

# Immunthrombozytopenie (ITP)

## 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. Lorenz Trümper

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Zusammenfassung</b>   | <b>4</b>  |
| <b>2 Grundlagen</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1 Definition und Basisinformation                                      | 4         |
| 2.2 Epidemiologie  | 6         |
| 2.3 Pathogenese  | 6         |
| 2.3.1 Thrombozytenantikörper   | 6         |
| 2.3.2 T-Lymphozyten und Immundysregulation                               | 7         |
| 2.3.3 Hemmung der Thrombozytopoese                                       | 7         |
| <b>4 Klinisches Bild</b>   | <b>8</b>  |
| 4.1 Blutungssymptome   | 8         |
| 4.2 Weitere Symptome   | 8         |
| <b>5 Diagnose</b>  | <b>9</b>  |
| 5.2 Diagnostik   | 9         |
| 5.2.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP                    | 9         |
| 5.2.2 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP | 9         |
| 5.2.2.1 Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper                         | 10        |
| 5.2.2.2 Knochenmarkpunktion  | 11        |
| 5.2.2.3 Helicobacter pylori  | 11        |
| 5.3 Klassifikation   | 12        |
| 5.3.1 Schweregrad  | 12        |
| 5.3.2 Stadieneinteilung und Therapieziele                                | 13        |
| 5.4 Prognostische Faktoren   | 14        |
| 5.5 Differenzialdiagnose   | 14        |
| 5.5.1 Übersicht  | 14        |
| 5.5.2 Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie                            | 15        |
| <b>6 Therapie</b>  | <b>16</b> |
| 6.1 Therapiestruktur   | 16        |
| 6.1.1 Therapieindikation   | 18        |
| 6.1.2 Thrombozytenschwellenwert  | 18        |
| 6.1.3 Erstlinientherapie   | 19        |
| 6.1.3.1 Kortikosteroide  | 19        |
| 6.1.3.1.1 Prednison versus Dexamethason                                  | 20        |
| 6.1.3.2 Kinder und Jugendliche   | 20        |
| 6.1.3.3 Therapie von Notfällen   | 21        |
| 6.1.3.3.1 Intravenöse Immunglobuline                                     | 22        |
| 6.1.3.3.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen                     | 22        |
| 6.1.3.3.3 Monoklonales Anti-D  | 22        |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| 6.1.3.3.4   | Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten, Rituximab, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten .. | 22 |
| 6.1.3.3.5   | Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) bei Patienten mit akuter oder persistierender ITP .. | 22 |
| 6.1.4       | Zweitlinientherapie .....  | 23 |
| 6.1.4.1     | Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) .....  | 25 |
| 6.1.4.1.1   | Weitere TRAs.....  | 26 |
| 6.1.4.1.2   | Unzureichendes Ansprechen auf Zweitlinientherapie mit TRAs .....                             | 27 |
| 6.1.4.1.3   | Therapiefreie Remissionen und Absetzen von TRAs .....  | 27 |
| 6.1.4.2     | Fostamatinib .....   | 27 |
| 6.1.4.3     | Splenektomie.....  | 28 |
| 6.1.4.4     | Splenektomie-aufschiebende Therapie.....   | 30 |
| 6.1.4.5     | Kinder und Jugendliche .....   | 30 |
| 6.1.4.6     | Drittlinientherapie.....   | 31 |
| 6.1.4.6.1   | Rituximab .....  | 32 |
| 6.1.4.6.1.1 | Rituximab bei Notfällen, Rituximab zur Vermeidung oder Verzögerung der Splenektomie ..       | 32 |
| 6.1.4.6.2   | Kombinationstherapien .....  | 33 |
| 6.1.5       | Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden.....                                       | 33 |
| 6.3         | Besondere Situationen.....   | 33 |
| 6.3.1       | Operationen und Zahneingriffe.....   | 33 |
| 6.3.2       | Impfungen .....  | 34 |
| 6.3.2.1     | Impfungen bei Thrombozytopenie .....   | 34 |
| 6.3.2.2     | Thrombozytopenie nach Impfungen .....  | 35 |
| 6.3.2.3     | Impfungen vor Splenektomie oder Rituximab .....  | 35 |
| 6.3.3       | Sekundäre ITP .....  | 36 |
| 6.3.4       | Schwangerschaft .....  | 36 |
| 6.3.4.1     | Epidemiologie .....  | 36 |
| 6.3.4.2     | Blutungs- und andere Risiken .....   | 36 |
| 6.3.4.3     | Diagnostik.....  | 37 |
| 6.3.4.4     | Therapieindikation .....   | 38 |
| 6.3.4.5     | Therapie.....  | 38 |
| 6.3.4.6     | Peri- und postpartales Management .....  | 38 |
| 6.3.5       | Alte Patienten, Komorbiditäten, Komedikation.....  | 39 |
| 6.3.5.1     | Grundlagen .....   | 39 |
| 6.3.5.2     | Komorbiditäten .....   | 39 |
| 6.3.5.3     | Antikoagulation.....   | 39 |
| 6.3.6       | ITP als Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombembolien .....                          | 40 |
| 6.3.7       | Lebensqualität und Fatigue.....  | 41 |
| 6.3.8       | Sport.....   | 42 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>7 Rehabilitation</b> .....                                      | <b>42</b> |
| 7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland)..... | 42        |
| <b>9 Literatur</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>10 Aktive Studien</b> .....                                     | <b>45</b> |
| <b>11 Therapieprotokolle</b> .....                                 | <b>46</b> |
| <b>13 Zulassungsstatus</b> .....                                   | <b>46</b> |
| <b>14 Links</b> .....  | <b>46</b> |
| 14.1 Selbsthilfegruppen.....                                       | 46        |
| 14.2 Weitere Informationsseiten:.....                              | 46        |
| <b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....                          | <b>46</b> |
| <b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....      | <b>48</b> |

# Immunthrombozytopenie (ITP)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#), im Kapitel 6.2.28

**ICD-10:** D69.3

**Stand:** August 2019

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Axel Matzdorff, Wolfgang Eberl, Volker Kiefel, Thomas Kühne, Oliver Meyer, Helmut Ostermann, Ingrid Pabinger-Fasching, Mathias J. Rummel, Bernhard Wörmann

**Vorherige Autoren:** Aristoteles Giagounidis, Paul Imbach

## 1 Zusammenfassung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten. Unterschieden wird eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, ausgelöst z. B. durch Medikamente oder andere Erkrankungen. Ca. 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sekundär.

Die Therapieindikation ist nicht allein von der Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl abhängig, sondern auch von Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weiteren individuellen Faktoren. Zur Erstlinientherapie werden bei Erwachsenen Kortikosteroide eingesetzt. Bei der chronischen ITP stehen sehr unterschiedliche Therapieverfahren wie Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs), andere Formen der Immunsuppression oder die Splenektomie zur Verfügung.

Die pädiatrische ITP unterscheidet sich in Verlauf und Prognose von der ITP des Erwachsenenalters. Je jünger das Kind ist, desto eher findet sich ein akutes Auftreten der Blutungsneigung, häufig nach einem Infekt. Chronische Verläufe sind selten. Bei der neu diagnostizierten ITP im Kindes- und Jugendalter ohne oder mit nur milden Blutungen ist eine Therapie in der Regel verzichtbar.

Die ITP ist eine seltene Erkrankung. Die Betreuung gehört in die Hand von Spezialisten.

Zusätzlich zu dieser Leitlinie wurde eine ausführlichere Übersicht mit weiteren Hinweisen zum Management der ITP-Patienten erstellt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Ein weit verbreitetes Eponym für die ITP ist der Begriff Morbus Werlhof. Er geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) zurück. Werlhof war königlicher Leibarzt in Hannover und berichtete 1735 über ein 16jähriges Mädchen, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte (Morbus maculosus haemorrhagicus). Im angloamerikanischen Sprachraum wird außerdem auf Robert Willan (1757-1812) verwiesen, englischer Arzt und Begründer der Dermatologie, der 1802 das charakteristische und gleichzeitige Auftreten von kutaner Purpura mit Schleimhautblutungen beschrieb. Erst 1883 erkannte dann E. Krauss, dass die hämorrhagischen Symptome durch eine Thrombozytopenie hervorgerufen werden.

Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie und hat nach internationaler Übereinkunft den Begriff Idiopathische Thrombozytopenische Purpura abgelöst, seit die ITP nicht mehr als *idiopathisch* (*griech.* *ídios páthos* = Erkrankung ohne fassbare Ursache) bezeichnet werden kann aufgrund der Erkenntnisse zur ursächlichen Dysregulation des Immunsystems. Außerdem zeigt fast ein Drittel der neudiagnostizierten ITP-Patienten keine Purpura, sondern nur niedrige Thrombozytenwerte.

Von einer ITP spricht man nach internationaler Übereinkunft nur, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter  $100 \times 10^9/L$  liegt. Dies ist niedriger als die übliche untere Normbereichsgrenze für die Thrombozytenzahl (in den meisten Laboren um  $150 \times 10^9/L$ ). Das Risiko von Personen mit Thrombozytenwerten zwischen 100 und  $150 \times 10^9/L$ , im weiteren Verlauf eine ITP zu entwickeln, ist sehr gering ( $<1\%/Jahr$ ).

In [Tabelle 1](#) sind die Ursachen für eine Thrombozytopenie aufgeführt. Unterschieden wird bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird. Ca. 80% der ITP sind primär, 20% sind sekundär.

**Tabelle 1: Einteilung der Thrombozytopenien**

| Verminderte Thrombozytenbildung  | Vermehrter Thrombozytenverbrauch  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Schädigung des Knochenmarks (Medikamente, Alkohol, Zytostatika, u.a.)</li> <li>Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks (hämatologische Neoplasien, seltener solide Tumoren)</li> <li>Myelofibrose</li> <li>Myelodysplastische Syndrome</li> <li>Knochenmarkshypo-/aplasie, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</li> <li>schwerer Vitaminmangel</li> <li>seltene genetische Defekte: Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, u.a. erbliche Thrombozytopenien</li> <li>auch bei der ITP kann die Thrombozytenbildung im Knochenmark gestört sein</li> </ul> | <p><b>Primäre Immunthrombozytopenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine auslösende Ursache erkennbar</li> </ul> <p><b>Sekundäre Immunthrombozytopenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>medikamentös induzierte Immunreaktion</li> <li>bei Autoimmunerkrankungen</li> <li>bei Antiphospholipid-Syndrom</li> <li>bei Immundefizienz-Syndromen [variables Immundefektsyndrom (engl. Common Variable Immunodeficiency), Autoimmun Lymphoproliferatives Syndrom (Canale-Smith-Syndrom), Wiskott-Aldrich-Syndrom]</li> <li>Evans-Syndrom (zB. bei Lymphomerkkrankungen wie CLL)</li> <li>bei Hepatitis, HIV, u.a. viralen Infektionen</li> <li>nach Impfungen</li> </ul> <p><b>Weitere immunologische Thrombozytopenien (nicht ITP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heparin-induzierte Thrombozytopenie</li> <li>Thrombozytopenie nach GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe</li> <li>posttransfusionelle Purpura</li> <li>Schwangerschafts-assoziierte Thrombozytopenie</li> <li>neonatale Alloimmunthrombozytopenie</li> </ul> <p><b>Weitere Verbrauchs-Thrombozytopenien (nicht immunologisch)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroangiopathische Hämolytische Anämien (TTP, HUS).</li> <li>Verbrauchskoagulopathie</li> <li>Von Willebrand Syndrom Typ IIB</li> <li>massive Lungenembolie</li> <li>große Hämangiome</li> <li>große Aneurysmen</li> </ul> |
| <p><b>Andere Thrombozytopenien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozytopenie bei Milzvergrößerung</li> <li>Thrombozytenverlust bei massiver Blutung</li> <li>Thrombozytopenie bei schweren Infektionen</li> </ul>  |   |
| <p><b>Probleme der Laboranalytik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pseudothrombozytopenie (syn.: EDTA-Thrombozytopenie)</li> </ul>  |   |

## 2.2 Epidemiologie

Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 0,2 - 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz bei 0,9 - 2,6 pro 10.000.

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz 0,2 - 0,7 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz 0,4 - 0,5 pro 10.000 . Die Prävalenz ist bei Kindern deutlich geringer als bei Erwachsenen, weil die pädiatrische ITP nur selten chronisch wird, siehe Kapitel 5.4

Das mittlere Alter erwachsener ITP-Patienten lag bisher bei 50 bis 55 Jahren. In den letzten Jahren scheint es jedoch einen Trend zu einem höheren mittleren Erkrankungsalter zu geben (um die 60 Jahre), was insofern relevant ist, weil bei älteren Patienten mehr Nebendiagnosen und Begleitmedikamente zu beachten sind [1].

Bei der pädiatrischen ITP sind Jungen häufiger als Mädchen betroffen. Im mittleren Alter erkranken häufiger Frauen. Ab dem 60. Lebensjahr überwiegen dann wieder die Männer.

Die ITP-Inzidenz ist bei Kindern im Frühjahr bis um das Doppelte höher als im Sommer. Als Grund vermutet man, dass im Winter Infekte, die eine ITP auslösen können, häufiger sind.

Ältere Studien finden eine niedrigere ITP-Inzidenz bei Afroamerikanern. Im Asiatisch-Pazifischen Raum scheint die ITP genauso häufig zu sein wie in Europa.

Ca. 60% der erwachsenen und 20-30% der pädiatrischen ITP-Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf (siehe Kapitel 5.4). Legt man diese Zahlen zu Grunde, dann können für die Bundesrepublik Deutschland ~2400 Neuerkrankungen pro Jahr und ~16.000 Patienten mit chronischer ITP angenommen werden. Der Anteil der ITP-Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen ( $<30 \times 10^9/L$ ) schwankt je nach Publikation zwischen 30 und 70%. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 5000 und 13.000 potentiell behandlungsbedürftige Patienten.

## 2.3 Pathogenese

Die ITP ist nicht erblich, sie ist eine erworbene Thrombozytopenie. Ursächlich ist eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten. Die Immunreaktion wird von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen getragen, siehe [Tabelle 2](#):

**Tabelle 2: Pathomechanismen der ITP**

|  |
|--|
| <b>Autoantikörper gegen Thrombozyten</b><br>induzieren einen vermehrten Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber,<br>induzieren die Bindung geschädigter Thrombozyten an den Ashwell-Morell Rezeptor der Leber mit anschließendem Abbau,<br>schädigen Thrombozyten direkt,<br>stören die Thrombozytenfunktion. |
| <b>T-Lymphozyten</b><br>Verminderung der regulatorischen T- Lymphozyten (TREGs) führt zu Immundysregulation,<br>direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten.   |
| <b>Hemmung der Thrombozytopoese</b><br>Schädigung der Megakaryozyten durch Autoantikörper,<br>verstärkter Abbau von Thrombopoetin,<br>verminderte Thrombopoetinbildung.  |

### 2.3.1 Thrombozytenantikörper

**Vermehrter Abbau Antikörper-beladener Thrombozyten nach Bindung an Fc-Rezeptoren in Milz und Leber:** In den 50er Jahren wurde gezeigt, dass die Übertragung von Plasma eines Patienten mit ITP bei gesunden Probanden eine reversible Thrombozytopenie auslösen kann. Ursächlich sind Antikörper gegen Thrombozyten. Heute findet man mit modernen Unter-



suchungsmethoden bei ca. 60% aller ITP-Patienten solche Autoantikörper gegen Thrombozytenoberflächenproteine, z.B. Glykoproteinrezeptoren (GP) Ib/IX, GP IIb/IIIa. Die Antikörper-markierten Thrombozyten werden an Fc-Rezeptoren von Makrophagen und Dendritischen Zellen in Milz und Leber gebunden, phagozytiert und abgebaut.

**Vermehrter Abbau Antikörper-beladener Thrombozyten nach Bindung an Ashwell-Morell-Rezeptoren** in der Leber: Kürzlich wurde ein neuer Abbauweg über die Ashwell-Morell-Rezeptoren in der Leber beschrieben: Wenn Thrombozyten altern oder wenn sie geschädigt werden, werden Sialinsäure-Reste auf der Thrombozytenoberfläche hydrolysiert (Desialylylation). Desialylierte Thrombozyten binden an den Ashwell-Morell Rezeptor von Hepatozyten und werden aus dem Blutstrom herausgefiltert. Das stimuliert wiederum die Neubildung von Thrombopoetin in der Leber.

**Thrombozyten-Apoptose nach direkter Schädigung durch Thrombozytenantikörper:** Thrombozytenantikörper können Thrombozyten auch durch Komplementbindung direkt schädigen, unabhängig von der Phagozytose in der Milz.

**Thrombozytenfunktionsstörung durch Thrombozytenantikörper:** Thrombozytenantikörper können durch Bindung an Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche deren Adhäsions- oder Aggregationsfunktion stören und die Blutungsneigung zusätzlich verstärken (sog. erworbene Thrombasthenie Glanzmann).

### 2.3.2 T-Lymphozyten und Immundysregulation

Eine gegen B-Lymphozyten und die Antikörperbildung gerichtete Therapie erreicht nicht bei allen ITP-Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Es muss also B-Lymphozyten-unabhängige Mechanismen geben. Bei ITP-Patienten findet man ein **Ungleichgewicht zwischen aktivierenden und regulatorischen T- Lymphozyten (TREGs)**. Die Ursache dieses Ungleichgewichts ist unklar. Kürzlich wurde beschrieben, dass möglicherweise mesenchymalen Stammzellen (MSCs) beim Zustandekommen und der Aufrechterhaltung dieser Immundysregulation eine Rolle spielen könnten. MSCs sind bei ITP-Patienten vermindert und in ihrer Funktion gestört. Zwei kleinere Studien aus China bei Patienten mit chronischer, therapierefraktärer ITP berichten nach Gabe von MSCs von einer zeitnahen Besserung der Blutungssymptome und einem anhaltenden Anstieg der Thrombozytenzahl.

**Direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten:** T-Lymphozyten sind nicht nur an einer Immundysregulation beteiligt. Ein direkter toxischer Effekt von T-Lymphozyten auf Thrombozyten und Megakaryozyten wird ebenfalls beschrieben.

### 2.3.3 Hemmung der Thrombozytopoese

**Schädigung der Megakaryozyten durch Autoantikörper gegen Glykoproteine:** Autoantikörper gegen Thrombozytenmembranproteine, insbesondere gegen GP Ib/IX, greifen auch die Megakaryozyten im Knochenmark an und stören die Thrombozytopoese. Außerdem wurden Antikörper gegen den Thrombopoetin-Rezeptor selber beschrieben, die Wachstum und Ausreifung von Megakaryozyten behindern [2].

