



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. Carsten Bokemeyer

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

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
2.3 Pathogenese	2
4 Klinisches Bild	3
4.1 Symptome	3
5 Diagnose	4
5.1 Diagnostik.....	4
5.4 Prognostische Faktoren	4
5.5 Differenzialdiagnose	5
6 Therapie.....	6
6.1 Therapiestruktur	6
6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos	6
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
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	9
8.1 Verlaufskontrolle.....	9
9 Literatur (Ergänzungen nach Erstellung der Konsensversion).....	10
11 Therapieprotokolle.....	11
13 Zulassungsstatus	11
15 Anschriften der Verfasser:.....	12
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	13

Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

Stand: September 2014

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

1 Zusammenfassung

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) ist eine chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE, CMPN), die durch eine chronische Erhöhung der Thrombozyten 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 Thrombozytenaggregationshemmer 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 eine Leukämie über.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) oder Neoplasien (CMPN) [1, 2], siehe Chronische myeloproliferative Erkrankungen (Übersicht).

2.3 Pathogenese

Die Essentielle Thrombozythämie 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 können heute mehrere molekulare Subtypen unterschieden werden. Die häufigste genetische Aberration ist die Mutation *JAK2*^{V617F} (Januskinase), gefolgt von den verschiedenen *CALR* (*Calreticulin*)- und *MPL*-Mutationen [3, 4]. Die Überlappung der genetischen Aberrationen, vor allem bei der Primären Myelofibrose, bestätigt die pathogenetische und klinische Verwandtschaft dieser myeloproliferativen Neoplasien. Auf der anderen Seite kommen *CALR*-Mutationen bei Patienten mit Polycythaemia Vera (PV) nicht vor.

Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei Essentieller Thrombozythämie

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei ET
JAK2	Januskinase 2	V617F	50 - 60 %

Gen	Protein	Mutation	Frequenz bei ET
CALR	Calreticulin	Exon 9	30 - 35 %
MPL	myeloproliferative leukaemia virus oncogene gene	Exon 10	3 %
„triple negativ“			10-12 %

JAK2-Mutationen kommen bei allen CMPN vor, CALR-Mutationen nicht bei PV, siehe auch Chronische myeloproliferative Erkrankungen (Übersicht).

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die essentielle oder primäre Thrombozythämie (ET) zeichnet sich vor allem 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.

Die Patienten klagen über Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der Finger und Zehen (Erythromelalgie = schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung) oder des Gehirns (Seh- oder Sprachstörungen, Schwindel, Migräne). 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 Lungenembolie. Gleichzeitig können hämorrhagische Komplikationen auftreten.

Die ET kann in eine Myelofibrose (Post-ET MF) übergehen, siehe [Leitlinie Primäre Myelofibrose \(PMF\)](#). Der Prozentsatz ist bei der wahren ET wahrscheinlich sehr gering, bei den meisten Verläufen handelt es sich wahrscheinlich um nicht präzise diagnostizierte präfibrotische Myelofibrosen. Bei einzelnen Patienten geht die *JAK2*-positive ET im Verlauf in eine PV über, siehe [Leitlinie Polycythaemia vera \(PV\)](#). Erstes Zeichen ist der langsame Anstieg des Hämatokrits in den regelmäßigen Laborkontrollen. Einzelne Patienten berichten vom Auftreten des PV-typischen, aquagenen Juckreizes.

Der Übergang einer ET in ein MDS/akute Leukämie ist selten. Da einzelne Medikamente der zytoreduktiven Therapie wie Busulfan oder Hydroxyharnstoff das Risiko eines Übergangs möglicherweise erhöhen, sollten sie mit Vorsicht angewendet werden [1, 2].

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

Nach Ausschluss einer sekundären Thrombozythämie, siehe Kapitel Kapitel 5.5 Differenzialdiagnose, erfolgt die molekulargenetische Mutationsanalyse. Nach der Häufigkeit der Mutationen, siehe Tabelle 1, wird zunächst eine Analyse auf das Vorliegen einer *JAK2*^{V617F}-Mutation empfohlen. Liegt diese vor, ist eine CMPN als Ursache der Thrombozytenerhöhung bewiesen. Bei fehlendem Nachweis einer *JAK2*^{V617F}-Mutation wird die Untersuchung auf das Vorliegen einer *CALR*-Mutation, und falls negativ, einer *MPL*^{W515K/L} Mutation angeschlossen. Sind auch diese nicht vorhanden, soll eine CML, die sich in seltenen Fällen zunächst als Thrombozythämie äußern kann, durch Untersuchung des *bcr-abl*-Onkogens ausgeschlossen werden. Da einer *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-positiven Thrombozythämie eine ET oder eine Myelofibrose zugrunde liegen können, dient die anschließende Knochenmarkbiopsie der Differenzialdiagnose von essenzieller (oder auch wahrer) Thrombozythämie, präfibrotischer Myelofibrose oder Myelofibrose. Im peripheren Blutausstrich sind die Thrombozyten bei über 90% der Patienten morphologisch verändert, d. h. vergrößert und unterschiedlich groß.

