

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. Andreas Hochhaus

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
4.2 Entwicklungen im Verlauf	3
5 Diagnose	4
5.1 Leitbefunde	4
5.2 Diagnostik	4
5.3 Diagnosekriterien	5
5.4 Prognostische Faktoren	5
5.6 Differentialdiagnose	6
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Allgemeine Maßnahmen zur Senkung des Thromboembolierisikos	8
6.1.2 Spezifische Therapie	9
6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulation	9
6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen	10
6.1.2.2.1 Hochrisiko-ET-Primärprophylaxe	10
6.1.2.2.2 Niedrigrisiko-ET	11
6.1.2.2.3 Intermediärrisiko-ET	12
6.3 Besondere Situationen	12
6.3.1 Kinderwunsch und Schwangerschaft	12
6.3.2 Essentielle Thrombozythämie bei jüngeren Patientinnen und Patienten	12
7 Verlaufskontrollen	12
9 Literatur	13
10 Aktive Register	16
11 Therapieprotokolle	17
12 Zulassungsstatus	17
13 Links	17
14 Anschriften der Experten	18
15 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	19

Essentielle (oder primäre) Thrombozythämie (ET)

ICD-10: D47.3

Stand: Dezember 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

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 molekulargenetischer 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ET 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 Polycythaemia vera (PV) zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [1, 2]. Die ET ist klinisch durch eine dauerhafte Erhöhung der Thrombozytenzahl, verbunden mit einer Vermehrung von großen, reifen Megakaryozyten im Knochenmark charakterisiert [3].

2.2 Pathogenese

Die ET ist eine Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Sie ist durch eine Zytokin-unabhängige Steigerung der Megakaryopoese im Knochenmark und eine damit verbundene vermehrte Freisetzung von Thrombozyten in das periphere Blut gekennzeichnet. Durch die Entdeckung krankheitsassoziiierter 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, sie alle führen zu einer Daueraktivierung des JAK-STAT Signalweges. Die Überlappung der genetischen Aberrationen bei den verschiedenen MPN-Entitäten bestätigt die bereits in der Vergangenheit postulierte pathogenetische und klinische Verwandtschaft dieser Entitäten. Bei einzelnen Pat. finden sich *JAK2*- (z.B. R683G) oder *MPL*-Mutationen (z.B. S204P) außerhalb der Hotspots [4]. Bei einem geringen Prozentsatz der ET-Pat. kann keine der drei Mutationen (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) nachgewiesen werden, weshalb sie als ‚triple negative‘ bezeichnet werden (Tabelle 1). ‚Driver‘-Mutationen können möglicherweise bereits in der Kind-

heit (ggf. sogar *in utero*) erworben werden, sodass die Latenz bis zum Auftreten der MPN bis zu einigen 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 zusätzlichen, sog. ‚Passenger‘ (oder Passagier)-Mutationen in Genen wie *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *SF3B1*, *SH2B3*, *IDH1/2*, *EZH2*, *U2AF1*, *RUNX1* oder *TP53*). Diese Mutationen sind nicht MPN spezifisch. Sie werden bei einer ganzen Reihe von myeloischen Neoplasien gefunden und beeinflussen die individuelle Prognose unterschiedlich [6].

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 Leukämie virus oncogene)	Thrombopoetin-Rezeptor	Punktmutationen W515L und W515K (Exon 10)	3
‚triple negative‘			10-12

Legende:

**JAK2*-Mutationen kommen bei verschiedenen MPN vor, *CALR*- und *MPL*-Mutationen nicht bei der PV.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die ET verläuft vielfach asymptomatisch. Typische Symptome sind Mikrozirkulationsstörungen im Bereich der Finger und Zehen (Erythromelalgie = schmerzhafte Rötung mit Brennen und Schwellung) oder des Gehirns (Seh-, Sprach- und Konzentrationsstörungen, Schwindel, Migräne).

Die charakteristische und potenziell bedrohliche Komplikation der ET stellen Thrombosen im arteriellen und venösen System dar. Im arteriellen System können Verschlüsse in kleinen Gefäßen („blaue Zehe“ [7]) und großen Arterien (Koronarien mit Myokardinfarkt und hirnversorgenden Arterien mit Apoplex) auftreten. Häufig handelt es sich um embolische Verschlüsse (z.B. MINOCA= Myocardial Infarction with NonObstructive Coronary Arteries [8]).

Neben Bein- und Beckenvenenthrombosen, ggf. mit konsekutiver Lungenarterienembolie, sind auch venöse Thromboembolien der großen Oberbauchgefäße (Pfortader-, Leber-, Milz-, Mesenterialvenen) und zerebrale Thrombosen (z.B. Sinusvenenthrombose [9]) hervorzuheben. Gleichzeitig sind hämorrhagische Komplikationen möglich (z. B. bedingt durch einen sekundären von Willebrand Faktor-Mangel, siehe auch Kapitel 6.1.2.1).

