 2020, ASH, LBA-1
(siehe auch: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.09.374710v1>)
6. Ma Q: Frequency and characteristics of the JAK2 V617F mutation in 23 cerebral venous sinus thrombosis patients with thrombocytosis. J Int Med Res 48:300060520977729, 2020. DOI:10.1177/0300060520977729
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol 189:291-302 2020. DOI:10.1111/bjh.16380
12. 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
13. 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

14. 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. *Leukemia* 26:716-19, 2012. DOI:[10.1038/leu.2011.258](https://doi.org/10.1038/leu.2011.258)
15. 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)
16. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al.: Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 93:1953-1963, 2014. DOI:[10.1007/s00277-014-2224-8](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2224-8)
17. Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, et al.: Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol* 95:707-718, 2016. DOI:[10.1007/s00277-016-2621-2](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2621-2)
18. 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)
19. Alvarez-Larrán A, Pereira A, et al.: Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythemia: an observational study. *Br J Haematol* 161:865-871, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12321](https://doi.org/10.1111/bjh.12321)
20. Stephens G, Tauscher J, Andre P et al.: Sub-optimal inhibition of thrombus formation ex vivo by aspirin in patients with primary thrombocythemia. *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)
21. 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)
22. 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)
23. Rocca B, Toso A, Betti S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood* 136(2):171-182, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019004596](https://doi.org/10.1182/blood.2019004596)
24. 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)
25. Scavone M, Rizzo J, Femia EA, et al. Patients with Essential Thrombocythemia may be Poor Responders to Enteric-Coated Aspirin, but not to Plain Aspirin. *Thromb Haemost* 120:1442-1453, 2020. DOI:[10.1055/s-0040-1714351](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714351)
26. Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T, et al.: Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms [published online ahead of print, 2020 Nov 20]. *Ann Hematol* 2020;10.1007/s00277-020-04350-6. DOI:[10.1007/s00277-020-04350-6](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04350-6)
27. 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)

28. 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. DOI:[10.1056/NEJMoa043800](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043800)
29. 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)
30. bility 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/)
31. Petrides PE, Schoergenhofer C, Widmann R, et al.: 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)
32. 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/)
33. 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)
34. Gotic M, Egyed M, Gercheva L, et al. Cardiovascular Safety of Anagrelide Hydrochloride versus Hydroxyurea in Essential Thrombocythaemia. *Cardiovasc Toxicol* 2021;21:236-247, 2021. DOI:[10.1007/s12012-020-09615-0](https://doi.org/10.1007/s12012-020-09615-0)
35. 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)
36. Schrickel L, Heidel FH, Sadjadian P, et al.: Interferon alpha for essential thrombocythemia during 34 high-risk pregnancies: outcome and safety. *J Cancer Res Clin Oncol* 147:1481-1491, 2021. DOI:[10.1007/s00432-020-03430-4](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03430-4)
37. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, et al.: Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol* 93:1474-1484, 2018. DOI:[10.1002/ajh.25270](https://doi.org/10.1002/ajh.25270)
38. Ianotto JC, Kiladjian JJ, Sobas M et al.: Myeloproliferative neoplasms in patients below 25 years-old at diagnosis: A retrospective cooperative work from the ESH-SWG MPN group. Vortrag im Rahmen der European Working Group for Philadelphia-Chromosome negative MPN, EHA24, 2019
39. Barbui T, De Stefano V, Alvarez-Larran A, et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J* 11:21, 2021. DOI:[10.1038/s41408-021-00417-3](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00417-3)
40. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:1848-1857, 2017. DOI:[10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020)
41. Uluduz D, Sahin S, Duman T, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Women: Subgroup Analysis of the VENOST Study. *Stroke Res Treat* 2020:8610903, 2020. Published 2020 Sep 1. DOI:[10.1155/2020/8610903](https://doi.org/10.1155/2020/8610903)

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: skoschmieder@ukaachen.de Telefon: 0241-8037929 /-800	NCT02577926

11 Therapieprotokolle

- [Essentielle Thrombozythämie - Therapieprotokolle](#)