Die Diagnose der ET wird auf der Basis der WHO-Kriterien gestellt, erweitert durch die neuen Erkenntnisse der molekulargenetischen Diagnostik [5]:

1. Peripheres Blut: Plättchenzahl anhaltend > 450.000 / μ l
2. Biochemische Analyse: Ausschluss einer reaktiven Thrombozytose durch CRP- und Ferritinbestimmung
3. Mutationsanalyse: *JAK2*^{V617F}-, *CALR*- oder *MPL*-Mutation
4. Bei fehlendem Nachweis einer CMPN-typischen Mutation: Ausschluß einer CML, eines MDS oder anderer myeloischer Neoplasien
5. Knochenmarkbiopsie zur Differenzialdiagnose: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer Megakaryozyten; keine Faserbildung, keine wolkenartigen Megakaryozytenkerne.

Die Diagnose ET erfordert das Vorhandensein aller 5 Kriterien.

Die Differenzialdiagnose der ET von der präfibrotischen Myelofibrose ist nicht nur von akademischen Interesse, sondern hat praktische klinische Konsequenzen: multizentrische retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Patienten mit ET eine normale Lebenserwartung haben, weniger Transformationen in Myelofibrose bzw. MDS/AML aufweisen und eine geringere Blutungsneigung unter Aspirin als Patienten mit präfibrotischer Myelofibrose [6, 7].

5.4 Prognostische Faktoren

Um für den individuellen Patienten eine adäquate Behandlungsstrategie zu festzulegen, wird zunächst eine Risikostratifikation vorgenommen, siehe Tabelle 2.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen gelten derzeit:

1. Anamnestische bekannte thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen
2. Alter über 60 Jahre (es wird diskutiert, das Alter auf 65 Jahre anzuheben)
3. Thrombozytenzahlen höher als 1.500.000/ μ l

Tabelle 2: Risikostratifikation bei Essentieller Thrombozythämie

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

Als Hochrisiko-Patienten gelten ET-Patienten, bei denen einer der 3 oben genannten Faktoren (Alter >60 Jahre, thromboembolische bzw. schwere Blutungskomplikationen, Thrombozytenzahl >1.500.000 / μ 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 keine Hochrisikopatienten sind, aber andere vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Thrombophilie-marker) aufweisen.

Diese Stratifikation wird in absehbarer Zeit überarbeitet werden. Studien nach der Entdeckung der *CALR*-Mutationen haben gezeigt, dass *CALR*-positive Patienten ein geringeres Thromboserisiko aufweisen als *JAK2*-positive ET-Patienten [3, 4].