**Verstärkter Abbau von Thrombopoetin:** ITP-Patienten haben häufig einen relativen Thrombopoetinmangel. Darunter versteht man, dass bei ITP-Patienten die Thrombopoetin-Spiegel zwar höher als bei gesunden Menschen sind, aber nicht so hoch wie man sie bei anderen Erkrankungen, die einen vergleichbaren Thrombozytenmangel aufweisen, findet (z. B. bei aplastischer Anämie oder nach Chemotherapie). Ein Grund scheint darin zu liegen, dass Thrombopoetin an Thrombozyten bindet und mit diesen zusammen in Leber und Milz abgebaut wird.

Außerdem ist bei ITP-Patienten in der Regel die Zahl der Megakaryozyten im Knochenmark erhöht, die auch Thrombopoetin binden und den Mangel verstärken.

**Verminderte Thrombopoetinbildung:** Ein weiterer Mechanismus, der die Thrombopoetin-Spiegel relativ niedrig hält, sind die Thrombozytenantikörper selber. Neben dem Ashwell-Morell Rezeptor reguliert auch Glykoprotein Ib die Thrombopoetinbildung in der Leber. Antikörper gegen GP Ib hemmen die Thrombopoetinbildung.

## 4 Klinisches Bild

Typische Blutungssymptome sind Petechien und Schleimhautblutungen. Viele ITP-Patienten klagen zusätzlich zur Blutungsneigung über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen.

### 4.1 Blutungssymptome

Typische Blutungssymptome sind

- Petechien an den Beinen, weniger häufig an Rumpf und Armen,
- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase,
- urogenitale Blutungen, verstärkte Menstruationsblutungen,
- verstärkte Blutungen und Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen,
- selten innere Blutungen, z.B. intrazerebrale Blutung (<1%, [3]).

Petechien sind typischerweise nicht palpabel. Eine palpable Purpura spricht eher für eine vaskulitischen Purpura. Ebenfalls untypisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome (kleinflächig: Ekchymosen, großflächig: Sugillationen) und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen, z.B. Hämophilie A und B.

Bei der neu-diagnostizierten ITP haben 10% aller pädiatrischen und 20-30% aller Erwachsenen Patienten gar keine Blutungssymptome [3]. Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patienten ohne jegliche Blutungssymptome bei 30-40%.

Die Blutungsneigung bei ITP-Patienten ist geringer, als bei Patienten mit einer vergleichbaren Thrombozytopenie anderer Ursache, z.B. nach Chemotherapie oder bei Myelodysplasien, Leukämien. Man vermutet, dass ITP-Thrombozyten „jünger“ und z.T. stärker reagibel sind als Thrombozyten bei den anderen genannten Erkrankungen. Die verstärkte Reagibilität der ITP-Thrombozyten erklärt nicht nur die relativ geringere Blutungsneigung, sondern auch das vermehrte Auftreten von Thrombosen bei ITP-Patienten, siehe Kapitel 6.3.6

### 4.2 Weitere Symptome

ITP-Patienten haben durch immunsuppressive Therapien oder Splenektomie ein erhöhtes Infektionsrisiko. In den letzten Jahren vermutet man aber auch, dass die ITP per se ein Infektionsrisiko darstellt. Man hat erkannt, dass Thrombozyten nicht nur eine Rolle bei der Gerinnung, sondern auch bei der Infektabwehr spielen [4].

Als Folge verstärkten Blutverlustes kann sich eine Eisenmangelanämie entwickeln. Eine mikrozytäre Eisenmangelanämie wäre also mit einer ITP vereinbar, makrozytäre Anämien nicht.

Viele ITP-Patienten klagen zusätzlich zur Blutungsneigung über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen. Auch ein Zusammenhang zwischen ITP und kognitiven Funktionseinschränkungen wird beschrieben. Siehe dazu Kapitel 6.2.7

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP „beweist“. Diagnostik und Differenzialdiagnostik erfolgen in der Regel in mehreren Schritten, siehe [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#).

**Tabelle 3: Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem Verdacht auf ITP**

| Diagnostik                      | Anmerkungen  |
|---------------------------------|--|
| <b>Anamnese</b>                 | aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, Medikamente (Gerinnungshemmer!), Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese   |
| <b>Körperliche Untersuchung</b> | Blutungszeichen insbes. auch der Schleimhäute, Lymphknoten-, Leber-, Milzgrösse, Exantheme, etc.   |
| <b>Blutbild</b>                 | EDTA und Citrat zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie; bei Aggregaten im Citratblut Verwendung von Spezialmonovetten (ThromboExact)  |
| <b>Blutausstrich (immer!)</b>   | Begutachtung durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt  |
| <b>Gerinnungsparameter</b>      | Thromboplastinzeit (Quick-Wert), INR, aPTT, Fibrinogen   |
| <b>Knochenmarkdiagnostik</b>    | Immer bei atypischen Befunden, siehe <a href="#">Tabelle 6</a><br>Auch ohne atypische Befunde bei älteren Patienten ( $\geq 60$ Jahre) empfohlen.<br>In der Regel mit gleichzeitiger Molekular- und Zytogenetik (V.a. Myelodysplastisches Syndrom oder Idiopathischen Zytopenie Unbestimmter Signifikanz), um dem Patienten eine zweite Punktion zu ersparen.<br>Bei ca. 2%-11% der mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten behandelten Patienten kommt es zu einer Retikulin- und Kollagenfaservermehrung im Knochenmark. Einzelne Experten empfehlen deshalb eine Knochenmarkpunktion vor der Verordnung von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten zur frühzeitigen Erkennung eines evtl. erhöhten Fasergehaltes (Retikulin/Kollagen-Fibrose, s. Kapitel <a href="#">6.1.4.1</a> ) und als Ausgangsbefund für die dann notwendigen Verlaufskontrollen. |
| <b>Weiteres</b>                 | Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie (Ausschluss Evans-Syndrom),<br>Blutzucker / Urinzucker zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus,<br>Urinuntersuchung auf Blut, Stuhltest auf Blut*.   |

**\*Beachte:** immunologische fäkale Okkultblutteste (iFOBT), wie sie zur Krebsvorsorge eingesetzt werden, sind sensitiv für Blutungen im unteren GI Trakt. Sie sind nicht geeignet, geringgradige Blutungen im oberen GI Trakt, d.h. Speiseröhre, Magen, Dünndarm auszuschliessen. Bei negativem Test aber entsprechendem klinischem Verdacht, z.B. weil der Patient einen Eisenmangel oder eine Anämie hat, immer endoskopische Sicherung anstreben.

Zur Erstdiagnostik nicht nur der ITP, sondern grundsätzlich jeder Thrombozytopenie, gehört bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen zwingend die Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt. Eine Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura ist eine wichtige Differenzialdiagnose und ein hämatologischer Notfall, der nicht übersehen werden darf!

### 5.2.2 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP

Bei persistierender oder chronischer ITP müssen weitere Differenzialdiagnosen erwogen werden, siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Weiterführende Diagnostik**

| Diagnostik   | Begründung, Konsequenz   |
|--|--|
| Blutgruppentestung   | Für Notfall-Pass, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko.  |
| Knochenmarkpunktion  | siehe <a href="#">Tabelle 6</a>  |
| Blutzucker/Urinzucker  | Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter/fortgesetzter Steroid-Therapie.   |
| Serum-Elektrophorese und/oder Serum-Immunglobuline   | Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immunodeficiency), eines Myeloms.                                 |
| Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans) | Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen.   |
| Thrombozytenglykoprotein-spezifische Antikörper  | Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen (nur hilfreich, wenn positiv). |
| von Willebrand-Faktor Multimer-Analyse   | Bei von Willebrand Syndrom Typ IIb können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.                                    |
| Schilddrüsendiagnostik   | Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.   |
| H. pylori-Testung  | siehe Kapitel <a href="#">5.2.2.3</a>  |
| Hepatitis B, C, HIV-Serologie  | Falls positiv, Erkrankungs- bzw. Reaktivierungs-Risiko im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder vor Splenektomie       |
| Sonographie, Röntgen, CT erwägen   | Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung. Bei vergrößerter Milz an M. Gaucher denken.                |

Der Nachweis von ANA, Antiphospholipid-Antikörpern und Lupus Antikoagulanzen ist von prognostischer Relevanz, weil bei diesen Patienten Thrombosen häufiger auftreten, siehe Kapitel [5.2.6](#). Der Nachweis von Schilddrüsen-Antikörpern hat keine Auswirkungen auf die Therapie der ITP. Eine Autoimmunthyreoiditis sollte jedoch erkannt und behandelt werden.

Bei einigen Patienten zeigt die Sonographie eine vergrößerte Milz. Dann muss neben Erkrankungen der Leber und Lymphomen (Haarzelleukämie, Marginalzonenlymphom u.a.) auch an die seltene Differentialdiagnose eines M. Gaucher gedacht werden. Hinweisend sind erhöhtes Ferritin und erhöhtes Angiotensin-Converting-Enzym, beweisend ist erniedrigte  $\beta$ -Glukozerebrosidaseaktivität im Trockenbluttest.

### 5.2.2.1 Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper

Die Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper gehört nicht zur Diagnostik der neu-diagnostizierten ITP, sondern sollte Patienten mit persistierender bzw. chronischer ITP und atypischem Krankheitsverlauf vorbehalten bleiben.

Die aktuell eingesetzten, glykoprotein-spezifischen Antikörpertests haben eine Sensitivität von ~60% und eine Spezifität von 90% [5]. Relevant ist nur der Nachweis von an die Thrombozyten gebundenen Autoantikörpern gegen Epitope auf den Glykoproteinrezeptoren (GP) Ib/IX und IIb/IIIa. Neuere Daten legen auch eine Relevanz von Autoantikörpern gegen GPV nahe [6]. Falsch positive Tests kommen manchmal bei myelodysplastischen Syndromen und Lymphomen vor. Die alleinige Bestimmung freier Autoantikörper im Serum ist wenig sensitiv, häufig falsch positiv und sollte unterbleiben.

Die Bestimmung von Thrombozyten-Antikörpern kann nicht als Routine-Untersuchung empfohlen werden. Bei Patienten mit persistierender bzw. chronischer ITP und atypischen Befunden kann ihr Nachweis in Einzelfällen jedoch beitragen, die Diagnose ITP zu sichern, bzw. andere Differenzialdiagnosen auszuschließen, siehe [Tabelle 5](#).

Nur Autoantikörper gegen Glykoproteinrezeptor-Antigene unterstützen die Diagnose einer primären oder sekundären ITP. Antikörper gegen HLA-Antigene auf Thrombozyten sind im klinischen Alltag viel häufiger (z.B. nach Thrombozytentransfusion) und haben nichts mit der ITP zu tun.

**Tabelle 5: Indikation für Untersuchung auf Thrombozytenantikörper**

|  |
|--|
| Minimale oder völlig fehlende Ansprache auf Kortikosteroide oder i.v. Immunglobuline                       |
| Differentialdiagnose ITP vs. medikamentös-toxische Knochenmarkschädigung (z.B. bei chron. Alkohol-Abusus). |
| Differentialdiagnose ITP vs. hereditäre Thrombozytopenie   |
| Sicherung der Diagnose ITP bei gleichzeitiger Lebererkrankungen, Splenomegalie                             |

### 5.2.2.2 Knochenmarkpunktion

Die ITP-Diagnose kann durch eine Knochenmarkpunktion nicht belegt werden. Die Aufgabe der Knochenmarkpunktion ist es, alternative Diagnosen auszuschließen. Bei typischen klinischen Befunden kann eine Knochenmarkpunktion in der Regel entfallen. Dies ist gerade für pädiatrische Patienten eine grosse Erleichterung.

Myelodysplastische Syndrome und Idiopathische Zytopenien unbestimmter Signifikanz können leicht mit einer ITP verwechselt werden zumal diese Entitäten bei über 60jährigen mit fast gleicher Inzidenz auftreten.

Die Punktion ist nach Aufklärung in der Regel am selben Tag möglich und der Patient braucht nicht ein zweites Mal einbestellt zu werden. Der Patient sollte vor der Knochenmarkpunktion über das Risiko von Blutungen, lokalen Schmerzen, lokalen Infektionen und das sehr seltene Risiko von Organ- und Nervenschädigungen, aufgeklärt werden. Ein Absetzen von Antikoagulanzen (ASS, Vitamin K-Antagonisten) ist vor einer KM-Punktion nicht notwendig. DOAKs (direkt wirksame, orale Antikoagulanzen) erreichen nach 2-4 Std. ihre höchste Plasmakonzentration und sollten deshalb nicht unmittelbar vor, sondern nach der Punktion genommen werden. Bei schwerer Thrombozytopenie muss vor der Punktion kein Thrombozytenkonzentrat gegeben werden. Auch bei niedrigsten Thrombozytenwerten sind Blutungen sehr selten und können in der Regel durch verlängerte Kompression kontrolliert werden.

**Tabelle 6: Indikation zur Knochenmarkpunktion**

|   |
|---|
| Neben der Thrombozytenzahl sind auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert.  |
| Anamnese (z.B. B-Symptome, Gew.-Verlust) und körperliche Untersuchungsbefunde (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Hepatosplenomegalie), die nicht typisch für eine ITP sind.   |
| Patienten $\geq$ 60 Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, Myelodysplastische Syndrome, Idiopathische Zytopenie Unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom u.a.  |
| Vor Splenektomie, um vor diesem irreversiblen Eingriff alternative Diagnosen mit größter Sicherheit auszuschließen.   |
| <b>Erwägen:</b> Bei ca. 2%-11% der mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten behandelten Patienten kommt es zu einer meist geringen Retikulin- und Kollagenfaservermehrung im Knochenmark. Einzelne Experten empfehlen deshalb eine Knochenmarkpunktion vor dem Beginn einer Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, um den Fasergehalt festzulegen. S. dazu auch Kapitel <a href="#">6.1.4.1</a> |

### 5.2.2.3 Helicobacter pylori

Alle erwachsenen Patienten mit ITP, insbesondere bei persistierendem oder chronischem Verlauf, sollen auf H. pylori untersucht und bei positivem Nachweis eradiziert werden.

Zahlreiche Publikationen beschreiben eine Assoziation zwischen ITP und H. pylori Infektionen der Magenschleimhaut. Diese scheint in Asien klinisch wesentlich relevanter zu sein als in

Europa und Nordamerika. Aktuelle Leitlinien empfehlen bei erwachsenen ITP-Patienten, aber nicht bei Kindern, die Prüfung auf eine H. pylori Infektion und im positiven Fall die Eradikation. Dies ist schon allein wegen der bei ITP-Patienten häufigen Kortison-Therapie und dem damit verbundenen Ulcus-Risiko sinnvoll. Außerdem ist die Therapie einfach und preiswert. Mit einem H. pylori Atem- oder Stuhltest kann man den Patienten die potentiell blutungsgefährdende Gastroskopie und Biopsie ersparen.

## 5.3 Klassifikation

Die Klassifikation der ITP erfolgt nach Schweregrad und Verlauf.

### 5.3.1 Schweregrad

Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der klinischen Blutungsneigung. Zur Einschätzung der Blutungsschwere wurden in der Vergangenheit zahlreiche Blutungs-Scores entwickelt. Sie werden regelmässig im Rahmen wissenschaftlicher Studien eingesetzt. Der Nachteil dieser Scores ist der hohe Zeitaufwand, der ihre Anwendung im "eng getakteten" Praxisalltag begrenzt. Deshalb wird zumindest bei Erwachsenen weiter eine Orientierung an den WHO Blutungsgraden oder den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events empfohlen, siehe [Tabelle 7](#). Sie sind in der klinischen Praxis etabliert, den meisten Ärzten nicht-hämatologischer Fachrichtungen geläufig und haben sich auch bei ITP-Patienten bewährt.

Für pädiatrische Patienten wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie der modifizierte Buchanan Score empfohlen, [Tabelle 8](#).

**Tabelle 7: Blutungsgrade entsprechend WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0)**

| WHO Blutungsgrad   | Definition  |
|--|---|
| <b>WHO Blutungsgrade</b>                                 | <b>Definition</b>   |
| <b>0</b>   | keine Blutungszeichen   |
| <b>I</b>   | Petechien<br>kleine Hämatome, Ekchymosen (< 10 cm)<br>Schleimhautblutungen (Mund, Nase)<br>Epistaxis (< 1 Std. Dauer, keine ärztliche Intervention notwendig)<br>subkonjunktivale Blutungen<br>vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, nicht mehr als 2 Binden / Tag notwendig)  |
| <b>II</b><br>(nicht transfusionspflichtig)               | Hämatome, Ekchymosen (> 10 cm)<br>Epistaxis (> 1 Std. Dauer oder Tamponade notwendig)<br>retinale Blutungen ohne Visusverminderung<br>vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden / Tag notwendig)<br>Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie<br>Blutungen aus Punktionsstellen<br>Blutungen in Muskel und Gelenke |
| <b>III</b><br>(transfusionspflichtig)                    | Epistaxis<br>Schleimhautblutungen (Mund, Nase)<br>vaginale Blutungen<br>Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie<br>Blutungen aus Punktionsstellen<br>Blutungen in Muskel und Gelenke  |
| <b>IV</b><br>(Gefahr von Dauerschäden, lebensbedrohlich) | retinale Blutungen mit Visusverminderung<br>ZNS Blutungen<br>andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe (Gelenke, Muskulatur, Niere, Lunge, etc.) gefährden<br>letale Blutungen (in den NCI CTCAE als Blutungsgrad V bezeichnet)  |

**Tabelle 8: modifizierter Buchanan Score für pädiatrische ITP-Patienten**

| Grad |                             | Blutungszeichen  |
|------|-----------------------------|--|
| 0    | Keine                       | Keine frischen Blutungszeichen   |
| 1    | Geringfügig                 | Wenige Petechien (<100) und /oder < 5 kleine Hämatome (<3cm Durchmesser).<br>Keine Schleimhautblutungen  |
| 2    | Mild                        | Viele Petechien und >5 große Hämatome (Durchmesser >3cm)   |
| 3 a  | Moderat<br>niedriges Risiko | Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer <5min  |
| 3b   | Moderat<br>hohes Risiko     | Epistaxis >5 min, Makrohämaturie, rektale Blutungen, schmerzhafte Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie   |
| 4    | Schwer                      | Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Gehirn, Lunge, Muskulatur, Gelenke), mit Notwendigkeit zur umgehenden medizinischen Versorgung oder Intervention |
| 5    | Lebensbedrohlich            | Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche, tödliche Blutung jeder Lokalisation.  |

### 5.3.2 Stadieneinteilung und Therapieziele

Weil sich Therapie und Therapieziele mit der Krankheitsdauer und Schwere ändern, wurde die traditionelle Zweiteilung in „akute“ und „chronische“ ITP verlassen, eine Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen entwickelt und von den Leitlinien übernommen, siehe [Tabelle 9](#).