12 Zulassungsstatus

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

13 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

www.mpd-netzwerk.de/

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

14 Randomisierte Therapiestudien bei ET - Studienergebnisse

Erstautor (Jahr) Studienbezeichnung	Vergleich	Hauptergebnisse	Literatur
Cortelazzo (1995)	Hydroxyurea vs. keine zytoreduktive Therapie bei Hochrisiko-ET	Signifikanter protektiver Effekt von Hydroxyurea hinsichtlich Thrombose-rate ($p=0,003$.)	DOI:10.1056/NEJM199504273321704
Harrison (2005) PT-1-Studie	Hydroxyurea plus ASS vs. Anagrelid plus ASS bei Hochrisiko-ET (Phase-III-Studie)	Vorteil von Hydroxyurea plus Aspirin bzgl. Rate an arteriellen Thrombosen ($p=0,004$), schweren Blutungen ($p=0,008$), und Transformation in Myelofibrose ($p=0,01$) aber höhere Rate an venösen Thrombosen ($p=0,006$)	DOI:10.1056/NEJMoa043800
Gisslinger (2013) Anahydret-Studie	Hydroxyurea vs. Anagrelid bei Hochrisiko-ET (Phase-III-Studie)	Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen hinsichtlich Prävention von Thrombosen	DOI:10.1182/blood-2012-07-443770
Harrison (2017) MAJIK-Studie	Ruxolitinib vs. BAT bei ET-Patient*innen mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (Phase-II-Studie)	Kein Vorteil von Ruxolitinib hinsichtlich der Rate an Thrombosen, Blutungen und Transformation	DOI:10.1182/blood-2017-05-785790
Godfrey (2018) sog. PT-1-Intermediärrisiko-Studie	ASS vs. ASS plus Hydroxyurea bei Non-high-risk-ET (Phase-III-Studie)	Kein Vorteil der zytoreduktiven Therapie hinsichtlich der Rate von vaskulären Komplikationen oder Transformation	DOI:10.1200/JCO.2018.78.8414

Legende:

BAT: best available therapy

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

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

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

Universität Bern
Labor für Hämatopoiese und Molekulare Genetik
Murtenstrasse 40
CH-3008 Bern
gabriela.baerlocher@hematology.ch

Prof. Dr. med. Konstanze Döhner

Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
konstanze.doehner@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Heinz Gisslinger

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

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder

Uniklinik RWTH Aachen
Med. Klinik IV
Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie & SZT
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
skoschmieder@ukaachen.de

PD Dr. med. Juliana Schwaab

Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Hämatologie und Internistische Onkologie
Theodor-Kulzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
juliana.schwaab@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg

III. Medizinische Klinik

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Baerlocher, Gabriela M.	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Döhner, Konstanze	Universitätsklinikum Ulm	Ja Advisory Board: Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche, Abbvie, GSK, MSD	Nein	Nein	Ja Novartis, Janssen, Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Jazz, Roche	Ja Novartis, Astellas, BMS/Celgene, Agios	Nein	Nein
Gisslinger, Heinz	Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Wien	Ja AOP Orphan, Novartis	Nein	Nein	Ja Vortragshonorare: AOP Orphan, Novartis, Celgene (BMS), Janssen	Ja AOP Orphan	Nein	Nein
Grießhammer, Martin	Johannes Wessling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	Ja AOP, Novartis, Celgene/BMS	Nein	Nein	Ja Amgen, AOP Orphan, Novartis, Celgene/BMS, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Janssen, Gilead, Astra Zeneca, Lilly, GSK	Nein	Nein	Nein
Koschmieder, Steffen	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis Pharma	Nein	Nein	Nein
Petrides, Petro E.	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Schwaab, Juliana	Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Hämatologie und Onkologie Theodor Kutzer Ufer 1-3 68167 Mannheim (seit 12 Jahren)	Ja Novartis	Nein	Nein	Ja AOP, Novartis	Nein	Nein	Nein

Legende:

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

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

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

⁴ - *Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

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

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

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

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