5.5 Differenzialdiagnose

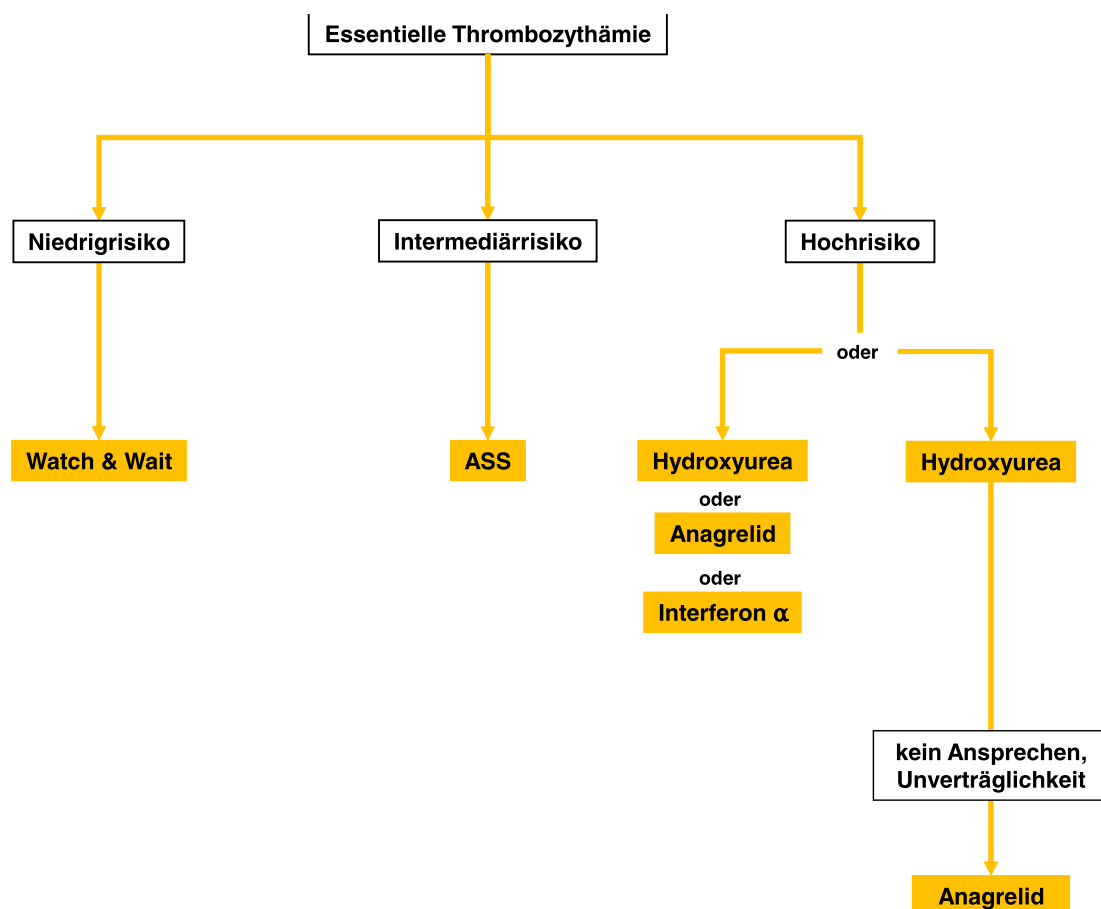
Thrombozythämien können primär vom Knochenmark ausgehen (CMPE, CMPN), aber auch sekundär durch Entzündungen (Trauma, große operative Eingriffe, akute oder chronische bakterielle Infekte) oder einen Eisenmangel (ernährungsbedingt, nach Blutungen) bedingt sein. Bei der Abklärung einer anhaltenden Thrombozytenerhöhung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

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 Kapitel 5. 4. und [Tabelle 1](#). Ein Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur von Essentieller Thrombozythämie (ET)



Legende:

¹ Risiko - Klassifikation s. Kapitel Kapitel 5.4. Prognostische Faktoren

6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos

Grundlage jeder Therapie mit dem Ziel der Prävention von krankheitsbedingten Komplikationen ist Gewichtsnormalisierung bei Übergewicht, die 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 Hydroxyharnstoff
3. Zytoreduktive Behandlung mit Interferon-alpha (IFN-alpha) oder mit pegyliertem Interferon-alpha
4. Thromboreduktive Behandlung mit Anagrelid

Bei allen Therapieformen ist in der Regel eine Erhaltungstherapie erforderlich. Die Dosierung erfolgt nach Effektivität (Normalisierung des Thrombozytenwertes) und Verträglichkeit.

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 klinischen Studien.

In einer spanischen, retrospektiven Analyse wurde für Niedrigrisiko-Patienten kein Vorteil für die Aspiringabe gefunden. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass JAK2V617F-positive Patienten von der Aspirineinnahme mit einem Schutz vor venösen Thrombosen profitieren [8]. Bei einer entsprechenden retrospektiven Analyse von Hochrisikopatienten hatten Patienten – allerdings in Kombination mit zytoreduktiver Therapie - von mehr als 60 Jahren einen Nutzen bezüglich des Schutzes vor Thrombosen, wenn sie zusätzlich Aspirin einnahmen [9].

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 [10]. Wird die Dosis verdoppelt und auf zwei Einzeldosen (morgens und abends) verteilt, nimmt die Aspirinwirkung zu [11, 12]. 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.

Kontraindikationen sind eine hämorrhagische Diathese oder ein anamnestisch bekanntes 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 kann durch die

Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors quantifiziert werden: unter einem Wert von 30% sollte kein Aspirin mehr eingenommen werden.