4.2 Entwicklungen im Verlauf

Bei einzelnen *JAK2*-positiven Pat. geht die ET im Verlauf in eine PV über (siehe [Onkopedia Polycythaemia Vera](#)). Erstes Zeichen ist eine erhöhte Zahl an Erythrozyten mit langsamem Anstieg des Hämatokrits bei den regelmäßigen Blutbildkontrollen. Einzelne Pat. berichten parallel dazu vom erstmaligen Auftreten des PV-typischen aquagenen Pruritus. Außerdem kann die ET 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 meis-

ten „Übergängen“ handelt es sich wahrscheinlich um nicht präzise diagnostizierte präfibrotische Myelofibrosen oder um sog. maskierte Polyzythämien im Falle des Vorliegens einer *JAK2*-Mutation.

Der Übergang einer ET in ein MDS/akute Leukämie ist ebenfalls selten. Da medikamentöse Therapien wie Hydroxyurea (Hydroxycarbamid) oder Busulfan das Risiko einer Transformation möglicherweise erhöhen, sollten sie mit Vorsicht angewendet werden.

5 Diagnose

5.1 Leitbefunde

Die ET zeichnet sich durch eine vermehrte Proliferation der megakaryozytären Zellreihe aus. Leitbefund ist die konstante und häufig über Jahre 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. Die Knochenmarkhistologie mit zusätzlicher Faserfärbung sollte möglichst von einem in der Diagnostik von MPN erfahrenen Hämatopathologen mitbeurteilt werden. Wegen der allgemeinen Verfügbarkeit automatischer Blutbildanalysegeräte wird die ET heute häufiger und auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden sich unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.2 Diagnostik

Nach Ausschluß einer sekundären Thrombozythämie (siehe Kapitel 5.3) erfolgt die molekulargenetische Mutationsanalyse aus dem peripheren Blut. Im Rahmen einer Basisdiagnostik wird eine Analyse auf das Vorliegen einer *JAK2* V617F-, *Calreticulin* (CALR)- oder *MPL* W515K/L-Mutation durchgeführt. Gleichzeitig wird eine CML durch Untersuchung des *BCR::ABL1* Fusionsgens ausgeschlossen.

Ergänzt werden kann diese Basisdiagnostik durch eine sog. Panel-Diagnostik, bei der eine Gruppe MPN-assoziiierter Gene in einem Ansatz mittels NGS auf Mutationen getestet wird [6]. Die Durchführung dieser Untersuchung steht im Ermessen des Behandlers und Wunsch des Patienten oder der Patientin, bei ‚triple‘-negativer ET ist sie allerdings unbedingt anzustreben, um den klonalen Charakter der Erkrankung zu sichern.

Bei Nachweis einer *JAK2*- oder CALR-Mutation (für *MPL* liegen aufgrund der Seltenheit keine Daten vor) im Rahmen der Erstdiagnose (oder auch bei Therapiebeginn oder -umstellung, s.u.) macht es Sinn, auch die Allel-Last (VAF, variant allele frequency) beim Labor anzufordern (siehe [Onkopedia Polycythaemia Vera](#)), da sie als Ausgangswert für weitere Bewertungen im Krankheitsverlauf (z.B. Anstieg mit Zunahme des Thromboserisikos oder Krankheitsprogression) oder Abnahme unter dem Einfluß einer Therapie) herangezogen werden kann.

Da einer *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-positiven Thrombozythämie eine ET, aber auch eine Myelofibrose zugrunde liegen kann, dient die anschließende obligatorische Knochenmarkbiopsie der Differentialdiagnose von essentieller (oder auch wahrer) Thrombozythämie, präfibrotischer Myelofibrose (WHO/ICC-Diagnosekriterien und Myelofibrose im fibrotischen Stadium (siehe [Onkopedia Primäre Myelofibrose](#))). Im peripheren Blutausschrieb sind die Thrombozyten bei über 90% der Patienten morphologisch verändert, d.h. vergrößert und unterschiedlich groß.

Laborchemisch ist die LDH fast immer (zumindest diskret) erhöht, bei Pat. mit deutlich erhöhter Thrombozytenzahl findet sich häufig eine Hyperkaliämie. Diese kommt durch die vermehrte Freisetzung von Kalium aus Thrombozyten im Serum-Blutabnehmeröhrchen zustande und wird

deshalb als **Pseudo-Hyperkaliämie** bezeichnet [10]. Der wahre Kaliumwert kann durch Bestimmung in einem Heparin-Blutabnehmeröhrchen ermittelt werden. Dies ist insofern von Bedeutung, als immer wieder fälschlicherweise kaliumsenkende Medikamente eingesetzt werden.