**Tabelle 9: Stadieneinteilung und Therapieziele**

| Stadium            | Definition   | Therapieziel  |
|--------------------|--|---|
| neu diagnostiziert | bis zu 3 Monate nach Diagnosestellung, Spontanremission sind noch häufig.                              | Blutungsstillung und Kuration, bei kurzer Therapiedauer unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen.   |
| persistierend      | zwischen 3 und 12 Monaten nach Diagnosestellung, Spontanremission sind weniger häufig,                 | Blutungsstillung und Kuration, da Therapie häufiger längerfristig, sind Nutzen und Nebenwirkungen stärker gegeneinander abzuwägen.  |
| chronisch          | mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung, eine spontane Remission ist jetzt nicht mehr wahrscheinlich. | Blutungsstillung und Kuration, Lebensqualität, ggf. unter Inkaufnahme einer chronischen Thrombozytopenie. Therapie nur bei schwereren Blutungen zwingend, bei oligo- o. asymptomatischen Patienten auch „Watch&Wait“ möglich. |

Legende:

Anmerkung: Vor 2009 wurde nur zwischen „akuter“ und „chronischer“ ITP unterschieden und die Grenze bei 6 bis 12 Monaten gezogen.

Viele erwachsene ITP-Patienten haben jedoch, wenn man älterer Blutbilder habhaft werden kann, schon Monate, z.T. auch Jahre vorher leicht erniedrigte Thrombozytenwerte oder die Patienten berichten, dass sie schon längere Zeit vermehrte Hämatome beobachten, dem aber zunächst keine Bedeutung beigemessen haben. Die Definition „neu-diagnostiziert“, „persistierend“ und „chronisch“ sollte jedoch weiterhin nicht an der Symptom-Dauer, sondern vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig gemacht werden.

## 5.4 Prognostische Faktoren

Bei der ITP des Erwachsenen hat man bisher einen langfristigen, chronischen Verlauf über mehrere Jahre oder sogar lebenslang postuliert. In der ASH-Leitlinie von 1996 steht noch, dass nur ~5% eine Remission erreichen. Heute weiß man, dass ein Drittel bis zwei Drittel der chronischen ITP-Patienten eine partielle oder komplette Remission erreichen, zum Teil noch nach mehreren Jahren. Dies hat Auswirkungen auf die Therapiewahl, z.B. auf die Entscheidung, eine Splenektomie zu empfehlen oder noch abzuwarten, siehe Kapitel 6.1.4.3 Es gibt keinen Marker, der verlässlich einen chronischen Verlauf vorhersagen könnte.

Bei der pädiatrischen ITP gilt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Remission umso höher ist, je jünger die Kinder sind. Keine oder milde Blutungssymptome sind mit einem höheren Risiko für chronische ITP assoziiert [7].

Noch vor etwas mehr als 10 Jahren wurde das Risiko schwerer Blutungen mit 3% bei Kindern und über 70% bei älteren Erwachsenen (>60 Jahre) angegeben, das Risiko tödlicher Blutungen mit 0% bzw. 13%. Durch Zurückhaltung bei der Steroidtherapie und die neuen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten ist die Prognose in den letzten Jahren deutlich besser geworden. Die Mortalität liegt in aktuellen pädiatrischen Studien unverändert bei 0%, bei Erwachsenen hat sie sich halbiert auf 0-7%. Prognostische Faktoren und Risikoindikatoren sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 10: Prognose und Risikoindikatoren [8]**

| Eher selbstlimitierender Verlauf  | Eher chronischer Verlauf  | Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen  |
|---|---|---|
| Kinder, Jugendliche   | Erwachsene, insbes. > 60. LJ  | Thrombozyten < 20 - 30 x 10 <sup>9</sup> /L,<br>Multiple Hämatome,<br>Schleimhautblutungen („Wet Purpura“),<br>Anamnestisch schwere Blutungen,<br>Hämaturie,<br>Fehlende Ansprache auf Steroide,<br>Infektion, Fieber,<br>Alter > 60 Jahre. |
| Beginn nach Infekt  | Keine vorausgehende Erkrankung eruierbar  |   |
| Plötzlicher Beginn,<br>klinisch ausgeprägte Blutungsneigung,<br>gute Therapieansprache. | Schleichender Beginn,<br>geringe Blutungsneigung oder Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten,<br>keine oder nur geringe Ansprache auf Erstlinientherapie. |   |

## 5.5 Differenzialdiagnose

### 5.5.1 Übersicht

Bei persistierender oder chronischer ITP müssen weitere Differenzialdiagnosen erwogen werden, siehe Tabelle 11.



**Tabelle 11: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP**

| Differenzialdiagnose   | Anamnese, typische Befunde  |
|--|---|
| Wurde eine Pseudothrombozytopenie bereits ausgeschlossen?  | 1-5% aller Blutproben   |
| Hereditäre Thrombozytopenie  | Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV, ob sehr große (Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, u.a.) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.   |
| Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie   | Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper.   |
| Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie  | Anamnese (nicht nur auf „klassische“ Zytostatika, auch moderne molekulare und immunologische Anti-Tumor-Wirkstoffe, zunehmend beobachtet auch bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren, [9])  |
| Virustatika-induzierte Thrombozytopenie  | Anamnese  |
| Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)  | Anamnese und HIT-Labordiagnostik  |
| Posttransfusionelle Purpura  | Kurz zurückliegende Bluttransfusionen   |
| Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie  | Nur schwangere Patientinnen, meist über $80 \times 10^9$ Thrombozyten/L   |
| Lymphome   | Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion  |
| Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)  | Serologie auf HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u.a. Bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei V.a. Sepsis, Blutausstrich, bei V.a. Malaria   |
| Lebererkrankungen  | Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Zirrhosediagnostik   |
| Splenomegalie mit Hypersplenismus  | zahlr. Ursachen, häufig Leberzirrhose, Infektionen, hämatol. Erkrankungen s.u. (isolierte Milzvergr z.B. bei Haarzellleukämie, Marginalzonen-Lymphom), auch an M. Gaucher denken  |
| Alkoholabusus  | Alkohol ist direkt knochenmarktoxisch und kann die Thrombozytenzahl ohne gleichzeitiges Vorliegen eines Vitaminmangels, einer Leberzirrhose und/oder Splenomegalie senken. Muss häufig gezielt erfragt werden.                                      |
| Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure)  | Labordiagnostik   |
| Andere Autoimmunerkrankungen   | Labordiagnostik für Lupus eryth., Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmunsyndrome.  |
| Evans-Syndrom  | Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test  |
| Hämatologische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, Idiopathischen Zytopenie Unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom, Lymphome, CVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung) | In der Regel mit Veränderung auch anderer Blutzellreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik. Bei Kindern ist die ALL die wichtigste DD der neu-diagnostizierten ITP! |
| Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämolytisch Urämisches Syndrom  | Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc., ADAMTS13 Bestimmung  |
| von Willebrand Syndrom Typ IIb   | Von Willebrand Faktor Analyse incl. Multimeranalyse   |
| Verbrauchskoagulopathie  | Veränderung weiterer Gerinnungsparameter  |
| Große Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom), große Aneurysmen   | Klinisches Bild   |

### 5.5.2 Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie

Diese ist die wichtigste Differenzialdiagnose der ITP und kann manchmal nur durch wiederholte Anamnese ausgeschlossen werden. Dabei müssen auch naturheilkundliche und nicht-rezeptpflichtige Medikamente erfragt werden, die von Laien häufig nicht als Medikamente gewertet

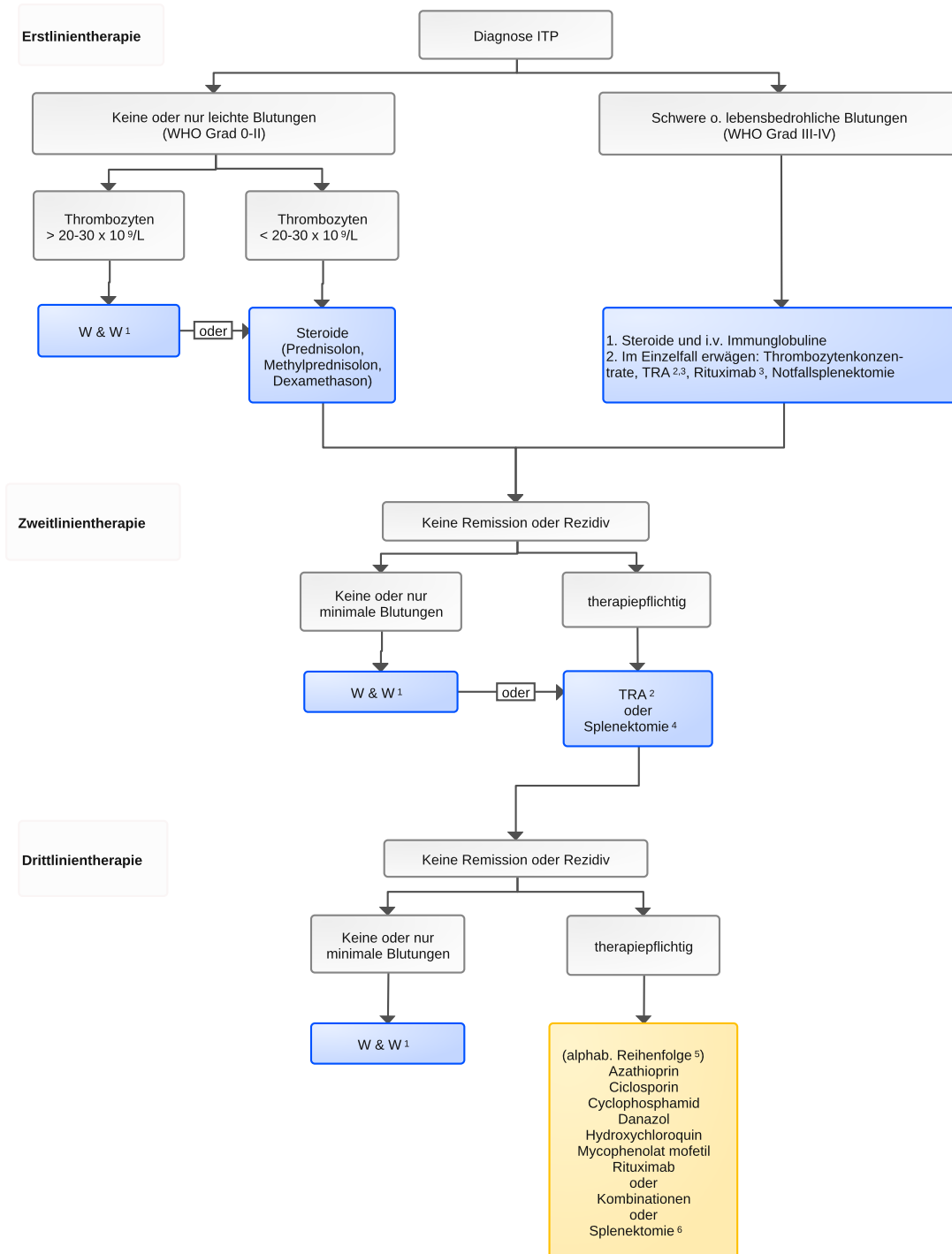
und bei einer Anamnese nicht genannt werden. Die Inzidenz wird mit 0,1 pro 10.000 pro Jahr angegeben. Gerade bei den in den letzten Jahren neu in die onkologische Therapie eingeführten Checkpoint-Inhibitoren, sollte man auf Thrombozytopenien achten [9]. In der Regel hat die medikamenteninduzierte ITP einen akuten Verlauf. Nach Absetzen des Medikamentes erholt sich die Thrombozytenzahl rasch wieder. Eine aktuelle Liste von Arzneistoffen, für die medikamenteninduzierte Thrombozytopenien beschrieben wurden, findet sich unter <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html> (geprüft 6/2019).

## **6 Therapie**

### **6.1 Therapiestruktur**

Die Therapieindikation soll nicht allein von der Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden. Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren sind zu berücksichtigen. Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patienten mit Immunthrombozytopenie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Für pädiatrische Patienten siehe auch Kapitel [6.1.3.2](#)

**Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immnthrombozytopenie**



**Legende:**

<sup>1</sup> w&w - watch and wait

<sup>2</sup> TRAs - Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (Eltrombopag, Romiplostim)

<sup>3</sup> "off-label"

<sup>4</sup> bei schweren Blutungen WHO Grad III oder IV, siehe auch Kapitel 5.2.1

<sup>5</sup> Zulassungsstatus siehe ITP Zulassung

<sup>6</sup> Splenektomie möglichst nicht vor dem 12. Monat empfehlen

Arzneimittel und Dosierungen finden sich im Anhang [ITP Therapieprotokolle](#), Informationen zum Zulassungsstatus in [ITP Zulassungsstatus](#).

### 6.1.1 Therapieindikation

Bei der Entscheidung zur Behandlung müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden:

- die klinische Blutungsneigung,
- Thrombozytenzahl,
- Krankheitsstadium (neu-diagnostizierte vs. persistierende vs. chronische ITP),
- bisheriger Krankheitsverlauf und Blutungsanamnese,
- Therapienebenwirkungen,
- Konsequenzen für Ausbildung und Beruf (Berufsunfähigkeit vermeiden),
- Patientenalter, Nebenerkrankungen, Begleitmedikation (insbes. Antikoagulanzen),
- Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung,
- Erfahrung des betreuenden Arztes / der Klinik in der Therapie der ITP,
- Patientenpräferenz, Gesundheitskompetenz, Psychosoziale Situation,
- bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten.

Die Auflistung bedeutet keine Rangfolge, grundsätzlich sind alle Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie zu berücksichtigen.

### 6.1.2 Thrombozytenschwellenwert

Das Blutungs- und Mortalitätsrisiko steigt, wenn eine Thrombozytenzahl von  $30 \times 10^9/L$  unterschritten wird, jedoch bestehen große individuelle Schwankungen. Die traditionelle Annahme eines Thrombozytenschwellenwertes, bei dessen Unterschreiten jeder Patient behandelt werden muss und bei dessen Überschreiten keine Therapieindikation mehr besteht, ist nicht evidenzbasiert.

Die Indikationsstellung allein nach der Thrombozytenzahl, ohne Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren ist obsolet.

Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

- Bei neu-diagnostizierter ITP, bei fehlender bis milder Blutungsneigung (WHO °0 bis °II, siehe [Tabelle 7](#)) und bei Thrombozytenwerten unter  $20-30 \times 10^9/L$  wird man in der Regel eine Behandlung anbieten, schon allein weil der Patient in dieser frühen Krankheitsphase sehr verunsichert und ein Therapieverzicht in der Regel nicht vermittelbar ist.
- Bei neu-diagnostizierter ITP, bei fehlender bis milder Blutungsneigung (WHO °0 bis °II) und bei Thrombozytenwerten über  $20-30 \times 10^9/L$  wäre eine „Watch & Wait“ Strategie kein Behandlungsfehler; wenn der Patient aber die Behandlung wünscht, sollte sie ihm nicht verwehrt werden. Die im Kapitel Therapieindikation genannten Faktoren sollen bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie berücksichtigt werden.
- Bei neu-diagnostizierter ITP und schweren Blutungen (WHO °III/IV) besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

Je länger die Krankheit andauert, desto weniger relevant werden die Thrombozytenzahlen bei der Indikationsstellung. Die Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den Nutzen abgewogen werden. In späteren Therapielinien wird zwar in der Regel eine Therapie angeboten, es wäre aber auch kein Fehler, selbst bei niedrigsten Werten eine „Watch & Wait“ Strategie zu

folgen, solange der Patient nicht oder nur gering blutet und wenn er nach umfassender Aufklärung mit diesem Vorgehen einverstanden ist. Umgekehrt bedeutet das aber auch, dass man dem Patienten auch bei wiederholten Rezidiven eine Therapie nicht verwehren sollte, wenn er diese explizit wünscht. Hier hilft manchmal die Vorstellung in einem Zentrum mit umfangreicher Expertise in der Behandlung von ITP-Patienten.

### 6.1.3 Erstlinientherapie

#### 6.1.3.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken immunsuppressiv und die gängige Vorstellung ist, dass sie die Bildung von Thrombozytenantikörpern hemmen, siehe auch [ITP Therapieprotokolle](#). Zahlreiche ältere Studien zeigten, dass bei den allermeisten Erwachsenen mit Kortikosteroiden ein Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht werden kann. Nach Absetzen der Kortikosteroide fallen die Thrombozyten bei Erwachsenen jedoch in der Regel wieder ab; dauerhafte Remissionen sind selten. In älteren Publikationen werden sie mit 5-6% angegeben. Die hohe Rezidivrate spricht dafür, dass Kortikosteroide nur die Krankheitsschwere abmildern, den Krankheitsverlauf aber nicht abkürzen.

Die Therapiedauer mit Kortikosteroiden sollte einerseits nicht zu kurz sein, d. h. nicht unter 3 Wochen. Deutlich längere Steroidtherapien erreichen aber auch keine Verbesserung der Ansprechrate, Dosierung siehe [ITP Therapieprotokolle](#). Eine Prednison-Erstlinientherapie erstreckt sich häufig über mehrere Monate, wenn man den empfohlenen Dosierungen wie dem McMillan-Schema folgt. Es gibt praktisch keinen Patienten, der in dieser Zeit nicht belastende Nebenwirkungen entwickelt, siehe [Tabelle 12](#). Zur Minderung des Osteoporose- und Frakturrisikos bei ITP Patienten hat die British Society of Haematology aktuelle Empfehlungen publiziert [Tabelle 13 \[10\]](#).

