

onkopedia

onkopedia leitlinien

# 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. Mathias Freund

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.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

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 Definition und Basisinformationen .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Klinisches Bild .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Diagnostik und Differentialdiagnose .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Therapie.....</b>	<b>3</b>
4.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos.....	3
4.2 Risikoadaptation als Therapieprinzip der ET .....	4
4.3 Therapieformen .....	5
4.3.1 Thrombozytenaggregationshemmer.....	5
4.3.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen.....	6
4.4 Besondere Situationen.....	7
4.4.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft .....	7
<b>5 Verlaufskontrollen .....</b>	<b>7</b>
<b>6 Literatur.....</b>	<b>8</b>
<b>7 Anschriften der Verfasser:.....</b>	<b>9</b>
<b>8 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>9</b>

# Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

Stand: April 2010

Autoren: Petro E. Petrides, Martin Grießhammer, Eva Lengfelder

## 1 Definition und Basisinformationen

Die Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET) gehört zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE, MPN = myeloproliferative neoplasm) siehe Chronische myeloproliferative Erkrankungen (Übersicht)).

## 2 Klinisches Bild

Die essentielle oder primäre Thrombozythämie (ET/PT) betrifft in erster Linie die megakaryozytäre Zellreihe. 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 großen Oberbauchgefäßen (Pfortader-, Leber-, Milz-, Mesenterialvenen) und den Venen der unteren Extremitäten bzw. den Koronarien und hirnversorgenden Arterien. Gleichzeitig können hämorrhagische Komplikationen auftreten.

Die ET kann in eine Myelofibrose (post-ET MF) übergehen. 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 ET im Verlauf in eine PV über. Der Übergang einer ET in ein MDS/akute Leukämie ist selten; da medikamentöse Therapien das Risiko eines Überganges möglicherweise erhöhen, sollten sie mit Vorsicht angewendet werden [1-3].

### **3 Diagnostik und Differentialdiagnose**

Thrombozythämien können primär vom Knochenmark ausgehen (CMPE, MPN), 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 /  $\mu\text{l}$  ist deshalb zunächst eine Entzündungs- oder Eisenmangel-bedingte sekundäre Thrombozythämie durch Bestimmung des CRP- bzw. Ferritinwertes auszuschließen. Bei V. a. eine CMPE / MPN erfolgt als nächstes die Bestimmung des JAK2-Status: liegt eine V617F-Mutation vor (bei 50% der ET-Patienten), so ist eine CMPE / MPN mit Thrombozytenerhöhung bewiesen. Bei fehlendem Nachweis einer JAK2-Mutation wird die Untersuchung auf das Vorliegen einer W515-MPL Mutation empfohlen. Ist diese auch nicht vorhanden, so muss eine CML (die sich in seltenen Fällen zunächst als Thrombozythämie äußern kann) durch Untersuchung des bcr-abl-Onkogens ausgeschlossen werden. Bei fehlendem Nachweis des bcr-abl-Onkogens dient die anschließende Knochenmarkbiopsie der Differentialdiagnose von wahrer Thrombozythämie, präfibrotischer Myelofibrose oder Myelofibrose. Im peripheren Blutausstrich sind die Thrombozyten bei über 90% der Patienten morphologisch verändert (vergrößert und unterschiedlich groß).

Die Diagnose der ET wird auf der Basis der aktuellen WHO-Kriterien gestellt [4, 5]

Peripheres Blut: Plättchenzahl anhaltend  $> 450.000 / \mu\text{l}$  Kein Hinweis auf eine reaktive Thrombozytose (CRP) oder einen Eisenmangel (Ferritin) und Nachweis der JAK2 V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers (MPL)

Ausschluss einer CML, PV, PMF, MDS oder anderer myeloischer Neoplasmen

Knochenmarkbiopsie: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer Megakaryozyten; keine oder nur geringe Proliferation der granulozytären oder erythrozytären Reihe; Ausschluss einer Präfibrose oder Fibrose

Die Diagnose ET erfordert das Vorhandensein aller 4 Kriterien.

## **4 Therapie**

### **4.1 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.

## 4.2 Risikoadaptation als Therapieprinzip der ET

Eine kurative Therapie steht bisher noch 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. Als Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen gelten derzeit:

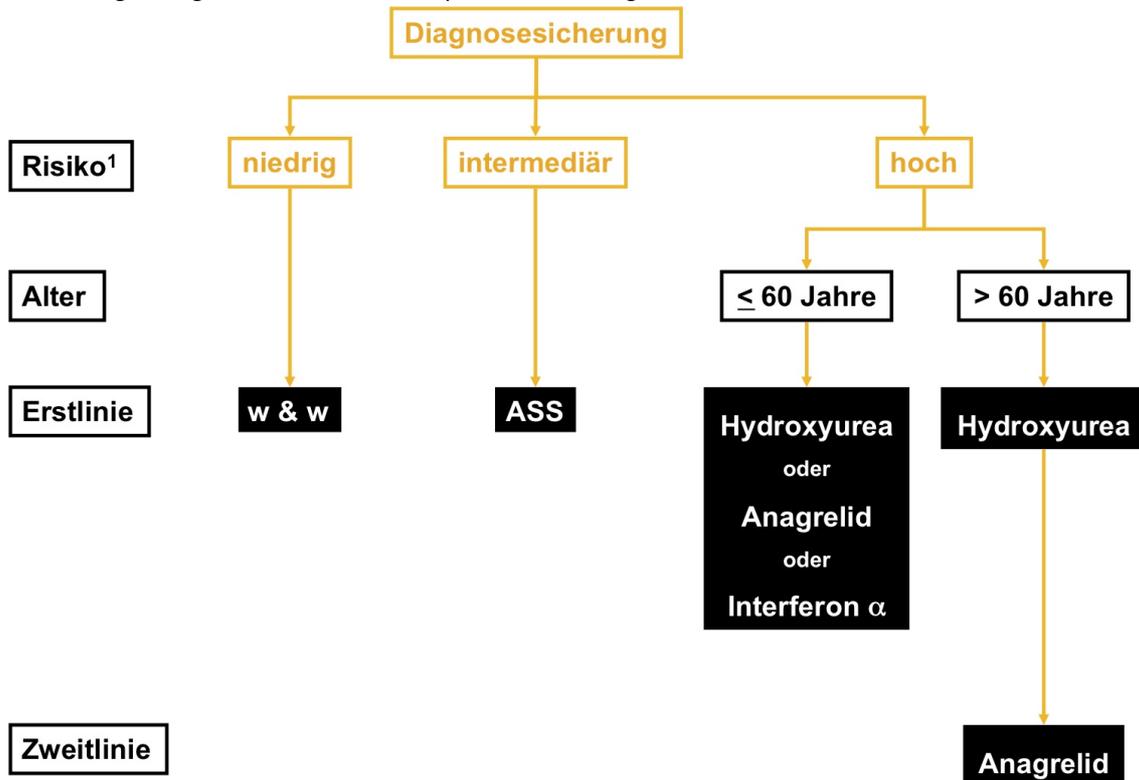
Anamnestisch bekannte thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen  
Alter über 60 Jahre  
Thrombozytenzahlen höher als 1.500.000 /  $\mu\text{l}$