5.3 Diagnosekriterien

Die **Diagnose der ET** (Tabelle 2) wird auf der Basis der Kriterien der WHO und der ICC von 2022 gestellt, die für die ET identisch sind [1, 2]

Tabelle 2: Kriterien der WHO zur Diagnose der Essentiellen Thrombozythämie

Hauptkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> 1. Peripheres Blut: Anhaltende Thrombozytenzahl > 450.000/µl 	
<ul style="list-style-type: none"> 2. Knochenmarkhistologie: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer hyperlobulierter Megakaryozyten, selten dichte Cluster. 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. Diagnostische Kriterien für eine <i>BCR::ABL1</i>-positive chronisch myeloische Leukämie, Polyzythaemia vera, primäre Myelofibrose oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt 	
<ul style="list-style-type: none"> 4. Nachweis einer <i>JAK2 V617F</i>-, <i>Calreticulin</i>- oder <i>MPL</i>-Mutation, bei Negativität auch Ausschluß untypischer <i>JAK2</i>- und <i>MPL</i>-Mutationen 	
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 einzelnen Patienten eine individuelle 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 nach dem **konventionellen Thrombose-Risiko-Score**, der sich in mehreren klinischen ET-Studien bewährt hat, nach wie vor:

1. Stattgehabte thromboembolische Komplikation oder schwergradige Blutung
2. Alter von über 60 Jahren (es wird diskutiert, das Alter auf 65 Jahre anzuheben, d.h. das biologische Alter mehr zu berücksichtigen)
3. Thrombozytenwert höher als 1.500.000/µl

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

Prognosegruppe	Anzahl von Punkten
Niedrigrisiko	0
Intermediär-Risiko	keiner der Risikofaktoren, aber kardiovaskuläre Risikofaktoren
Hochrisiko	≥ 1

Der Hochrisikogruppe werden ET-Pat. zugeordnet, bei denen mindestens einer der 3 genannten Faktoren (Alter über 60 Jahre, thromboembolische bzw. schwere Blutungskomplikation, Thrombozytenzahl >1.500.000/µl) vorliegt. Als Niedrig-Risiko-Patient*innen gelten diejenigen Indivi-

duen, bei denen keiner dieser Risikofaktoren vorliegt (mit Ausnahme von Mikrozirkulationsstörungen, die nicht als Risikofaktor gelten).

Zwischen Hoch- und Niedrigrisiko werden Pat. mit Intermediärrisiko definiert, die zwar nicht der Hochrisikogruppe zu zuordnen sind, aber **kardiovaskuläre Risikofaktoren** (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Thrombophilie marker) aufweisen.

Die zunehmende molekulare Charakterisierung der MPN (einschließlich der ET) im Verlaufe der beiden letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass molekulare Parameter Einfluss auf den klinischen Phänotyp und die Prognose haben. So haben *CALR*-positive ET-Patienten höhere Thrombozytenzahlen, aber ein geringeres Thromboserisiko als *JAK2* V617F positive ET-Patienten [11, 12]. Möglicherweise spielt auch die Art der *CALR*-Mutation (Typ 1 oder 2) eine Rolle [13], was Eingang in zukünftige Risiko-Scores finden könnte. Die Anwesenheit von *MPL* Mutationen wird, wie bei der PMF auch, mit einer höheren Rate an Progression in Verbindung gebracht, allerdings sind schlüssige Daten aufgrund der sehr geringen Patientenzahl noch ausstehend. Außerdem können somatische Mutationen in Genen (siehe oben) wie *ASXL1*, *SH2B3*, *SRSF2*, *U2AF1*, *TP53*, *IDH2* und *EZH2* [6] das Überleben von Patienten mit ET ungünstig beeinflussen. Diese Mutationen sollten daher insbesondere bei Hochrisiko-Merkmalen (z. B. Thrombembolie) bestimmt werden, und diese Patienten sollten deshalb engmaschiger betreut werden.

In jüngerer Zeit wurden auf der Basis retrospektiver Analysen Vorschläge für neuere Scores zur Einschätzung der **Überlebenswahrscheinlichkeit** entwickelt: ein solcher Score ist der MIPSS-ET (**M**utation enhanced **I**nternational **P**rognostic System = MIPSS-ET), der als prognostisch relevantes zusätzliches Kriterium das Vorhandensein der oben erwähnten Passagier-Mutationen einführt [14]. Kürzlich wurde ein einfacher „Triple A-Score“ zur Diskussion gestellt, dem ein Risikomodell aufgrund der klinischen Parameter Alter (50-70 bzw. über 70 Jahre), absolute Neutrophilenzahl (über 8000/ μ l) und absolute Lymphozytenzahl (unter 1700/ μ l) zugrundeliegt [15].

Was das **Thromboserisiko** betrifft, wurde der IPSET-Thrombose bzw. revised IPSET-Thrombose-Score (**I**nternational **P**rognostic **S**core for Thrombosis in **E**ssential **T**hrombocythemia) erarbeitet, der nicht mehr nur die Thrombozytenzahl, sondern neben den konventionellen Parametern Alter, stattgehabte Thrombose und kardiovaskuläre Risikofaktoren den Status der *JAK2* V617F Mutation (+/-) mit heranzieht [16]. Dadurch wird noch zusätzlich zwischen **Niedrig-**(*JAK2* positiv) und **Sehr-Niedrig-Risiko** (*JAK2* negativ) unterschieden. Nach einer ersten prospektiven spanischen Studie [17] ist der IPSET-Thrombose Score für die Abschätzung des Risikos arterieller, aber nicht venöser Thrombosen geeignet. Die dynamische Anwendung, d.h. wenn Patienten ohne Thrombose nach dem 60. Lebensjahr in die Hochrisikogruppe wechseln, zeigte eine anhaltend niedrige Thromboserate, was den Beginn einer zytoreduktiven Therapie allein aufgrund des Lebensalters in Frage stellt. Hier ist eine individuelle Therapieplanung erforderlich. Weitere Risikofaktoren wie ABO-Blutgruppen [18] oder erhöhte Triglyceridwerte [19] werden diskutiert.