**Tabelle 12: Nebenwirkungen von Kortikosteroiden und vorbeugende Maßnahmen**

| Nebenwirkungen   | Vorbeugende Maßnahmen   |
|--|---|
| Akne<br>Blutdruckerhöhung<br>Cushingoider Habitus (Mondgesicht)<br>Dünne, atrophische Haut, Striae<br>Erhöhungen der Blutzuckerwerte<br>Gewichtszunahme<br>Infektionen<br>Magenbeschwerden<br>Muskelschwund<br>Osteoporose<br>Schlaflosigkeit<br>Stimmungsschwankungen | Aufklärung über Nebenwirkungen und Therapiefahrplan mit Dauer und Dosis<br>Ernährungsberatung<br>Antibiotikagabe zur Infektprophylaxe in der Regel nicht indiziert (Ausnahme: Pneumocystis Prophylaxe mit Cotrimoxazol bei Steroidtherapie ab kumul. Gesamtdosis > 340 mg Prednisolon/-äquivalent, s. auch <a href="#">Tabelle 13</a> )<br>Protektion Protonenpumpenhemmer<br>Osteoporoseprophylaxe s. <a href="#">Tabelle 13</a> |

**Tabelle 13: Empfehlungen zur Osteoporoseprophylaxe bei ITP Patienten [10]**

|  |
|--|
| <p><b>Risikoabschätzung</b><br/>Hohes Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 70</math> Jahre,</li><li>• Postmenopausale Frauen und Männer <math>\geq 50</math> Jahre mit osteoporotischen Frakturen in der Vorgeschichte,</li><li>• Steroidtherapie <math>\geq 7,5</math> mg Prednisolon für 3 Monate (<math>\geq</math> Kumulativdosis 682 mg).</li></ul> <p>Bei allen anderen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bestimmung des Frakturrisikos [z.B. Online FRAX®-Rechner: <a href="http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp">www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp</a>] (geprüft 6/2019)</li></ul> |
| <p><b>Beispielrechnungen für kumulative Steroiddosis</b><br/>Prednisolon: 7,5 mg/d für 3 Monate (=91 Tage) <math>\rightarrow</math> 682 mg<br/>Prednisolon: 1 mg/kg (70 kg) für 1 Woche, dann Ausschleichen nach McMillan Schema <math>\rightarrow</math> 2520 mg<br/>Dexamethason: 40 mg/d für 4 Tage, 2 Zyklen <math>\rightarrow</math> Prednisolonäquivalenzdosis 2133 mg</p>   |
| <p><b>Allgemeine Maßnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beratung aller Patienten die Corticosteroide bekommen über Maßnahmen, die das Osteoporoserisiko vermindern können,</li><li>• Alkohol, Nikotin vermeiden,</li><li>• Sport,</li><li>• Bestimmung von Serum-Calcium und Vitamin-D Spiegel, n,</li><li>• Sicherung ausreichender Vitamin D (800 IU/d) und Calcium-Supplementierung (700-1200 mg/d).</li></ul>   |
| <p><b>Medikamentöse Prophylaxe</b><br/>Bei Patienten mit hohem Osteoporose- und Fraktur-Risiko Gabe von Bisphosphonaten (z. B. Alendronat, Risedronat).*</p>   |

Legende:

\* Alendronat in D nur für Frauen zugelassen, Risedronat für Männer und Frauen

### 6.1.3.1.1 Prednison versus Dexamethason

Dexamethason wurde erstmals in den 90er Jahren in der 2<sup>nd</sup>-Line Therapie der therapierefrak-tären, chronischen ITP eingesetzt. Mehrere nicht-randomisierte Studien zeigten in den Folgejah-ren, dass Dexamethason auch bei neu-diagnostizierter ITP gut wirksam ist. Spezifische Effekte auf T-Regulatorische Lymphozyten und Myeloide Suppressorzellen wurden beschrieben. Zwei randomisierte Studien mit allerdings nur geringen Patientenzahlen zeigten höhere Langzeitremissionsraten bei der Erstlinientherapie mit Dexamethason im Vergleich zu Prednison, zur Dosierung, siehe [ITP Therapieprotokolle](#). Andere Studien fanden keinen Unterschied in der Langzeitremissionsrate, aber ein schnelleres Ansprechen mit Dexamethason und damit eine geringere Steroid-Gesamtbelastung. Cushingoide Veränderungen sind unter Dexamethason nicht so häufig wie mit Prednison. Die Entscheidung zwischen Predniso(lo)n und Dexamethason sollte der Expertise des Arztes vorbehalten bleiben.

### 6.1.3.2 Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische ITP unterscheidet sich in Verlauf und Prognose von der ITP des Erwachsenenal-ters. Bisher kann kein Standard zur Therapie der chronischen ITP bei Kindern und Jugendlichen definiert werden. Deshalb sollten die Patienten in Zentren mit pädiatrisch-hämatologischer Expertise betreut werden.

Je jünger das Kind ist, desto eher findet sich ein akutes Auftreten der Blutungsneigung, häufig nach einem Infekt. Meist ist die Thrombozytopenie aber nur vorübergehend und chronische Verläufe sind selten. Je älter das Kind desto eher ähnelt der Verlauf dem des Erwachsenenalters („schleichendes“ Auftreten, keine Infektanamnese, häufig chronischer Verlauf mit leichteren Blutungen) [11].

Zur Erstlinientherapie sollen Kortikosteroide eingesetzt werden, Bei der neu diagnostizierten ITP im Kindes- und Jugendalter ist eine Therapie in den allermeisten Fällen verzichtbar. Hämatome und Sugillationen stellen keine Therapieindikation dar. Schleimhautblutungen, die mit lokalen Mitteln nicht kontrollierbar sind, können jedoch zur Therapie führen. Die Thrombozytenzahlen

sind grundsätzlich kein Entscheidungskriterium für die Behandlung der neu diagnostizierten pädiatrischen ITP. Individuelle Gesichtspunkte wie Alter, Verletzungsanfälligkeit oder psychosoziale Aspekte sollen mitberücksichtigt werden.

Retrospektive Studien und Registerdaten, die sowohl behandelte als auch unbehandelte Kinder umfassen, beschreiben eine Inzidenz von ~3% für schwere bis lebensbedrohliche Blutungen. Besonders gefürchtet sind intrakranielle Blutungen. Deren Inzidenz beträgt <1%. In der Regel liegen die Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Blutung <20 x 10<sup>9</sup>/L. Die betroffenen Kinder haben im Vorfeld häufig Schleimhautblutungen (Mund, Nase – „Wet Purpura“), insbesondere bei Hämaturie ist Vorsicht geboten.

Bei schweren Blutungen sollten bevorzugt i.v. Immunglobuline, bei sehr schweren Blutungen auch Thrombozytenkonzentrate, gegeben werden, weil dies kurzfristig und schneller als Kortikosteroide die Thrombozytenzahl anhebt.

Bei geringer oder fehlender Therapieansprache sollte die Diagnose hinterfragt und der Patient – wenn noch nicht erfolgt – in einem Zentrum mit ausgewiesener hämatologischer Expertise vorgestellt werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose der neu-diagnostizierten ITP im Kindesalter ist die Akute Lymphatische Leukämie.

**Tabelle 14: Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu aufgetretener ITP [AWMF Leitlinie, Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes - und Jugendalter, Stand: November 2018]**

| Intervention                      | Administration      | Dosierung                      | Intervall  | Dauer         | Bemerkungen   |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------|------------|---------------|---|
| <b>Glukokortikoide</b>            |                     |                                |            |               |   |
| <b>Prednison/<br/>Prednisolon</b> | Oral/<br>intravenös | 4 mg/kg/d<br>max.200mg/ d      | 1-3 x tgl. | 4 Tage        | Standardtherapie<br>Dosis ggf. reduzieren.  |
|                                   |                     | 1-2 mg/kg/d                    | 1-3 x tgl. | (bis) 14 Tage | Gegebenenfalls über 1 Woche<br>ausschleichen. Längere Thera-<br>piedauer möglichst vermeiden. |
| <b>Methyl-<br/>prednisolon</b>    | Intravenös          | 30mg/kg/ ED<br>(Maximal 1g/ED) |            | 3 Tage        | Als Notfalltherapie bei lebensbe-<br>drohlichen Blutungen                                     |
| <b>IVIG</b>                       |                     |                                |            |               |   |
| <b>IVIG</b>                       | Intravenös          | 0,8 - 1 g/kg/ED                | 1 x tgl.   | 1-2 Tage      | Standardtherapie  |
|                                   |                     | 0,4 g/kg/ED                    | 1 x tgl.   | 2-5 Tage      | Für die niedrigeren Dosierungen<br>wird ein langsamerer Wirkungs-<br>eintritt beschrieben     |

### 6.1.3.3 Therapie von Notfällen

Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren Operationen sollen neben Steroiden zusätzlich i.v. Immunglobuline zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl gegeben werden, siehe Kapitel [6.1.3.3.1](#)

Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollen zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden, siehe Kapitel [6.1.3.3.4](#)

Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollte, wenn die o.g. Maßnahmen keine Blutstillung erreichen, die zeitnahe Gabe von Rituximab und Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erwogen werden, siehe Kapitel [6.1.3.3.5](#)

### **6.1.3.3.1 Intravenöse Immunglobuline**

Intravenös applizierte Immunglobuline blockieren die Phagozytose von antikörperbeladenen Thrombozyten und führen zu einem raschen, aber meist nur kurzfristigen Thrombozytenanstieg. Sie erreichen keine anhaltenden Remissionen. Nach 2-4 Wochen fallen die Werte in der Regel wieder auf das Ausgangsniveau. Dadurch beschränkt sich die Indikation von IVIG auf Situationen, in denen ein schneller Thrombozytenanstieg erreicht werden muss (Blutungen, nicht-aufschiebbare Operationen) oder wenn höher-dosierte Steroide vermieden werden sollen, z.B. Schwangerschaft, siehe Kapitel [6.2.4](#)

### **6.1.3.3.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen**

Seit den 80er Jahren wird Anti-D-Immunglobulin zur Behandlung der chronischen ITP eingesetzt. Anti-D bindet an Rh-positive Erythrozyten. Die Antikörper-beladenen Erythrozyten werden in der Milz phagozytiert. Bei ITP-Patienten wird dadurch der Abbau von Antikörper-beladenen Thrombozyten kompetitiv gehemmt und die Thrombozytenzahl steigt. Deshalb ist Anti-D nur bei Rh-positiven Patienten wirksam und auch nur, wenn die Milz noch nicht entfernt wurde. Eine klinisch relevante Nebenwirkung sind intravasale Hämolysen.

Die in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlichen Anti-D-Präparate (Rhophylac®, Rhesonativ®, u.a.) wurden zwar in der Vergangenheit auch schon bei ITP eingesetzt, die arzneimittelrechtliche Zulassung ist jedoch auf die Prophylaxe des *M. haemolyticus neonatorum* beschränkt.

### **6.1.3.3.3 Monoklonales Anti-D**

Aufgrund der Infektionsrisiken von Plasmaprodukten hat man versucht, rekombinantes Anti-D-Immunglobulin herzustellen. Rozrolimupab ist eine Mischung aus 25 verschiedenen, rekombinant hergestellten Anti-D Antikörpern. Erste Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit bei ITP. Die arzneimittelrechtliche Zulassung wird erwartet.

### **6.1.3.3.4 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten, Rituximab, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten**

Bei schweren Blutungen (WHO °III, VI) kann mit Thrombozytenkonzentraten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden. Meist reichen dazu nicht die üblichen 1-2 Konzentrate. Bei diesen zum Glück seltenen Notfällen beginnt man gleichzeitig auch mit Steroiden und Immunglobulinen. Bei schwersten Blutungen kann auch der zusätzliche Einsatz von Rituximab und die frühzeitige Gabe von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erwogen werden. Eine Stimulation der Thrombozytenantikörper-Bildung durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet.

### **6.1.3.3.5 Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) bei Patienten mit akuter oder persistierender ITP**

TRAs sind formal nur für die chronische ITP, d.h. für Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 12 Monaten zugelassen. Dennoch ergibt sich immer wieder die Situation, dass neu-diagnostizierte Patienten oder Patienten mit persistierender ITP auf ihre bisherige Therapie nicht



adäquat ansprechen und klinisch relevant bluten. Für diese Patienten mit neu-diagnostizierter ITP und nicht beherrschbarer Thrombozytopenie werden in Fallberichten zunehmend auch Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten eingesetzt, meist in Kombination mit anderen ITP-Medikamenten.

Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Festlegung des Begriffes *chronische ITP* auf Verläufe von länger als 12 Monaten, erst erfolgte, nachdem TRAs bereits arzneimittelrechtlich zugelassen waren. In den TRA-Zulassungsstudien waren deshalb auch viele Patienten mit deutlich kürzeren Krankheitsverläufen, die man nach heutiger Einteilung als akute oder persistierende ITP bezeichnen würde [12]. Tatsächlich zeigen TRAs bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 12 Monaten eine mindestens gleich gute, wenn nicht sogar bessere Wirksamkeit (mehr therapiefreie Remissionen) als bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 12 Monaten.

Deshalb kann die Anwendung von TRAs bei Patienten, die auf eine 1<sup>st</sup>-Line Therapie nicht ansprechen auch dann indiziert sein, wenn die Gesamterkrankungsdauer noch kein ganzes Jahr beträgt und das formale Kriterium der chronischen ITP nach heutiger Definition nicht erfüllt ist. Eine aktuelle Studie aus England zeigt, dass jeder 8. Patient eine Erkrankungsdauer < 3 Monaten hat [13]. Die aus Kostenerwägungen erwachsene Zulassungsbeschränkung auf Patienten mit mehr als 1jähriger Erkrankungsdauer ist offensichtlich auch in anderen Ländern nicht durchsetzbar.

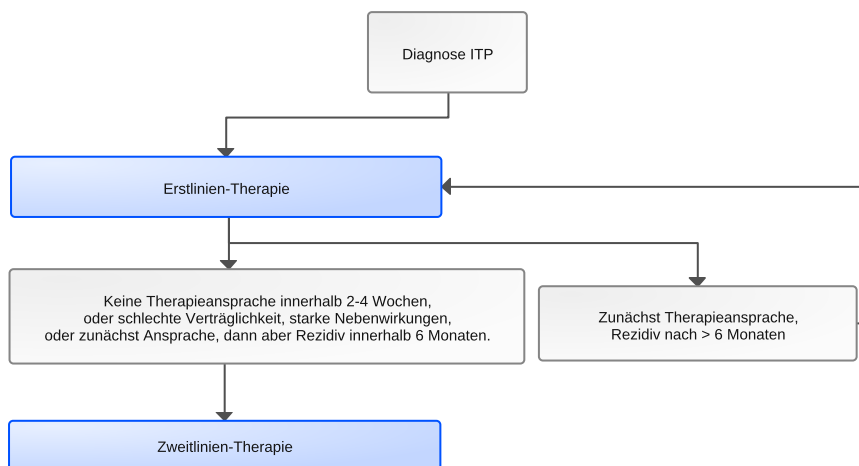
Die Anwendung von TRAs in der 1st Line, d.h. bei Patienten, die bisher noch nicht behandelt wurden, ist „off-label“ und bisher auf Studien beschränkt. Meist werden TRAs dann mit Steroiden kombiniert. Durch das Steroid wird eine umgehende Hemmung des Immunprozesses und ein möglichst schnelles Ansteigen der Thrombozytenzahl erreicht, während die TRAs danach den erreichten Thrombozytenanstieg erhalten sollen, ohne dass das Steroid mit all seinen Nebenwirkungen längerfristig fortgeführt werden muss [14, 15]. Ein zusätzlicher immunhemmender Effekt von TRAs wird ebenfalls diskutiert.

#### **6.1.4 Zweitlinientherapie**

Wenn die Erstlinientherapie nach 2-4 Wochen gar kein Ansprechen zeigt, dann sollte man zügig auf eine Zweitlinientherapie umstellen. Das gilt auch, wenn die Erstlinientherapie schlecht vertragen wird oder wenn sie zunächst anspricht, es dann aber zeitnah doch wieder zu einem Rezidiv kommt. Es gibt keinen Thrombozytenschwellenwert, bei dessen Unterschreitung eine Zweitlinientherapie angeboten werden muss, bzw. bei dessen Überschreitung auf eine Therapie grundsätzlich verzichtet werden kann. Die Indikation zur Behandlung ist immer eine individuelle Entscheidung. Dabei sind die gleichen Faktoren zu berücksichtigen, wie bei der Indikation zur Erstlinientherapie, siehe Kapitel [6.1.1](#)

Wenn die Erstlinientherapie anspricht, es aber länger als nach ½ Jahr zum Rezidiv kommt, dann kann man noch einmal diese Erstlinientherapie probieren, sofern sie initial ohne schwere Nebenwirkungen vertragen wurde, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Algorithmus zur Zweitlinientherapie [16]**



Im Unterschied zur Erstlinientherapie tritt bei der Zweitlinientherapie und auch bei den weiteren Therapielinien die Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen immer mehr in den Vordergrund. Während bei neu-diagnostizierter ITP alle Therapieversuche darauf ausgerichtet sein sollten, eine Kuration zu erreichen, ist mit zunehmender Krankheitsdauer eine dauerhafte Remission immer unwahrscheinlicher und der potentielle Nutzen einer Therapie muss gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden.

Grundsätzlich sollten alle Behandlungsoptionen incl. einer „Watch & Wait“ Strategie angeboten werden. Die Patientenpräferenz ist zu berücksichtigen.

Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

- Bei Patienten mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 bis °1) (siehe [Tabelle 7](#)) kann man nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie anbieten. Ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie wäre aber auch möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden. Wenn der Patient jedoch mit einer „Watch & Wait“ Strategie einverstanden ist, dann wäre diese selbst bei niedrigsten Werten kein Behandlungsfehler.
- Bei Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden. Die individuelle Belastung durch die Blutungssymptome muss berücksichtigt werden. Auch hier werden sich viele Patienten für eine Therapie entscheiden. Ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie wäre aber ebenfalls kein Behandlungsfehler.
- Bei Patienten mit WHO °III oder °IV-Blutungen besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

ITP Patienten haben eine Lebensqualität, die der von Krebspatienten nahekammt, z.T. sogar schlechter ist. Dies gilt besonders zu Anfang der Erkrankung, wenn Blutungssymptome noch häufig sind und wenn der Patient bzw. seine Angehörigen erst lernen müssen, mit der Thrombozytopenie umzugehen. Es wird der Situation von ITP-Patienten deshalb nicht gerecht, wenn man den Therapieerfolg allein an der Blutungsneigung und Thrombozytenzahl festmacht.