Daneben werden weitere, allerdings noch nicht in prospektiven klinischen Studien validierte Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, thrombophile Risikofaktoren (wie z.B. APC-Resistenz), Nachweis der JAK2V617F-Mutation und Höhe des Leukozytenwertes) diskutiert.

Um für den individuellen Patienten eine adäquate Behandlungsstrategie zu definieren, wird zunächst eine Risikostratifikation vorgenommen. 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 /  $\mu\text{l}$ ) 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.

Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



Legende: <sup>1</sup>Risiko - Klassifikation s. Kapitel 4.2 Risikoadaptation als Therapieprinzip der ET

### 4.3 Therapieformen

Prinzipiell wird zwischen antiaggregierender und zytoreduktiver Therapie unterschieden.

Antiaggregierende Behandlung mit Aspirin (50-100 mg/Tag)

Zytoreduktive Behandlung mit Hydroxyharnstoff (z.B. Litalir®, Syrea®)

Zytoreduktive Behandlung mit Interferon-alpha (IFN-alpha) oder mit pegyliertem IFN-alpha (z.B. PEG-Introna, Pegasys®)

Thromboreduktive Behandlung mit Anagrelid (z.B. Xagrid®, Thromboreductin®)

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

#### 4.3.1 Thrombozytenaggregationshemmer

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

klinischen Studien. 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 soll [6].

#### **4.3.2 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 2,0 mg zur Verfügung (als Zweitlinientherapie in der EU zugelassen). In Österreich 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. 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 20 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 [7], nach der auch bei jüngeren Hochrisikopatienten Hydroxyharnstoff in Kombination mit Aspirin der Gabe von Anagrelid (Xagrid®) 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 zwischenzeitlich abgeschlossenen ANAHYDRET-Studie, die ebenfalls Anagrelid (Thromboreductin®) 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 [9]. 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. Daten zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1: Zulassungsstatus für Medikamente der zytoreduktiven Therapie*

<b>Substanz</b>	<b>Monotherapie</b>	<b>Anmerkungen</b>
Anagrelid	●	Zweitlinie für Risikopatienten
Hydroxyurea	●	Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen
Interferon a	●	wirksam in Phase II Studien

*Legende: ● zugelassen ● nicht zugelassen*

## **4.4 Besondere Situationen**

### **4.4.1 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 geeignetsten [10].

## **5 Verlaufskontrollen**

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 Blutausriches) unter Berücksichtigung zu erwartender Therapie Nebenwirkungen und Komplikationen der Erkrankung. Jähr-

lich 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.

## 6 Literatur

1. Petrides, PE. Primäre Thrombozythämie. Diagnose und Therapie. Med Klinik 2006;101:624-634. DOI: 10.1007/s00063-006-1092-y
2. Griesshammer M, Lengfelder E, Döhner K, Kvasnicka HM, Thiele J, Heim-pel H. Essenzielle Thrombozythämie - klinische Bedeutung, Diagnostik und Therapie. Dt. Ärzteblatt 2007;104:2341-2346. DOI: 10.3238/arztebl.1008.0072
3. Vannuchi A, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. CA Cancer J Clin 2009;59:171-191. DOI: 10.3322/caac.20009
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris EL et al.: WHO classification of tumours of the hemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, 2008.
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. 2009;114:937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
6. Squizzato A, Romualdi E, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycy-themia vera and essential thrombocythemia. Cochrane Data Base Syst rev 2008; (2)CD006503. DOI: 10.1002/14651858.CD006503.pub2
7. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocy-themia. N Engl J Med 2005;353:33-45. PMID: 160000354
8. 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, submitted 2010
9. Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M, et al. Pharmakokinetik, bioequi-valence, tolerability and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. Clin Therapeutics 2009;31:386-396. PMID: 19302911
10. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia nega-tive chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. Blood Review 2008;22:235-245. PMID: 18617299

## **7 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. Martin Grießhammer**

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

### **PD 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

## **8 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

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

Name	Anstellung / Führungsposition	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen
Grißhammer	Johannes Wesling Klinikum Minden	-	-	-	-	-	-
Lengfelder	Universitäts- klinikum Aachen	-	-	-	Shire	-	-
Petrides	selbstständig	-	-	-	AOP, Shire	-	AOP