Eine Validierung der 3 Modelle (konventionell, IPSET-Score, revidierter IPSET-Score) in Asien (Thailand) hat den konventionellen Score (Tabelle 3) als das geeignetste Modell für die klinische Praxis bestätigt [20].

5.6 Differentialdiagnose

Eine erhöhte Thrombozytenzahl kann primär durch eine gesteigerte Bildung von Thrombozyten im Knochenmark bei MPN (Thrombozythämie), aber häufiger 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 muß deshalb zunächst – auch aus Kostengründen – eine Ent-

zündungs- oder Eisenmangel-bedingte sekundäre Thrombozytose durch Bestimmung des CRP- und Ferritinwertes ausgeschlossen werden.

Die Differentialdiagnose der ET von der präfibrotischen Myelofibrose (siehe [Onkopedia Primäre Myelofibrose](#)) ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern hat auch praktische klinische Konsequenzen. Multizentrische retrospektive Analysen haben gezeigt, dass Pat. mit ET eine nahezu normale Lebenserwartung haben. Sie weisen weniger Transformationen in eine Myelofibrose bzw. ein MDS/AML und eine geringere Blutungsneigung unter Acetylsalicylsäure (ASS) als Patienten mit präfibrotischer Myelofibrose auf [21, 22]. Dennoch stellt die sichere Unterscheidung sowohl für Kliniker als auch Pathologen häufig eine große Herausforderung dar. Letztlich muss die Diagnosestellung immer in Zusammenschau der Laborwerte, des klinischen Befundes und der histopathologischen Beurteilung erfolgen. Auch weitere MPN-Entitäten sollten in die Differentialdiagnose einbezogen werden, insbesondere bei *JAK2*-Positivität die PV (Messung des Erythropoietinspiegels, Knochenmarkhistologie) oder das MDS mit *SF3B1* Mutation (MDS-SF3B1/MDS mit niedriger Blastenzahl und Ringsideroblasten nach WHO, bzw MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombose – nicht anderweitig spezifiziert nach ICC).

Grundsätzlich können bei ‚triple‘ negativen Pat., die als ET eingestuft werden (ebenso wie bei ‚triple‘ negativer PMF und in ganz vereinzelt Fällen von PV), durch eine Erweiterung des sequenzierten Genbereiches zusätzliche (seltener) Mutationen in den *JAK2*- und *MPL*-Genen nachgewiesen werden; daneben sind offenbar Fehlregulationen der Transkription aktiv, die über zwischengeschaltete Stoffwechselwege das JAK-STAT-System aktivieren [23]. Bei komplexen Fragestellungen sollte ein MPN-Experte oder Expertin zu Rate gezogen werden.