#### 6.1.4.1 Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs)

Bis Anfang der 90er Jahre war man der Meinung, dass es keinen Sinn mache, bei einer Erkrankung mit erhöhtem Thrombozytenumsatz wie der ITP die Thrombozytopoese noch weiter zu stimulieren. Dann fand man jedoch, dass bei ITP-Patienten die Thrombopoetinspiegel im Vergleich zu gesunden Menschen zwar erhöht, aber nicht so hoch sind, wie bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarem Thrombozytenmangel. Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoetinmangel. Ausgehend von dieser Beobachtung wurden die TRAs Romiplostim und Eltrombopag entwickelt. Romiplostim (Nplate®) ist seit 2009 in der EU zugelassen, Eltrombopag seit 2010 (in der EU unter dem Handelsnamen Revolade®, in den USA und anderen Ländern heißt das Präparat Promacta™). Beide Wirkstoffe haben in umfangreichen Studien gezeigt, dass sie bei vielen Patienten mit chronischer ITP die Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich steigern können. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist  $50-150 \times 10^9/L$ , d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt.
- Bei über 90% der Patienten wird zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erreicht.
- Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich Patientenkollektive und Definitionen in den Standard-setzenden Studien z.T. stark unterschieden [17].
- TRAs sind bei Patienten mit und ohne Splenektomie wirksam.
- TRAs sind bei alten und jungen Patienten gleich gut wirksam.
- Eltrombopag und Romiplostim unterscheiden sich in der Applikationsweise und bei einigen Nebenwirkungen (s. [Tabelle 15](#)), bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ist jedoch keines dem anderen überlegen [18].
- Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TRA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen.
- Die Thrombozytenzahl sollte nicht über  $250 \times 10^9/L$  ansteigen.
- Die Thrombozytenzahl sollte anfangs wöchentlich, dann alle 4 Wochen kontrolliert werden.
- Bei erhöhten Serum-Thrombopoetinspiegeln scheinen sowohl Eltrombopag als auch Romiplostim weniger gut wirksam zu sein [19]. Eine TPO-Spiegelbestimmung vor Rezeptierung von TRAs wird jedoch nicht empfohlen, da die angegebenen Grenzwerte nicht validiert und von der Testmethode abhängig sind und weil es selbst bei TPO-Spiegeln über diesen Grenzwerten immer noch einige Ansprecher gibt.
- Ca. die Hälfte der Patienten können unter TRAs alle anderen ITP-Medikamente (z.B. Steroide) absetzen.
- TRAs sind deutlich besser verträglich als Kortikosteroide oder andere ITP-Therapien. Weitere Daten zu den TRAs sind in [Tabelle 15](#) zusammengefasst:

**Tabelle 15: Applikation und Nebenwirkungen von TRAs**

| Arzneimittel   | Eltrombopag | Romiplostim |
|--|-------------|-------------|
| Applikation  | oral        | subkutan    |
| Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen  | X           | X           |
| Magenbeschwerden   | X           | X           |
| Symptome der oberen Luftwege (10-26%)                                      | X           | X           |
| Arterielle und venöse Thrombosen   | X           | X           |
| Portalvenenthrombose   | X           | X           |
| Leberwerterhöhung  | X           |             |
| Gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation, Nausea, Übelkeit, Diarrhoe) | X           | (X)         |
| Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem)             | X           |             |
| Überschießender Abfall der Thrombozyten nach Absetzen von TRA              | X           | X           |
| Blastenvermehrung bei MDS  | X           | X           |
| Antikörperbildung  |             | X           |
| Interaktion mit HMG-CoA-Reduktasehemmern                                   | X           |             |
| Knochenmarksfibrose bei ca. 2%-11% der Patienten,*                         | X           | X           |

*Legende:*

*\*Die bei einigen Patienten beschriebene Retikulinfaservermehrung im Knochenmark unter TRAs scheint nur in den wenigsten Fällen klinisch relevant zu sein. Es gibt keine evidenzbasierten Empfehlungen wie häufig unter TRAs eine Knochenstanze zur Kontrolle auf eine Retikulinfaservermehrung durchgeführt werden sollte. Wenn man vor Beginn einer TRA Therapie ohnehin eine Knochenmarkpunktion durchführt, um alternative Diagnosen auszuschließen, dann sollte man den Fasergehalt mitbestimmen lassen.*

Weitere relevante Medikamenten- und Krankheitsinteraktionen können z.B. in der Online-Datenbank [Drugs.com](http://www.drugs.com) nachgeschlagen werden (Stand 5/2019).

Beim abrupten Absetzen von Romiplostim oder Eltrombopag kann es zu einem überschießenden Abfall der Thrombozytenzahl unter die Ausgangswerte kommen. Deshalb soll nach dem Absetzen die Thrombozytenzahl noch für mindestens 4 Wochen nachkontrolliert werden, siehe [ITP Therapieprotokolle](#).

Eltrombopag ist für die Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patienten gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline).

**6.1.4.1.1 Weitere TRAs**

**TPIAO** ist ein rekombinantes Thrombopoetin-Molekül, das seit 2005 in China zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Thrombozytopenie und seit 2010 zur 2<sup>nd</sup>-Line Therapie der Immunthrombozytopenie zugelassen ist [<http://www.3sbio.com/en/business/international.aspx>]. Während Romiplostim und Eltrombopag bei Schwangeren nicht empfohlen bzw. sogar kontraindiziert sind, scheint TPIAO bei diesen Patientinnen wirksam und sicher zu sein.

**Avatrombopag** ist ein dem Eltrombopag ähnliches Molekül mit verlängerter Halbwertszeit (frühere Bezeichnungen: E5501, AKR501, YM477). Im Gegensatz zu Eltrombopag wird die

Resorption durch Nahrungsaufnahme nicht verändert [20]. Es wurde im Juni 2019 zur Therapie der Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung vor operativen Eingriffen von der EMA zugelassen (Name: [Doptelet®](#)). Es gibt auch Studien bei ITP Patienten [21], für diese Indikation besteht jedoch keine Zulassung. Ein erhöhtes Thromboserisiko bei ITP wird diskutiert.

**Lusutrombopag** ist ebenfalls ein dem Eltrombopag ähnliches Molekül und wurde wie Avatrombopag im Februar 2019 zur Therapie der Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung vor operativen Eingriffen von der EMA zugelassen (Name: [Lusutrombopag Shionogi®](#)). Für die ITP besteht keine Zulassung.

#### **6.1.4.1.2 Unzureichendes Ansprechen auf Zweitlinientherapie mit TRAs**

In letzter Zeit beschreiben einige Autoren, dass bei unzureichender Ansprache auf eine TRA-Monotherapie die Kombination mit einem niedrig dosierten Steroid dann doch noch einen Thrombozytenanstieg erreichen kann [22].

#### **6.1.4.1.3 Therapiefreie Remissionen und Absetzen von TRAs**

Es gibt zunehmend Berichte, dass nach dem Absetzen von TRAs die Thrombozytenzahl nicht wieder abgefallen ist. Übersichtsarbeiten nennen Remissionszahlen von 13% bis 30% [23]. Wenn die Thrombozyten längere Zeit im Zielbereich sind, kann ein Absetzversuch unternommen werden. Wichtig ist, dass TRAs nicht abrupt, sondern langsam über viele Monate ausgeschlichen werden. Die Remissionsrate scheint umso höher zu sein, je früher im Verlauf einer ITP die TRAs verordnet wurden [23].

#### **6.1.4.2 Fostamatinib**

Fostamatinib ist ein neuer SYK-Inhibitor (Spleen Tyrosine Kinase). SYK spielt bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten (Autoimmunhämolyse) und Thrombozyten (ITP) in in der Milz eine wichtige Rolle. Aktuelle Studien zeigen, dass Fostamatinib bei der ITP gut wirksam ist. Im April 2018 wurde der Wirkstoff in den USA unter dem Handelsnamen [Tavalisse®](#) zugelassen. Für Europa ist die Zulassung für die Behandlung der ITP noch 2019 zu erwarten. Deshalb soll dieser Wirkstoff hier bereits ausführlicher dargestellt werden [24, 25].

In den USA ist Fostamatinib zur Behandlung der ITP nach mindestens einer vorhergehenden Therapie zugelassen. Es wird zur Zweitlinientherapie für Patienten empfohlen, die eine parenterale Therapie (z.B. Romiplostim, Rituximab) ablehnen und die mit den Nahrungsrestriktionen von Eltrombopag nicht zurechtkommen. In der Drittlinie wird Fostamatinib gegeben, wenn die Patienten auf TRAs nicht ansprechen.

Fostamatinib wird oral aufgenommen und im Magen-Darmtrakt zu seinem aktiven Metaboliten R406 metabolisiert. Eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion scheint auf die Wirksamkeit keinen Einfluss zu haben. Da Fostamatinib bzw. R406 durch CYP3A4 abgebaut werden, haben CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren (s. [Drugbank](#) oder [Wikipedia](#)) Einfluss auf die Wirksamkeit. Umgekehrt kann Fostamatinib die Serumspiegel von Simvastatin, Rosuvastatin, Digoxin steigern.

**Dosierung:** Die initiale Dosierung beträgt 100 mg 2 x tgl. p.o. mit oder ohne Nahrung. Wenn nach einem Monat die Thrombozytenzahl nicht über  $50 \times 10^9/L$  angestiegen ist soll die Dosierung auf 150 mg 2 x tgl. erhöht werden. Therapieziel ist nicht die Normalisierung der Thrombozytenzahl, sondern lediglich eine Erhöhung auf über  $50 \times 10^9/L$ . Wenn nach 3-monatiger Thera-

pie dieses Ziel nicht erreicht ist oder wenn der Patient trotz Anstieg der Thrombozytenzahl weiter klinisch relevant blutet, soll Fostamatinib wieder beendet werden.

**Nebenwirkungen:** häufig genannt werden Durchfälle, Blutdruckerhöhungen, Anstieg der Leberwerte und Neutropenie. Ebenfalls beschrieben wurden Infekte der oberen Atemwege, Hautausschlag, Schwindel, Übelkeit, abd. Beschwerden.

Fostamatinib scheint fetotoxisch zu sein, die Patienten sind auf kontrazeptive Massnahmen hinzuweisen und im Fall einer Schwangerschaft muss Fostamatinib umgehend abgesetzt werden. Während der Stillzeit soll kein Fostamatinib gegeben werden. Im Gegensatz zu anderen ITP-Therapien scheint Fostamatinib nach den bisherigen Daten kein erhöhtes Thromboembolierisiko zu tragen, mit der Einschränkung, dass die beobachteten Patientenzahlen bisher noch klein sind.

#### **Hypertoniekontrolle:**

1. Blutdruckmessung vor Therapie und alle 2 Wochen bis eine stabile Fostamatinib-Dosis erreicht wurde, danach 1 x pro Monat.
2. Wenn der Blutdruck über systolisch 130 mm Hg oder diastolisch über 80 mm Hg ansteigt, sollte zunächst eine antihypertensive Therapie begonnen oder eine bestehende antihypertensive Therapie erhöht werden. Erst wenn nach 8 Wochen trotz dieser Anpassung die Blutdruckwerte immer noch nicht gesenkt sind, sollte man die Fostamatinib Dosis reduzieren.
3. Wenn der Blutdruck trotz antihypertensiver Therapie mehr als 4 Wochen über 160/100 mm Hg erhöht ist, dann sollte man Fostamatinib beenden.
4. Wenn der Wert über 180/120 mm Hg ansteigt, dann sollte man Fostamatinib sofort beenden bis der Blutdruck besser eingestellt ist.

#### **Leberfunktionskontrolle:**

1. Messung der GOT/GPT (AST/ALT), Bilirubin vor Therapie und danach monatlich. Wenn die Werte ansteigen sollten sie häufiger kontrolliert werden.
2. Bei Anstieg der GOT/GPT (AST/ALT) über das 3fache oder von Bilirubin über das 2fache des oberen Normbereichs sollte Fostamatinib pausiert ggf. ganz gestoppt werden.

**Neutropenie:** ca. 6% der Patienten entwickeln unter Fostamatinib eine Neutropenie. Deshalb sollte vor Therapie und danach monatlich ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Wenn die Zahl der Neutrophilen unter  $1,0 \times 10^9/l$  abfällt, dann sollte dieser Wert nach 3 Tagen noch einmal kontrolliert und wenn er immer noch so niedrig ist, Fostamatinib abgesetzt werden bis die Neutrophilen wieder über  $1,5 \times 10^9/L$  angestiegen sind. Danach kann Fostamatinib mit einer allerdings niedrigeren Dosis wieder begonnen werden.

#### **6.1.4.3 Splenektomie**

Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patienten erreichen eine partielle oder komplette Remission. TRAs erreichen noch höhere Remissionsraten, wenn man nur das Ansprechen der Thrombozytenzahl betrachtet. Wenn sie dann aber abgesetzt werden, fallen in der Regel die Thrombozyten wieder ab.

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patienten mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III der IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v.

Immunglobuline anspricht, ist die Splenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von TRAs oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig > 1 Woche).

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder nur mittelschwere Blutungen (WHO °0, I, II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen < 30 x 10<sup>9</sup>/L liegen. Hier muss individuell entschieden werden.

Vor der Splenektomie wird zur zusätzlichen Diagnosesicherung eine Knochenmarkpunktion empfohlen, siehe Kapitel 5.1.2.2. Dies gilt insbesondere bei atypischem Verlauf, z.B. fehlendes Ansprechen auf Kortikosteroide und Immunglobuline, und/oder bei Patienten > 60 Jahre. Alle Patienten sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden. Nach Splenektomie ist auch bei jüngeren Personen auf eine regelmäßige Grippeimpfung zu achten, siehe auch [Onkopedia Prävention von Infektionen und-Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie](#) und die Empfehlungen von ‚Asplenie-Net‘ (<https://asplenie-net.org/>)]. Risiken und Kontraindikationen der Splenektomie sind in [Tabelle 16](#) zusammengefasst.

**Tabelle 16: Splenektomie: Risiken und Kontraindikationen**

| Risiken  | Faktoren und Anmerkungen   |
|--|--|
| Post-operative Morbidität                      | ca. 10%, vor allem Wundinfektionen, Pneumonien   |
| Post-operative Mortalität                      | <1%, bei älteren Patienten durchaus höher  |
| Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI) | 3fach erhöht   |
| Postoperative Thrombozytose                    | bei >1000 x 10 <sup>9</sup> Thrombozyten/L → ASS oder niedermolekulares Heparin erwägen  |
| Venöse Thromboembolien                         | ITP Patienten haben per se ein erhöhtes VTE-Risiko (s. Kap. 6.2.6), das durch eine Splenektomie weiter ansteigen kann  |
| Pulmonale Hypertonie                           | Inzidenz nach Splenektomie 0.4% in 5 Jahren. Bei Splenektomie für ITP jedoch möglicherweise seltener als bei anderen hämatol. Erkrankungen (SS-Anämie, Thalassämie, hämolyt. Anämien). |
| Aktive Infektionen                             | insbes. Tuberkulose  |

Heute wird nur noch bei wenigen ITP-Patienten eine Splenektomie durchgeführt. Dafür ist nur zum Teil die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Nebenwirkungen verantwortlich. Weitere wichtige Gründe sind:

- Nur ~60% der Patienten erreichen eine dauerhafte Remission, d.h. der Rest erleidet kurz oder im längeren Verlauf nach Splenektomie einen Rückfall der Erkrankung. Diese Zahlen stammen überwiegend aus der Zeit vor Einführung der TRAs. Es ist deshalb nicht klar, ob die heutigen ITP-Patienten, die einer Splenektomie bedürfen, weil sie auf TRAs nicht ansprechen, nicht als therapieresistenter zu werten sind und möglicherweise eine geringere Ansprechrate als 60% haben.
- Es ist bisher nicht möglich vorherzusagen, welcher Patient auf eine Splenektomie ansprechen wird und welcher nicht. Eine Versagensrate von 40% oder mehr ist für viele Patienten nicht akzeptabel. Der Internationale Consensus-Report empfiehlt die Splenektomie auch nur, wenn der Abbau radioaktiv markierter Thrombozyten vorwiegend in der Milz erfolgt. Diese Empfehlung kann jedoch aufgrund widersprüchlicher Daten bisher nicht als verbindlich betrachtet werden. Auch wenn die Szintigraphie zeigt, dass die Thrombozyten primär nicht in der Milz abgebaut werden, hat die Splenektomie immer noch eine Erfolgsrate von 35-50% [26]. Bei diesen Zahlen würde man einem blutenden Patienten, bei dem alle anderen Therapien bisher nicht angesprochen haben, wahrscheinlich nicht von der Splenektomie abraten. Insofern sollte man die Entscheidung für oder gegen die Splenek-



tomie weniger vom Ergebnis einer Thrombozytenszintigraphie als von der klinischen Gesamtsituation abhängig machen. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es nur noch wenige nuklearmedizinische Abteilungen, die eine Thrombozytenszintigraphie anbieten.

Es scheint keinen Unterschied zu machen, ob die Splenektomie laparoskopisch oder mit Laparotomie durchgeführt wird. Hier kommt es primär auf die Expertise des Operateurs an. Zur Anhebung der Thrombozytenzahl im Vorfeld der Splenektomie werden IVIG, Steroide und ggf. auch Thrombozytenkonzentrate gegeben.

#### **6.1.4.4 Splenektomie-aufschiebende Therapie**

Viele Patienten lehnen die Splenektomie ab und fragen nach sog. Splenektomie-aufschiebenden oder Splenektomie-ersetzenden medikamentösen Therapien. Dies ist z.T. damit begründet, dass in anderen Ländern medikamentöse Therapiealternativen wie Rituximab vor der Splenektomie eingesetzt werden können. Aufgrund der bis zum Ablauf des ersten Erkrankungsjahres häufigen spontanen Remissionen ist das Hinausschieben der Operation aber auch medizinisch sinnvoll und wird von den Leitlinien empfohlen. Die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit Rituximab (Kapitel [6.1.4.6.1](#)) vor Splenektomie sollte auf jeden Fall mit dem Patienten diskutiert werden.

Während in den europäischen Gesundheitssystemen die meisten Patienten mit chronischer ITP eine 2<sup>nd</sup> Line Therapie mit TRAs oder 3<sup>rd</sup> Line Rituximab (off-label) bevorzugen hat die Splenektomie insbesondere in den USA, wo Patienten einen erheblichen Teil der Behandlungskosten selber tragen müssen, oder in Ländern mit finanziell weniger gut aufgestelltem Gesundheitssystem aufgrund ihrer geringeren „financial Toxicity“ eine gewisse Attraktivität behalten [27, 28]. Splenektomie und TRAs, aber auch Rituximab sind keine medizinisch gleichwertigen, gegeneinander austauschbaren Therapieoptionen. Die Entscheidung kann aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten (Operation vs. nicht-immunsuppressive, medikamentöse Dauertherapie vs. auf wenige Wochen begrenzte, allerdings immunsuppressive, Infusionstherapie) nur nach entsprechender Information und Aufklärung des Patienten erfolgen. Eine Berücksichtigung der Patientenpräferenz ist zwingend notwendig. Patienten, die Wert auf die Vermeidung von medikamentösen Langzeittherapien legen, kann die Splenektomie angeboten werden. Patienten, die eine Operation vermeiden möchten, sollten Rituximab oder, wenn noch nicht erfolgt, TRAs erhalten. Die Bevorzugung einer Therapiemodalität über die andere aus gesundheitsökonomischen Erwägungen ist abzulehnen.

#### **6.1.4.5 Kinder und Jugendliche**

Eltrombopag und Romiplostim sind auch bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer ITP wirksam. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Beschwerden im Hals und Rachenbereich. Bisher wurden keine schweren Nebenwirkungen wie neutralisierende Antikörper oder Myelodysplasien berichtet. Bei einigen Kindern fand sich eine leichte Retikulinfaservermehrung Grad 1-2.

Die Splenektomie sollte bei Kindern vermieden werden. Sie kann jedoch bei therapieresistenter ITP und ständigen Blutungen als Ultima Ratio diskutiert werden.