6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen

Bei Hochrisikopatienten besteht eine Indikation zur zytoreduktiven Behandlung: als Erstlinientherapie ist Hydroxyharnstoff zugelassen, das in einer Anfangsdosis von 20 mg/kg und einer Maximaldosis von 40 mg /kg Körpergewicht gegeben wird. Limitierend kann eine therapieinduzierte Anämie und/oder Leukozytopenie sein. Als Alternative steht dann Anagrelid in einer Tagesdosierung von 0,5 bis 2,5 mg zur Verfügung (als Zweitlinientherapie in der EU zugelassen). In Österreich und in der Schweiz ist Anagrelid dagegen als Erstlinienmedikament zugelassen.

Die optimale therapeutische Strategie bei jüngeren Patienten wird noch kontrovers diskutiert: die unter der Hydroxyharnstoff-Behandlung nicht völlig ausgeschlossene Erhöhung des Risikos einer sekundären Leukämie oder anderer Neoplasien (z.B. Hauttumoren) legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz bei jungen Patienten (nach aktueller Definition jünger als 60 Jahre) nahe [13]. Die ständig zunehmende Lebenserwartung relativiert zunehmend den Begriff des Alters. Aus diesem Grund wird zunehmend auch bei über 60jährigen die Gabe nichtleukämogener Substanzen wie Anagrelid oder Interferon-alpha diskutiert.

Anagrelid wird seit 25 Jahren für die Behandlung der ET eingesetzt. Die Nebenwirkungsrate (Kopfschmerzen, Palpitationen) ist akzeptabel, die Behandlungskosten sind allerdings wesentlich höher als die von Hydroxyharnstoff. Die Ergebnisse der MRC-PT-1 Studie [14], nach der auch bei jüngeren Hochrisikopatienten Hydroxyharnstoff 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 Hydroxyharnstoff (wobei Aspirin nur fakultativ gegeben wurde) verglichen hat, sprechen dagegen für eine Äquieffektivität beider Substanzen [8]. 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 [16]. 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.

Interferon-alpha: ist ebenfalls wirksam und wird seit vielen Jahren eingesetzt. Nach neueren Studien ist pegyliertes Interferon-alpha vom Nebenwirkungs- und Wirkungsspektrum besser verträglich als konventionelles Interferon-alpha [2].

Bei Niedrigrisiko-Patienten mit ET ist das Risiko thromboembolischer Komplikationen mit 2 Ereignissen auf 100 Patientenjahre nicht eindeutig erhöht [2]. Der Nutzen der zytoreduktiven Therapie oder 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 werden die Vor- und Nachteile der bei den beiden anderen Gruppen dargestellten Möglichkeiten mit dem Patienten diskutiert, da die Behandlung dieser Risikogruppe bisher nur begrenzt durch publizierte Daten abgesichert ist. Bei fehlenden Kontraindikationen wird der Einsatz von niedrig dosiertem Aspirin empfohlen, siehe Kapitel Kapitel 6.1.2.1.

Daten zum Zulassungsstatus 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 Interferon-alpha am besten geeignet [17].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Klinische und Laboruntersuchungen (Befragung des Patienten bezüglich ET-spezifischer Symptome), 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).

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 (Ergänzungen nach Erstellung der Konsensversion)

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 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937-951. DOI: [10.1182/blood-2009-03-209262](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262)
3. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al.: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. New Engl J Med 369:2379-2390, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1311347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347)
4. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al.: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. New Engl J Med 369: 2391-2405, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1312542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312542)
5. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 114:937-951, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-03-209262](https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262)
6. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Gisslinger H, Gisslinger B, Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Rambaldi A, Gangat N, Tefferi A: [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)
7. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Antonioli E, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Gangat N, Rambaldi A, Tefferi A, Barbui T: [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)
8. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, Ayats R, Salvador C, Muntanola A, Bellosillo B, Vicente V, Hernández-Nieto L, Burgaleta C, Xicoy B, Besses C: [Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia](#). Blood. 2010 Aug 26;116(8):1205-10; quiz 1387. DOI: [10.1182/blood-2010-01-263319](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-263319)
9. 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)

10. 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)
11. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pagliaccia F, Pocaterra D, Ragazzoni E, Rolandi G, Rocca B, Patrono C: [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)
12. 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](#). *L.Thromb Res* 129:91-94, 2012. DOI: [10.1016/j.thromres.2011.09.017](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.09.017)
13. 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)
14. 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/)
15. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al.: Anagrelide compared with 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)
16. 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/)
17. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Review* 22:235-245, 2008. PMID:[18617299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617299/)

11 Therapieprotokolle

- [Essentielle Thrombozythämie - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

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

15 Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

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

Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher

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

Prof. Dr. med. Heinz Gisslinger

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

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

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

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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