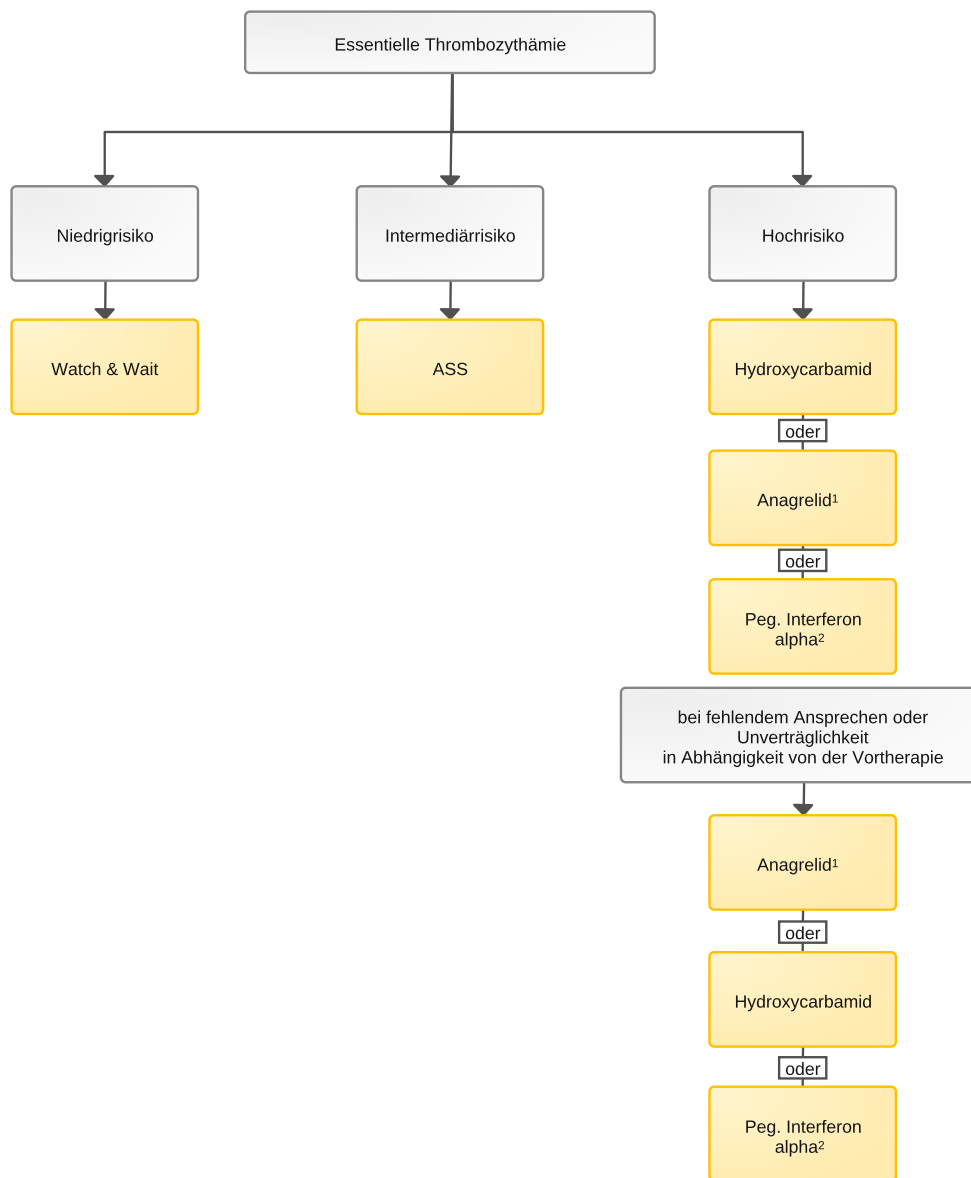
6 Therapie

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 Symptome 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 Risiko-Scores



Legende:

¹Anagrelid ist für die Behandlung der Hochrisiko-ET in Form verschiedener Präparate von verschiedenen Herstellern zugelassen (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 Reise-Kompressionsstrümpfen und die ausführliche Information des Patienten/ der Patientin über Frühsymptome einer arteriellen oder venösen Thrombose und der Notwendigkeit eines sofortigen Arztkontaktes bzw. die schnelle Diagnose eines Schlaganfalls und die Existenz von Stroke-Units. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Übergewicht, 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 (Hydroxycarbamid, 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-Pat. 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 [24]. 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.) [25, 26].

6.1.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulation

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 Polycythaemia Vera](#)), 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 Pat. offenbar von der ASS-Einnahme mit einem Schutz vor venösen Thrombosen profitieren [27]. Bei einer entsprechenden retrospektiven Analyse von Fällen mit Hochrisiko-ET hatten Pat. über 60 Jahre - allerdings in Kombination mit zytoreduktiver Therapie - einen Nutzen bezüglich des Schutzes vor Thrombosen, wenn sie zusätzlich ASS einnahmen [28].

Die Optimierung von Dosierung, Applikationsfrequenz und Galenik von ASS sind Gegenstand aktueller Untersuchungen [29]. Mit fluoreszenz-videomikroskopischen Ex vivo-Untersuchungen an einer kleinen Kohorte von ET-Pat. wurde gezeigt, dass eine einmalige tägliche Dosis von niedrig dosiertem ASS bei ET-Pat. nur zu einer suboptimalen Hemmung der Thrombusbildung führt [30]. Wird die Dosis verdoppelt und auf zwei Einzeldosen (morgens und abends) verteilt, nimmt die ASS-Wirkung zu [31, 32]. Dies wurde auch durch eine Studie untermauert, bei der die Hemmung der Thromboxanproduktion als Kriterium für die ASS-Wirkung diente [33]. 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 berücksichti-

gen ist. Auch wird die Antwort auf eine ASS-Therapie offenbar durch die Höhe der Thrombozytenzahl bestimmt [34]. Bei kardiovaskulärer Prävention wird normales gegenüber magensaftresistentem ASS in der Regel bevorzugt, da einzelne ET-Patienten unzureichend mit einem Thromboxanabfall auf die magensaftresistenten Präparate reagieren [35].

Kontraindikationen für eine ASS-Therapie sind eine hämorrhagische Diathese oder ein anamnestisch bekanntes gastrointestinales Ulkusleiden. ASS 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 [36]. Der vWF-Mangel wird durch die Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors bzw. der vWF-Aktivität quantifiziert: unter einem Wert von **30%** sollte ASS in der Regel nicht mehr eingenommen werden.

Bei MPN-Pat. 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 [26]. Bei Pat. mit MPN ist auch die Anwendung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) neben den bisher üblichen Vitamin-K Antagonisten möglich. Insgesamt ist die Datenlage dazu zwar noch begrenzt, bisher publizierte retrospektive Analysen haben jedoch gezeigt, dass DOAKs im Vergleich zu oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zumindest äquieffektiv, wenn nicht wirksamer sind [37]. Bei insgesamt hohem Risiko für Rethrombosen besteht im Allgemeinen die Tendenz eine dauerhafte Antikoagulation durchzuführen. Allerdings fehlen klare Evidenzen bzgl. der Dauer der Antikoagulation, insbesondere in Abwägung des antithrombotischen Vorteils und des Blutungsrisikos, weshalb die Entscheidung individuell zu treffen ist. In jedem Falle ist eine möglichst gute Kontrolle der peripheren Blutwerte sinnvoll.