In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt. Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden.



### 6.1.4.6 Drittlinientherapie

Für zahlreiche Arzneimittel wurde eine Wirksamkeit bei der ITP nachgewiesen, in der Regel in Fallserien. Optionen sind in [Tabelle 17](#) zusammengestellt.

**Tabelle 17: Arzneimittel in der Drittlinientherapie der ITP**

| Arzneimittel         | Anmerkungen   |
|----------------------|---|
| Azathioprin          | Üblicherweise kombiniert man initial Azathioprin und Steroide, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“). Neutropenien sind häufig (ca. 30%), die Leukozytenzahl muss regelmäßig (zu Beginn z.B. alle 2-4 Wochen) kontrolliert werden. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 3-4 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt. Azathioprin muss während einer Schwangerschaft nicht abgesetzt werden.  |
| Ciclosporin          | Ciclosporin A wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt. Die niedrigeren Dosen scheinen besser verträglich und nicht weniger wirksam zu sein. Ein CSA-Zielspiegel von 150 bis 400 ng/ml wird angestrebt. Häufige Nebenwirkungen sind Erschöpfung, Schwäche, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Neuropathie. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt.   |
| Cyclophosphamid      | Cyclophosphamid wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt. Die Dosis muss an die Leukozytenzahl angepasst werden. Neben den hämatologischen Nebenwirkungen sowie Übelkeit und Erbrechen wurden seltene Fälle von Blasenkrebs und sekundärer Leukämie beschrieben. Die Fertilität kann eingeschränkt sein.  |
| Danazol              | Danazol ist ein modifiziertes Androgen und bei längerfristiger Therapie muss auf die Leberfunktion geachtet werden. Bei Frauen sollte es nicht gegeben werden (Virilisierung). Weitere Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Myalgien, Haarverlust. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt.  |
| Dapson (off-label)   | Dapson ist ein vor über 100 Jahren synthetisiertes Sulfon. Bei Patienten aus mediterranen Ländern und besonders bei Afrikanern und Afroamerikanern muss ein Mangel oder Defekt der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase vorher ausgeschlossen werden. Die Therapie spricht langsam an und ist in der Regel erst nach 4-6 Wochen zu erwarten. Danach sollte versucht werden, die Dosis zu reduzieren.  |
| Hydrochloroquin      | Hydroxychloroquin hat multiple Wirkungen auf das Immunsystem. Es wurde in Studien bei ITP Patienten gegeben, die einen positiven Nachweis von ANA oder einen gesicherten SLE hatten. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt. Meist kombiniert man Hydroxychloroquin zunächst mit Steroiden, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“).   |
| Mycophenolat-Mofetil | Zur besseren Verträglichkeit beginnt man in der Regel mit einer niedrigen Dosis und steigert dann langsam. Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen.   |
| Rituximab            | Rituximab ist vor und nach Splenektomie wirksam, siehe auch Kapitel <a href="#">6.1.4.6.1</a> . Kinder scheinen etwas besser anzusprechen als Erwachsene. Rückfälle treten bei Kindern nur in den ersten Jahren auf, bei Erwachsenen auch später. Frauen und Mädchen scheinen auf Rituximab besser anzusprechen als Männer und Jungen. Dies mag am unterschiedlichen Metabolismus von Rituximab liegen. ITP-Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht so lange besteht, scheinen auch besser anzusprechen. Wichtige Nebenwirkungen sind Infusionsreaktion mit Schwäche, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind häufig (ca. 60%), in der Regel mild und meist nur während der ersten Infusion (deshalb Prämedikation mit Kortikosteroid); erhöhtes Infektionsrisiko. |

Die Reihenfolge der o.g. Therapien impliziert keine Präferenz. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden. Zusätzliche Informationen zur Dosierung finden sich in [ITP Therapieprotokolle](#) und in [ITP Zulassung](#).

Man muss berücksichtigen, dass Azathioprin, Cyclophosphamid und Vinca-Alkaloide nur „Altzulassungen“ zur Behandlung der ITP haben. Das bedeutet, dass diese Präparate nicht nach heutigen „Good-Clinical-Practice“- und „Evidence-Based-Medicine“ Standards untersucht wurden und dass ihre Zulassung eher auf Tradition als auf Studiendaten beruht. Sie sollten deshalb nur gegeben werden, wenn modernere, besser untersuchte Wirkstoffe wie TRAs und Rituximab nicht wirksam sind. Auch ist der Anteil dauerhafter Remissionen nicht sehr hoch, dafür sind die Nebenwirkungen z.T. erheblich.

### 6.1.4.6.1 Rituximab

Rituximab induziert eine selektive Depletion CD20-positiver B-Lymphozyten. Dadurch werden bei der ITP weniger Anti-Thrombozyten-Antikörper gebildet. 1998 wurde Rituximab erstmals bei einem Patienten mit chronischer, therapierefraktärer ITP erfolgreich eingesetzt. Seither sind zahlreiche Fallberichte und Studien publiziert. Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patienten eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven. Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 10-40%.

Es scheint zwei Formen des Ansprechens zu geben. Manche Patienten zeigen eine Besserung bereits nach den ersten Infusionen („Early Responder“), bei anderen tritt der Thrombozytenanstieg erst Wochen nach Therapieende ein („Late Responder“). Bei fehlendem Ansprechen in den ersten 4 Wochen sollte man nicht gleich von einer Unwirksamkeit ausgehen. Als Erklärung für dieses unterschiedliche Ansprechen wird vermutet, dass bei den „Early Respondern“ Antikörperbeladene B-Lymphozyten das Retikulohistiozytäre System sättigen und blockieren während bei den „Late Respondern“ die verminderte Neubildung von Thrombozytenantikörpern zum Tragen kommt. Aus den publizierten Studien lassen sich folgende Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit ziehen:

- Rituximab ist vor und nach Splenektomie wirksam.
- Kinder scheinen etwas besser anzusprechen als Erwachsene. Rückfälle treten bei Kindern nur in den ersten Jahren auf, bei Erwachsenen auch später.
- Frauen und Mädchen scheinen auf Rituximab besser anzusprechen als Männer und Jungen. Dies mag am unterschiedlichen Metabolismus von Rituximab liegen.
- ITP-Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht so lange besteht, scheinen auch besser anzusprechen.
- Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Wichtige Nebenwirkungen, auf die man achten sollte:
  - Infusionsreaktion mit Schwäche, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind häufig (ca. 60%), in der Regel mild und meist nur während der ersten Infusion (deshalb Prämedikation mit Kortikosteroid),
  - anaphylaktische Reaktionen sind selten (nicht zu verwechseln mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom bei Lymphomen),
  - das Infektionsrisiko ist erhöht (bei Fieber umgehende Vorstellung beim Arzt, auch am Wochenende),
  - Impfungen sind bis zu 6 Monate nach Rituximab wenig oder gar nicht wirksam.

#### 6.1.4.6.1.1 Rituximab bei Notfällen, Rituximab zur Vermeidung oder Verzögerung der Splenektomie

Bei Patienten mit rezidivierender/therapieresistenter ITP und klinisch relevanten Blutungen wird Rituximab häufig als „Rescue“-Therapie eingesetzt, wenn Kortikosteroide und IVIG nicht ausreichend wirksam sind. Für diese Indikation gibt es keine randomisierten Daten, zahlreiche Fallberichte sprechen jedoch für die Wirksamkeit.

Etwas anderes ist die Gabe von Rituximab als Drittlinientherapie (nach Kortikosteroiden und TRAs) vor Splenektomie. Rituximab kann vor Splenektomie angeboten werden, wenn der Patient dies wünscht, um die Chance einer Remission und Vermeidung der Operation zu nutzen, siehe auch Kapitel [6.1.4.4](#)

#### 6.1.4.6.2 Kombinationstherapien

Eine ITP, die auf multiple Vortherapien nicht anspricht und bei der die Patienten immer wieder klinisch relevant bluten, ist eine ernsthafte Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. In dieser Situation werden meist Kombinationen mehrerer ITP-Wirkstoffe eingesetzt, z.B. Rituximab mit Steroiden und TRAs. Aufgrund der häufigen Nachfrage hier zwei Kombinationen aus aktuellen Publikationen des letzten Jahres:

- **2er, 3er oder 4er Kombination** [29]

Hochdosis IVIG 1 g/kg/d an 2 Tagen hintereinander,

+ Prednison 1 mg/kg/d für mind 4 Wochen,

+ Wenn auf 2er Kombination keine Response, dann zusätzl. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/Wo x 4,

+ Wenn auf 3er Kombination immer noch keine Response, dann zusätzlich Romiplostim (max. 10 µg/kg).

- **2er Kombination** [30]

TRA (Romiplostim 7-10 µg/d oder Eltrombopag 50-100\* mg/d),

+ Prednison, Startdosis 10-60 mg/d, im Verlauf reduziert auf 5-10 mg/d.

\*Zulassung lt. Fachinformation nur 25-75 mg/d

#### 6.1.5 Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit chronischer ITP nutzt alternative oder komplementäre Behandlungsformen ein, siehe auch [Onkopedia Komplementäre und alternative Therapieverfahren](#). Evidenz für die Wirksamkeit spezifischer Verfahren bei der ITP gibt es nicht. Der Arzt sollte aktiv und empathisch danach fragen. Es ist nicht auszuschließen, dass komplementär eingesetzte Präparate Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten haben. Deshalb sollte die Thrombozytenzahl beim Einsatz solcher Therapieverfahren häufiger kontrolliert werden.

### 6.3 Besondere Situationen

#### 6.3.1 Operationen und Zahneingriffe

Wenn bei Patienten mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff geplant wird, stellt sich die Frage nach den präoperativ anzustrebenden Thrombozytenwerten, siehe [Tabelle 18](#). Bei Notfalloperationen wird man in der Regel Steroide mit intravenös applizierten Immunglobulinen und ggf. auch Thrombozytenkonzentraten kombinieren. In allen anderen Fällen, insbesondere bei elektiven Operationen, sollte präoperativ eine Anhebung der Thrombozytenzahl mit Kortikosteroiden, TRAs [31, 32] oder anderen bei dem Patienten als wirksam erkannten Maßnahmen erreicht werden.

**Tabelle 18: Anzustrebende Thrombozytenwerte bei Operationen und anderen invasiven Verfahren**

| Eingriff   | Schwellenwert                |
|--|------------------------------|
| Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung                                       | > 20-30 x 10 <sup>9</sup> /L |
| Zahnextraktion (einfach)   | > 30 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Zahnextraktion (komplex, z.B. molar)   | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Leitungsanästhesie bei Zahneingriff  | > 30 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Lumbalpunktion (elektiv).  | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Lumbalpunktion (vitale Indikation)   | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Spinalanästhesie   | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Epiduralanästhesie   | > 80 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Anlage eines zentralen Venenkatheters  | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie  | kein Schwellenwert           |
| Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie   | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Bronchoskopie/Bronchiallavage  | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie   | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Gelenkpunktion   | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Leberpunktion bei transjugulärem Zugang (bevorzugt)                                    | > 10 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Leberpunktion bei transkutanem Zugang  | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Beckenkammbiopsie  | kein Schwellenwert           |
| Andere Organpunktionen/Biopsien  | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Kleine Operation <sup>1</sup>  | > 50 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Kleine Operationen, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden kann | > 20 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Größere Operation <sup>2</sup>   | > 80 x 10 <sup>9</sup> /L    |
| Neurochirurgischer Eingriff  | >70-100 x 10 <sup>9</sup> /L |
| Eingriffe am hinteren Augenabschnitt   | >70-100 x 10 <sup>9</sup> /L |

Legende:

<sup>1</sup>Kleine Operationen sind operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, zu denen die Mehrzahl der peripheren Eingriffe zählt.

<sup>2</sup>Größere Operationen sind z.B. abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe und Operationen in Regionen, die im Falle einer postoperativen Blutung nicht komprimiert werden können.

**Anmerkung:** Diese Zahlen wurden für Patienten mit Thrombozytenbildungsstörungen erhoben. Für ITP-Patienten gibt es keine entsprechenden Daten. Hier muss auch die individuelle Blutungsanamnese berücksichtigt werden, ob ein Patient in seiner Vorgeschichte bereits bei den angegebenen Thrombozytenzahlen geblutet hat.

## 6.3.2 Impfungen

### 6.3.2.1 Impfungen bei Thrombozytopenie

ITP-Patienten können alle Standardimpfungen erhalten, die von den nationalen Gesundheitsbehörden empfohlen werden. Nur bei ITP-Patienten mit immunsuppressiver Therapie wie z. B. Kortison, Rituximab, etc. sind Lebendimpfungen kontraindiziert. Diese Einschränkung trifft nicht auf die Therapie mit TRAs zu. Intravenöse Immunglobuline können die Wirkung von Lebend-

impfstoffen beeinträchtigen. Die Hersteller empfehlen daher Abstände von mindestens drei Monaten, bzw. bis zu einem Jahr bei Masernimpfungen, zwischen Gabe der Immunglobuline und einer Lebendimpfung einzuhalten. Viele Impfungen können bei ITP Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen s.c. statt i.m. verabreicht werden, um eine Muskelblutung zu vermeiden, analog dem Vorgehen bei Patienten mit therapeutischer Antikoagulation.

Bei Patienten, die eine ITP in der Anamnese haben und jetzt in Remission sind, oder bei Patienten, die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, scheinen Impfungen keinen Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytopenie zu induzieren. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient dann an der Infektion erkrankt, hat er möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytopenie verschlimmert [33]. Deshalb sollte auch die „Thrombozytopenie-behaftete“ Masern-Mumps-Röteln (MMR) Impfung allen bisher nicht geimpften Kindern mit ITP angeboten werden.

ITP-Patienten gehören außerdem zu dem Personenkreis, bei denen im Falle einer Hepatitis-B Infektion und bei einer aktuellen oder zukünftigen Therapie-induzierten Immundefizienz ein schwerer Verlauf zu erwarten wäre. Bei Reisen in Länder, deren medizinische Versorgung nicht den europäischen Standards entspricht, wäre im Fall einer Gabe von Blutprodukten außerdem eine Infektion nicht ausgeschlossen. Deshalb wird auch eine Hepatitis B-Impfung empfohlen.

### **6.3.2.2 Thrombozytopenie nach Impfungen**

Kurzfristige Thrombozytopenien in Assoziation mit Impfungen wurden beschrieben. Nach MMR-Impfung ist die Inzidenz 1:40.000. Studien finden aber keine Häufung chronischer Thrombozytopenien nach Impfungen. Bei den seltenen Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ITP und einer vorhergehenden Impfung vermutet wird, sollten der Nutzen weiterer Impfungen mit diesem oder anderen Impfstoffen, die ähnliche Bestandteile enthalten, gegen die Risiken abgewogen werden.

Eine spezielle Situation ergibt sich gelegentlich nach MMR Impfungen: bei diesen Impfungen sind kurzfristige Thrombozytopenien nicht selten (s.o.) und werden durch eine direkte Wirkung der lebenden, allerdings attenuierten Masern-, Röteln-, Mumps-Viren auf die Thrombozytopenie erklärt. Andererseits empfiehlt man mindestens zwei MMR Impfungen, um den vollen Impfschutz zu erreichen. In der Praxis stellt sich dann die Frage, ob eine zweite Impfung zumutbar ist, wenn ein Patient nach der ersten Impfung eine transiente Thrombozytopenie entwickelt hat. Bei einigen Kindern wurde beschrieben, dass nach Re-Vaccination keine erneute Thrombozytopenie auftrat. Das Risiko einer Thrombozytopenie nach Infektion mit Wildviren ist aber auch nicht von der Hand zu weisen. Man sollte deshalb prüfen, ob das Kind Antikörper entwickelt hat. Im positiven Fall kann man auf die zweite Impfung verzichten. Wenn der Proband keine oder nur niedrige Antikörper-Titer aufgebaut hat, dann wird das Risiko, dass er nach einer Infektion mit Wildviren auch eine Thrombozytopenie entwickelt, allgemein als höher angesehen und eine Re-Vaccination empfohlen. Der Arzt muss beurteilen, ob der Patient bzw. seine Eltern in der Lage sind, Blutungszeichen mitzuteilen und regelmässig zu Kontrollen zu kommen (z.B. 2x pro Woche für 6 Wochen).

### **6.3.2.3 Impfungen vor Splenektomie oder Rituximab**

ITP-Patienten, bei denen aufgrund häufiger oder schwerer Blutungen bzw. bei Therapieresistenz eine baldige Splenektomie zu den näherliegenden Therapieoptionen zählt, sollten frühzeitig gegen Pneumo- und Meningokokken sowie Haemophilus influenzae B geimpft werden, siehe Kapitel 6.1.4.3. Das gleiche gilt für Patienten, die Rituximab erhalten sollen.

### 6.3.3 Sekundäre ITP

Man unterscheidet bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache für die erkennbar ist, von sekundären, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe [Tabelle 1](#). Ca. 20% der ITP-Erkrankungen sind sekundär. Folgende Auslöser werden häufiger genannt:

- Autoimmunerkrankungen (Sjögren Syndrom, SLE, Rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, u.a.),
- Autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn),
- Immundefektsyndrome (z.B. CVID),
- Hämatologische Neoplasien: Myelodysplastische Syndrome und Lymphome (1,3% aller Lymphom- und insbesondere 2-5% der CLL-Pat. haben eine sekundäre ITP),
- Solide Tumoren. Häufig handelt es sich dabei um Bronchial- und Mammakarzinome. Die Inzidenz bei Tumorpatienten ist mit geschätzt 0,1% eigentlich nicht hoch [34], in der hämato-onkologische Praxis aber dennoch relevant, weil Tumorerkrankungen häufig sind und weiter zunehmen. In  $\frac{1}{4}$  der Fälle geht die ITP der klinischen Manifestation und Diagnose der Tumorerkrankung voraus, weshalb man bei älteren Patienten mit einer neu aufgetretenen ITP auch immer nach Tumor-Symptomen, Risikofaktoren und Vollständigkeit der Vorsorgeuntersuchungen fragen sollte,
- nach allogener Stammzelltransplantation,
- Virusinfektionen (CMV, Hepatitis B und C, HIV),
- Medikamente, siehe Kapitel [5.5.2](#)

Besonders bei älteren Patienten sollte man an eine sekundäre ITP denken. Die Splenektomie hat bei sekundärer ITP niedrigere Langzeitremissionsraten als bei primärer ITP. Die Milzentfernung verstärkt außerdem eine bereits vorbestehende Immunsuppression und erhöht das Risiko für Infekte. Sie sollte deshalb vermieden werden. In der Regel steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

### 6.3.4 Schwangerschaft

#### 6.3.4.1 Epidemiologie

6-12% aller Schwangerschaften zeigen eine Thrombozytopenie. Die häufigsten Ursachen sind Gestations-Thrombozytopenie, Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP Syndrom. Die dritthäufigste Thrombozytopenie in der Schwangerschaft ist dann schon die ITP mit 1-4%. Die absolute Häufigkeit in der Schwangerschaft beträgt 1 ITP auf ca. 1000-10.000. Nur  $\frac{1}{3}$  der ITP-Erkrankungen sind vorbekannt,  $\frac{2}{3}$  werden erst in der Schwangerschaft diagnostiziert.