Besonders wichtig ist auch die **Sekundärprophylaxe bei Pat. mit MPN-assoziierten Myokard- und Cerebralinfarkten**: häufig wird, zumindest vorübergehend, eine Zytoreduktion in Kombination mit dualer Hemmung (ASS und Clopidrogel) durchgeführt [38].

6.1.2.2 Risiko- und altersadaptierte zytoreduktive Therapieoptionen

6.1.2.2.1 Hochrisiko-ET-Primärprophylaxe

Bei Pat. mit **Hochrisiko-ET** besteht eine Indikation zur zytoreduktiven Behandlung. Bei Beginn der Therapie macht es Sinn, die VAF (siehe Kapitel 5.2) für *JAK2*- bzw. *CALR*-Mutationen als potentiellen zusätzlichen Verlaufsparemeter zu bestimmen.

Als Erstlinientherapie ist **Hydroxyurea (Hydroxycarbamid)** zugelassen, welches in einer Anfangsdosis von 20 mg/kg (i.a. 2 Tabletten à 500 mg) und einer Maximaldosis von 40 mg/kg Körpergewicht empfohlen wird. Limitierend können eine therapieinduzierte Anämie und/oder Leukozytopenie sein. Als Alternative steht **Anagrelid** in einer Tagesdosierung von 0,5 bis 2,0 mg zur Verfügung.

Die optimale therapeutische Strategie bei jungen Patienten (nach aktueller Definition jünger als 60 Jahre, wobei in der Praxis auch zunehmend das biologische Alter berücksichtigt wird) 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 nahe [39]. Die ständig steigende Lebenserwartung relativiert zunehmend den Begriff des Alters. Aus diesem Grund wird vermehrt auch bei über 60-jährigen Pat. die vorzugsweise Gabe nicht-leukämogener Substanzen wie Anagrelid oder pegyliertem Interferon-alpha diskutiert.

Anagrelid wird seit 30 Jahren für die Behandlung der ET eingesetzt. Die Nebenwirkungsrate (Kopfschmerzen, Palpitationen) ist begrenzt.

Die Ergebnisse der MRC-PT1 Studie [40], nach der auch bei jüngeren Hochrisikopat. 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 Pat., 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 [41]. 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 Anagrelid-Präparaten mit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit [41, 42].

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 [40]. Ein möglicher Übergang in eine Myelofibrose kann durch Anagrelid nicht verhindert werden [44]. Eine von der EMA nach der Zulassung geforderte Postmarketing-Analyse (von 3649 Pat. 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 [45]. 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 mit einer Einschränkung der kardialen Funktionsleistung verbunden war [46].

Interferon-alpha ist ebenfalls zytoreduktiv wirksam und wird seit vielen Jahrzehnten bei Patienten mit ET erfolgreich eingesetzt. Pegyliertes Interferon-alpha ist vom Nebenwirkungs- und Wirkungsspektrum wesentlich besser verträglich als das früher verwendete nicht-pegylierte Interferon-alpha. Peg-IFN-alpha, einschließlich Ropeg-IFN-alpha, ist bisher bei ET nur im ‚Off label use‘ einsetzbar, wird aber aufgrund seiner mittlerweile sehr gut belegten Wirksamkeit für die Therapie der ET [47] empfohlen.

Der JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib ist für die Therapie der ET ebenfalls 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, best available therapy) verglichen. Die Interim-Daten zeigten zwar keine Verbesserung der hämatologischen Remissionen, aber eine Verbesserung der Symptome der Patienten [48]. In einer britischen randomisierten Phase-II-Studie [49] bei Patienten, die gegenüber Hydroxyurea resistent oder intolerant waren, zeigte Ruxolitinib keine Vorteile gegenüber BAT, weder hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens noch bzgl. der Thromboembolie- oder Blutungsrate.

6.1.2.2.2 Niedrigrisiko-ET

Bei Pat. mit **Niedrigrisiko**-ET ist ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen mit 2 Ereignissen auf 100 Patientenjahre nicht eindeutig belegt. 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 Hinsicht auf Übergang in eine höhere Risikogruppe empfohlen.

6.1.2.2.3 Intermediärrisiko-ET

Bei **Intermediärrisiko**-Pat. 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 ca. 70% (gegenüber 80-85% bei „normaler“ Schwangerschaft) der Patientinnen zu erwarten. Die häufigste Komplikation ist mit 26,5% ein Spontanabort im ersten Trimester der Schwangerschaft, das Risiko für ein Spätabort liegt bei 4,8 %. Das Risiko für die Mutter ist geringer, obwohl in Einzelfällen thrombotische (1,8%) oder größere hämorrhagische (2,4%) 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 pegyliertem Interferon-alpha am besten geeignet [50]. Unter Interferon-alpha-Therapie wird in einer Studie mit 23 Frauen mit 34 Hochrisiko-Schwangerschaften eine Lebendgeburtenrate von rund 73,5% berichtet [51].

6.3.2 Essentielle Thrombozythämie bei jüngeren Patientinnen und Patienten

Etwa 20% der ET-Pat. sind jünger als 40 Jahre: nach einer MAYO-Studie haben sie häufig höhere Thrombozytenwerte, ausgeprägtere Splenomegalie, häufiger Calreticulin-Mutationen und weniger arterielle Komplikationen [52]. In einer europäischen Datensammlung von 376 Pat. unter 25 Jahren (davon 71% ET) befand sich etwa die Hälfte der venösen Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen (Budd-Chiari Syndrom, Mesenterialvenenthrombose, Zerebralvenenthrombose).

7 Verlaufskontrollen

Klinische (Patientenbefragung 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 einschließlich Normoblasten, Myeloblasten, Tränenformen) 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 weiterhin 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 [54]. Das Risiko einer Sinusvenenthrombose ist bei Patienten mit ET gegeben [9], es steigt mit dem Alter, der Anwendung oraler Antikoagulantien und im Wochenbett [55, 56]. 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. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
3. Tefferi A, Barbui T: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *Amer J Hematol* 98:1465-1487, 2023. DOI:10.1002/ajh.27002
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, Mitchell E, et al.: Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature* 602:162-168, 2022. DOI:10.1038/s41586-021-04312-6
6. Petersson H, Adamsson J, Johansson P et al.: The clinical relevance of broad mutational screening of myeloproliferative neoplasms at diagnosis. *Frontiers in Oncology* 2023. DOI:10.3389/fonc.2023.1190305
7. Petrides PE, Tato F: Das Rätsel der blauen Zehe. *Bayer Ärzteblatt* 10: 437, 2021
8. Abdu FA, Abdul-Quddus M. et al.: Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): A review of the current position. *Cardiology* 145:543-552, 2020. DOI:10.1159/000509100
9. Yousaf Q, Khan HA et al.: Cerebral venous sinus thrombosis as the initial presentation of essential thrombocythemia – A case report and literature review. *eNeurologicalSci* 27:100398, 2022. DOI:10.1016/j.ensci.2022.100398
10. Yaghoubi F, Dalil D: Pseudohyperkalemia associated with essential thrombocytosis: a hint for better clinical practice. *Clin Case Rep* 11:e7267, 2023. DOI:10.1002/ccr3.7267
11. 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
12. 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
13. 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
14. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol* 189:291-302 2020. DOI:10.1111/bjh.16380

15. Tefferi A, Loscocco GG, Farrukh F et al.: A globally applicable "triple A" risk model for essential thrombocythemia based on Age, Absolute neutrophil count, and Absolute lymphocyte count. *Am J Hematol* 98:1829-1837, 2023. DOI:10.1002/ajh.27079
16. 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
17. Alvarez-Larran, A, Cuevas B, Velez P et al.: Application of IPSET-thrombosis in 1366 patients prospectively followed from the Spanish registry of essential thrombocythemia. *Hemasphere* 7(8):e936, 2023. DOI:10.1097/HS9.0000000000000936
18. Karrar OS, Abdelmagid, M, Vanucchi AM et al.: ABO blood group type and risk of venous thrombosis in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 202:699-703, 2023. DOI:10.1111/bjh.18906
19. Furuya C, Hashimoto Y, Morishita S, et al.: Reevaluation of cardiovascular risk factors for thrombotic events in 580 Japanese patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Thrombolysis* 55:263-272, 2023. DOI:10.1007/s11239-022-02751-0
20. Saelue P, Thongsuksai P: Risk of thrombosis in essential thrombocythemia according to three prediction models: an external validation study. *J Thromb Thrombolysis* 55:527-535, 2023. DOI:10.1007/s11239-023-02769-y
21. 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
22. 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
23. Alimam S, Villiers W, Dillon R, et al.: Patients with triple-negative, JAK2V617F- and CALR-mutated essential thrombocythemia share a unique gene expression signature. *Blood Adv* 2021;5:1059-1068, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003172
24. 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
25. 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
26. 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 (ÖGHÖ) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol* 93:1953-1963, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2224-8
27. 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
28. 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

29. Cattaneo M: Aspirin in essential thrombocythemia. For whom? What formulation? What regimen?. *Haematologica* 108:1487-1499, 2023. DOI:10.3324/haematol.2022.281388
30. Stephens G, Tauscher J, Andre P et al.: Suboptimal 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
31. 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
32. 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
33. Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al.: A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood* 136:171-182, 2020. DOI:10.1182/blood.2019004596
34. 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
35. 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
36. Schneider C, Stutz-Grunder E, Lürer S et al.: Fulminant essential thrombocythemia associated with acquired von Willebrand syndrome and bleeding episodes in a 14-year-old Girl. *Hämostaseologie*. 39:404-408, 2019. DOI:10.1055/s-0039-1679929
37. 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. *Ann Hematol* 2021;100:2015-2022. DOI:10.1007/s00277-020-04350-6
38. Kim BK, Eah KY, Park JM: Essential Thrombocythemia and Ischemic Stroke: A Case Series of Five *JAK2*-Positive Patients. *Medicina (Kaunas)* 59:1300, 2023. DOI:10.3390/medicina59071300
39. 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.2011.36.079
40. 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
41. 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
42. Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M et al.: Pharmacokinetics, bioequivalence and 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
43. Petrides PE, Schoergenhofer C, Widmann R, et al.: Pharmacokinetics 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