#### 6.3.4.2 Blutungs- und andere Risiken

Das Blutungsrisiko für Schwangere mit ITP wird mit 16-22% angegeben und ist damit geringer als bei Nicht-Schwangeren mit ITP. Möglicherweise spielt die prokoagulatorische Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft für die geringere Blutungsneigung eine Rolle.

Auch das ungeborene Kind ist durch die ITP der Mutter betroffen, weil durch den plazentaren Übertritt von Thrombozyten-Antikörpern eine Thrombozytopenie beim Neugeborenen ausgelöst werden kann. Das Risiko liegt bei ca. 5-10%. Intrazerebrale Blutungen treten bei <1.5% auf und die neonatale Mortalität beträgt <1%. Die Blutungen manifestieren sich nicht wie bei der

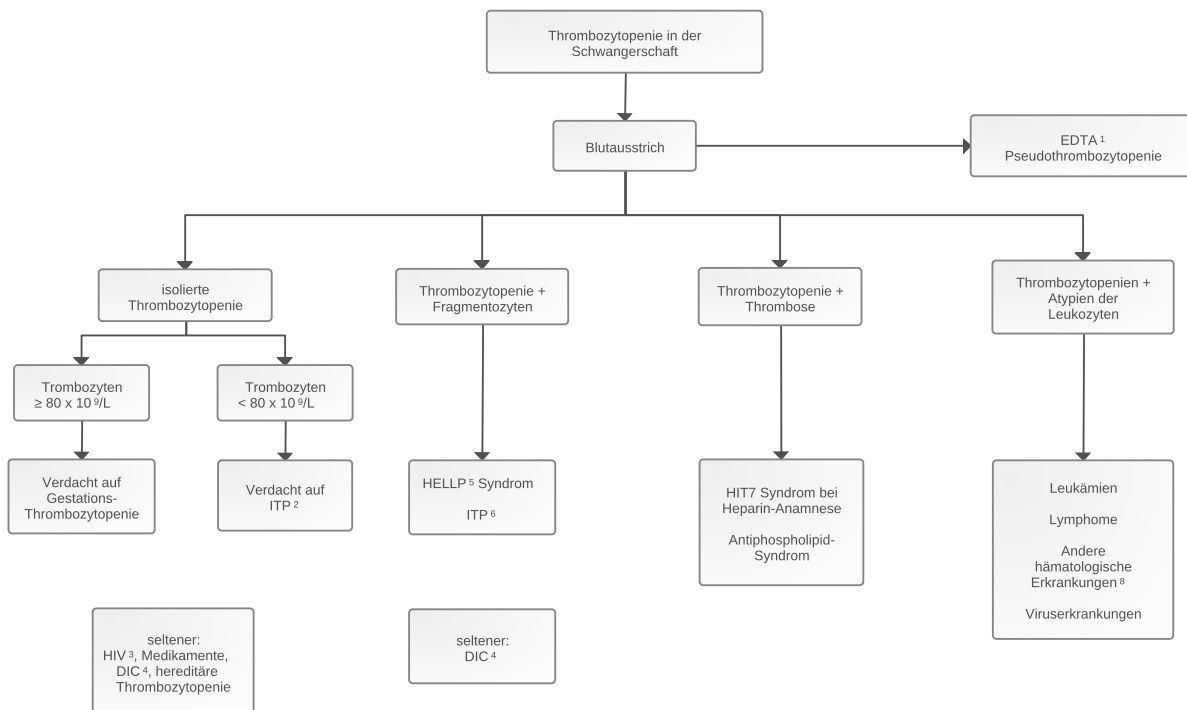
neonatalen Alloimmunthrombozytopenie bereits intrauterin, sondern in der Regel peri- und bis ca. 1 Woche postnatal.

Die mütterlichen Thrombozytenwerte korrelieren nicht mit denen des Kindes. Dies ist insbesondere bei splenektomierten Frauen zu beachten. Dann können die Thrombozytenwerte der Mutter gering erniedrigt oder sogar normal sein, während der Antikörper, der durch die Splenektomie nicht verschwunden ist, beim Kind eine viel stärkere Thrombozytopenie verursacht. Der einzige prädiktive Marker ist, ob bereits bei einer vorhergehenden Geburt eine Thrombozytopenie des Neugeborenen aufgetreten war. Dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich dies bei der nächsten Geburt wiederholt.

### 6.3.4.3 Diagnostik

Die Diagnostik orientiert sich an der Differenzialdiagnose, siehe [Abbildung 3](#).

**Abbildung 3: Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft**



Legende:

<sup>1</sup> EDTA - Ethylendiamintetraessigsäure

<sup>2</sup> ITP - Immunthrombozytopenie

<sup>3</sup> HIV - humaner Immundefizienzvirus

<sup>4</sup> DIC - disseminierte intravasale Gerinnung

<sup>5</sup> HELLP - Syndrom (hämolytische Anämie, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie)

<sup>6</sup> TTP - Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura

<sup>7</sup> HIT - Heparin-induzierte Thrombozytopenie

<sup>8</sup> z. B. myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Neoplasien

Bei einer in der Schwangerschaft neu diagnostizierten Thrombozytopenie  $> 100 \times 10^9/L$  ist in der Regel keine weitere Diagnostik notwendig. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass es sich um eine harmlose Schwangerschaftsthrombozytopenie handelt. Bei Werten von  $< 100 \times 10^9/L$  wird eine Basisdiagnostik analog dem Vorgehen bei nicht-schwangeren ITP-Patienten empfohlen, siehe Kapitel [5.2.1](#)



#### 6.3.4.4 Therapieindikation

Die Therapie einer ITP in der Schwangerschaft bereitet besondere Probleme, da die notwendigen Medikamente Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft und den Fetus haben können. Glücklicherweise sind die Thrombozytenwerte meist nicht sehr niedrig, so dass nur ca. die Hälfte aller Schwangeren eine Therapie benötigt.

Eine Therapieindikation besteht

- bei klinisch relevanten Blutungen,
- zur Vorbereitung invasiver Eingriffe (z.B. Sectio, Periduralanästhesie),
- bei Thrombozyten unter  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$  im ersten und zweiten Trimenon,
- bei Werten unter  $50 \times 10^9/\text{L}$  im letzten Trimenon. Für eine Sectio wird eine Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/\text{L}$  als ausreichend angesehen, für eine Periduralanästhesie Werte über  $80 \times 10^9/\text{L}$ .

#### 6.3.4.5 Therapie

**Steroide [Predniso(lo)n]:** Man wird – wenn kein Notfall die Verwendung höherer Dosen erforderlich macht – mit einer Dosis von 20-30 mg/d beginnen und versuchen, diese rasch soweit zu reduzieren, dass eine Thrombozytenzahl von  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$  gehalten werden kann (meist reichen 10-20 mg/d). Für Dexamethason in der Schwangerschaft gibt es keine Daten, Störungen der Fötalentwicklung sind möglich. Neben den bekannten Kortison-Nebenwirkungen auf die Mutter wie Hochdruck, Diabetes, Osteoporose, Cushing, etc. wurde in den letzten Jahren auch ein vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen beim Neugeborenen diskutiert (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten). Diese sind jedoch insgesamt so selten, dass ein Therapieverzicht allein aus Furcht vor diesem Risiko nicht gerechtfertigt erscheint.

**i.v. Immunglobuline:** Wenn höhere Steroid-Dosen notwendig sind oder wenn Therapiebegrenzende Nebenwirkungen wie Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Osteoporose, starker Gewichtsanstieg, Psychose, etc. auftreten, kann man alternativ i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur weiteren Anhebung der Thrombozytenzahl vor Entbindung (und evtl. PDA) gegeben werden.

**Splenektomie:** Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer Thrombozytopenie und Blutungen ist die Splenektomie indiziert. Wenn möglich sollte die Splenektomie laparoskopisch im 2. Trimester durchgeführt werden.

Weitere Therapien

- Thrombozytenkonzentrate: können bei nicht beherrschbarer Thrombozytopenie und klinisch relevanten Blutungen gegeben werden, siehe Kapitel [6.1.3.3.4](#)
- Thrompoetinrezeptor-Agonisten: sind in der Schwangerschaft kontraindiziert
- Vor kurzem wurde über die erfolgreiche Gabe von TPIAO bei Schwangeren berichtet, siehe Kapitel [6.1.4.1.1](#) TPIAO ist aktuell in Deutschland nicht erhältlich.

#### 6.3.4.6 Peri- und postpartales Management

Früher wurde ITP-Patientinnen die Sectio empfohlen unter der Annahme, dass dadurch das Geburtstrauma und das Blutungsrisiko für das Kind unter der Geburt geringer seien als bei



einer vaginalen Entbindung. Heute gilt, dass die Entscheidung zur Sectio nicht durch die ITP, sondern allein durch die geburtshilfliche Situation der Mutter bestimmt werden sollte.

Unmittelbar nach der Entbindung kann die kindliche Thrombozytenzahl z.B. aus Nabelschnurblut bestimmt und ein transkranieller Ultraschall durchgeführt werden. Hat das Neugeborene  $<20 \times 10^9$  Thrombozyten/L oder bei Blutungszeichen, dann soll mit i.v.-Immunglobulinen und Steroiden behandelt werden. Da der Thrombozytennadir z.T. auch erst nach einigen Tagen auftritt (bis zu 1 Woche nach der Geburt), sollte entsprechend lange kontrolliert werden.

Postpartal hat die Mutter durch die präpartale ITP-Therapie meist Thrombozyten  $>50 \times 10^9/L$  oder sogar Werte im Normbereich. Da die ITP eine „thrombophile“ Erkrankung ist, siehe Kapitel 6.3.6 sollte bei diesen Werten und Immobilität der Wöchnerin eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erwogen werden.

### **6.3.5 Alte Patienten, Komorbiditäten, Komedikation**

#### **6.3.5.1 Grundlagen**

Zwischen 20 und 40% aller ITP Patienten sind  $>60$  Jahre. Bei älteren Patienten ist die ITP-Inzidenz fast doppelt so hoch ist wie bei jüngeren. Die ITP des älteren Patienten unterscheidet sich von der des jüngeren:

- Blutungen sind bei älteren Patienten häufiger.
- Ältere Patienten nehmen mehr Medikamenten und haben eine erhöhte Inzidenz Medikamenten-induzierter Thrombozytopenien.
- Ältere Patienten sprechen nicht so gut auf die Therapie an wie jüngere. Auch Nebenwirkungen der Therapie sind häufiger.
- Bei älteren Patienten werden andere Erkrankungen, die mit einer isolierten Thrombozytopenie einhergehen können, z.B. ein MDS, eher als ITP fehldiagnostiziert.
- Viele ältere Patienten haben Komorbiditäten u.a. Einschränkungen, die bei der Wahl der ITP-Therapie, bei potentiellen Nebenwirkungen und bei der Intensität des Monitoring mit beachtet werden müssen.

#### **6.3.5.2 Komorbiditäten**

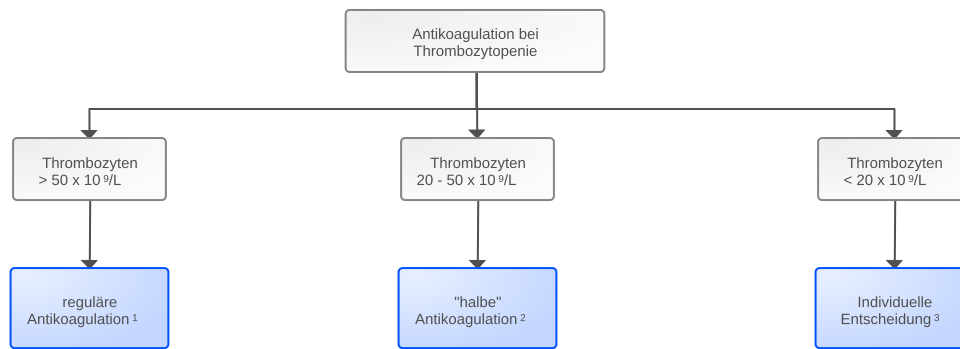
Fast 2/3 aller ITP-Patienten über 60 Jahre hat Komorbiditäten, die den Verlauf und die Therapie der ITP beeinflussen. Häufig sind: Hypertonie, Diabetes, Koronare Herzkrankheit, Neuropsychiatrische Erkrankungen, Pneumonien, Anämie und Katarakte.

ITP Patienten haben im Vergleich zu Nicht-ITP-Patienten ein ca. 3x höheres Risiko, an einem Malignom, insbesondere einem Lymphom zu erkranken.

#### **6.3.5.3 Antikoagulation**

Schon allein aufgrund ihres Alters haben viele ITP-Patienten kardiale oder vaskuläre Nebenerkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern. Andererseits sind Antikoagulanzen bei Thrombozytopenie in der Regel formal kontraindiziert. Für diese Situationen gibt es nur Fallberichte, die keine evidenzbasierte Empfehlung erlauben. [Abbildung 4](#) fasst die Empfehlungen zum Vorgehen bei Thrombozytopenie und gleichzeitig dringender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation zusammen.

**Abbildung 4: Antikoagulation bei Thrombozytopenie**



Legende:

<sup>1</sup> wenn es dennoch zu Blutungen kommt: Dosis reduzieren

<sup>2</sup> z.B. Heparin in halbtherapeutischer oder prophylaktischer Dosierung oder Thrombozytenhemmer jeden 2. Tag; wenn es dennoch zu Blutungen kommt: Dosis reduzieren.

Wenn es zu Beschwerden durch erneute Gefäßverschlüsse kommt: Dosis erhöhen

<sup>3</sup> In der Regel keine Antikoagulation, außer in Fällen mit hohem Risiko einer erneuten Thromboembolie oder eines erneuten arteriellen Gefäßverschlusses. Empfehlung:

Wenn Blutungen durch die Thrombozytopenie klinisch im Vordergrund stehen → keine Antikoagulation, Wenn Beschwerden durch Gefäßverschlüsse im Vordergrund stehen → Antikoagulation mit halb-therapeutischer oder prophylaktischer Dosis und je nachdem, ob dann Blutungen auftreten oder nicht, Dosis anpassen. Alternativ: Anheben der Thrombozytenzahl durch ITP-spezifische Therapie. Manchmal kann auch bei ITP Patienten ein Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate beobachtet werden (siehe Kapitel 6.1.3.3.4). Wenn so Thrombozyten >50.000/µl ansteigen, dann voll-dosierte Antikoagulation.

### 6.3.6 ITP als Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombembolien

Bei ITP kommt es nicht nur zu einer Blutungsneigung, auch das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien ist ca. 2x höher als bei einer vergleichbaren Gruppe von Nicht-ITP Patienten [35]. Die ITP ist somit gleichzeitig eine hämorrhagische als auch eine thrombophile Erkrankung. Die Patienten sind durch ihre Thrombozytopenie nicht vor Herzinfarkten, Schlaganfällen oder Thrombosen geschützt. Bei entsprechenden Symptomen sollten diese Differenzialdiagnosen nicht hintangestellt werden.

- Das Risiko ist nicht nur nach Diagnosestellung und unter Therapie erhöht, sondern auch schon vorher, wenn noch gar keine ITP-spezifische Therapie gegeben wurde,
- Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl (< 50 x 10<sup>9</sup>/L) sind von dem Risiko nicht ausgenommen,
- Das Risiko ist besonders hoch
  - nach Splenektomie [35],
  - nach bereits stattgehabter venöser oder arterieller Thromboembolie [1],
  - bei schnellem Thrombozytenanstieg unter Therapie (z.B. nach IVIG oder unter TRAs),
  - bei älteren Patienten, bei Übergewicht, Operationen,
  - bei ITP mit Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus Antikoagulans.

Der Grund für die erhöhte venöse und arterielle Thromboembolieneigung bei ITP ist unklar. Veränderungen von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren und die vermehrte Freisetzung von Mikropartikeln werden diskutiert.

Als Konsequenz sollten alle ITP Patienten darüber aufgeklärt werden, dass ihre Erkrankung nicht nur das Blutungsrisiko, sondern auch das Risiko venöser und arterieller Thrombembolien

erhöht. Sie sollten über die Symptome informiert sein und wissen, wo sie sich außerhalb der Dienstzeit und an Wochenenden vorstellen können. Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bluthochdruck, Blutfettwerte, etc.) sind anzugehen und ggf. in fachärztliche Mitbetreuung zu geben.

Für die klinische Praxis wurde kürzlich der TH2-Score vorgestellt (Thrombosis and Thrombocytopenia Risk Assessment Score, [Tabelle 19](#)), der bei der Einschätzung hilft, ob ein ITP-Patient eher ein erhöhtes Blutungs- oder ein erhöhtes Thromboserisiko trägt und ob eine Antikoagulation empfohlen oder davon abgeraten werden kann.

**Tabelle 19: TH2 Score zur Abwägung des Thrombose- und Blutungsrisikos [36]**

|   |   |
|---|---|
| <b>Thromboserisikofaktoren</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score &gt; 5,</li> <li>• oder spontane oder rezidierte oder tumor-assoziierte venöse Thromboembolie,</li> <li>• oder Antiphospholipid-Syndrom,</li> </ul> | +1                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit IVIG in den letzten 2 Wochen,</li> <li>• oder Therapie mit TRA in den letzten 4 Wochen,</li> <li>• oder Splenektomie in den letzten 4 Wochen.</li> </ul>                        | +1                                      |
| <b>Blutungsrisikofaktoren</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyten &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/l,</li> </ul>  | -1                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung WHO Grad <math>\geq 2</math> initial, d.h. vor Therapiebeginn (ausgenommen Blutungen der Haut, in Anlehnung an ITP-BAT),</li> </ul>  | -1                                      |
| Score 0-2:  | Thromboserisiko als höher einzuschätzen |
| Score -2 bis -1:  | Blutungsrisiko höher                    |

### 6.3.7 Lebensqualität und Fatigue

ITP Patienten berichten häufig von einer deutlich reduzierten Lebensqualität. Dies gilt besonders zu Anfang der Erkrankung, wenn Blutungssymptome noch häufig sind und wenn der Patient bzw. seine Angehörigen erst lernen müssen, mit der Thrombozytopenie umzugehen. Mit zunehmender Erfahrung wird die Lebensqualität besser. Es wird der Situation von ITP-Patienten deshalb nicht gerecht, wenn man den Therapieerfolg allein an der Blutungsneigung und Thrombozytenzahl festmacht.