44. 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](#)
45. 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](#)
46. 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](#)
47. Stegelmann F et al.: Clinicohematologic and molecular response of essential thrombocythemia patients treated with pegylated interferon- α : a multi-center study of the GSG-MPN. *Leukemia* 37:924-928, 2023. [DOI:10.1038/s41375-023-01837-9](#)
48. Koschmieder, S., Isfort, S., Heidel, F. H. et al.: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients with Essential Thrombocythemia: Pre-Specified Interim Analysis of the Randomized Phase 2b Ruxobeat Clinical Trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN). *Blood*, 140 (Suppl 1), 1790-1793, 2022.
49. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al.: Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 130:1889-1897, 2017. [DOI:10.1182/blood-2017-05-785790](#)
50. 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](#)
51. 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](#)
52. 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](#)
53. 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
54. 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](#)
55. 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](#)
56. 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. [DOI:10.1155/2020/8610903](#)

10 Aktive Register

Deutsches MPN-Register und Biomaterialbank für BCR::ABL1-negative myeloische Neoplasien (NCT03125707)

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

Einschlusskriterien: Patienten mit einer *BCR::ABL1*-negativen myeloischen Neoplasie gemäß WHO/ICC Klassifikation bzw. IWG-MRT-Kriterien, Alter ≥ 18 Jahre; keine obere Altersgrenze, Unterschriebene Einverständniserklärung

Projektleiter/Projektleiterin Uniklinik Aachen:

Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder
Dr. med. Susanne Isfort
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und SZT
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52074 Aachen
Tel.: +49 241 80-37029
Fax: +49 241 80-82449

Projektleiter/Projektleiterin Uniklinik Ulm:

PD Dr. med. Frank Stegelmann
Prof. Dr. med. Konstanze Döhner
Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin,
Rheumatologie und Infektionskrankheiten
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
D-89081 Ulm
Tel.: +49 731 500-45731, -45543
Fax: +49 731 500-45905

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 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

15 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honore⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Petrides, Petro E.	selbständig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Baerlocher, Gabriela M.	Clinic for Hematology and Oncology, Hirslanden Zürich Medical, medical laboratories, Dr. F. Kaeppli AG University of Applied Sciences, Wädenswil, Zürich University of Bern, Switzerland Hospital of Bern, Switzerland	Ja Geron	Nein	Nein	Ja Incyte GSK	Nein	Nein	Nein
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 Vortragshonore: AOP Orphan, Novartis, Celgene (BMS), Janssen	Ja AOP Orphan	Nein	Nein
Griesshammer, Martin	Johannes Wesling Klinikum Minden Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	Ja AOP, Novartis, Celgene/BMS	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Bera- tung / Gut- ach- ten ²	Akti- en / Fonds ³	Patent / Urheber- recht / Lizenz ⁴	Hono- rare ⁵	Finan- zie- rung wis- sen- schaft- licher Unter- su- chun- gen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Per- sön- liche Bezie- hung zu Ver- tre- tungs- be- rech- tig- ten ⁸
					Am- gen, AOP Or- phan, Novar- tis, Celge- ne/ BMS, CTI, Shire, Pfizer, Roche, Jans- sen, Gilead, Astra Zene- ca, Liily, GSK			
Ko- schmie- der, Stef- fen	RWTH Aachen University; Uniklinik RWTH Aachen	Ja Alexi- on, No- vartis, BMS, Incy- te / Ariad, AOP Phar- ma, Baxal- ta, CTI, Pfizer, Sanofi, Celge- ne, Shire, Jans- sen, Geron, Kar- thos, Sierra Onco- logy, Glaxo- Smith Kline (GSK), Imago Biosci- ences, Abb- Vie, Phar- maEs- sentia, iOME- DICO, MSD	Nein	Ja Neuartiger BET-Inhibi- tor (Patentanmeldung zusammen mit meh- reren anderen Wissenschaftler*innen und der RWTH Aa- chen University). Sie- he Altenburg et al ACS Med Chem Let- ters 2021.	Ja Novar- tis, BMS, Pfizer, Incyte, Ariad, Shire, Roche, AOP Phar- ma, Jans- sen, Geron, Celge- ne, Kar- thos, Abb- vie, iO- MEDI- CO, MSD, GSK	Ja Novar- tis Founda- tion, BMS, Novar- tis, Jans- sen, Geron, AOP Pharma	Ja u. a. Kongreßreise- Unterstützung: Alexion, Novartis, BMS, Incyte / Ariad, AOP Pharma, Baxalta, CTI, Pfizer, Sa- nofi, Celgene, Shire, Janssen, Geron, Kar- thos, SierraOncology, Glaxo-Smith Kline, Imago Biosciences, AbbVie, iOMEDICO	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
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
Lengfelder, Eva	Universitätsmedizin Mannheim	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis Pharma	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