Nach Blutungssymptomen und Nebenwirkungen der Therapie klagen viele ITP Patienten über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit, bis hin zu depressiven Störungen („Fatigue“) [37, 38]. Auch ein Zusammenhang zwischen ITP und kognitiven Funktionseinschränkungen wird beschrieben. Die Ursachen der ITP-assoziierten Fatigue sind nicht geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Einschränkungen der körperlichen Aktivität aufgrund der Thrombozytopenie, verminderte Teilhabe an sozialen Kontakten, Stigmatisierung durch Blutungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen, spielen wohl eine wichtige Rolle.

Es fällt auf, dass Fatigue-Beschwerden in der älteren wissenschaftlichen Literatur zur ITP kaum bis gar nicht erwähnt wurden. Die Relevanz für die Lebensqualität von ITP Patienten wird deshalb wahrscheinlich auch heute vielfach noch unterschätzt. Dazu kommt, dass erst in den letzten Jahren geeignete Instrumente, zur Erfassung von Lebensqualität und Fatigue bei ITP-Patienten entwickelt wurden [38, 39], für FACIT-ITP Fragebogen [siehe <https://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>]. All diese Untersuchungen zeigen, dass eine Anhebung der Thrombozytenzahl die Lebensqualität von ITP-Patienten deutlich verbessert [40].

Behandelnde Ärzte sollten heute mehr Aufmerksamkeit auf Fatigue-Symptome richten, um dies frühzeitig zu erkennen. Zur Behandlung gibt es aktuell nur wenige Daten. Neben der erwähnten Anhebung der Thrombozytenzahl empfiehlt sich ein körperliches und mentales Training, analog den Empfehlungen der Deutschen Fatigue Gesellschaft für die tumorassoziierte Fatigue (<https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/behandlung/koerperliches-training/>).

### 6.3.8 Sport

ITP Patienten können Sport machen. Das gilt ganz besonders für Kinder und Jugendliche. Bei niedrigen Thrombozytenzahlen ( $<50 \times 10^9/L$ ) sollten Kampf- und Kontaktsportarten wie Rugby, Fußball, Eishockey o. ä. vermieden werden. Problemlos sind Schwimmen, Fahrradfahren, Leichtathletik.

## 7 Rehabilitation

### 7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland)

Die Einschätzung des Grades der Behinderung (GdB) gem. Sozialgesetzbuch Neun (SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen) richtet sich nach den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen (VMG) Teil B. Darin gibt es keine spezifischen Vorgaben für Patienten mit Thrombozytopenien. Die ITP wird unter die Gruppe der sonstigen Blutungsleiden subsumiert; nach Nr. 16.10 der VMG sind folgende Grade der Behinderungen vorgesehen, siehe [Tabelle 20](#).

**Tabelle 20: Grade der Behinderung**

| Blutungsneigung   | GdB    |
|---|--------|
| ohne wesentliche Auswirkungen   | 10     |
| mäßige Auswirkungen   | 20-40  |
| Starke Auswirkungen (starke Blutungen bereits bei leichten Traumen)                                 | 50-70  |
| ständige klinisch manifeste Blutungsneigung (Spontanblutungen, Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen) | 80-100 |

Nach Auffassung der Rechtsprechung ist für die Einschätzung allein die tatsächliche Blutungsneigung ausschlaggebend und nicht die abstrakte Möglichkeit, dass es aufgrund niedriger Thrombozytenwerte in der Zukunft zu starken Blutungen kommen könnte.

## 9 Literatur

Es wurden nur neue Artikel und Abstracts aus 2018 und 2019 referenziert. Für weitere Referenzen siehe vorhergehende Version oder Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al.: Immunthrombozytopenie – Aktuelle Diagnostik und Therapie. Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH + SSH und GPOH. *Oncol Res Treat* 41(suppl 2):5-36, 2018. DOI: [10.1159/000486384](https://doi.org/10.1159/000486384)

1. Ekstrand C, Linder M, Baricault B et al.: Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia - Results from two nationwide cohorts. *Thromb Res* 178:124-131, 2019. DOI: [10.1016/j.thromres.2019.04.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.016)
2. Satoh T, Miyazaki K, Horie R: Analysis of anti-thrombopoietin receptor antibodies in patients with immune thrombocytopenia. EHA 2018 Annual Meeting Abstracts. *HemaSphere* 2 (Suppl. 1):829, Abstr. PB2545, 2018. DOI: [10.1097/HS9.000000000000060](https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000060)

3. Zaidi A, Gracie C, Doobaree U et al.: Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: real world data from the UK ITP registry. EHA Annual Meeting Abstract. HemaSphere 2(S1):283, Abstr. PF663, 2018 DOI: [10.1097/HS9.0000000000000060](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000060)
4. Qu M, Liu Q, Zhao HG et al.: Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Ann Hematol 97:1701-1706, 2018. DOI:[10.1007/s00277-018-3367-9](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3367-9)
5. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM et al.: The Sensitivity and Specificity of Platelet Autoantibody Testing in Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of a Diagnostic Test. J Thromb Haemost. 2019 [Epub ahead of print] DOI:[10.1111/jth.14419](https://doi.org/10.1111/jth.14419)
6. Vollenberg R, Jouni R, Norris PAA, et al.: Glycoprotein V is a relevant immune target in patients with immune thrombocytopenia. Haematologica. 104:1237-1243, 2019. DOI: [10.3324/haematol.2018.211086](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211086)
7. Bennett CM, Neunert C, Grace RF et al.: Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatr Blood Cancer 65:e26736, 2018. DOI:[10.1002/pbc.26736](https://doi.org/10.1002/pbc.26736)
8. Schmidt D, Heiting-Pollé K, Mertens B et al.: Identification of Self-Limiting Pediatric Immune Thrombocytopenia at Diagnosis. ASH Annual Meeting Abstract. Blood 132 (Suppl. 1):Abstr.1145, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-116591](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116591)
9. Delanoy N, Michot JM, Comont T et al.: Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. Lancet Haematol 6:e48-e57, 2019. DOI:[10.1016/S2352-3026\(18\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30175-3)
10. Hill QA, Grainger JD, Thachil J et al.: British Society of Haematology in conjunction with the UK ITP forum: The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol 185:410-417, 2019. DOI:[10.1111/bjh.15735](https://doi.org/10.1111/bjh.15735) und <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/the-prevention-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis-in-patients-with-immune-thrombocytopenia-receiving-steroids-good-practice-paper/>
11. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M et al.; Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. Am J Hematol 93:751-759, 2018. DOI:[10.1002/ajh.25086](https://doi.org/10.1002/ajh.25086)
12. Kuter DJ, Newland A, Chong BH et al.: Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. Br J Haematol 185:503-513, 2019. DOI:[10.1111/bjh.15803](https://doi.org/10.1111/bjh.15803)
13. Doobaree IU, Newland A, McDonald V et al.: Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated with Romiplostim in Routine Clinical Practice: Retrospective Study from the United Kingdom ITP Registry. Eur J Haematol 102:416-423, 2019. DOI:[10.1111/ejh.13221](https://doi.org/10.1111/ejh.13221)
14. Gómez-Almaguer D, Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia. Br J Haematol 184:288-290, 2019. DOI:[10.1111/bjh.15070](https://doi.org/10.1111/bjh.15070)
15. Zhang L, Zhang M, Du X et al.: Eltrombopag Plus Pulsed Dexamethasone As First Line Therapy for Subjects with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). ASH Annual Meeting Abstract. Blood 132 (Suppl. 1):Abstr.733, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-111584](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111584)
16. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. Am J Hematol 93:816-23, 2018. DOI:[10.1002/ajh.25092](https://doi.org/10.1002/ajh.25092)

17. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al.: Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2019 [Epub ahead of print], DOI:10.3324/haematol.2018.202283
18. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X et al.: Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One* 13:e0198504, 2018. DOI:10.1371/journal.pone.0198504
19. Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 93:1501-8, 2018. DOI:10.1002/ajh.25275
20. Nomoto M, Pastino G, Rege B et al.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pharmacogenomics, Safety, and Tolerability of Avatrombopag in Healthy Japanese and White Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 7:188-195, 2018. DOI:10.1002/cpdd.349
21. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 183:479-490, 2018. DOI: 10.1111/bjh.15573
22. Poston JN, Gernsheimer TB. Glucocorticoids promote response to thrombopoietin-receptor agonists in refractory ITP: a case series. *Int J Hematol* 2019 Apr 10. [E-Pub ahead of print] DOI:10.1007/s12185-019-02638-6
23. Lucchini E, Palandri F, Volpetti S et al.: Eltrombopag As Second Line Therapy in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Attempt to Achieve Long-Term Remission. Preliminary Analysis of a Phase II, Multicenter, Prospective Study by Gimema Group (the ESTIT Study). *ASH Annual Meeting Abstract. Blood* 132 (Suppl. 1):Abstr. 1135, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-99-113314
24. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 93:921-930, 2018. DOI:10.1002/ajh.25125
25. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA et al.: Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol* 94:546-553, 2019. DOI:10.1002/ajh.25444
26. Kazi S, Mckiddie F, Anderson J et al.: Autologous 111In-labelled platelet scan as a predictor of splenectomy outcome in ITP. *Br J Haematol* 184:1043-45, 2019. DOI:10.1111/bjh.15236
27. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 131:1172-1182, 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-09-742353
28. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol* 181:183-195, 2018. DOI: 10.1111/bjh.15090
29. Napolitano M, Raso S, Santoro M et al.: Combined/concomitant therapy for rapid recovery in patients with refractory/recurrent immune thrombocytopenia (ITP) and moderate/severe bleeding: an observational study. *EHA 2018 Annual Meeting Abstracts, HemaSphere* 2 (S1):292, Abstr.PF683, 2018. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000060
30. Poston JN, Gernsheimer TB: Glucocorticoids promote response to thrombopoietin-receptor agonists in refractory ITP: a case series. *Int J Hematol* 2019 Apr 10. [E-Pub ahead of print] DOI:10.1007/s12185-019-02638-6
31. Arnold DM, Jamula E, Heddle NM et al.: Peri-Operative Eltrombopag or Immune Globulin for Patients with Immune Thrombocytopenia (The Bridging ITP Trial): Methods and Rationale. *Thromb Haemost* 119:500-507, 2019. DOI:10.1055/s-0038-1677531



32. Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K et al.: Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. Br J Haematol 182:106-113, 2018. DOI:[10.1111/bjh.15280](https://doi.org/10.1111/bjh.15280)
33. Lafaurie M, Baricault B, Lapeyre-Mestre M et al.: Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia in Children. Nationwide Case Cross-over and Self-Controlled Case Series Studies in France. ASH Annual Meeting Abstract. Blood 132 (Suppl.1):Abstr.737, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-110522](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110522)
34. Ayesh Haj Yousef MH, Alawneh K et al.: Immune thrombocytopenia among patients with cancer and its response to treatment. Eur J Haematol 110;185-190, 2018. DOI:[10.1111/ejh.13091](https://doi.org/10.1111/ejh.13091)
35. Chandan JS, Thomas T, Lee S et al.: The association between idiopathic thrombocytopenic purpura and cardiovascular disease: a retrospective cohort study. J Thromb Haemost 16:474-480, 2018. DOI: [10.1111/jth.13940](https://doi.org/10.1111/jth.13940)
36. Balitsky AK, Kelton JG, Arnold DM. Managing antithrombotic therapy in immune thrombocytopenia: development of the TH2 risk assessment score. Blood 132:2684-2686, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-08-868406](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868406)
37. Cooper N, Kruse A, Kruse C et al.: Results from the ITP World IMPACT Survey (I-WISh): Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Experience Impaired Quality of Life (QoL) Regarding Daily Activities, Social Interactions, Emotional Well-Being and Working Lives. ASH Annual Meeting Abstract. Blood 132 (Suppl. 1):4804, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-112858](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112858)
38. Kruse C, Kruse A, Watson S et al.: Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Frequently Experience Severe Fatigue but Is It Under-Recognized By Physicians: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISh). ASH Annual Meeting Abstract. Blood 132 (Suppl. 1):2273, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-99-112378](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112378)
39. Trotter P, Hill QA: Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas 9:369-384, 2018. DOI:[10.2147/PROM.S140932](https://doi.org/10.2147/PROM.S140932)
40. Khelif A, Saleh MN, Salama A et al.: Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study. Am J Hematol 94:200-208, 2019. DOI:[10.1002/ajh.25348](https://doi.org/10.1002/ajh.25348)

## 10 Aktive Studien

### **CETB115JDE01 (XPAG-ITP) - Erstlinienstudie mit Eltrombopag**

Eine offene, prospektive, randomisierte Phase-II-Studie zur Bestimmung der anhaltenden Remission nach Absetzen der Therapie durch Eltrombopag in Kombination mit einer Kurzstoßtherapie mit hochdosiertem Dexamethason im Vergleich zu einer Monotherapie mit Dexamethason bei neudiagnostizierten ITP-Patienten.

Die Studie wird in absehbarer Zeit aktiviert. Gerne Kontakt über Hauptautor der Leitlinie (AM) oder direkt mit Novartis (Dr. Tamara Tesanovic, Medical Advisor, E-Mail: [tamara.tesanovic@novartis.com](mailto:tamara.tesanovic@novartis.com)).

### **NCT02760251: Immunomodulation with Romiplostim in Young Adults with ITP (iROM)**

Ansprechpartnerin: Dr. Alexandra Schifferli, Universitätsklinikum Basel, 0041 (61) 704 1212, E-Mail: [alexandra.schifferli@ukbb.ch](mailto:alexandra.schifferli@ukbb.ch)

Diese Studienliste wurde nach bestem Wissen der Autoren erstellt. Studienleiter, deren Studie hier nicht genannt wurde sind aufgefordert, sich mit dem Erstautor der Leitlinie (AM) in Verbindung zu setzen, dass die Aufstellung aktualisiert werden kann.

## 11 Therapieprotokolle

- [Immunthrombozytopenie – medikamentöse Therapie](#)

## 13 Zulassungsstatus

- [Immunthrombozytopenie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

### 14.1 Selbsthilfegruppen

#### **ITP-SHG Giessen:**

<http://www.itp-information.de>

Kontakt: Fr. Arnold (über Homepage)

#### **ITP-SHG Sömmerda:**

Kontakt: Fr. Riese ( [s-riese@t-online.de](mailto:s-riese@t-online.de) )

#### **USA: Platelet Disorder Support Organisation**

[www.pdsa.org](http://www.pdsa.org)

#### **Großbritannien: ITP Support Association**

<http://www.itpsupport.org.uk>

### 14.2 Weitere Informationsseiten:

#### **International ITP Alliance**

<http://www.globalitp.org/>

#### **European Society for Blood and Marrow Transplantation**

<https://www.ebmt.org>

Über diese Webseite sind zahlreiche Informationen herunterladbar, z.B. ITP Handbuch auf [Deutsch](#) und [Englisch](#) für Pflegekräfte und andere Gesundheitsberufe.

## 15 Anschriften der Verfasser

#### **Prof. Dr. med. Axel Matzdorff**

Asklepios Klinikum Uckermark

Klinik für Innere Medizin II

Auguststr. 23

16303 Schwedt

[a.matzdorff@asklepios.com](mailto:a.matzdorff@asklepios.com)

#### **Dr. med. Wolfgang Eberl**

Klinikum Braunschweig

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Holwedestr.

38118 Braunschweig

[w.eberl@klinikum-braunschweig.de](mailto:w.eberl@klinikum-braunschweig.de)



**Prof. Dr. Volker Kiefel**

Universitätsmedizin Rostock  
Institut für Transfusionsmedizin  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock  
[volker.kiefel@med.uni-rostock.de](mailto:volker.kiefel@med.uni-rostock.de)

**Prof. Dr. med. Thomas Kühne**

Universitäts-Kinderspital beider Basel  
Spitalstr. 33  
CH-4056 Basel  
[thomas.kuehne@ukbb.ch](mailto:thomas.kuehne@ukbb.ch)

**PD Dr. med. Oliver Meyer**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Institut für Transfusionsmedizin  
Campus Benjamin Franklin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
[oliver.meyer@charite.de](mailto:oliver.meyer@charite.de)

**Prof. Dr. med. Helmut Ostermann**

Klinikum der Universität München  
Der Vorstand  
Stabstelle Strategische Unternehmenssteuerung  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
[helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de](mailto:helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de)

**Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Klinische Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel**

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Medizinische Klinik IV  
StiL-Studienzentrale  
Klinikstr. 36  
35392 Gießen  
[Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de](mailto:Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## 16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

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

| Name                     | Anstellung                            | Beratung, Gutachten                                  | Aktien, Fonds | Patent, Urheberrecht, Lizenz | Honorare   | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen | Andere finanzielle Beziehungen* |
|--------------------------|---------------------------------------|--|---------------|------------------------------|--|--|---------------------------------|
| <b>Eberl</b>             | Klinikum Braunschweig                 | Bayer AG<br>IQWiG                                    | -             | -                            | Bayer AG<br>CSL Behring<br>BFS Health<br>NovoNordisk                         | Shire (Takeda)                                 | -                               |
| <b>Kiefel</b>            | Universitätsmedizin Rostock           | -  | -             | -                            | -  | -  | -                               |
| <b>Kühne</b>             | Universitätskinderhospital Basel      | Amgen,<br>Novartis,<br>UCB                           | -             | -                            | -  | Amgen  | -                               |
| <b>Matzdorff</b>         | Asklepios Kliniken                    | Amgen,<br>Novartis,<br>Roche                         | -             | -                            | Amgen,<br>Novartis,<br>Roche   | -  | Amgen,<br>Novartis,<br>Roche    |
| <b>Meyer</b>             | Charité Berlin                        | Amgen,<br>Novartis                                   | -             | -                            | Amgen,<br>Novartis   | -  | -                               |
| <b>Ostermann</b>         | Freistaat Bayern                      | Novartis   | -             | -                            | Novartis   | -  | -                               |
| <b>Pabinger-Fasching</b> | Medizinische Universitätsklinik Wien  | Amgen,<br>CSL Behring<br>Novartis                    | -             | -                            | Amgen,<br>CSL Behring<br>Novartis  | CSL Behring                                    | CSL Behring                     |
| <b>Rummel</b>            | Universitätsklinikum Gießen / Marburg | Amgen,<br>Celgene,<br>Janssen,<br>Novartis,<br>Roche | -             | -                            | Amgen,<br>Astellas,<br>Celgene,<br>Janssen,<br>Novartis,<br>Roche,<br>Sandoz | Roche  | -                               |
| <b>Wörmann</b>           | DGHO,<br>Charité Berlin               | -  | -             | -                            | -  | -  | -                               |

Legende:

\* z. B. Reisekostenerstattung; auch persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft