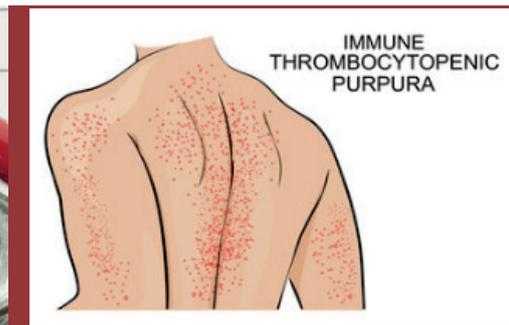
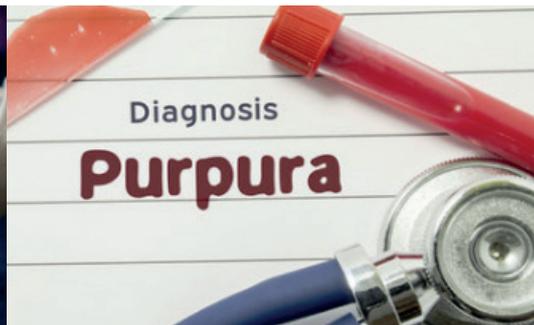




**HNHCP**  
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



# Immunthrombozytopenie (ITP)

## Eine Ressource für medizinisches Fachpersonal



Lieber Kollege, liebe Kollegin,

wir freuen uns sehr, Ihnen die zweite Ausgabe von „Immunthrombozytopenie (ITP): Eine Ressource für medizinisches Fachpersonal“ im Auftrag der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group vorstellen zu können.

Eine Gruppe von Pflegefachkräften im Bereich Hämatologie/Onkologie, Hämatologen, Onkologen und Patientenfürsprechern hat gemeinsam dieses Programm entwickelt, welches dem Thema Immunthrombozytopenie (ITP) gewidmet ist.

Das Programm deckt Themen ab, die für die multidisziplinäre Vorgehensweise bei der Betreuung von Patienten mit ITP und ihren Angehörigen relevant sind. Pflegekräfte sowie weiteres medizinisches Fachpersonal und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich, mit Ihnen die aktuellsten Informationen und aktualisierten Empfehlungen zur kurz- und langfristigen Erfüllung der Bedürfnisse von Patienten und Familien zu teilen.

Die zweite Ausgabe des Lernprogramms zur Immunthrombozytopenie (ITP) wurde durch Zuschüsse der Swedish Orphan Biovitrum AG („Sobi“) ermöglicht.

Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group, die an diesem Programm gearbeitet hat, hoffen wir, dass das ITP-Lernprogramm für Sie bei der Betreuung von Patienten mit Immunthrombozytopenie von Nutzen sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

---

**Die Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group dankt den folgenden Personen für ihre Durchsicht und ihre Beiträge zu diesem Tutorial:**

Erik Aerts, Schweiz

Frederick Chen, Vereinigtes Königreich

Drew Provan, Vereinigtes Königreich

Louise Taylor, Vereinigtes Königreich

Carol Kromar (Medizinischer Redakteur) Deutschland

**Das ITP-Lernprogramm wurde durch Zuschüsse der Swedish Orphan Biovitrum AG („Sobi“) ermöglicht.**

„Sobi“ hatte keinen Einfluss auf das Programm und seinen Inhalt.

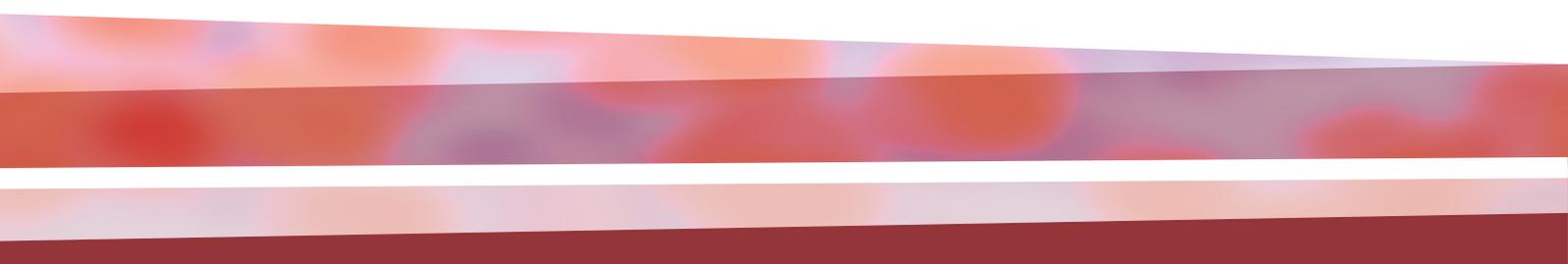
**Das ITP-Lernprogramm ist auch online verfügbar unter**

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

Letzte Aktualisierung: November 2024

Copyright© 2024 The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten



# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie</b> .....	<b>7</b>
<b>Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie</b> .....	<b>15</b>
<b>Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie</b> .....	<b>25</b>
<b>Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP</b> .....	<b>41</b>
<b>Modul V: Immunthrombozytopenie bei Kindern</b> .....	<b>53</b>
<b>Lernprogramm zur Immunthrombozytopenie - Glossar</b> .....	<b>61</b>
<b>Quellen</b> .....	<b>64</b>
<b>Medikamente und pflanzliche Arzneimittel mit dem Potenzial die Thrombozytenfunktion zu beeinflussen.</b> .....	<b>65</b>



## Zusammenfassende Punkte:

- Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine **Autoimmunerkrankung**, die durch eine Verminderung der zirkulierenden Blutplättchen gekennzeichnet ist
- Zwei Hauptmechanismen tragen zur Entwicklung einer primären ITP bei: erhöhte periphere Zerstörung von Blutplättchen (am häufigsten) und unzureichende Produktion von Blutplättchen im Knochenmark
- Die Zerstörung erfolgt, wenn mit Antikörpern beschichtete Blutplättchen von Makrophagen (hauptsächlich in der Milz) erkannt und zerstört werden
- Die verminderte Produktion ist das Ergebnis von zwei Pathologien:
  - Antikörper binden an Megakaryozyten im Knochenmark und schädigen sie wodurch sie unreif und weniger produktiv werden
  - weniger **Megakaryozyten** und ein niedriger endogener **Thrombopoietinspiegel** führen zu einer verminderten Thrombozytenproduktion
- Die sekundäre ITP, die seltener vorkommt als die primäre ITP, ist eine heterogene Gruppe von Störungen, die durch **Autoimmunerkrankungen**, Infektionen, Medikamente und Impfungen

# Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie

---

## A. Einleitung: Verständnis der Immunthrombozytopenie

### 1. Geschichte der Immunthrombozytopenie

## B. Epidemiologie

## C. Pathophysiologie

### 1. Normale Thrombozytenproduktion

### 2. Primäre Immunthrombozytopenie

### 3. Sekundäre Immunthrombozytopenie

## D. Terminologie und Definitionen bei ITP

## Literaturverzeichnis

## Einleitung: Verständnis der Immunthrombozytopenie

Die Immunthrombozytopenie (ITP), früher auch als **idiopathische Thrombozytopenie purpura** bezeichnet, ist eine **Autoimmunerkrankung**, die die Thrombozyten betrifft. Die Erkrankung ist durch eine Verringerung der Anzahl der im Blut zirkulierenden Thrombozyten gekennzeichnet.

Während bei gesunden Erwachsenen die normale Thrombozytenzahl zwischen  $150-450 \times 10^9/L$  liegt, sinkt die Thrombozytenzahl bei ITP auf  $< 100 \times 10^9/L$ .

Bei der ITP produziert das Immunsystem des Patienten **Antikörper**, die gegen **Thrombozytenantigene** gerichtet sind, was zur Zerstörung der Thrombozyten und zur Unterdrückung der Thrombozytenproduktion im Knochenmark führt. Bei Patienten mit ITP besteht daher ein Risiko für schwere Blutungen, insbesondere für gastrointestinale Hämorrhagien und **intrakranielle Blutungen**.

Obwohl ein besseres Verständnis der ITP zu Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung der ITP beigetragen hat, fehlen umfangreiche Daten aus klinischen Studien (Abadi 2015).

## Geschichte der ITP

Die ITP wurde ursprünglich 1735 von einem deutschen Arzt, Paul Gottlieb Werlhof, beschrieben und war daher als Werlhofsche Krankheit bekannt (Nakhoul 2006). 1916 berichtete Paul Kaznelson über die erste erfolgreiche Behandlung einer ITP, nachdem ein Patient auf eine Splenektomie angesprochen hatte (Kaznelson 1916). Die Splenektomie wurde dann bis 1950 als Erstlinientherapie für ITP eingesetzt. 1951 stellten William J. Harrington und James W. Hollingsworth fest, dass die ITP eine Autoimmunerkrankung ist (Harrington 1951). Sie postulierten, dass die Zerstörung der Thrombozyten bei der ITP durch einen im Blut zirkulierenden Faktor verursacht wurde. Im Experiment erhielt Harrington das Blut von einem ITP-Patienten, was innerhalb von 3 Stunden dazu führte, dass seine Thrombozytenzahl auf ein sehr niedriges Niveau fiel, was zu einem Krampfanfall führte. Es dauerte 5 Tage, bis seine Thrombozytenzahl wieder auf ein normales Niveau anstieg. Antikörper, in der Regel Immunglobulin G, die für die Glykoproteine der Thrombozytenmembran spezifisch sind (der GPIIb-IIIa-Komplex ist der häufigste), werden seither als der zirkulierende Blutfaktor identifiziert, der an der Zerstörung der Thrombozyten bei ITP beteiligt ist (Tomer 2005; Li 2001; Fujisawa 1992; Shulman 1965) Harrington 1953).

## Epidemiologie

Die ITP betrifft Menschen beiderlei Geschlechts und jeden Alters – es gibt keinen typischen ITP-Patienten. Es wird geschätzt, dass etwa 3,3/100.000 Erwachsene/Jahr (Lambert 2017) und zwischen 1,9 und 6,4/100.000 Kinder/Jahr (Terrell 2010) von ITP betroffen sind. Während es sich bei jüngeren Erwachsenen häufiger um Frauen handelt, ist die Prävalenz der ITP bei Personen über 65 Jahren bei Männern und Frauen gleichmäßig verteilt (Fogarty 2009; Schoonen 2009; Moulis 2014).

Während die ITP bei Kindern oft selbstbegrenzt ist [siehe Modul 5], ist sie bei Erwachsenen häufiger eine chronische Erkrankung (Lambert 2017). Der zugrundeliegende Krankheitsprozess bei ITP im Kindesalter und bei ITP im Erwachsenenalter kann grundlegend anders sein, wie die Rate der chronischen ITP in diesen Bevölkerungsgruppen zeigt (Schulze 2011). Mehr als 20 % der Patienten mit ITP haben andere Immunstörungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, Immunschildrüsenerkrankungen) oder chronische Infektionen (Liebman 2009; Cines 2009).

## Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der ITP ist komplex und wird noch nicht vollständig verstanden. Die weithin akzeptierte Ursache ist die vorzeitige Zerstörung von mit Antikörpern markierten Thrombozyten durch die Milz, die Leber oder beide durch Interaktion mit Fc $\gamma$ -Rezeptoren. Andere Mechanismen der Thrombozytenzerstörung sind möglich, wie z. B. Anomalien in der Funktion von T-Zellen und die Beteiligung von CD8-Zellen (Cooper 2019).

Die ITP kann eine Grunderkrankung sein oder durch andere Krankheiten, Medikamente oder Infektionen verursacht werden.

## Normale Thrombozytenproduktion

Thrombozyten werden im Knochenmark von Megakaryozyten, hochspezialisierten Vorläuferzellen, produziert. Die Produktion von Thrombozyten ist das letzte Stadium der Megakaryozytenentwicklung. Nach dem derzeitigen Verständnis der Thrombozytenbildung beginnt der Prozess mit der mechanischen Ausdehnung von Prothrombozyten durch Megakaryozyten in die sinusoidalen Blutgefäße des Knochenmarks. Freigesetzte Prothrombozyten reifen in der Vaskulatur weiter und setzen schließlich einzelne Thrombozyten aus ihren Spitzen frei (Thon 2010) (**Abbildung 1**).

Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet und machen nur einen sehr geringen Anteil ( $< 1 \%$ ) des Vollblutes aus. Ihre Größe beträgt nur etwa 20 % des Durchmessers der roten Blutkörperchen. Thrombozyten

# Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie

spielen eine Rolle bei physiologischen Prozessen wie der Wundheilung und Entzündungs-/Immunreaktionen sowie bei pathologischen Entwicklungen wie Atherosklerose und Tumormetastasierung (Pluthero 2016).

Unter normalen Bedingungen beträgt die Anzahl der im Körper zirkulierenden Thrombozyten etwa 140 bis 440 x 10<sup>9</sup>/L; sie haben eine mittlere Lebensdauer von 7 bis 10 Tagen.

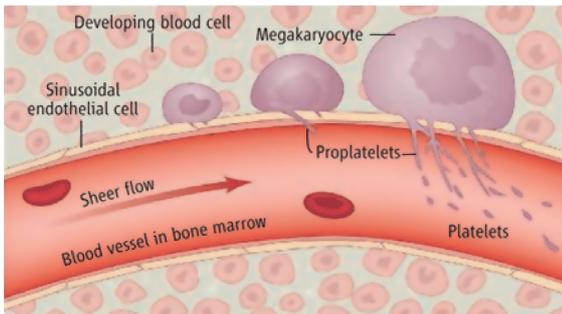


Abbildung 1: Natürliche Thrombozytenproduktion.

Was das Immunsystem veranlasst, Autoantikörper gegen Thrombozyten zu produzieren, wie es bei ITP der Fall ist, ist derzeit nicht bekannt. Der wichtigste Modulator der Thrombozytenproduktion ist das **Thrombopoietin** (Kaushansky 1998). Endogenes Thrombopoietin bindet an Rezeptoren von **Megakaryozyten** im Knochenmark und stimuliert sie zur Bildung von Thrombozyten (**Abbildung 1**). Thrombozyten werden normalerweise über die Milz aus dem Blutkreislauf ausgeschieden (**2a, 2b, 2c**). Die Rate der Thrombozytenproduktion steht in umgekehrter Beziehung zum endogenen Thrombopoietinspiegel, aber bei ITP besteht ein relativer Mangel an **Thrombopoietin**, der zur **Thrombozytopenie** beiträgt (Kuter 2009). Nach der Freisetzung in den Kreislauf haben die Thrombozyten eine Lebensdauer von ca. 10 Tagen. Die Herstellung eines Gleichgewichts zwischen der Thrombopoietinproduktion und der Anzahl der zirkulierenden Thrombozyten kann durch Infektionen und Entzündungen beeinträchtigt werden



Abbildung 2a: Normale Thrombozyten-Homöostase. Das Thrombopoietin ist ein Hormon, das mit einer festen Rate in der Leber produziert wird und der wichtigste Regulator der Thrombozytenproduktion ist.

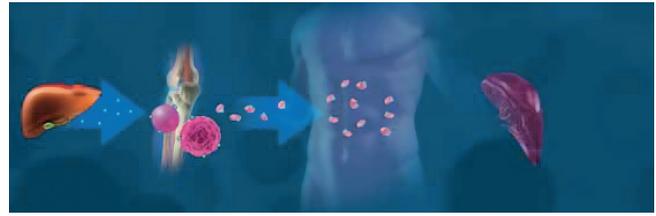


Abbildung 2b: Normale Thrombozyten-Homöostase. Endogenes Thrombopoietin stimuliert über den Thrombopoietin-Rezeptor die Knochenmark-Megakaryozyten zur Bildung von Thrombozyten, welche wiederum in den Kreislauf abgegeben werden und eine Lebensdauer von etwa 10 Tagen haben.



Abbildung 2c: Normale Thrombozyten-Homöostase. Alternde Thrombozyten werden auf natürliche Weise aus dem Kreislauf entfernt. Sie werden von Makrophagen hauptsächlich in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark phagozytiert.

## Primäre Immunthrombozytopenie

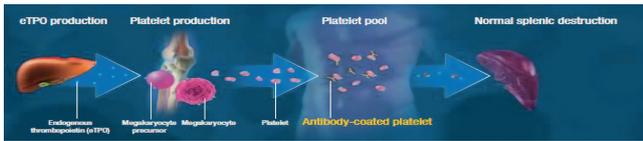
Zwei Hauptmechanismen tragen zur Entwicklung der primären ITP bei: (80 % der Erwachsenen mit ITP haben eine primäre ITP (Lambert 2017).

- Verstärkte periphere Zerstörung von Thrombozyten (die häufigste Ursache)
- Unzureichende Produktion von Thrombozyten im Knochenmark (Khan 2017)

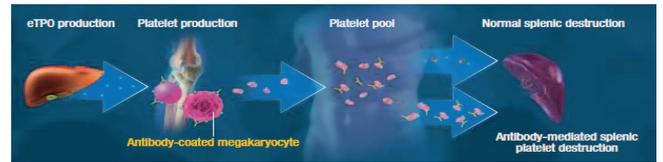
Eine vermehrte Zerstörung von Thrombozyten

- beinhaltet den Verlust der Selbstverträglichkeit von Thrombozytenantigenen und die Bildung von Antikörpern, die gegen das Glykoprotein IIa/IIIa auf Thrombozyten gerichtet sind und deren Zerstörung durch Makrophagen oder **zytotoxische T-Zellen** verursacht (**Abbildungen 3a und 3b**).

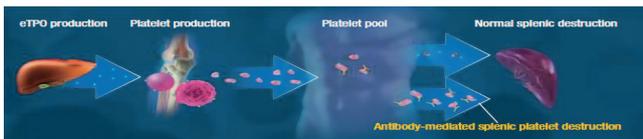
# Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie



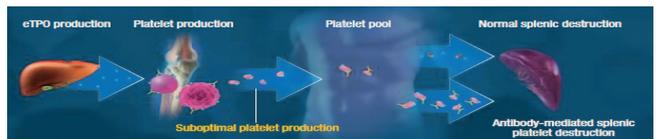
**Abbildung 3a:** Erhöhte periphere Zerstörung von Blutplättchen bei der ITP. Bei der ITP binden Antikörper an Glykoproteine auf gesunde zirkulierenden Thrombozyten.



**Abbildung 4a:** Unzureichende Thrombozytenproduktion bei der ITP. Antikörper binden und schädigen Megakaryozyten im Knochenmark, was diese unreif und weniger produktiv macht.



**Abbildung 3b:** Erhöhte periphere Zerstörung von Blutplättchen bei der ITP. Von Antikörpern markierte Thrombozyten werden von Makrophagen vor allem in der Milz erkannt, was zu ihrer Zerstörung führt.



**Abbildung 4b:** Unzureichende Thrombozytenproduktion bei der ITP. Weniger Megakaryozyten und ein zu niedriger endogener Thrombopoietinspiegel führen zu einer unzureichenden Produktion von Thrombozyten.

- wird durch eine zugrunde liegende Immundysregulation verursacht, wie z. B. verminderte regulatorische T-Zell-Populationen, abnormale Zytokin-Profile und ein verändertes Th1/Th2-Gleichgewicht.

Die verminderte Thrombozytenproduktion ist auf eine beeinträchtigte Funktion und das Wachstum von Megakaryozyten und einen unzureichenden Gehalt an **Thrombopoietin** zurückzuführen (**Abbildungen 4a und 4b**).

## Sekundäre Immunthrombozytopenie

Sekundäre ITP ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen der spezifische Faktor, der ITP verursacht, z. B. assoziierte Krankheiten oder Präzipitansen, identifiziert werden kann (Abadi 2015). Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer ITP ist von klinischer Relevanz, da sich der natürliche Verlauf und die Auswahl der Behandlungen unterscheiden, einschließlich der Notwendigkeit, die Grunderkrankung bei sekundärer ITP zu behandeln. Zu den bekannten Ursachen für sekundäre ITP gehören Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Medikamente und Impfungen sowie Malignome (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Beispiele für sekundäre Ursachen der Immunthrombozytopenie	
Autoimmunstörungen	Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom, Bindegewbserkrankung, Immunthyreose, entzündliche Darmerkrankung, Evans-Syndrom, rheumatoide Arthritis, transplantationsassoziierte ITP
Angeborene Immundefekte	Allgemeine variable Immundefizienz (CVID), autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)
Infektion	HIV und AIDS, Hepatitis-C-Virus, Helicobacter pylori, CMV, EBV, Grippe
Einnahme bestimmter Medikamente	Heparin, Penicillin, Rifampicin, Vancomycin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), Acetaminophen, Chinin-Sulfat, Checkpoint-Inhibitoren
Lymphoproliferative Erkrankungen	Chronische lymphatische Leukämie, Hodgkin-Lymphom
Impfungen	Masern, Mumps, Röteln, Windpocken, COVID, Grippe

AIDS: Autoimmunschwächekrankheit (engl.: autoimmune deficiency disease; CMV, Cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus  
Entnommen von: Cooper 2019; Khan 2017

# Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie

## Häufig verwendete Begriffe bei der Immunthrombozytopenie

Die bisherige Verwendung begrenzter klinischer und labortechnischer Parameter zur Definition und Klassifizierung von einer ITP führte zu einem Mangel an einheitlichen Definitionen und Terminologien bei der Klassifizierung der Erkrankung. Die neu entwickelte Standardisierung der Begriffe ermöglicht einen besseren Vergleich der Ergebnisse von Forschungsstudien und die Anwendung von Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit einer ITP.

Der bisher verwendete Begriff „akute ITP“ wurde nun durch „neu diagnostizierte ITP“ ersetzt, was sich auf die ersten 3 Monate nach Diagnosestellung bezieht. Des Weiteren wurde eine Einigung über die Verwendung von Begriffen zur Beschreibung der nachfolgenden Phasen der ITP und des Ansprechens auf die Behandlung erzielt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Empfohlene beschreibende Terminologie für ITP**

Begriff	Beschreibung
Neu diagnostiziert	Dauer der ITP < 3 Monate
Andauernd	Dauer der ITP 3 bis 12 Monate
Chronisch	Dauer der ITP > 12 Monate
Schwer	Klinisch relevante Blutungen von ausreichendem Ausmaß, um eine Behandlung, zusätzliche Interventionen oder eine Erhöhung der Medikamentendosis zu erfordern
Refractory	Presence of severe ITP after pharmacologic treatment
Ansprechen	Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/L$ und eine mehr als zweifache Erhöhung der Thrombozytenzahl gegenüber der Ausgangssituation, gemessen 2 Mal im Abstand von > 7 Tagen
Vollständiges Ansprechen	Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ , gemessen 2 Mal im Abstand von > 7 Tagen
Dauerhaftes Ansprechen	Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/L$ und mindestens Verdoppelung des Ausgangswerts nach 6 Monaten
Frühzeitiges Ansprechen	Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/L$ und mindestens Verdoppelung des Ausgangswertes nach 1 Woche
Erstes Ansprechen	Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/L$ und mindestens Verdoppelung des Ausgangswertes nach 1 Monat
Remission	Thrombozytenzahl > $100 \times 10^9/L$ bei 12 Monaten

Quellen: Rodeghiero 2009; Provan 2019

## Literaturverzeichnis

- Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21:397-404
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521
- Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2019; 381:945-55
- Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1213-1221
- Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:1441-1446
- Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10
- Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38:433-438
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2017;42(12):756-763
- Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339:746-754
- Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura] *Wein Klin Wochenschr* 1916;29:1451-1454
- Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:1193-1211
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835
- Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98:3241-3248
- Liebman HA. Preface. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:xi
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, LapeyreMestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-3315
- Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136-144
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829-3866
- Pluthero FG, Kahr WHA. Platelet production: new players in the field. *Blood* 2016; 127:797-799
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780-3817
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235-244
- Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96:1739-1741
- Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:499-542
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-180
- Thon JN, Italiano JE. Platelet formation. *Semin Hematol* 2010; 47(3):220-226
- Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3:74-78



## Zusammenfassende Punkte:

- Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine heterogene Erkrankung, deren Verlauf sich nicht vorhersagen lässt.
- Die klinische Erscheinung einer ITP reicht von einer asymptomatischen Thrombozytopenie, über Blutergüsse bis hin zu lebensbedrohlichen gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen.
- Es gibt keinen Standarddiagnostetest für ITP. Ein wichtiger Schritt im Diagnoseprozess ist der Ausschluss anderer Erkrankungen, die eine Thrombozytopenie verursachen könnten.
- Die Anzahl der Thrombozyten allein zum Zeitpunkt der Diagnose ist nicht ausreichend, um das klinische Ergebnis vorherzusagen.
- Selbst bei ähnlichen Thrombozytenzahlen können die Patienten Blutungen haben, die sich von keiner bis hin zu schweren Manifestationen erstrecken.
- Intrakranielle Blutungen sind eine lebensbedrohliche Folge der ITP; glücklicherweise sind das Gesamtrisiko und die Häufigkeit gering.

# Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

---

- A. Einleitung
  - B. Anamnese, Präsentation und körperliche Befunde
  - C. Diagnostische Verfahren
    - 1. Blutungsbeurteilung
  - D. Differentialdiagnose
  - E. Prognose und Überleben
  - F. Folgen der klinischen Manifestationen der ITP
    - 1. Blutungen
    - 2. Thrombotische Ereignisse
    - 3. Verschlechterte gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - G. Zukunftsperspektiven
- Literaturverzeichnis

## Einleitung

Die primäre ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$  mit oder ohne Blutungserscheinungen gekennzeichnet ist, wenn es keine anderen Ursachen oder Störungen gibt, die mit einer Thrombozytopenie einhergehen können.

Die Diagnose der primären ITP basiert auf dem Ausschluss anderer möglichen Ätiologien der **Thrombozytopenie**. Ansonsten sind die Patienten in der Regel gesund, haben aber eine geringere Anzahl von Thrombozyten. Patienten mit einer Thrombozytopenie können fälschlicherweise als ITP diagnostiziert werden, was oft zu einem falschen Einsatz von Therapien führt (Neylon 2003).

Die Diagnose der sekundären ITP umfasst im Wesentlichen alle Formen der immunvermittelten **Thrombozytopenie** aufgrund einer erkennbaren Grunderkrankung oder einer Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist von klinischer Bedeutung, zwischen primären und sekundären Formen der ITP zu unterscheiden: das Ziel der Behandlung einer sekundären ITP ist es, die zugrunde liegende Ursache oder assoziierte Krankheit, die die Thrombozytopenie verursacht, zu identifizieren und zu beseitigen.

Die bei der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung gesammelten Informationen können frühere Krankheiten oder Medikamente aufzeigen, die die Thrombozytenzahl senken oder Blutungen verursachen, um die Diagnose einer sekundären ITP zu stellen und so den ersten Schritt bei der Suche nach der Ursache der Thrombozytopenie oder Blutung zu tun. [siehe Ressourcen für eine Liste von Medikamenten und pflanzlichen Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen]. Die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die Erhebungen dienen dazu:

- die Diagnose ITP zu stellen
- zwischen primärer und sekundärer ITP zu unterscheiden
- den geeigneten Verlauf der Behandlung zu bestimmen
- die Art, Schwere und Dauer der Blutung zu charakterisieren

Die Diagnose einer ITP kann schwierig sein. Eine Verdachtsdiagnose wird gestellt, wenn andere Ursachen der Thrombozytopenie ausgeschlossen sind: Das heißt, es gibt keinen Standardtest für die zuverlässige Diagnosestellung (Provan 2019). Interessanterweise hat die Praxis, routinemäßig ein **großes Blutbild** (CBC) zu erstellen, dazu geführt, dass die asymptomatische primäre ITP aufgrund eines zufälligen Befundes einer niedrigen Thrombozytenzahl identifiziert wird.

Nach den Empfehlungen der American Society for Hematology sollte die Basisuntersuchung für die Diagnose einer ITP bei Kindern und Erwachsenen eine Anamnese, eine Familienanamnese, eine körperliche Untersuchung, ein großes Blutbild und eine Retikulozytenzahl, einen peripheren Blutaussstrich, eine quantitative Ig-Spiegelmessung (bei Kindern), einen Blutgruppentest (Rh), einen HIV-Test (im geeigneten geografischen Umfeld) und einen HBV-Test umfassen (Neunert 2019).

## Anamnese, Präsentation und körperliche Befunde

Die Anamnese hilft dabei, genaue Daten zu sammeln und die nächsten Schritte im Diagnoseprozess zu planen. Beispiele für Bereiche, die bei der Beurteilung der Krankengeschichte angesprochen werden sollten, sind:

- Kam es zu Blutungen nach chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen?
- Wurden bei früheren Blutbildern Anomalien der Thrombozytenzahl festgestellt?
- Frühere Exposition gegenüber Drogen und Giftstoffen
- Kürzlich erfolgte Auslandsreisen und Impfungen
- Kürzlich durchlebte Infektionen
- Frühere Transfusionen mit Blutprodukten
- Häufigkeit und Ausmaß der Blutung (einschließlich der Merkmale der Menstruationsblutung)
- Familienanamnese von Thrombozytopenie oder Blutungsstörungen (Provan 2019).

Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung sind in der Regel normal, mit Ausnahme von Blutungsmanifestationen, die eher auftreten, wenn die Thrombozytenzahl bei  $< 20$  bis  $30 \times 10^9/L$  liegt (**Tabelle 1**). Am häufigsten sind **mukokutane** Blutungen (Zahnfleisch, Blutblasen im Mund) und **Menorrhagie**.

Andere mögliche Stellen für Blutungen bei der Diagnose von symptomatischen Patienten sind:

- **Petechien, Purpura, Ekchymose (Abbildung 1)**
- ungewöhnliche oder leichte Blutergüsse (**Ekchymosen (Abbildung 1)**)
- häufiges/starkes Nasenbluten (**Epistaxis**)

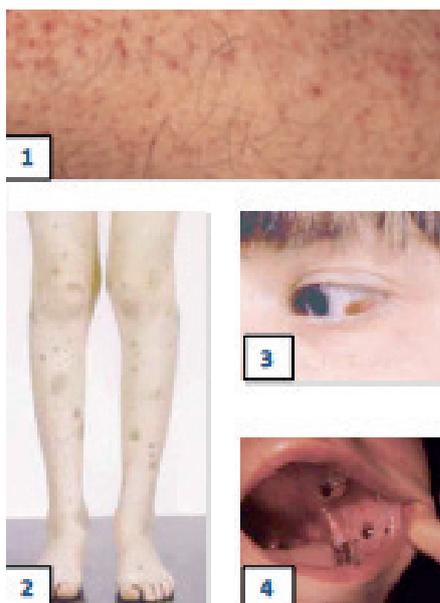
**Intrakranielle Blutungen**, eine schwere Blutungskomplikation, sind relativ selten und treten bei etwa 1 % bis 1,5 % der Erwachsenen auf (Matzdorff 2018).

# Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

**Tabelle 1: Blutungsbeurteilung: die ITP-Blutungsskala (ortsspezifisch)**

Stelle	Schweregrad der Blutung		
	0	1	2
Haut (PE)	Keine	1 bis 5 blaue Flecken und/oder verstreute Petechien	> 5 blaue Flecken > 2 cm und/oder diffuse Petechien
Oral (PE)	Keine	1 Blutblase* oder > 5 Petechien oder Zahnfleischbluten (Gingivablutung) das sich beim Spülen leicht klärt	Mehrere Blutblasen und/oder Zahnfleischbluten
Haut (Vorgeschichte)	Keine	1 bis 5 blaue Flecken (Ekchymosen) und/oder verstreute Petechien	> 5 blaue Flecken > 2 cm und/oder diffuse Petechien
Epistaxis	Keine	Blut beim Schnäuzen und/oder Epistaxis < 5 Min. (pro Episode)	Blutungen > 5 min (pro Episode)
Gastrointestinal:	Keine	Okkultes Blut	Gesamtblut
Urin	Keine	Mikroskopisch (pro Stick)	Makroskopisch
Gynäkologisch	Keine (normale Periode)	Schmierblutung nicht zur Zeit der normalen Periode	Blutungen > Schmierblutungen nicht zur Zeit der Periode oder sehr starke Periode
Pulmonal	Keine	n. z.	Ja
Intrakranielle Blutung	Keine	n. z.	Ja
Subkonjunktivale Blutung	Keine	Ja	n. z.

n. z.: nicht zutreffend; PE: körperliche Untersuchung (engl.: physical examination); \*auch als Bulla, Bläschen und/oder Blase bezeichnet  
Entnommen von: Seite 2007:



**Abbildung 1: Bilder von Blutungen bei Patienten mit ITP**  
1. Petechien; 2. Purpura und Hämatome; 3. Konjunktivale Blutung; 4. Submukosale Blutung. Bilder 1 und 4 mit freundlicher Genehmigung von Drew Provan; Bilder 2 und 3 mit freundlicher Genehmigung von Douglas Cines und James Bussel

# Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

Andere Patientenbeschwerden zum Zeitpunkt der Diagnose können sein:

- Beschwerden über Erschöpfung und Müdigkeit
- Beschwerden über depressive Störungen (Efficace 2016)
- Schlaflosigkeit
- Sodbrennen, Appetitlosigkeit
- Haarausfall
- Ängste im Zusammenhang mit Blutungen

## Diagnoseverfahren

### Peripheres Blutbild und Abstrich

Die Diagnose einer ITP sollte nur gestellt werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt  $< 100 \times 10^9/L$  beträgt (Matzdorff 2018). Ein **großes Blutbild** zeigt oft normale Blutwerte, mit Ausnahme einer niedrigen Thrombozytenzahl. Die meisten Erwachsenen mit ITP weisen eine Thrombozytenzahl von 30 bis  $50 \times 10^9/L$  auf. Häufig beginnt die Thrombozytopenie schleichend und ohne offensichtlichen Auslöser und nimmt einen chronischen Verlauf (Lo 2014). Die Thrombozytenzahl

allein zum Zeitpunkt der Diagnose ist jedoch ein unzuverlässiger Prädiktor für das klinische Ergebnis (Neunert 2015), da einige Patienten mit einer niedrigen Thrombozytenzahl nur geringfügige Blutungen haben. Geringfügige Blutungen zum Zeitpunkt der Diagnose sind zwar besorgniserregend, aber im Allgemeinen nicht mit einer signifikanten Morbidität verbunden.

Ein **peripherer Blutaussstrich** kann eine Pseudothrombozytopenie ausschließen, ein In-vitro-Artefakt, das durch Thrombozytenverklumpung im Reagenzglas verursacht wird und auf eine falsch niedrige Thrombozytenzahl bei Verwendung automatischer Zellzähler hinweisen kann. Ein peripherer Blutaussstrich sollte von einem qualifizierten Hämatologen oder Pathologen ausgewertet werden und ist nützlich, um die Größe der Thrombozyten und das Vorhandensein normaler roter und weißer Blutkörperchen zu überprüfen, um die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms oder einer Leukämie auszuschließen.

### Knochenmarksuntersuchung

Eine Knochenmarksuntersuchung kann aufschlussreich sein bei Patienten mit systemischen Symptomen, abnormen Zeichen oder mit Verdacht auf eine andere Diagnose. Die Knochenmarksuntersuchung kann durchgeführt werden, wenn eine Splenektomie in Betracht gezogen wird oder vor Beginn einer neuen Behandlung durchgeführt

**Tabelle 2: Empfohlene diagnostische Ansätze für ITP**

Tests auf endgültigen Nutzen	Tests auf potenziellen Nutzen	Tests auf unbewiesenem Nutzen
Patienten-/Familienanamnese	Glykoproteinspezifische Antikörper	Thrombopoietin
Körperliche Untersuchung	Antiphospholipid-Antikörper	Retikulierte Thrombozyten
Großes Blutbild und Retikulozytenzahl Koagulationsprofil	Anti-Schilddrüsen-Antikörper und Schilddrüsenfunktion	Mit Thrombozyten assoziiertes IgG
Peripherer Blutaussstrich	Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter	Blutungszeit
Quantitative Messung des Immunglobulinspiegels	Antinukleäre Antikörper	Studien zum Überleben von Thrombozyten
Blutgruppe (Rh)	Virale PCR für Parvovirus, EBV und CMV	Serum-Komplement-Assay
Direkter Antiglobulintest	Knochenmarksentnahme bei atypischer und refraktärer Erkrankung	
Tests auf H. pylori, HIV, HCV, Hepatitis-B- Antikörperstatus		

CMV: Cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; H. pylori: Helicobacter pylori; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Rh: Rhesus  
Entnommen von: Lambert 2017; Matzdorff 2018; Provan 2019

# Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

werden. 15-18 wird die Knochenmarkuntersuchung ein Aspirat, eine Biopsie, eine Durchflusszytometrie Durchflusszytometrie und eine zytogenetische Analyse (Evidenzstufe IIb-IV) umfassen, um die ITP von lymphoproliferativen Störungen, myelodysplastischem Syndrom oder primären Knochenmarkserkrankungen zu unterscheiden. 19 Bei älteren Patienten oder bei Patienten, die nicht auf Kortikosteroide oder IVIg ansprechen, werden Next-Generation Sequenzierungspanels der nächsten Generation (NGS) in Betracht gezogen werden, um zu prüfen Genen, die mit klonaler Malignität assoziiert sind. Ungefähr ein Drittel der ITP-Patienten weisen ein erhöhtes Retikulin im Knochenmark auf; allerdings korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Erkrankung, den klinischen Merkmalen oder Komorbiditäten korreliert und sollte daher die Diagnose nicht in Frage stellen, es sei denn signifikante Mengen an Typ-I-Kollagen in der Trichromfärbung zu sehen sind (Aktualisierter internationaler Konsensbericht über die Untersuchung und Behandlung der primären Behandlung der primären Immunthrombozytopenie. D. Provan et al. Blood Advances 2019

Diagnostische Untersuchungen für Erwachsene und Kinder mit Verdacht auf ITP werden im Folgenden in Bezug auf ihren Nutzen für die Diagnosestellung beschrieben (Tabelle 2).

## Prognose und Überleben

Der Prozentsatz der Patienten, die eine Heilung der ITP erreichen (d. h. völlige Abwesenheit jeglicher Krankheitsmanifestationen, normale Thrombozytenzahl), ist sehr gering. Die Mehrheit der Patienten spricht auf

die Behandlung an und erreicht eine Remission ihrer Krankheit, und viele sind in der Lage, die Therapie vollständig abzusetzen. Insgesamt ist das Resultat bei ITP variabel, stark individualisiert und es ist äußerst schwierig, den Verlauf der Erkrankung vorherzusagen (Tabelle 3). Die Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen ist gering (Provan 2015b).

- Die Sterblichkeit bei Erwachsenen liegt bei etwa 0 % bis 7% (Matzdorff 2018), was eine Verbesserung darstellt, die wahrscheinlich auf einen Rückgang des Einsatzes von Kortikosteroiden und einen Anstieg des Einsatzes von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs) zurückzuführen ist (Bussel 2009; Kuter 2008).
- Allerdings ist die primäre chronische ITP mit einem wesentlich erhöhten langfristigen Risiko für Infektionen, hämorrhagische Episoden, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, hämatologische Malignome und Mortalität verbunden (Norgaard 2011).

Die Mehrheit der Erwachsenen mit ITP leidet an einer leichten und stabilen Erkrankung, die keine Behandlung erfordert. Obwohl es keine bekannte Heilung für ITP gibt, erreichen die meisten Patienten mit der Behandlung eine hämostatische Thrombozytenzahl (Kuter 2021). Im Allgemeinen haben erwachsene ITP-Patienten eine sehr niedrige Rate an Spontanremissionen ohne Therapie, die schätzungsweise zwischen 0,9 % (Pizzuto 1984 ) und 10,3 % (Stasi 1995) liegt. Bei Patienten, die neu diagnostiziert werden, und bei Patienten mit persistierender Erkrankung kann die Remissionsrate unter Therapie bis zu 32 % betragen (Newland 2016).

**Tabelle 3: Prognosen und Risikoindikatoren**

Indikatoren für einen selbstbegrenzenden Krankheitsverlauf	Indikatoren für das Risiko eines chronischen Krankheitsverlaufs	Indikatoren für das Risiko schwerer Blutungen
Kind, junger Erwachsener	Erwachsene, insbesondere > 60 Jahre alt	Anzahl der Thrombozyten < 20 bis 30 x 10 <sup>9</sup> /L Multiple Hämatome
Vorherige Infektion	Keine frühere Infektion oder andere Erkrankung	Schleimhautblutung
Abrupter Krankheitsbeginn	Schleichender Ausbruch	Vorgeschichte schwerer Blutungen Hämaturie
Akute Blutung bei der Vorstellung	Leichte Blutung bei der Vorstellung oder zufällige Thrombozytopenie ohne Blutung	Keine Reaktion auf Steroidbehandlung Infektion, Fieber Alter > 60 Jahre

Entnommen von: Matzdorff 2018

## Folgen der klinischen Manifestationen der ITP

### Blutung

Thrombozyten sind für die primäre Blutstillung unerlässlich; Blutungen bei ITP sind in den meisten Fällen das Ergebnis eines Versäumnisses, den Austritt von Blut aus kleinen Blutgefäßen zu verhindern. Glücklicherweise sind lebensbedrohliche oder schwere Blutungen ein seltenes Ereignis, von dem etwa 9,6 % der Erwachsenen mit neu diagnostizierter oder chronischer ITP betroffen sind (Neunert 2015). Das Verständnis des Blutungsrisikos und der zugrundeliegenden Determinanten von Blutungen ist wichtig, um Patienten zu erkennen, die möglicherweise eine pharmakologische Therapie benötigen, selbst wenn die Thrombozytenzahl in höheren Bereichen liegt (Lambert 2017).

Der Schweregrad der Blutung korreliert mit dem Schweregrad der Thrombozytopenie.

- Die meisten lebensbedrohlichen Blutungen treten entweder spontan oder nach einem leichten Trauma auf, wenn die Anzahl der Blutplättchen bei  $< 10 \times 10^9/L$  liegt.
- In einer Studie mit neu diagnostizierten ITP-Patienten waren die Thrombozytenzahlen  $< 20 \times 10^9/L$  und  $< 10 \times 10^9/L$  Schwellenwerte mit einem stark erhöhten Risiko für Blutungen und Schleimhautblutungen (Piel-Julian 2017).

Zu den Prädiktoren für schwere Blutungen gehören:

- Erhöhtes Patientenalter
- Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $< 10$  to  $20 \times 10^9/L$ )
- Neu diagnostiziert
- Vorherige leichte Blutungen (Neunert 2015; Arnold 2015)

Das Gesamtrisiko für intrakranielle Blutungen wird zwischen 1,4% und 1,9% angegeben (Piel-Julian 2017) und tritt bei Patienten mit chronischer ITP häufiger auf (Neunert 2015). Studien deuten darauf hin, dass eine intrakranielle Blutung eher bei Patienten auftritt, die

- mehr Blutungssymptome aufweisen, einschließlich mehr Hämaturie und mehr innere Blutungen als andere ITP-Patienten.
- eine frühere Behandlung gegen ITP erhalten haben.

[Die Behandlung von Blutungen wird in Modul 4 vorgestellt]

### Thrombotische Ereignisse

Die Diagnose einer ITP stellt für den Patienten ein Risiko für die Entwicklung venöser und arterieller thrombotischer Ereignisse dar. Mögliche Ursachen und Risikofaktoren für diese Ereignisse sind unter anderem:

- Zirkulierende Thrombozyten-Leukozyten-Monozyten-Aggregate

**Tabelle 4: Blutungsgrade gemäß den gemeinsamen Terminologiekriterien von WHO und NCI für unerwünschte Ereignisse (CTCAE v4.0)**

Blutungsgrad	Definition
0	Keine Anzeichen von Blutungen
1	Petechien; kleine Hämatome, Ekchymosen ( $< 10$ cm); Schleimhautblutungen; Epistaxis ( $< 1$ h Dauer); subkonjunktivale Blutungen; vaginale Blutungen ( $< 2$ Binden/Tag erforderlich)
2 (keine Transfusion erforderlich)	Hämatome, Ekchymosen ( $> 10$ cm); Epistaxis ( $> 1$ h Dauer); Netzhautblutungen ohne Sehbehinderung; vaginale Blutungen ( $> 2$ Binden/Tag erforderlich); Meläna, Hämatemesis, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatochezie; Blutungen aus Punktionsstellen; Blutungen in Muskeln und Gelenken
3 (Transfusion erforderlich)	Epistaxis; Schleimhautblutungen; vaginale Blutungen; Meläna, Hämatemesis, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatochezie; Blutungen aus Punktionsstellen; Blutungen in Muskeln und Gelenken
4 (lebensbedrohlich, potenziell dauerhafte Funktionsbeeinträchtigung)	Netzhautblutung mit Sehstörungen; Blutungen im zentralen Nervensystem; Blutungen in Organen mit Funktionsstörungen; tödliche Blutungen

Quelle: National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

# Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

- Endothel-aktivierende Antikörper
- Ein größerer Anteil an jungen, aktivierten Thrombozyten
- Erhöhte Freisetzung von Thrombozyten-Mikropartikeln
- Komorbiditäten
- Therapeutische Interventionen [Antiphospholipid-Antikörper, Splenektomie (Ruggeri 2014), intravenöses Immunglobulin [IVIg] (Guo 2018), Steroide (Ruggeri 2014)]
- Höheres Alter (Ruggeri 2014)
- Vorgeschichte mit vaskulären Risikofaktoren (Ruggeri 2014)

[Siehe Modul 4 für weitere Informationen zu thrombotischen Ereignissen.]

## Verschlechterte gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl krankheits- als auch behandlungsbezogene Faktoren können die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) beeinflussen. Vor allem die Müdigkeit, die mit der Thrombozytopenie zusammenhängt, trägt in erster Linie zu einer geringeren Lebensqualität bei. Die HRQoL kann auch durch psychosoziale Faktoren wie das Gefühl der sozialen Isolation, Depressionen und die Angst

vor Blutungen sowie dem Fortschreiten der Krankheit beeinflusst werden (Kuter 2021). Der Rückgang der HRQoL führt zu einer Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Gesundheit und zu einem niedrigen Niveau des emotionalen Wohlbefindens (Mannering 2024).

Die Behandlung der ITP verbessert die Lebensqualität der Patienten, einschließlich der Müdigkeit, wobei Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TOP-RA) wahrscheinlich eine stärkere Wirkung haben (Kuter 2021).

[Siehe Modul 4 für detailliertere Informationen über Müdigkeit und Lebensqualität.]

## Zukunftsperspektiven

Es besteht Bedarf an umfassenderer Forschung, um Prognosemarker zu identifizieren, die der besseren ITP-Diagnose, der Prognose der Voranschreitens der Erkrankung, der Prognose selbst und der Einschätzung der Wirksamkeit der Behandlung dienen. Außerdem sind größere, kontrollierte klinische Studien erforderlich, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion und dem Blutungsrisiko zu definieren.

## Literaturverzeichnis

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242

Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648

Efficace F, Mandelli F, Fazi P. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol* 2016; 91:995-1001

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016; 101(9):1039-1045

Guo Y, Tian X, Wang X et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018;9:1299

Kuter DJ. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Annals Blood* 2021; 6. doi: 10.21037/aob-21-23

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835

Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:577-83

Mannering N, Hansen DL, Pottegard A, et al. Mental health and use of psychotropic prescription drugs in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a nationwide population-based cohort study. *Haematologica*.

Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, et al. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93(1):151-152

National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-464

Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829-3866

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-974

Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haem* 2016; 172(2):262-273

Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117:3514-20

Page LK, Psaila B. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematology* 2007; 138:245-248

Piel-Julian M, Mahevas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, inducing platelet count threshold, in newly diagnosed ITP patients. *Blood* 2017;130:1041

Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64:1179-83

Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780-3817

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015b;32:875-887

Ruggeri M, Tassetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1266-1273

Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-42



## Zusammenfassende Punkte:

- Die Splenektomie ist der traditionelle kurative Ansatz bei einer ITP; 2/3 der Patienten erreichen dank dem Verfahren eine Remission für mehr als 10 Jahre.
- Aufgrund der mit der Splenektomie verbundenen Risiken (erhöhtes Thromboserisiko und Infektionen), des hohen Risikos eines Rezidivs innerhalb von einigen Jahren nach der Operation und der mangelnden Akzeptanz des Verfahrens unter den Patienten wird die Splenektomie nicht mehr häufig angewendet.
- Es besteht eine Diskrepanz zwischen der Thrombozytenzahl und der Blutungsanfälligkeit, daher ist man sich darüber einig, dass die Thrombozytenzahl weniger wichtig ist als die allgemeinen Blutungssymptome, wenn man den optimalen Zeitpunkt für die Einleitung der Behandlung erwägt.
- Kortikosteroide, mit oder ohne intravenöses Immunglobulin (IVIg), sind die Standardbehandlung der ersten Wahl für Erwachsene; nachdem der Körper sich an die Kortikosteroide gewohnt hat, kommt es häufig zu Rezidiven.
- Patienten mit refraktärer ITP haben ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.
- Ältere Patienten mit ITP haben tendenziell mehr Komorbiditäten und eine höhere allgemeine Sterblichkeitsrate im Vergleich zu jüngeren Patienten.
- Thrombozytopenie entwickelt sich bei 5 % bis 10 % der Frauen während der Schwangerschaft oder in der Zeit unmittelbar nach der Geburt. Starke mütterliche oder neonatale Blutungen sind selten, wenn schwangere Frauen von einem erfahrenen multidisziplinären Team betreut werden.

## A. Einleitung

1. Ziele und Zielsetzungen der Behandlung

## B. Behandlungsstrategien

1. Wann mit der Behandlung begonnen werden sollte
2. Primärbehandlung von neu diagnostizierten Patienten
3. Sekundärbehandlung
4. Behandlung von Patienten, bei denen mehrere Therapien versagt haben
5. Behandlung von akuten Blutungen

## C. ITP in speziellen Bevölkerungsgruppen

1. Behandlung älterer Patienten
  - i. Empfohlenes ITP-Management
  - ii. Behandlung von Blutungen
2. Behandlung in der Schwangerschaft

## D. Pflegeimplikationen der üblicherweise zur Behandlung der ITP verwendeten Wirkstoffe

## E. Zukunftsperspektiven

## Literaturverzeichnis

## Einleitung

### Ziele und Zielsetzungen der Behandlung

Die meisten Erwachsenen mit ITP neigen zu einem ereignisfreien Verlauf, aber diejenigen mit stärkerer Thrombozytopenie benötigen in der Regel eine Behandlung (Lo 2014). Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich erweitert, da neue Moleküle auf der Grundlage positiver klinischer Studienergebnisse zugelassen wurden. Die Splenektomie, die früher als Erstbehandlung der ITP zur Anwendung kam, wird heute nur noch nach dem Versagen medizinischer Therapien empfohlen und je nach Alter und Begleiterkrankungen des Patienten eingesetzt.

Die Behandlungsoptionen für ITP sind sehr individuell und werden von patienten- und behandlungsbezogenen Faktoren bestimmt, z. B.:

- Therapietoleranz
- Aktivität und Lebensstil
- Komorbide Erkrankungen, insbesondere solche, die zu Blutungen prädisponieren
- Alter des Patienten
- Erwartungen des Patienten, Grad der Beunruhigung
- Ausmaß der Blutung
- Notwendigkeit anstehender Verfahren
- Grad der Erschöpfung
- Bekannte Nebenwirkungen der Behandlung (Provan 2019; Neunert 2019).

Zu den situativen Faktoren, die die Wahl der Behandlung beeinflussen, gehören:

- Zugänglichkeit der Versorgung
- Behandlungskosten
- Finanzielle Mittel des Patienten
- Finanzielle Mittel des staatlich finanzierten Gesundheitssystems
- Nationale Zulassung und Verfügbarkeit einer Behandlung
- Länderspezifische Behandlungsleitlinien (Provan 2019).

## Behandlungsstrategien

### Wann Sie behandeln sollten

Die Entscheidung, die klinischen Manifestationen der ITP bei einem Patienten weiter zu beobachten oder zu behandeln, ist äußerst komplex und hängt von Komorbiditäten, Medikamenten und dem Alter ab, die alle das Blutungsrisiko beeinflussen (Kuter 2021). Obwohl das Blutungsrisiko nur selten mit einer bestimmten Thrombozytenzahl zusammenhängt, steigt es tendenziell, wenn die Thrombozytenzahl bei  $< 20 \times 10^9/L$  liegt. Daher ist nach den aktualisierten internationalen Konsensbehandlungsleitlinien eine Behandlung bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von  $> 20 \times 10^9/L$  in Abwesenheit von Blutungen nur selten indiziert und die Behandlung sollte darauf abzielen, eine Thrombozytenzahl von mindestens 20 bis  $30 \times 10^9/L$  zu erreichen (Provan 2019).

Grundsatz	Praktische Überlegungen
Entscheiden Sie, wann eine Behandlung erforderlich ist und wann sie sicher angehalten werden kann	Nur Kontrolle und Beobachtung sind mit einer Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9/L$ und ohne Blutungen sicher
Verwenden Sie die am wenigsten toxische Behandlung in der niedrigsten Dosis, wenn Sie Patienten mit chronischer ITP behandeln	Vermeiden Sie eine langfristige Behandlung mit <b>Kortikosteroiden</b>
Für die Notfallbehandlung von ITP ist ggf. eine Kombinationstherapie erforderlich	Schnell wirkende Therapien mit kurzer Wirkungsdauer (Thrombozytentransfusionen) sollten mit langsamer einsetzenden Therapien mit Langzeitwirkung (IVIg, hochdosierte Kortikosteroide, TPO-RA) kombiniert werden
Beenden Sie Blutungen/verhindern Sie schwere Blutungen durch eine angemessene Hämostase	Die Behandlung sollte einen Zielwert für die Thrombozytenzahl von $> 20-30 \times 10^9/L$ aufrechterhalten (zumindest bei symptomatischen Patienten)
IVIg: intravenöses Immunglobulin; TPO-RA: Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten Quellen: Provan 2021; Neunert 2019; Arnold 2015	

# Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

**Tabelle 2: Ziele der ITP-Behandlung nach Krankheitsstadien**

Phase der Krankheit	Ziel der Behandlung
Erstbehandlung	Erhalten Sie eine sichere Thrombozytenzahl, um Blutungserscheinungen oder das Blutungsrisiko schnell zu reduzieren, bis eine Remission der Erkrankung oder eine dauerhafte Reaktion erreicht ist; verbessern Sie die Lebensqualität
Anhaltende Krankheit	Verschieben/vermeiden Sie die toxische Immunsuppression oder Splenektomie
Chronische Krankheit	Aufrechterhaltung einer sicheren Thrombozytenzahl
Schwere refraktäre Erkrankung, die auf keine Behandlung anspricht (nach Splenektomie oder nach mehreren erfolgten Behandlungslinien)	Minimieren Sie das Risiko von Blutungen und behandlungsbedingter Toxizität; eine erhöhte Thrombozytenzahl ist nicht das Hauptziel
Entnommen von: Rodeghiero 2014	

Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann jedoch bei Patienten mit Komorbiditäten, die gerinnungshemmende oder thrombozytenaggregationshemmende Medikamente einnehmen, bei bevorstehenden Eingriffen und bei älteren Patienten (> 60 Jahre) sinnvoll sein.

## Erstlinientherapie für neu diagnostizierte Patienten

Es gibt neue Daten, die darauf hindeuten, dass eine Erstlinientherapie die Ansprechrate erhöhen und möglicherweise die Entwicklung einer chronischen ITP bremsen kann (Kuter 2021). Die standardmäßige Primärtherapie bei einer ITP umfasst in der Regel eine Einzel- oder Kombinationsbehandlung mit Kortikosteroiden (Prednison, Dexamethason) und/oder intravenösem Immunglobulin (IVIg) (Neuert 2019; Provan 2019). Die American Society of Hematology (ASH) empfiehlt Kortikosteroide bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter ITP und einer Thrombozytenzahl von < 30 x 10<sup>9</sup>/L, die asymptomatisch sind oder geringfügige mukokutane Blutungen haben (Neunert 2019). Bei neu diagnostizierten Patienten mit einer Thrombozytenzahl

von ≥ 30 x 10<sup>9</sup>/L, die asymptomatisch sind oder leichte mukokutane Blutungen haben, wird eine Beobachtung empfohlen (Neunert 2019).

Kortikosteroide verhindern die Zerstörung von Thrombozyten durch Makrophagen innerhalb der Milz und der Leber und erhöhen so den Thrombozytenspiegel.

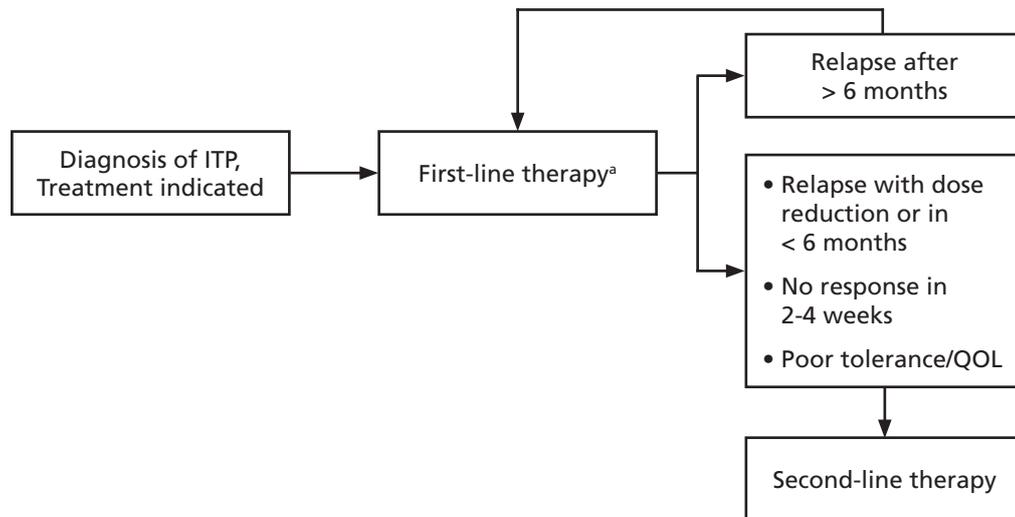
Bei neu diagnostizierten Patienten, die eine Behandlung benötigen, ist Predniso(lo)n die empfohlene Primärtherapie (Provan 2019) (Tabelle 3). Ein Ansprechen auf die Behandlung wird in der Regel innerhalb weniger Tage bis Wochen beobachtet.

Obwohl die meisten Patienten ansprechen, ist ein Rezidiv häufig, nachdem die Wirkung der Kortikosteroide abgenommen hat.

- 40 % bis 60 % der Patienten erreichen nach 6 Monaten nach der Erstbehandlung mit der Standarddosis Prednis(ol)on ein dauerhaftes Ansprechen (Cuker 2015).
- 20 % bis 30 % halten das Ansprechen über 1 bis 2 Jahre hinaus aufrecht (Cuker 2018).

**Tabelle 3: Empfohlene Dosierungen und Verabreichungsschemata für die Erstlinienbehandlung der ITP**

Wirkstoff	Suggested dose and schedule
Predniso(lo)n	1 mg/kg/Tag oral (maximale Dosis 80 mg) für 2 bis 3 Wochen, Dosisreduzierung über 6 bis 8 Wochen (Provan 2019) oder 0,5 bis 2,0 mg/kg/Tag (Neunert 2019)
ODER	
Dexamethason	40 mg oral täglich für 4 Tage, 4 bis 6 Zyklen alle 14 bis 28 Tage
UND	
Immunglobulin (IVIg) <sup>1</sup>	1 g/kg/Tag i.v. an 1 oder 2 aufeinanderfolgenden Tagen; kann wiederholt werden
i.v.: intravenös; <sup>1</sup> Kann bei Patienten mit Blutungen/hohem Blutungsrisiko, die einen chirurgischen Eingriff benötigen oder die nicht auf Predniso(lo)n ansprechen, angebracht sein Quellen: Provan 2019; Neunert 2019)	



**Abbildung 1: Auswahl der Patienten für die Sekundärtherapie.** QoL: Lebensqualität. <sup>a</sup>Kortikosteroide sind Standardtherapie der ersten Wahl und können mit IVIg kombiniert werden, wenn ein schnelleres Ansprechen der Thrombozyten erforderlich ist. IVIg kann als Primärtherapie eingesetzt werden, wenn Kortikosteroide kontraindiziert sind. Eine Sekundärtherapie kann in Erwägung gezogen werden, wenn es nach dem Absetzen der Steroide über 6 bis 8 Wochen zum Rezidiv kommt. Entnommen von: Cuker 2018.

Wenn ein Ansprechen auf die Behandlung zu beobachten ist (z. B. Thrombozyten  $> 50 \times 10^9/L$ ), sollte das Predniso(lo)n ausgeschlichen werden, mit dem Ziel, Predniso(lo)n nach 6 Wochen (maximal 8 Wochen) abzusetzen, auch wenn die Thrombozytenzahl während des Ausschleichens abnimmt (Provan 2019). Eine längere Verabreichung von Steroiden sollte vermieden werden. Bei Patienten, die nicht in der Lage sind, eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie einzunehmen (d. h. bei Patienten, die auf Insulin angewiesen sind oder an nicht kontrolliertem Diabetes leiden, oder bei Patienten mit psychiatrischen Störungen oder aktiven Infektionen), kann eine Monotherapie mit IVIg angemessen sein.

## Folgebehandlung

Eine Folgebehandlung oder Zweitlinientherapie wird angewandt, wenn ein Patient 6 bis 8 Wochen nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide nicht anspricht oder die Thrombozytenzahl nicht ausreichend (**Abbildung 1**).

Das Ziel der Folgebehandlung ist es, ein dauerhaftes Ansprechen der Thrombozyten zu erreichen und Blutungsereignisse mit einer sicheren, verträglichen und bequemen Langzeitbehandlung zu minimieren (Cuker 2018). Die Medikamente, die in der Folgebehandlung eingesetzt werden und zu denen die meisten Daten aus klinischen Studien und aus der Praxis vorliegen, sind Rituximab und TPO-RA-Agonisten.

Es gibt jedoch viele medizinische Therapieoptionen mit wenigen Nebenwirkungen, die als Nachbehandlung zur Verfügung stehen (Provan 2019).

Nicht alle diese Behandlungen sind in allen Ländern verfügbar, und die Behandlungsempfehlungen sollten auf der Grundlage der verfügbaren Mittel und der Patientenpräferenz angepasst werden.

Bevor eine weitere Behandlung eingeleitet wird, sollte eine Neubewertung der Diagnose erfolgen, um mögliche nicht-immune Ursachen und sekundäre Ursachen der ITP auszuschließen.

## Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)

TPO-RAs sind die am häufigsten angewandte Zweitlinientherapie und haben den Ansatz zur Behandlung der ITP deutlich verändert. Klinische Studien haben Ansprechraten von bis zu 93 % gezeigt, die oft schon nach 7 bis 14 Tagen der Behandlung beginnen, ebenso wie minimale Nebenwirkungen, eine anhaltende Wirkung und eine verbesserte Lebensqualität. TPO-RA-Wirkstoffe, die in einem frühen Krankheitsstadium verabreicht werden, können ein schnelles Ansprechen bewirken (Newland 2016) und klinische Daten zeigen, dass die TPO-RA-Wirkstoffe bei ITP im frühen Stadium (Dauer  $< 1$  Jahr) ebenso wirksam sind wie bei chronischer ITP (Dauer  $\geq 1$  Jahr) (Kuter 2021).

# Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

TPO-RA-Wirkstoffe stimulieren die Proliferation von Megakaryozyten und die Produktion von Thrombozyten. Derzeit sind drei Präparate verfügbar und zugelassen: Romiplostim, Eltrombopag und Avatrombopag. Der Wechsel zwischen zwei TPO-RA kann hilfreich sein, um unzureichendes Ansprechen, große Schwankungen des Ansprechens der Thrombozyten oder Probleme mit dem Verabreichungswegzubeheben. Die erneute Verabreichung eines TPO-RA kann ohne Wirksamkeitsverlust fortgesetzt werden, nachdem ein TPO-RA abgesetzt wurde. Bei bis zu einem Drittel der Patienten kann der TPO-RA-Agonist abgesetzt werden und die Patienten bleiben in Remission (behandlungsfreie Remission) mit sicheren oder normalen Thrombozytenzahlen ohne Therapie (Mahevas 2016; Newland 2016).

- Romiplostim wird als wöchentliche subkutane Injektion verabreicht.
- Eltrombopag wird oral als Tablette eingenommen, jedoch mit Ernährungseinschränkungen, wobei Milch, Brot und andere kalziumhaltige Nahrungsmittel für mindestens 2 Stunden vor und nach der Einnahme einer Dosis vermieden werden müssen.
- Avatrombopag wird oral als Tablette eingenommen und bringt keine ernährungsbezogenen Einschränkungen mit sich.

## Monoklonale Anti-CD20-Antikörper

- Rituximab führt zu einer Rate des vollständigen Ansprechens von 40 % bis 60 % nach einer einzigen Behandlung und einem Gesamtansprechen von 55 % bis 75 % (Cuker 2015).

- Eine Meta-Analyse von 5 Studien zeigte, dass vollständige Reaktionen mit Rituximab wahrscheinlicher waren als mit der Standardbehandlung und dass Rituximab die Thrombozytenzahl nach 6 Monaten verbessern kann (Chugh 2015).

## Immunsuppressivum

- Mycophenolatmofetil (MMF), ein antiproliferatives Immunsuppressivum, wurde bei Patienten eingesetzt, bei denen andere Therapien versagt haben.
- kann noch Jahre nach der ersten ITP-Diagnose wirksam eingesetzt werden.
- Zu den anderen Immunsuppressiva, die für die nachfolgende Behandlung verwendet wurden, für die es aber keine strengen klinischen Nachweise gibt, gehören Azathioprin, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson und Vinca-Alkaloide.

In der Vergangenheit war die Splenektomie die am häufigsten verwendete Zweitlinientherapie. Aktuelle Praxisleitlinien empfehlen, eine Splenektomie nach 12 bis 24 Monaten medizinischer Behandlung in Betracht zu ziehen (Provan 2019; Neunert 2019). Komplikationen und das hohe Risiko eines Rezidivs nach einer Splenektomie haben dazu geführt, dass das Verfahren seltener zur Anwendung kommt. Patienten, die sich einer Splenektomie unterzogen haben, benötigen lebenslanges Management, um lebensbedrohliche Sepsis (z. B. Impfungen und prophylaktische Antibiotika) und Thrombose zu verhindern, sowie eine Überwachung auf

**Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen und Verabreichungsschemata von Wirkstoffen, die als Folgebehandlung empfohlen werden**

Wirkstoff	Dosis/Schema	Dauer bis zum Ansprechen
<b>TPO-RA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eltrombopag</li> <li>• Romiplostim</li> <li>• Avatrombopag</li> </ul>	Eltrombopag 25-75 mg/Tag Romiplostim 1-10 mcg/kg/Die minimale Dosis, die notwendig ist, um die angestrebte Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten/eine Blutung zu verhindern, sollte verwendet werden Avatrombopag: Wöchentliche oder tägliche Tabletten bis zu 40 mg täglich	1 bis 4 Wochen
<b>Anti-CD20 Antikörper</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul>	100 mg - 375 mg/m <sup>2</sup> /Woche über 4 aufeinanderfolgende wöchentliche Infusionen Die Wirksamkeit kann durch Alter, Geschlecht und Dauer der ITP beeinflusst werden	Ungefähr 2 Monate
Mycophenolat-Mofetil (MMF)*	500 mg - 1g zweimal täglich	Ca. 4 bis 6 Wochen
<b>TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fostamatinib</li> </ul>	100 mg zweimal täglich, Steigerung auf 150 mg zweimal täglich nach 4 Wochen, je nach Verträglichkeit (sollte 300 mg/Tag nicht überschreiten)	2 bis 8 Wochen

\*Nicht allgemein für die Anwendung bei ITP zugelassen; Anwendung und Dosierung richten sich nach der Praxis der einzelnen Behandlungszentren  
 Quellen: Cuker 2018; Cooper 2017; Lakshmanan 2012

**Tabelle 5: Vor- und Nachteile von Optionen der Folgebehandlung**

Behandlung	Vorteile	Nachteile
Splenektomie	Kostengünstig; Langzeit-Sicherheitsdaten verfügbar Keine langfristige medizinische ITP-Behandlung erforderlich	Risiken einer Operation/Anästhesie; Schwer vorhersehbares Ansprechen; Nicht heilend Erhöhtes Risiko für Infektionen und venöse Thromboembolien; Langzeitüberwachung erforderlich; Mögliches erhöhtes Risiko für Malignome Hohes Risiko eines ITP-Rezidivs
Mycophenolat-Mofetil (MMF)*	Gute Wirksamkeit; Kostengünstig, aber mehr Nebenwirkungen; Rückkehr der Funktion des Immunsystems nach Abschluss der Behandlung	Unklare Langzeittoxizität; Erhöhtes Infektionsrisiko; Kann nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten zur Anwendung beraten werden; Verzögerte Ansprechrate (4 bis 8 Wochen) Kann Knochenmarkdysplasie verursachen
Anti-CD20 Antikörper Rituximab	Behandlungsdauer 4 Wochen; im Allgemeinen gut verträglich	Begrenzt langfristiges Ansprechen; Längere mittlere Dauer bis zum Ansprechen; Gewisses Risiko einer schweren Infektion; Geringes Risiko einer Infusionsreaktion
TPO-RA • Eltrombopag • Romiplostim • Avatrombopag	Hohe Ansprechraten; Im Allgemeinen gut verträglich; Nicht immunsuppressiv Avatrombopag - orale Formulierung; keine ernährungsbezogenen Einschränkungen; kann bei Lebererkrankungen eingesetzt werden	Notwendigkeit einer längerfristigen Behandlung und Überwachung; Risiko einer Knochenmarksfibrose, Thrombose; darf nicht in der Schwangerschaft verwendet werden Höhere Kosten; Romiplostim erfordert wöchentliche SC-Injektionen; Eltrombopag darf nicht zusammen mit kalziumhaltigen Lebensmitteln eingenommen werden; Wechselwirkungen mit einigen Medikamenten, Vitaminen oder Kräutern; unerwünschte Wirkungen auf die Leber
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor • Fostamatinib		Zu den Nebenwirkungen gehören Durchfall und Bluthochdruck

SC: subkutan (engl.: subcutaneous); TPO-RA, Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten  
Quellen: Bradbury 2021; Abdelwahab 2024; Cuker 2015; Cooper 2017

Rezidive [Tabellen 4 und 5]. Die Splenektomie wird heute als letzter Ausweg betrachtet. Eine radioisotopische Untersuchung der Thrombozytensequestrierung wird empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu beurteilen, bevor eine Splenektomie durchgeführt wird.

### Behandlung der refraktären und chronischen ITP

Viele erwachsene Patienten erleiden nach dem Absetzen der Steroidbehandlung einen Rückfall; bei anderen bleibt die Thrombozytenzahl auch nach mehreren Behandlungen unverändert, so dass die Gefahr von Blutungen besteht. Chronische ITP bezieht sich im Allgemeinen auf Patienten mit einer ITP, die länger als 12 Monate andauert (Cooper 2017). Es gibt keine aktuellen Studien, die sich mit der richtigen Reihenfolge der nachfolgenden medizinischen Therapien bei refraktärer und chronischer ITP befassen.

Es wurden nur wenige Faktoren identifiziert, die mit der Refraktärität von ITP-Behandlungen assoziiert sind und ein hohes Maß an Evidenz aufweisen (Abbildung 1). Es sollte jedoch beachtet werden, dass 1) ITP eine seltene

Erkrankung ist und 2) eine refraktäre Erkrankung bei ITP selten auftritt. Diese Situation stellt insofern eine Herausforderung dar, als dass nur eine geringe Anzahl von Patienten für klinische Studien zur Verfügung steht, was die Aussagekraft einer Studie zum Nachweis eines aussagekräftigen Behandlungseffekts einschränkt, und kleine Studienpopulationen die Möglichkeiten zur Randomisierung oder Stratifizierung von Studien einschränken.

Es ist wichtig, die Diagnose ITP erneut zu überprüfen/ zu bestätigen und nicht-autoimmune Ursachen einer Thrombozytopenie auszuschließen, bevor man mit der Behandlung von Patienten mit refraktärer Erkrankung beginnt (Cuker 2016). Die Beobachtung ohne Behandlung bei den meisten asymptomatischen Patienten nach einer Milzentfernung mit einer Thrombozytenzahl von  $\geq 20$  bis  $30 \times 10^9/L$  kann je nach individueller Patientenlage und Lebensweise sinnvoll sein (Abbildung 2).

Die Behandlung dieser Patienten zielt darauf ab, das Risiko klinisch signifikanter Blutungen zu verringern (Rodeghiero 2014) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität

# Modul III: Behandlung der Immuntrombozytopenie

## Markers of refractoriness to ITP treatments

### splenectomy

- Older age
- Multiple previous lines of treatment
- Absence of previous response to corticosteroids and IVIg (debated)
- Low peak of platelet count after splenectomy
- Hepatic/mixed platelet sequestration on Indium-labeled autologous platelet study

### rituximab

- Older age and male sex? (debated)
- Chronic ITP (one study)
- Absence of previous response to corticosteroids (one registry)
- Absence of antinuclear antibodies (one study)

### TPORAs

- Chronic ITP (debated)
- Previous splenectomy (debated)
- High TPO level in serum (debated)
- Complement activation (one study)

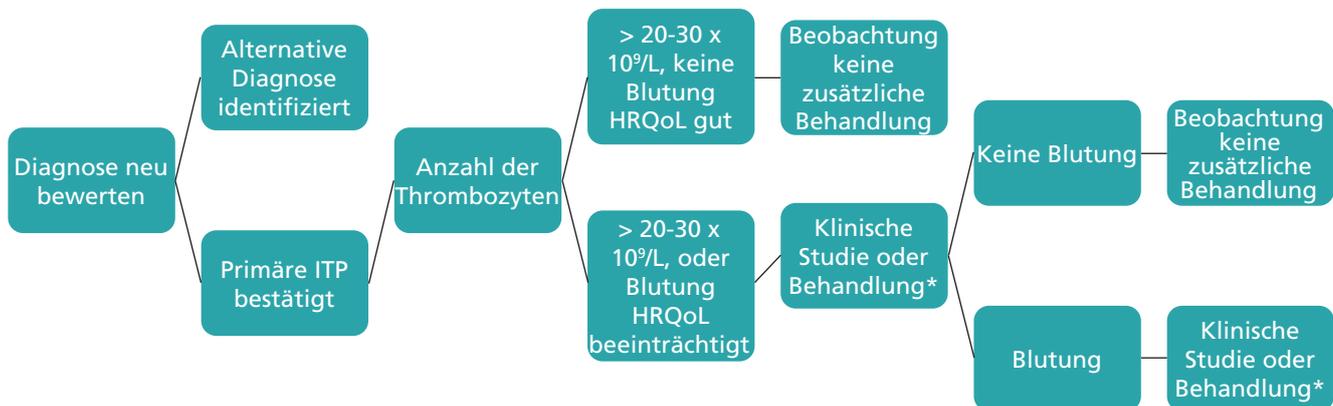
### fostamatinib

- Used as > 2<sup>nd</sup> line of treatment? (one study)

### multirefractory

- Bleeding at ITP diagnosis
- Absence of response to corticosteroids (one study)
- Presence of gammopathy of unknown significance (one study)

**Abbildung 1. Evidenzbasierte Marker für die Refraktärität von Behandlungen bei refraktärer ITP.** TPO: Thrombopoietin, TPO-RA: Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist.  
Quelle: Moulis 2023



**Abbildung 2: Vorschlag für die Behandlung der refraktären ITP bei Erwachsenen.** Entnommen von: Cuker 2016

(HRQoL) zu verbessern (Cuker 2016). Morbidität und Mortalität sind bei Patienten mit therapierefraktärer ITP erheblich (Mahevas 2016). Eine Besserung der ITP kann jederzeit eintreten, ist jedoch nicht vorhersehbar (Provan 2019).

Es gibt verschiedene Ansätze zur Behandlung von Patienten mit refraktärer oder chronischer ITP:

- Einmalige Verabreichung (oder für nur 1 Behandlung) zur Herbeiführung eines langfristigen Ansprechens (Rituximab, Splenektomie)
- Fortgesetzte oder dauerhafte Verabreichung eines Wirkstoffs (niedrig dosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva, TPO-RAs)
- Kombinationsbehandlung wie z. B.
  - Immunsuppressionstherapie + TPO-RA hat sich als sehr vielversprechend erwiesen (Mahevas 2016)
  - Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind zusätzliche Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Rapamycin, Sirolimus und Anti-TNF-Wirkstoffe.
  - Intermittierender Einsatz von IVIg und Steroiden bei akuten Episoden
  - Neuartige Wirkstoffe wie Fostamatinib, BTK-Inhibitoren, FcRn-Inhibitoren, Anti-Plasmazell-Inhibitoren (Cooper 2017)
  - Ältere Wirkstoffe, z. B. Azathioprin, Dapson (**Tabelle 6**)

## ITP-Behandlung bei besonderen Bevölkerungsgruppen

### Ansätze bei älteren Patienten

Zu berücksichtigende Punkte bei älteren Patienten mit Thrombozytopenie:

- Medikamenteninduzierte ITP kann die Ursache für Thrombozytopenie aufgrund von Poly-Medikamenten sein
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS) als Ursache für Thrombozytopenie ausschließen
- Die Knochenmarkuntersuchung kann als diagnostischer Test geeignet sein, insbesondere zur Unterscheidung zwischen MDS und ITP (Mahevas 2016) oder einer geringgradigen lymphoproliferativen Erkrankung.

Blutungserscheinungen wurden bei Patienten > 70 Jahre trotz vergleichbarer Thrombozytenzahl wie bei jüngeren Patienten häufiger und schwerer festgestellt (Provan 2015). Dazu gehören auch intrakranielle Blutungen, die am häufigsten bei älteren Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten auftreten (Provan 2015).

Laut einer Studie unter älteren Patienten (Durchschnittsalter 79 Jahre):

- sind diese schwerer zu behandeln als ambulante Patienten,
- bleiben diese eher länger im Krankenhaus,

**Tabelle 6: Optionen für die Erstbehandlung bei refraktärer ITP**

Wirkstoff	Dosis	Dauer bis zum Ansprechen (Wochen)
Niedrig dosiertes Prednison	≤ 5 mg oral einmal pro Tag	n.z. <sup>a</sup>
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. einmal pro Woche x 4 (niedrigere Dosis kann wirksam sein)	1 bis 8
Romiplostim	1-10 µg/kg SC einmal pro Woche	1 bis 4
Eltrombopag	25-75 mg oral einmal pro Tag	1 bis 2
Avatrombopag	20 mg wöchentlich bis zu 40 mg täglich	1 bis 2
MMF	250-100 mg oral täglich	4 bis 6
Fostamatinib	100 -150 mg zweimal täglich	1 bis 6

i.v.: intravenös; SC: subkutan (engl.: subcutaneously)  
<sup>a</sup>Patienten, die bereits mittlere oder hohe Dosen von Prednison einnehmen  
 Quelle: Cuker 2016

# Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

- weisen diese mehr Komorbiditäten und eine höhere Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu jüngeren Vergleichsprobanden auf (Durchschnittsalter, 40 Jahre) (Michel 2011).

Das Alter ist ein signifikanter Risikofaktor für Infektionen und Infektionen beeinträchtigen die 1-jährige Sterblichkeitsrate bei Patienten über 65 Jahre (Hu 2014).

Die Strategie zur Behandlung älterer Patienten, insbesondere derjenigen über 75 Jahre, muss folgende Punkte berücksichtigen:

- das Vorhandensein von Komorbiditäten,
- mögliche niedrigere Verträglichkeit und höhere Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen bei herkömmlichen ITP-Medikamenten,
- mögliche Beeinträchtigung der kognitiven Funktion oder schlechte Lebenserwartung,
- gleichzeitige Einnahme von Medikamenten (Mahevas 2016).

Im Hinblick auf die Behandlungsentscheidungen kann die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl  $> 30 \times 10^9/L$  bei Patienten über 60 Jahre ohne Komorbidität angemessen sein. Im Gegensatz dazu sollte die Aufrechterhaltung einer höheren Thrombozytenzahl bei Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise einer Vorgeschichte von Blutungen und dem Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten (schwere Hypertonie, Niereninsuffizienz, schwere Gastritis oder Magengeschwüre) (**Abbildung 3**) (Mahevas 2016).

- Die Ansprechraten der Thrombozyten und die Anzahl der Wochen mit einer positiven Thrombozytenreaktion waren bei den Patienten etwas höher  $\geq 65$  Jahre vs. Patienten  $< 65$  mit Ramiplostim behandelt (Michel 2011).
- In einer in Korea durchgeführten retrospektiven Studie gab es keinen Unterschied in der Ansprechrate älterer Menschen ( $\geq 60$  Jahre) gegenüber jüngeren ( $< 60$  Jahre) Patienten nach der Splenektomie; die Rückfallraten (45,2 % bzw. 22,6 %) und die Komplikationen waren bei älteren Patienten signifikant höher (Park 2016).

## Empfehlungen zur Behandlung von älteren Patienten

Die Behandlungsentscheidungen sollten in Absprache mit anderen medizinischen Fachkräften wie Kardiologen und Geriatern getroffen werden und basieren hauptsächlich auf Blutungssymptomen und Thrombozytenzahl, wengleich auch weitere Faktoren wie die Dauer der Erkrankung, andere Medikamente, Komorbiditäten, die erwartete Verträglichkeit, der Zugang zur Versorgung,

die behandlungsbezogene Lebensqualität und die Erwartungen des Patienten berücksichtigt werden sollten. Im höheren Lebensalter sind die Patienten einem höheren Risiko für Infektionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Steroiden ausgesetzt und einige Nebenwirkungen von Behandlungen (z. B. MMF) können bei älteren Patienten ausgeprägter sein (Cooper 2017).

Zu den Empfehlungen für die Erstbehandlung gehören:

- Eine kurze Dauer (4 Wochen) von einer Kortikosteroidenbehandlung zur Begrenzung des Risikos schwerer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer verlängerten Kortikosteroidbehandlung (Mahevas 2016; Cooper 2017; Provan 2010)
- Kortikosteroide in Kombination mit IVIg

Die Behandlungsmöglichkeiten der Sekundärtherapie sollten die Präferenzen der Patienten, die Komorbiditäten, die kognitive Funktion, die Lebenserwartung, die Gesundheit und die Krankengeschichte sowie die neu diagnostizierten und persistenten ITP berücksichtigen. Zu den Optionen gehören:

- Rituximab
- TPO-RAs
- Dapson, Danazol
- Splenektomie (aufgeschoben für mindestens 12 Monate und/oder als letzte Behandlungsoption)
- möglicherweise Fostamatinib nach Erhebung weiterer klinischer Daten in dieser Population (Crickx 2023)

Daten aus der Praxis scheinen die Verwendung von TPO-RAs bei älteren Patienten zu unterstützen, da sie eine gute Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen (Palandri 2021). In dieser Studie bestand jedoch ein erhebliches Thromboserisiko und die Autoren empfehlen eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zwischen thrombotischen Ereignissen und Blutungen, bevor eine TPO-RA-Therapie eingeleitet wird.

## Behandlung von Blutungen bei älteren Patienten

Lebensbedrohliche Blutungssituationen (z. B. viszerale oder intrakranielle Blutungen) sollten mit IVIg und Steroiden in Kombination mit Thrombozytentransfusionen behandelt werden (Mahevas 2016). Medikamente, die die Blutstillung beeinträchtigen, sollten sofort abgesetzt werden.

- Vinblastin (nicht mehr als 10 mg) kann bei starken Blutungen verabreicht werden
- Off-Label-Anwendung von hochdosierten TPO-RAs als Salvage-Therapie (Mahevas 2016)

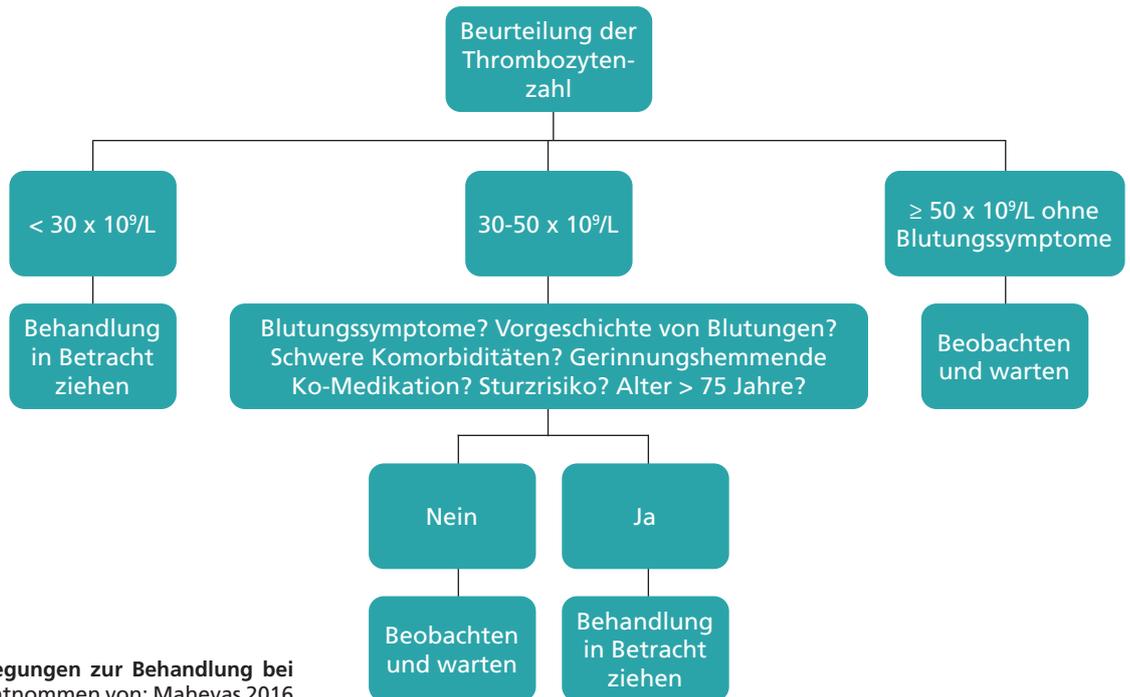


Abbildung 3: Überlegungen zur Behandlung bei älteren Patienten. Entnommen von: Mahevas 2016

## Überlegungen zur Schwangerschaft

Eine Thrombozytopenie entwickelt sich bei 5 % bis 10 % der Frauen während der Schwangerschaft oder in der unmittelbaren Nachgeburtszeit; eine ITP tritt bei 1/1000-10.000 Schwangerschaften oder 3 % aller Fälle von Thrombozytopenie während der Schwangerschaft auf (Cines 2017a). Die ITP kann im ersten oder frühen zweiten Trimester auftreten und ist eine der häufigsten Ursachen für eine Thrombozytopenie in der frühen Schwangerschaft. Bei den meisten Frauen mit ITP während der Schwangerschaft gibt es keine Blutungssymptome: Leichte Blutungen (leichte Blutergüsse und **Purpura**) treten bei 10 % auf und moderate Blutungen (**Epistaxis**, Blutungen nach Traumata und Schleimhautblutungen) können bei 20 % auftreten (Yan 2016).

Frauen mit symptomatischer ITP müssen genau überwacht werden und die Behandlung hängt von der Anzahl der Thrombozyten und dem Risiko einer Blutung bei der Mutter ab.

- 10 % der Frauen erleben eine Verschlimmerung der ITP nach der Geburt (Yan 2016).

Es gibt keine medizinische Kontraindikation für Frauen mit bestehender ITP, schwanger zu werden.

- Beratung für Frauen mit ITP, die schwanger werden möchten, wird empfohlen.

- Das Risiko einer schweren mütterlichen und neonatalen Thrombozytopenie während der Schwangerschaft bei Frauen mit ITP ist relativ gering. Frauen, die eine Milzentfernung hatten, sollten jedoch besondere Aufmerksamkeit und sorgfältige Überwachung während der Schwangerschaft erhalten (Loustau 2014).
- Starke mütterliche oder neonatale Blutungen sind selten, wenn schwangere Frauen von einem erfahrenen, multidisziplinären Team betreut werden (Lambert 2017).

Eine Diagnose von ITP in der Schwangerschaft basiert auf folgenden Kriterien:

- Persönliche Vorgeschichte von Blutungen oder einer geringen Anzahl von Thrombozyten vor der Schwangerschaft
- Eine Familienanamnese, die eine hereditäre Thrombozytopenie ausschließt
- Ausschluss anderer Erkrankungen
- Rückwirkende Diagnose anhand des Ansprechens auf eine ITP-Therapie

# Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

**Tabelle 7: Empfohlene Behandlungen für ITP während der Schwangerschaft**

Primärtherapie	Sekundärtherapie	Zu vermeidende Behandlungen
Kortikosteroide Niedrig dosierte Kortikosteroide: Prednison 20 mg/Tag, angepasst an die minimal notwendige Dosis; nach der Geburt ausschleichen	Kombinieren Sie die Erstbehandlung oder fügen Sie weitere Wirkstoffe hinzu (z. B. hochdosiertes Methylprednisolon(10)n + IVIg oder Azathioprin); Cyclosporin A + Azathioprin; Rituximab. Splenektomie in seltenen Fällen, durchgeführt im zweiten Trimester	Immunsuppressive Wirkstoffe wie MMF, Vinca- Alkaloide. TPO-RAs in Ausnahmefällen und nur im dritten Trimester kurz vor der Entbindung
IVIg		
IV Anti-D bei Rh(D)+, nicht splenektomierte Frauen		

Quelle: Provan 2019

## Empfehlungen zur Behandlung einer ITP in der Schwangerschaft

Aktuelle Richtlinien für die Behandlung schwangerer Frauen mit ITP empfehlen die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl von 20 bis 30 x 10<sup>9</sup>/L bei einer nicht blutenden Patientin für den größten Teil der Schwangerschaft (**Tabelle 7**). Eine Thrombozytenzahl > 50 x 10<sup>9</sup>/L gegen Ende des dritten Trimesters wird empfohlen und eine Zahl ≥ 50 x10<sup>9</sup>/L wird für die Entbindung bevorzugt (Provan 2019).

Die Thrombozytenzahl sollte 3-4 Wochen vor der voraussichtlichen Geburt oder wöchentlich ab der 34. Woche bei instabilen Patientinnen gemessen werden, um genügend Zeit für einen Behandlungswechsel zu haben, um die Thrombozytenzahl bei Bedarf zu erhöhen (Cines 2017).

Das Risiko, dass ein Neugeborenes eine ITP entwickelt, ist relativ gering: 1 % bis 5 % der Neugeborenen werden mit Thrombozytenzahlen < 20 x 10<sup>9</sup>/L geboren und 5% bis 15 % benötigen eine Behandlung. Das Risiko einer **intrakraniellen Blutung** ist mit < 1 % sehr gering (Cines 2017a).

**Tabelle 8: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Kortikosteroiden\***

Nebenwirkung	Anzeichen und Symptome
Herz-Kreislauf-System	Ödeme, Bluthochdruck, Vorhofflimmern
Dermatologisch	Akneartiger Ausschlag; Ausdünnung der Haut
Endokrines System	Steroid-induzierte Hyperglykämie; Nebenniereninsuffizienz; Hypogonadismus
Gastrointestinales System	Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür; Dyspepsie; Blähungen; Geschmacksveränderungen; Schluckauf
Immunsystem	Leukozytose; Infektion
Muskuloskelettales System	Proximale Muskelschwäche/-atrophie; Osteonekrose; Osteopenie oder Osteoporose; Muskelkrämpfe
Ophthalmologisch	Verschwommene Sicht; Katarakte
Psychiatrisch	Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Hyperaktivität, Gedächtnisstörungen
Veränderungen des allgemeinen Wohlbefindens	Hitzewallungen oder Schweißausbrüche; Schlaflosigkeit; Ermüdungserscheinungen (Erschöpfung, Schwäche) nach Absetzen des Medikaments
Veränderungen im Körperbild	Gewichtszunahme; erhöhter Appetit; <b>cushingoides</b> Aussehen; <b>Hirsutismus</b> oder <b>Alopezie</b>
Adrenale Suppression	Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie/Gewichtsverlust; Bauchschmerzen; Kopfschmerzen (meist morgens); Fieber; Myalgie, Arthralgie; psychiatrische Symptome
Hyperglykämie, Diabetes	Erhöhter Glukosespiegel, eher postprandial als nüchtern

\*Einschließlich Dexamethason, Prednison und Prednisolon  
Quelle: Faiman 2008

## Pflegeimplikationen der üblicherweise zur Behandlung der ITP verwendeten Wirkstoffe

Kortikosteroide sind dafür bekannt, dass sie verschiedene – manchmal schwere – Nebenwirkungen haben, die ihre Anwendung einschränken können (Tabelle 8).

[Siehe Modul 4 für weitere Einzelheiten zum umfassenden Management von Patienten in Behandlung]

Um die Bioverfügbarkeit von Medikamenten zu gewährleisten, die sich auf die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie auswirkt, sollten die zur Behandlung der ITP verwendeten Wirkstoffe in der richtigen Dosis und auf die vorgeschriebene Art

und Weise verabreicht werden, wobei auf mögliche Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten zu achten ist. **Tabelle 9** beschreibt die Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung von Wirkstoffen, die üblicherweise bei der Behandlung von ITP eingesetzt werden. Um eine sichere und wirksame Verabreichung von Medikamenten zu gewährleisten, sollten Sie die Etikettierung des Medikaments und die Beratung durch einen Apotheker in Betracht ziehen.

Medikament	Implikationen
Rituximab (Anti-CD20)	Schwere Infusionsreaktionen können auftreten: Prämedikation von Patienten mit Antihistamin und Acetaminophen vor der Verabreichung; wegen des Risikos einer viralen Reaktivierung sollten Patienten vor der Verabreichung einem Hepatitis-B-Screening unterzogen werden; dämpft das Ansprechen auf Impfstoffe über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten; positive Ansprechindikatoren sind: weibliches Geschlecht, Alter < 40 Jahren, kürzerer Zeitraum zwischen Diagnose und Rituximab-Verabreichung
Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)	Die Dosierung kann als Reaktion auf die Anzahl der Thrombozyten und den Allgemeinzustand des Patienten nach Medikationsabbruch nach oben oder unten titriert werden; übermäßiger Thrombozytenabfall nach Medikationsabbruch möglich; Verabreichung mit erheblichen Kosten verbunden; die Zugabe eines zweiten Wirkstoffs (MMF oder Steroide) kann vorteilhaft sein; ein Wechsel von TPO-RA oder die Kombination zweier TPO-RAs kann vorteilhaft sein
Eltrombopag (orale Verabreichung)	Verabreichung auf leeren Magen, 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen; Milchprodukte können die Aufnahme verringern; Dosis bei asiatischen Bevölkerungsgruppen reduzieren; mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z. B. cholesterinsenkende Statine) Warnung: kann das Risiko einer schweren Hepatotoxizität erhöhen
Avatrombopag (orale Tablette)	Mit Nahrung verabreichen; mögliche Wechselwirkungen mit Medikamenten
Romiplostim (sc Verabreichung)	Wöchentliches Titrieren gemäß Etikett
Immunglobulin	Kann allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Fieber, Hautausschlag verursachen; Impfungen können nach IVIg-Exposition weniger wirksam sein
Azathioprin	Zunächst oft kombiniert mit Kortikosteroiden, dann Ausschleichen der Kortikosteroide
Anti-D* (Rh-Immunglobulin [RhID])	Wirksam nur bei Rh-positiven Patienten, mit einem negativen direkten Antiglobulintest (DAT) ohne Splenektomie; in einigen europäischen Ländern nicht zugelassen
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	Sollte nicht von Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden; sollte nicht mit einigen Antazida eingenommen werden; Risiko eines sekundären Lymphoms; Impfungen können weniger wirksam sein.
Fostamatinib (orale Verabreichung)	Kann mit/ohne Nahrung eingenommen werden; die gleichzeitige Einnahme mit starken CYP 3A4 kann die Exposition erhöhen

sc: subkutan (engl.: subcutaneous)  
Quellen: Boral 2016; Catala-Lopez 2015; Khan 2017; Marangon 2017; Matzdorff 2018

## Zukunftsperspektiven

Mehrere neuartige Therapien werden für die Behandlung von ITP untersucht, darunter: BTK-Inhibitoren, Anti-B- und kombinierte Anti-Plasmazellen-Inhibitoren

### Monoklonaler Anti-D-Antikörper (keine Zulassung im Vereinigten Königreich oder in Europa)

Anti-D wird als Erstlinientherapie bei ITP eingesetzt. Die Wirksamkeit steht im Zusammenhang mit einem immunologischen Prozess zur Beseitigung von Anti-D-beschichteten Erythrozyten, der das retikuloendotheliale System daran hindert, mit Antikörpern markierte Thrombozyten zu zerstören. Rozrolimupab ist ein rekombinanter monoklonaler Anti-D-Antikörper, der derzeit in klinischen Studien untersucht wird. (Anti-D ist nicht in allen Ländern erhältlich)

### T-Zell-gerichtete Therapien

Der Wirkmechanismus der Anti-CD 154- und Anti-CD40-Mittel besteht in der Unterbrechung der Aktivierungswege zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, T-Helferzellen und B-Zellen.

### Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKs)

BTKs vermitteln die Entwicklung, Proliferation, Apoptose und Antikörperproduktion von B-Zellen. Sie vermitteln auch die Aktivierung von Makrophagen und regulieren die Phagozytose. Rilzabrutinib ist ein oral einzunehmender, reversibler, selektiver BTK-Inhibitor auf der Basis kleiner Moleküle, der Potenzial zur Behandlung von ITP hat. Es hat sich in Phase-1-Studien als sicher und gut verträglich erwiesen.

Die klinischen Studien mit Rilzabrutinib laufen noch. Orelabrutinib, ein hochselektiver BTK-Inhibitor, wird in Studien für refraktäre ITP untersucht.

Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor, der in präklinischen Studien gezeigt hat, dass er die Thrombozytopenie bei ITP verbessert. Er hat sich auch bei der Behandlung von rezidivierender ITP als wirksam erwiesen (Song 2021)

Angesichts der potenziellen Auswirkungen der BTK-Hemmung auf die Autoantikörperproduktion und die durch Phagozyten vermittelte Thrombozytenzerstörung sowie der bequemen oralen Verabreichung ist BTK ein potenziell vielversprechendes neues Target für die Behandlung der ITP. Die größte Sorge bei der Verwendung von Ibrutinib und anderen derzeit zugelassenen BTK-Inhibitoren zur Behandlung von ITP ist die Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Es werden klinische Forschungen betrieben, um neue Therapien für die medikamentöse Behandlung der refraktären ITP zu untersuchen. Zu den neuartigen Wirkstoffen, die untersucht werden, gehören:

### Plasmazelldepletion durch Ausrichtung auf CD38

Auf B-Zellen ausgerichtete Therapien zielen nicht auf die sich nicht teilenden, langlebigen Plasmazellen im Knochenmark und in der Milz ab, die bei ITP chronisch Blutplättchen-Autoantikörper produzieren. Daher sind Wirkstoffe, die diese Zellen abreichern (z. B. Rituximab), von Interesse und stellen ein neues Behandlungsziel dar. Die Depletion langlebiger Plasmazellen, die Thrombozyten-Autoantikörper produzieren, kann bei Patienten mit ansonsten refraktärer ITP ein Ansprechen auf die Behandlung ermöglichen (Al-Samkari 2023). Zu den anderen CD38-Wirkstoffen, die derzeit in klinischen Studien für die Behandlung der ITP getestet werden, gehören Daratumumab und Mezagitamab.

### Komplement-Inhibition

Wirkstoffe, die auf das Komplementsystem abzielen, um die Zerstörung der Thrombozyten zu verringern, werden bei Patienten mit refraktärer ITP untersucht. Dazu gehören Sutimlimab und Iptacopan.

### Neuartiger Wirkstoff zur Steigerung der Thrombopoese

Neue TRO-RA-Wirkstoffe befinden sich in klinischen Studien oder in der Pipeline. Amifostin, ein Thiophosphat-Prodrug, wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung der refraktären ITP untersucht.

## Literaturverzeichnis

- Abdelwahab OA, Mechi A, Gahlan S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheum* 2024; 43:621-632
- Al-Samkari, Neufeld EJ. Novel therapeutics and future directions for refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haem* 2023; 203(1):65-78
- Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242
- Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 385:885-895
- Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217
- Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519
- Chugh S, Darvis-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2(2):e75-e81
- Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017a; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971
- Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al. Safety and efficacy of romiplostim in Splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017; 102:1342-1351
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Crickx E, Mahevas M, Michel M, Godeau B. Older adults and immune thrombocytopenia: considerations for the clinician. *Clin Interv Aging* 2023; 18:115-130
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128:1547-1554
- Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63
- Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2014; 93(6):1023-1029
- Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Kuter DJ. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Annals Blood* 2021; 6. doi: 10.21037/aob-21-23
- Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129:2829-2835
- Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *British Journal of Haematology* 2014; 166(6):929-935
- Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematology* 2016; 173:844-856
- Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017; 98:371–377
- Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30
- Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 2011; 86:980-984
- Moulis G, Garabet L. Markers of refractory primary immune thrombocytopenia. *Br J Haem* 2023; 203(1):112-118
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829-3866

## Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

---

- Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haem* 2016; 172(2):262-273
- Palandri F, Rossi E, Bartoletti D, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2021; 138(7):571-583
- Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016; 135:162-171
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780-3817
- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015; 32:875-887
- Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2014b; 52:16-24
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393
- Song F, Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): a review on current guidance and experience from clinical practice. *J Blood Med* 2021; 12:653-664
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707
- Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstetric Medicine* 2016; 9(1):15-20

## Zusammenfassende Punkte:

- Kombinationsbehandlungen mit Methylprednisolon und **intravenösem Immunglobulin (IVIg)** können bei der Behandlung von Blutungen wirksam sein.
- Die mit **Kortikosteroiden** verbundene Toxizität scheint sowohl mit der durchschnittlichen Dosis als auch mit der kumulativen Dauer der Anwendung zusammenzuhängen.
- Infusionsreaktionen auf Rituximab können durch Prämedikamente minimiert werden.
- Patienten, die den **Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)** Eltrombopag erhalten, sollten auf Risiken im Zusammenhang mit Veränderungen der Leberfunktion untersucht werden und Patienten,
- die Eltrombopag oder Romiplostim erhalten, sollten regelmäßig auf thromboembolische Ereignisse untersucht werden.
- Die Minimierung der vorübergehenden Nebenwirkungen bei der Verabreichung von IVIg kann durch Verlangsamung der Infusionsrate erreicht werden, insbesondere während der ersten beiden Verabreichungen.
- Um den Patienten zu helfen, die Diagnose ITP zu verstehen und besser damit umzugehen, sollten die Patienten im Verständnis der Erkrankung gestärkt, Mythen aufgeklärt und Unterstützung angeboten werden.
- Niedrigere Thrombozytenzahlen sind mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) verbunden.

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

---

- A. Behandlung von akuten oder lebensbedrohlichen Blutungen
- B. Management von Nebenwirkungen der Behandlung
  - a. Kortikosteroide
  - b. Rituximab
  - c. Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)
  - d. Andere Wirkstoffe
- C. Aufklärung von Patienten und Angehörigen
- D. Unterstützung für Patienten: Überlegungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Literaturverzeichnis

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

## Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

Die ITP ist bei den Betroffenen sowohl mit physischem als auch mit psychosozialen Stress verbunden. Die Auswirkungen der ITP, insbesondere die Erschöpfung, sind beträchtlich, werden aber häufig unterschätzt. Die ITP kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in allen emotionalen, funktionellen, reproduktiven und gesundheitlichen Bereichen beeinträchtigen und hat Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Provan 2019).

Zwei wichtige Aufgaben von Pflegefachkräften und anderen Fachkräften des Gesundheitswesens im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit ITP spielen eine Rolle:

- Aufklärung über ITP, Behandlungsmodalitäten und das Management von Nebenwirkungen und
- Unterstützung von Patienten und Familien bei der Bewältigung der physiologischen und psychologischen Auswirkungen von ITP

### Behandlung von akuten oder lebensbedrohlichen Blutungen

Es kann ratsam sein, Patienten ins Krankenhaus zu bringen, wenn sie folgende Symptome aufweisen:

1. innere Blutungen oder starke mukokutane Blutungen,
2. die Thrombozytenzahl ist unter  $10 \times 10^9/L$  gefallen, mit einer Vorgeschichte von starken Blutungen oder Noncompliance,
3. Thrombozytenzahl von  $10$  bis  $20 \times 10^9/L$  und kein Ansprechen auf die Therapie (Cuker 2010).

Die Behandlung von Blutungen hängt oft vom Zustand des Patienten ab, wobei bei denjenigen, die neu diagnostiziert wurden, größere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden: Bei denjenigen Patienten, die über einen längeren Zeitraum an einer ITP erkrankt sind, kann die Strategie des Beobachtens und Abwartens angewendet werden.

Wenngleich allgemein anerkannt ist, dass es keine „magische“ Thrombozytenzahl gibt, die das hohe Risiko einer Blutung von keinem Risiko unterscheidet, gelten Patienten mit einer Zahl  $< 20 \times 10^9/L$  als blutungsgefährdet. Zu den Lokalisationen mit potenziell lebensbedrohlichen Blutungen mit einer Thrombozytenzahl  $< 30 \times 10^9/L$  gehören:

- intrakraniell
- gastrointestinal

- Urogenitalbereich
- gynäkologisch
- Epistaxis (Boral 2016)

Es fehlt an klinischen Belegen für Behandlungen, die darauf abzielen, die Thrombozytenzahl bei Patienten, die dringend operiert werden müssen und bei denen ein hohes Blutungsrisiko besteht oder bei denen aktive Blutungen im zentralen Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt oder im Urogenitaltrakt auftreten, dringend zu erhöhen. (Provan 2019). Bei Patienten mit schweren Blutungsmanifestationen, insbesondere wenn die Thrombozytenzahl  $\leq 20 \times 10^9/L$  liegt, muss jedoch sofort eine Behandlung eingeleitet werden (**Textfeld 1**).

#### Textfeld 1. Empfehlungen für die Behandlung und das Management lebensbedrohlicher Blutungen:

Kombinationsbehandlung wie hochdosiertes i.v. Methylprednisolon ( $500 \text{ mg bis } 1 \text{ g/Tag} \times 3$ ) + IVIg  $1 \text{ g/kg}$  an Tagen  $1 \pm 2$  (Arnold 2015)

Transfusion von Thrombozyten bei lebensbedrohlichen Blutungen, mit oder ohne IVIg (Boral 2016)

Erwägung eines TPO-RA, wenn kein signifikantes Ansprechen auf IVIg und Thrombozytentransfusion bei Patienten, die derzeit Kortikosteroide erhalten (Provan 2019)

Andere Behandlungen: Anti-D, Vincristin oder Vinblastin, Antifibrinolytika in Kombination mit anderen Ersttherapien (Provan 2019)

Hormonelle Therapie bei signifikanter vaginaler Blutung (Cooper 2017)

Weitere allgemeine Maßnahmen zur Behandlung von Blutungen sind das Absetzen von Medikamenten, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, die Kontrolle des Blutdrucks, die Hemmung der Menstruation und Bemühungen zur Minimierung von Traumata.

## Management von Nebenwirkungen der Behandlung

### Management der Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Kortikosteroide, entweder allein oder in Kombination mit intravenösem Immunglobulin (IVIg), sind die am häufigsten verwendete Erstlinientherapie (Lakshmanan 2012). Da die längerfristige Einnahme von Kortikosteroiden zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, die den Nutzen überwiegen können, und es keine Belege für einen nachgewiesenen größeren Nutzen bei längerer Einnahme von Kortikosteroiden gibt, bevorzugt die ASH eine kurzzeitige Einnahme von Kortikosteroiden ( $\leq 6$  Wochen) gegenüber einer längeren Einnahme (**Tabelle 1**)

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

(Neunert 2019). Die ASH-Leitlinien empfehlen außerdem eine routinemäßige Überwachung auf mögliche Nebenwirkungen von Kortikosteroiden, unabhängig von der Dauer oder Art des verabreichten Kortikosteroids.

Die Kortikosteroiddosis sollte eher ausgeschlichen als abgesetzt werden. [\[Siehe Modul 3, Tabelle 8 für Details zu den Nebenwirkungen von Kortikosteroiden\].](#)

**Tabelle 1: Behandlung von frühen und späten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden**

Nebenwirkung	Anmerkungen	Management
Infektionsrisiko	Erhöhte Anfälligkeit für invasive Pilz- und Virusinfektionen	Informieren Sie über Anzeichen/Symptome einer Infektion und darüber, wer im Falle einer Infektion kontaktiert werden sollte
Erröten/Schwitzen		Verwendung von kalten Tüchern/Eispackungen, Schichtbekleidung, Aufrechterhaltung der Hydratation
Erschöpfung		Dem Patienten raten, die Aktivitäten entsprechend anzupassen, um mit der Erschöpfung umzugehen
Persönlichkeitsveränderungen Stimmungsschwankungen Schlafstörungen	Frühes Einsetzen	Beratung und Aufklärung des Patienten/der Angehörigen über das Potenzial für Stimmungsschwankungen, die schwerwiegend sein können; Beurteilung der Auswirkungen auf die HRQoL; morgens vs. abends Verabreichung von Kortikosteroiden, Dosisreduktion
Osteoporose, Frakturen	Am stärksten ausgeprägter Knochenverlust in Regionen wie der Lendenwirbelsäule, auch erhöhtes Risiko von Hüftfrakturen	Baseline-Knochenscan bei Risiko oder bei längerfristiger (> 6 Monate) Behandlung; Kalziumpräparate; körperliche Betätigung, tägliche Sonneneinstrahlung (Erhöhung der Vitamin-D-Absorption) Aufklärung der Patienten über das Frakturrisiko; Empfehlung einer ausgewogenen Ernährung, regelmäßiger Bewegung und Beibehaltung des empfohlenen Körpergewichts; Bewertung des Sturzrisikos bei älteren Menschen; tägliche Kalziumzufuhr 1200-2000 mg + Vitamin-D-Präparate 800-1000 IU/Tag (Laurent 2022)
Gewichtszunahme		Bewertung der Nahrungsaufnahme; Förderung der körperlichen Aktivität
Myopathie	Häufiger bei Dosen $\geq 10$ mg/Tag	Absetzen/Reduzierung von Medikamenten
Ödem		Leicht: Einschränkung der Salzaufnahme, Hochlegen der Gliedmaßen, elastische Kompressionsstrümpfe, Erhöhung der körperlichen Aktivität Mäßig/schwer: Diuretika
Ausdünnung der Haare, Alopezie; Hirsutismus		Bereitstellung von Informationen über mögliche Veränderungen der Haare, Vermeidung von übermäßigen Haarbehandlungen und Styling
Magengeschwüre, Dyspepsie	Risiko steigt bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDS	Empfehlen Sie dem Patienten, das Steroid morgens mit der Nahrung einzunehmen, fettige, frittierte, stark saure Lebensmittel zu vermeiden; heben Sie das Bettkopfteil, wenn nachts eine Dyspepsie auftritt; prophylaktische Gabe mit Antiazida, H <sub>2</sub> -Rezeptorhemmern, Protonenpumpenhemmern
Akneartiger Hautausschlag		Leicht: Das Gesicht zweimal täglich mit einem Peeling waschen, betroffene Stellen sauber halten Mäßig/schwer (zystische oder infizierte Papeln): Pharmakologische topische Behandlung
Katarakt, Glaukom	Katarakte sind eine Spätkomplikation; Nervenschäden durch erhöhten Augeninnendruck oft dauerhaft	Screening für Risikopatienten (Personen-/Familienanamnese von Glaukom, Diabetes, Myopie, Bindegewebserkrankungen)
Erhöhter Blutzucker		Dem Patienten raten, sich einer regelmäßigen Blutzuckerkontrolle zu unterziehen; Informationen über die Symptome einer Hyperglykämie geben

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

**Tabelle 1: Behandlung von frühen und späten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden**

Nebenwirkung	Anmerkungen	Management
Hyperglykämie, durch Steroide ausgelöster Diabetes	Tritt innerhalb weniger Stunden nach der Medikamentengabe auf; verbessert sich im Allgemeinen mit Dosisreduzierung; Umkehrung durch Absetzen der Medikation	Leicht: Ernährungsberatung zur Vermeidung einfacher Kohlenhydrate/Zucker; Gewichtsabnahme; Steigerung der körperlichen Aktivität Mäßig: Genaue Überwachung der Glukose, ggf. Start oraler Blutzuckersenker Schwer: Kortikosteroidverwendung evaluieren, ggf. Insulin starten
Verdünnung der Haut Beeinträchtigung der Wundheilung		Schützen Sie die Haut vor Quetschungen/Verletzungen durch das Tragen langer Ärmel, Vorsicht bei Aktivitäten, Reinigung von Hautrissen und Wunden mit sterilem Wasser
Adrenale Suppression	Symptome können erst nach physiologischem Stress erkannt werden	Achten Sie auf das Auftreten von Symptomen nach einer Krankheit, Operation oder Verletzung oder nach Dosisreduktion (Entzugserscheinungen)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen Dyslipidämie	Höheres Risiko bei Dosen $\geq 7,5\text{mg/Tag}$	Beurteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren; regelmäßige Überwachung des Lipidspiegels

NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika  
Quellen: Faiman 2008; Liu 2013; Winkeljohn 2013, Laurent 2022

EsgibteineganzeReihevonMedikamentenzurBehandlung der ITP mit unterschiedlichen Wirkmechanismen; bei Unverträglichkeiten kann ein Wechsel des Medikaments erforderlich sein. Das Ausschleichen und/oder die Anpassung der Medikamentendosis kann ebenfalls zur Verringerung der Nebenwirkungen beitragen.

In den **Tabellen 2 und 3** finden Sie Maßnahmen zum Management der Nebenwirkungen von Wirkstoffen, die üblicherweise zur Behandlung der ITP eingesetzt werden.

**Tabelle 2: Management der häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab**

Nebenwirkung	Management
Infusionsreaktionen – potenziell lebensbedrohlich (allergische/anaphylaktische Reaktionen, Fieber, Schüttelfrost, Hautrötungen, Urtikaria, Angioödem, Hypertonie, ARDS)	Reaktionen können während (insbesondere bei der ersten Infusion) oder nach der Verabreichung auftreten. Prämedikation mit Antihistaminikum und Fiebermittel 30 Minuten vor der Verabreichung; ausreichende Hydratation; Elektrolytüberwachung und Nierenfunktion. Informieren Sie den Patienten darüber, dass alle für eine Infusionsreaktion charakteristischen Symptome sofort zu melden sind.
Hypogammaglobulinämie	Tritt bei mehreren Verläufen auf; Überwachung des Serum-Immunglobulinspiegels vor und regelmäßig nach Verabreichung von Rituximab
Infektion	Patienten mit Hepatitis B benötigen eine antivirale Therapie und müssen eng überwacht werden. Prüfen Sie vor der Behandlung mit Rituximab die Hepatitis-B- und -C-Marker, einschließlich des Hepatitis-B-Kernantikörpers; vorgeschlagene Impfung gegen saisonale Grippe, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae vor Beginn der Behandlung
Sekundäre Malignome	Aufklärung über das mögliche Auftreten von sekundären Malignomen; Förderung regelmäßiger Nachuntersuchungen
Lungenembolie	Den Patienten auf Anzeichen und Symptome aufmerksam machen (unerklärliche Kurzatmigkeit, Atembeschwerden, Brustschmerzen, Husten, Bluthusten); Notfall-Kontaktinformationen bereitstellen
Pneumonitis	Warnen Sie den Patienten vor Anzeichen und Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten).
Blutung des zentralen Nervensystems	Die Symptome variieren je nach Ort und Ausmaß der Blutung; die Symptome können Kopfschmerzen, Schwäche, Verwirrung sein; weisen Sie den Patienten darauf hin, alle Symptome zu melden

ARDS: akutes respiratorisches Distresssyndrom  
Quelle: Cuker 2018; Hanif 2024

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

**Tabelle 3: Behandlung häufiger Nebenwirkungen von Thrombopoietin-Agonisten (TPO-RAs)**

Nebenwirkung	Management
<b>Eltrombopag (orale Verabreichung)</b>	
Erhöhung der ALT	Baseline-Test der Leberenzyme, Überwachung während der gesamten Behandlung, genauere Überwachung bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren; Untersuchung mit regelmäßiger Nachuntersuchung; regelmäßige Beurteilung und Überprüfung der Dosis und Verabreichung
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Nierenfunktion überwachen; Flüssigkeitszufuhr fördern
Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege	Bewertung und Management der Symptome auf individueller Basis; Bereitstellung von Schulungen, um den Patienten auf mögliche Symptome aufmerksam zu machen und individuelle Behandlungsstrategien bereitzustellen
Kataraktbildung (potenziell)	Empfehlen Sie dem Patienten, regelmäßig eine Augenuntersuchung durchzuführen
Romiplostim (subkutane Injektion)	Risiko von thrombotischen/thromboembolischen Komplikationen; Informieren Sie den Patienten über Kopfschmerzen als häufige Nebenwirkung, Arthralgien möglich
Kopfschmerzen, Müdigkeit, Epistaxis, Arthralgie, Schwindelgefühl	Verabreichung von Paracetamol nach Bedarf, Vermeidung von Aspirin/NSAR, da diese die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen können
Überempfindlichkeitsreaktionen	Den Patienten auf die Möglichkeit des Auftretens aufmerksam machen; ggf. Prämedikamente verabreichen
Avatrombopag (orale Verabreichung) Fieber, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Erkältungssymptome, Übelkeit, Schwellungen in Händen und Füßen	Informieren Sie den Patienten/Betreuer über mögliche Nebenwirkungen und besprechen Sie Maßnahmen zur Selbstbehandlung, wie z. B. die Einnahme von Paracetamol, Flüssigkeitszufuhr, Ruhezeiten; legen Sie die Füße/Beine hoch und benachrichtigen Sie die Fachkraft des Gesundheitswesens, wenn die Schwellung zunimmt oder stark wird oder mit lokalen Schmerzen einhergeht
Wiederauftreten von Thrombozytopenie/Blutung nach Abschluss der Behandlung	Enge Überwachung auf Abnahme der Thrombozytenzahl, Blutungen; Absetzen von Antikoagulantien
<b>Alle TPO-RAs</b>	
Bildung von Retikulin im Knochenmark, Risiko einer Knochenmarkfibrose	Überwachen Sie das Blutbild mit Differenzialblutbild; regelmäßige Blutaussstriche; Brechen Sie die Behandlung ab, wenn schwerwiegende Veränderungen der Zellmorphologie erkennbar sind oder wenn die Thrombozytenwerte übermäßig erhöht sind
Erhöhtes Risiko von Thromboembolien	Patienten auf Risiken im Zusammenhang mit thromboembolischen Ereignissen untersuchen; über Risiken und Symptome einer Embolie aufklären und beim Auftreten von Symptomen sofort einen Arzt aufsuchen; Vorsicht bei der Verabreichung an Patienten mit kardialer Vorgeschichte/Herzstents, engmaschige Überwachung bei Patienten mit $\geq 1$ Risikofaktor
	Vermeiden Sie Aspirin/NSAIDs, da diese die Funktion der Blutplättchen beeinträchtigen können
ALT: Alanin-Aminotransferase; HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens; NSAIDs: nicht-steroidale Antirheumatika Quellen: Bussel 2009; Khan 2017; Wong 2017 Eltrombopag Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats. <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc</a> Romiplostim Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats. <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc</a> Avatrombopag Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_en.pdf</a>	

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

**Tabelle 4: Management der häufigen Nebenwirkungen anderer Wirkstoffe zur Behandlung von ITP**

Wirkstoff	Nebenwirkung	Management
Anti-D (Rh Immunoglobulin [RHlg])*	Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen; disseminierte intravaskuläre Koagulation (selten); intravaskuläre Hämolyse (selten); Nierenversagen (selten)	Verabreichung von Paracetamol nach Bedarf
Fostamatinib	Hypertonie; Hepatotoxizität; Neutropenie	Wöchentliche Überwachung des Blutdrucks; Überwachung der LFTs; Aufklärung über das Risiko von Durchfall und Selbsthilfemaßnahmen (Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr, Medikamente gegen Durchfall); Aufklärung des Patienten über Anzeichen/Symptome einer Infektion und Präventivmaßnahmen
Azathioprin	Schwäche, Schweißausbrüche, Transaminaseerhebungen (generell geringe/milde Inzidenz); Neutropenie, Pankreatitis	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen; Überwachung der Leukozytenzahl; Überwachung der Leberenzymwerte
Cyclosporin A	Zunahme von Serumkreatinin, Hypertonie, Erschöpfung, Parästhesien, gingivale Hyperplasie, Myalgie, Dyspepsie, Hypertrichose, Zittern (mäßig, aber vorübergehend); Nierenversagen; Hypertonie	Sollte nicht bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz verabreicht werden, Vorsicht bei der Verabreichung an ältere Patienten
Cyclophosphamid*	Suppression des Knochenmarks; Blasenkrebs und sekundäre Leukämie (selten)	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen; Überwachung der Leukozytenzahl
Danazol*	Anomalien der Leberfunktion; Gewichtszunahme, Myalgie, Haarausfall; Akne; erhöhter Cholesterinspiegel; Transaminitis	Überwachung der Leberfunktion bei Langzeitverabreichung
Dapson	Abdominale Distension, Anorexie, Übelkeit, Methämoglobinurie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (selten und behandelbar/umkehrbar); Hautausschlag (schwer)	Vor dem Start der Behandlung G6PD-Status prüfen. Vorsicht bei der Verabreichung an Patienten aus Mittelmeerländern (Afrikaner)
Hydroxychloroquin*	Vielfältige Auswirkungen auf das Immunsystem	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen
Immunoglobulin	Kopfschmerzen (leicht); Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Erschöpfung, Übelkeit, Durchfall, Blutdruckveränderungen, Tachykardie (alle vorübergehend) Neutropenie; Niereninsuffizienz; aseptische Meningitis; Thrombose; anaphylaktische Reaktionen bei Patienten mit IgA-Mangel (selten)	Vorübergehende Nebenwirkungen: langsame Infusionsrate, insbesondere bei den ersten beiden Verabreichungen von IVlg; Hinweis an den Patienten über mögliche anaphylaktische Reaktionen und Benachrichtigung des Gesundheitspersonals bei deren Auftreten
Mycophenolat-Mofetil* (MMF)	Gastrointestinal (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen); Infektionsrisiko (Bakterien-, Pilz-, Protozoen und neue oder reaktivierte Virusinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen); Kopfschmerzen (können dosisbegrenzend sein); sekundäre Malignome	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen; Überwachung der Leukozytenzahl

\*Nicht allgemein für die Anwendung bei ITP zugelassen; Anwendung und Dosierung richten sich nach der Praxis der einzelnen Behandlungszentren  
LFTs: Leberfunktionstests

Quellen: Boral 2016; Khan 2017; Marangon 2017; Catala-Lopez 2015; Matzdorff 2018

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

## Aufklärung von Patienten und Angehörigen

Pflegekräfte und andere Fachkräfte des Gesundheitswesens spielen eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung von Patienten und ihren Familien über ITP, wie sich dies auf den Lebensstil und die Beziehungen auswirken kann, welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt, einschließlich Nutzen, Nebenwirkungen, Dosierung, Verabreichungswege und Dauer, und wie Patienten mit der Behandlung und den Nebenwirkungen von Krankheiten umgehen können, um ihre HRQoL zu erhalten oder zu verbessern (**Tabelle 5**).

Die Liste der Aufklärungsmaßnahmen zur Unterstützung von Patienten, die mit ITP leben, ist lang. Individuelle Unterstützung kann am besten geleistet werden, wenn das Pflegekräfte und andere Fachkräfte des Gesundheitswesens die Erwartungen der Patienten/Familien und die kulturellen, sozialen, entwicklungsbedingten und verhaltensbedingten Probleme kennen, die die Patienten betreffen können. Die Zusammenarbeit zwischen Pflegekräften, Ärzten und psychosozialen Fachkräften ist für eine optimale Versorgung unerlässlich.

**Tabelle 5: Aufklärungsmaßnahmen, die Patienten helfen, besser mit ITP zu leben**

Thema	Wichtige Aufklärungspunkte
Diagnose	Allgemeiner Überblick über ITP (Pathophysiologie, Krankheitsverlauf) Ermitteln Sie das Verständnis des Patienten für ITP, klären Sie über Mythen auf und korrigieren Sie Fehleinschätzungen Bereitstellung von Informationen über die Begründung und Interpretation von diagnostischen Tests Besprechen Sie mögliche Änderungen des Lebensstils, die Notwendigkeit, eine sichere Umgebung zu schaffen, sowie Aktivitäten auf sichere Weise durchzuführen, um Verletzungen zu vermeiden Vorstellung und Diskussion der verfügbaren Ressourcen zur Unterstützung von Patienten/Familien bei der psychosozialen Unterstützung und Bewältigungsmechanismen [siehe Ressourcen]
Behandlung	Besprechen Sie Medikamente: Dosis, Zeitplan, Wirkmechanismus, Nebenwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen Ermitteln Sie das Verständnis des Patienten/Betreuers für die bereitgestellten Informationen über Medikamente Geben Sie Informationen darüber, wer zu kontaktieren ist, wenn der Patient ein unerwünschtes Ereignis erlebt
Erschöpfung	Erklären Sie mögliche Ursachen wie die Verabreichung von Kortikosteroiden. Fördern Sie regelmäßige körperliche Aktivitäten wie Yoga, Spazierengehen oder andere Aktivitäten, die dem Patienten Freude machen. Beratung des Patienten bei der Planung und Priorisierung der täglichen Aktivitäten. Dem Patienten raten, ausreichend Schlaf und Ruhe zu finden. Möglicher Bezug zur Physiotherapie.
Blutungen	Reduzierung des Blutungsrisikos bei der Durchführung von Aktivitäten [siehe <b>Tabelle 6</b> ] Demonstration von Möglichkeiten, Druck auf die Blutungsstellen auszuüben oder die Blutung zu verlangsamen oder zu stoppen, indem man Eis auf den Bereich der Blutung aufträgt. Empfehlen Sie dem Patienten, Aminocapronsäure oder Tranexamsäure zu verwenden, um Blutungen zu verhindern und zu reduzieren. Halten Sie rezeptfreie Nasenblutenbehandlungen bereit. Sensibilisierung des Patienten für die Notwendigkeit häufiger Blutabnahmen und Labortests zur Überwachung der Thrombozytenzahl. Bereitstellung von Informationen über Hilfsmittel, um Traumata und das Risiko von Prellungen zu minimieren, wenn die Patienten sturzgefährdet sind.

Quelle: Winkeljohn 2013

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

## Empfehlungen, die Patienten helfen, besser mit ITP zu leben: Überlegungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die ITP hat nicht nur Auswirkungen auf den körperlichen Zustand des Patienten, sondern auch auf sein allgemeines Wohlbefinden. Zusätzlich zu den klinischen Manifestationen der Blutungen erleben einige Patienten eine behindernde Erschöpfung, Angst vor Blutungen, eine Einschränkung ihrer Aktivitäten im Alltag, den Rückzug aus Berufs- und Freizeitaktivitäten und eine verminderte Lebensqualität (McMillan 2008). Tatsächlich ist die Lebensqualität bei Patienten mit ITP schlechter als in der Allgemeinbevölkerung und in manchen Fällen gar schlechter als berichtete Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten wie Bluthochdruck, Arthritis, oder bestimmten Krebsarten (McMillan 2008).

Niedrigere Thrombozytenzahlen sind mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) verbunden (Mathias 2007). Eine der neueren Behandlungen für ITP, Romplostim, war im Vergleich zur Standardbehandlung mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden (Kuter 2010).

Pflegekräfte und andere Fachkräfte des Gesundheitswesens können Patienten und ihren Angehörigen helfen, mit den physiologischen und psychologischen Auswirkungen von ITP umzugehen, indem sie Unterstützung in Form von aktivem Zuhören bieten, Fragen stellen, Informationen bereitstellen und auf geeignete Ressourcen verweisen [siehe Abschnitt Ressourcen]. Es gibt mehrere Instrumente zur Bewertung der HRQoL, darunter der ITP-PAQ (Kuter 2012), der EQ-5D-Index (Sanz 2011) und das SF-36 FACIT-Fatigue-Tool (Khelif 2019).

Ein gesunder Lebensstil ist für jeden wichtig. Gesund zu sein bedeutet nicht nur, sich gesund zu ernähren und aktiv zu sein, sondern auch, ausreichend Schlaf zu bekommen, Stress zu bewältigen, Körper und Geist fit zu halten und sich sozial zu engagieren. Ermutigen Sie den Patienten, Verantwortung für seinen eigenen Gesundheitszustand zu übernehmen, indem er die Medikamente wie verordnet einnimmt, sich gesund ernährt und Maßnahmen ergreift, um Infektionen zu vermeiden und Energie für angenehme Aktivitäten zu sparen (**Tabelle 6**).

Thema	Empfohlene Interventionen
Stressabbau	Ermitteln Sie gemeinsam mit dem Patienten stressauslösende Ereignisse und Maßnahmen, die ihm helfen können, den Stress im Alltag zu reduzieren (z. B. körperliche Betätigung, soziale Aktivitäten, Aktivitäten, die Freude bereiten, Entspannungsmethoden mit tiefer Atmung, Anhören von entspannenden Audiokassetten, Gespräche mit einem Berater)
Einnahme von Nicht-ITP-Medikamenten	Vermeiden Sie Medikamente, die die Thrombozytenzahl beeinflussen können (Blutverdünner, Entzündungshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer); überwachen Sie Patienten, die Antikoagulanzen zur Behandlung anderer Krankheiten benötigen, genau. Verwenden Sie acetaminophenhaltige Medikamente gegen Schmerzen und Fieber
Sexuelle Beziehungen	Keine Einschränkung, Vorsicht ist geboten, wenn die Thrombozytenzahl niedrig ist und/oder der Patient eine aktive Blutung hat
Körperliche Aktivitäten	Vermeiden Sie jede Tätigkeit mit hohem Verletzungsrisiko (Kampf- und Kontaktsportarten); tragen Sie Handschuhe bei der Arbeit mit Messern oder anderen Werkzeugen und bei der Gartenarbeit; tragen Sie Schutzkleidung (Helm, Knie-, Ellbogen- oder Handpolster)
Körperpflege	Verwenden Sie eine weiche Zahnbürste; vermeiden Sie Zahnseide bei oraler Blutung; führen Sie regelmäßige Zahnuntersuchungen durch; verwenden Sie einen elektrischen Rasierer; vermeiden Sie eine Verstopfung, verwenden Sie keine Zäpfchen oder Einläufe
Reisen	Flugreisen: Durchführung von empfohlenen Übungen während des Fluges zur Vorbeugung einer tiefen Venenthrombosen, Tragen von Stützstrümpfen, Alkohol meiden und viel Wasser trinken
Sonstiges	Tragen Sie ein medizinisches Warn-/Identifizierungsarmband; tragen Sie einen Ausweis/Gesundheitsausweis mit Informationen über ITP bei sich

Quelle: Winkeljohn 2013; Provan 2019

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

Die Beeinträchtigung der HRQoL bei Patienten mit ITP ist multifaktoriell bedingt und umfasst unter anderem Probleme im Zusammenhang mit der Angst vor Blutungen, verminderter Energie/Müdigkeit, Depressionen, Nebenwirkungen der Behandlung und den additiven

Einfluss von Grunderkrankungen oder Komorbiditäten. Wie zu erwarten, verbessert sich die HRQoL tendenziell, wenn ein Ansprechen auf die Behandlung erfolgt, was insbesondere nach der Verabreichung von TPO-RAs der Fall ist (**Tabelle 7**) (Provan 2019).

**Tabelle 7: Krankheitsbezogene Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Lebensqualität**

ITP-assoziierte, nicht blutende Symptome: kognitive Beeinträchtigung, Erschöpfung, Schwäche, Depressionen
Erhöhtes Infektionsrisiko
Lange, anhaltende Behandlungsdauer
Nebenwirkungen der Behandlung, insbesondere im Zusammenhang mit Kortikosteroiden
Soziale Stigmatisierung durch sichtbare Hämatome
Erhöhte Risiken bei der Behandlung von Komorbiditäten (z. B. erhöhtes Blutungsrisiko durch Antikoagulationstherapie)
Zeitaufwand für Arztbesuche, Therapie, Krankenhausaufenthalte
Mögliche Verringerung der Produktivität
Kosten der Therapie
Krankheitsbedingte Veränderungen/Einschränkungen bei Lebensstil, Freizeitaktivitäten, Reisen
Quelle: Matzdorff 2018

**Tabelle 8: Empfohlene Thrombozytenzahlen für medizinische Eingriffe\***

Verfahren	Thrombozytenzahl
Zahnprophylaxe (Entkalkung/Tiefenreinigung)	> 20 to 30 x 10 <sup>9</sup> /L
Zahntfernung (einfach)	> 30 x 10 <sup>9</sup> /L
Zahntfernung (komplex)	≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Kleine Operation	≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Große Operation	≥ 80 x 10 <sup>9</sup> /L

\*Die angestrebte Thrombozytenzahl hängt von der klinischen Situation und der Dringlichkeit und Notwendigkeit des Eingriffs ab.  
Quellen: Boral 2016; Matzdorff 2018; Provan 2019

# Modul IV: Umfassende Behandlung von Patienten mit ITP

## Literaturverzeichnis

- Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242
- Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217
- Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823
- Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *ASH Education Book* 2010; 2010:377-384
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63
- Hanif N, Answer F. Rituximab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- 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* 2019; 94(2):200-208
- Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol* 2012; 87(5):558-561
- Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998
- Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adults: consensus recommendations from the Belgian Bone Club. *Frontiers Endocrin* 2022; 13:908727
- Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017; 98:371-377
- Mathias SD, Bussel JB, George JN et al. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29:950-962
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83:150-154.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829-3866
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780-3817
- Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health* 2011; 14(1):90-96
- Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. *Clin J Onc Nrsng* 2013; 17: 654-666
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707



## Zusammenfassende Punkte:

- Im Allgemeinen benötigen Kinder keine Behandlung der **Immunthrombozytopenie (ITP)**, es sei denn, sie haben aktive Blutungen; in den meisten Fällen löst sich die ITP spontan auf.
- Die ITP-Inzidenz bei Kindern ist niedrig, mit einem geringen Risiko für **intrakranielle Blutungen** und einem Risiko von ca. 20 % für schwere Blutungen.
- Das Dilemma bei der Behandlung von Kindern besteht in der unterschiedlichen Blutungsneigung der Patienten trotz ähnlich niedriger Thrombozytenzahlen.
- Die **Strategie des Abwartens und Beobachtens** wird oft als Erstbehandlung bei Kindern empfohlen.
- Eine verlängerte Behandlung mit Kortikosteroiden kann längerfristige Nebenwirkungen wie Wachstumsunterdrückung und **Osteoporose** mit sich bringen.
- IVIg wird häufig zur Behandlung von Blutungen bei Kindern eingesetzt.
- Die Diagnose von ITP kann erhebliche Auswirkungen auf die **gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)** bei Kindern und ihren Familien haben.

- A. Einleitung
  - B. Pathophysiologie und Inzidenz
  - C. Klinische Präsentation
  - D. Diagnose
  - E. Behandlung
    - 1. Primärtherapie
    - 2. Sekundärtherapie
    - 3. Behandlung von Blutungen
  - F. Management von Nebenwirkungen der Behandlung
    - 1. Management der häufigsten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden
    - 2. Management von häufigen Nebenwirkungen anderer Wirkstoffe
  - G. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - H. Zukunftsperspektiven
- Literaturverzeichnis

## Einleitung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist in der Regel eine akute, sich selbst lösende Erkrankung bei Kindern und nur 20 % bis 25 % der Kinder entwickeln eine chronische Erkrankung (eine mehr als 12 Monate andauernde Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$ ) (Rodeghiero 2009). Trotz des eher milden und vorübergehenden Charakters von ITP bei den meisten Kindern können die Diagnose, signifikante Prellungen (**Ekchymose**), Blutungen und Einschränkungen in Schule und Sport erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patient und Familie haben (Cooper, 2017; Yacobovich 2013).

## Pathophysiologie und Inzidenz

Der ITP bei Kindern geht typischerweise eine fieberhafte Erkrankung voraus; sie wird vermutlich durch eine akute Virusinfektion oder als Folge einer Impfung ausgelöst. Die Inzidenz von ITP bei Kindern und Jugendlichen liegt bei 0,2 bis 0,7 neuen Fälle pro 10.000 pro Jahr (Provan 2015).

- Studien aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Skandinavien schätzen die ITP-Inzidenz bei Kindern auf 2,2 bis 5,3 Fälle pro 10.000 in diesen Ländern (Mathias 2016).
- Etwa 5.000 neue Fälle von pädiatrischer ITP werden jedes Jahr in den USA diagnostiziert (Segal 2006).

Während die ITP bei Erwachsenen oft eine chronische Erkrankung ist, lösen sich 70 % bis 80 % der pädiatrischen Fälle spontan innerhalb von 6 Monaten.

[Siehe Modul 1 für weitere Einzelheiten zur Pathophysiologie der ITP]

## Klinische Präsentation

Eine ITP bei Kleinkindern weist in der Regel akute Blutungssymptome auf, die oft nach einer Infektion auftreten (Matzdorff 2018). Seltener entwickeln sich Blutergüsse und Purpura langsam über Wochen oder Monate, was auf eine chronische Entwicklung hindeutet. Es ist wichtig, andere häufige Erkrankungen auszuschließen, die der ITP ähneln können.

- **Epistaxis** ist das häufigste Symptom, gefolgt von Hautblutungen und kleineren Schleimhautblutungen.
- Die Inzidenz von **intrakraniellen** Blutungen bei Kindern ist mit  $< 1 \%$  sehr gering (Cooper 2017).

## Diagnose

Andere Formen der **Thrombozytopenie** können die ITP und eine sekundäre ITP nachahmen, insbesondere wenn

die Thrombozytenreduktion der einzige Laborbefund ist. Es ist wichtig, eine akute **lymphatische Leukämie** und ein primäres Knochenmarkversagen als Ursache für Blutungen, Blutergüsse und **Purpura** auszuschließen.

Die körperliche Untersuchung des Patienten umfasst die Beurteilung möglicher Blutungsherde (Haut und Schleimhaut) und die Identifizierung von Anzeichen, die auf sekundäre ITP oder andere Pathologien hinweisen.

Zu den Laboruntersuchungen gehören:

- **Großes Blutbild** (CBC), Thrombozytenvolumen, **peripherer Blutausschlag**, **retikuläre Thrombozytenzahl** (bestimmt die Ursache von ITP entweder als Knochenmarksuppression oder Thrombozytenzerstörung).

Ältere Kinder und solche mit einer sich langsam entwickelnden ITP haben ein höheres Risiko, eine chronische Erkrankung zu entwickeln (Provan 2019). Bei Kindern mit diagnostizierter ITP, bei denen sich die Thrombozytenzahl nach 3 bis 6 Monaten nicht verbessert hat und die weiterhin behandelt werden müssen, kann eine weitere Untersuchung erforderlich sein.

Empfehlungen für die klinische Klassifizierung der ITP bei Kindern:

- Die klinische Klassifizierung sollte auf dem Schweregrad der Erkrankung basieren, einschließlich des Ausmaßes der Blutung, der Thrombozytenzahl, der Komorbiditäten und ihrer Behandlung sowie der Auswirkungen der ITP oder ihrer Therapien auf die HRGoL des Patienten und der Familie.
- Die Behandlung sollte auf der Grundlage der klinischen Klassifizierung erfolgen (Provan 2019).

## Behandlung von ITP bei Kindern Übersicht

Es herrscht große Uneinigkeit darüber, wann und mit welchen Wirkstoffen die ITP bei Kindern behandelt werden sollte. Angesichts der Seltenheit schwerer Blutungen, des Fehlens von Belegen für die Verhinderung schwerer Blutungen und der bekannten Kosten und Toxizitäten der Behandlung wird jedoch bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Kindern mit neu diagnostizierter ITP oft eine alleinige Beobachtung empfohlen, unabhängig von der Thrombozytenzahl (Cuker 2016).

Individuelle Besonderheiten wie Alter, Verletzungsanfälligkeit, elterliche Angst, Nähe zum medizinischen Zentrum oder psychosoziale Bedingungen sollten bei der Entscheidung über den Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme berücksichtigt werden und werden als wichtiger für den Entscheidungsvorgang betrachtet als die Thrombozytenzahl allein.

# Modul V: Immunthrombozytopenie bei Kindern

**Tabelle 1. Blutungsskala für pädiatrische Patienten mit ITP**

Grad	Blutungen	Management-Ansatz
Grad 1 (geringfügig)	Leichte Blutungen, wenige Petechien $\leq 100$ insgesamt) und/oder $\leq 5$ kleine Blutergüsse ( $\leq 3$ cm Durchmesser), keine Schleimhautblutungen	Einverständnis zur Beobachtung
Grad 2 (leicht)	Leichte Blutungen, viele Petechien ( $> 100$ insgesamt) und/oder $> 5$ große Blutergüsse ( $> 3$ cm im Durchmesser), keine Schleimhautblutungen	Einverständnis zur Beobachtung
Grad 3 (moderat)	Moderate Blutungen, offene Schleimhautblutungen, problematischer Lebensstil	Intervention zum Erreichen von Grad 1 oder 2
Grad 4 (schwer)	Schwere Blutungen, Schleimhautblutungen, die zu einem Hb-Abfall $> 2$ g/dL führen, oder Verdacht auf innere Blutungen	Intervention

Hb: Hämoglobin  
Quelle: Provan 2019

Ziel der Behandlung ist es, bei Bedarf die Thrombozytenzahl schnell zu erhöhen und gleichzeitig das Potenzial für unerwünschte Ereignisse zu minimieren.

Blutungs-Scores für pädiatrische Patienten sollten verwendet werden, um den Schweregrad der ITP zu beurteilen. Die Scores zeigen oft an, dass Kinder trotz niedriger Thrombozytenzahlen keine ernsthaften Blutungsprobleme haben (Tabelle 1).

Das Dilemma bei der Behandlung von Kindern besteht in der stark unterschiedlichen Blutungsneigung der Patienten trotz ähnlich niedriger Thrombozytenzahlen (Neunert 2015).

## Primärtherapie

Die meisten Kinder mit neu diagnostizierter ITP weisen keine signifikanten Blutungssymptome oder andere Risikofaktoren auf und können entsprechend den Präferenzen des behandelnden Hämatologen und der Familie behandelt werden; höchstwahrscheinlich wird die Thrombozytenzahl innerhalb weniger Tage einen sicheren Wert erreichen. Meistens wird das Kind eher beobachtet, als dass es eine aktive Behandlung, einschließlich Kortikosteroide, erhält. Eine große Anzahl von Kindern kann ohne ITP-Therapie behandelt werden, ohne dass es zu einer erhöhten Rate an schweren Blutungen kommt. Eine erhöhte Blutungsschwere und verschiedene andere Risikofaktoren können Gründe für die Einleitung einer Therapie sein.

Wann eine Behandlung bei neu diagnostizierten Kindern eingeleitet werden sollte:

- Die meisten Kinder können mit wachsamem Abwarten behandelt werden.
- Jede schwere Blutung (Grad 4) erfordert eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus und eine Behandlung

zur Erhöhung der Thrombozytenzahl, bis die Blutung zurückgegangen ist.

- Moderate Blutungen (Grad 3) erfordern eine Überprüfung im Krankenhaus und die Erwägung einer stationären Aufnahme und Therapie.

Behandlung und Krankenhausaufenthalt werden empfohlen bei:

- Verschlimmerung der Blutung oder mit erheblichen Begleiterkrankungen,
- Risiko einer intrakraniellen Blutung,
- Veränderung des Verhaltens oder der Stimmung im Einklang mit einer erheblichen Depression oder Reizbarkeit,
- Angst der Eltern vor Blutungen und Unsicherheit bezüglich der Fähigkeit, die Aktivitäten des Kindes zu kontrollieren/einzuschränken.
- Unzuverlässigkeit der Eltern, wenn es darum geht, das Kind in ärztliche Behandlung zu bringen,
- erforderlicher Behandlung des Kindes mit Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern,
- erhöhtem Risiko von Blutungen aufgrund eines anderen medizinischen oder psychologischen Problems.

Neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche mit moderaten Blutungen (Grad 3) haben ein höheres Risiko für nachfolgende Blutungen des Grades 4 und sollten für eine frühzeitige Intervention in Betracht gezogen werden, bis die Blutung zurückgegangen ist. Kinder mit Blutungen des Grades 4 sollten sofort ins Krankenhaus eingeliefert und behandelt werden (Provan 2019).

Die ASH-Behandlungsempfehlungen für Kinder empfehlen eine kurze Behandlung mit Kortikosteroiden (< 7 Tage) für neu diagnostizierte Kinder, die nicht lebensbedrohliche Blutungen haben, aber unter einer verminderten HRQoL leiden (Neunert 2019).

Empfehlungen für die Erstbehandlung, falls erforderlich:

IVIg (Einzeldosis von 0,8 bis 1,0 g/kg), Anti-D (Einzeldosis 75 µg/g). Eine zweite Dosis IVIg oder Anti-D kann gegeben werden, wenn das erste Ansprechen suboptimal ist.

Predniso(lo)n in einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag in 3 oder 4 geteilten Dosen für 4 Tage ohne Ausschleichen, maximale Tagesdosis 200 mg. Ausschleichen des Predniso(lo)ns, wenn es zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl kommt.

Wenn innerhalb von 2 Wochen kein Ansprechen erfolgt, rasches Ausschleichen des Predniso(lo)ns über 1 Woche und dann Absetzen (Provan 2019).

## Folgebehandlung

Die meisten Kinder können durch wachsamem Abwarten behandelt werden. Faktoren, die von Ärzten als wichtig für die nachfolgende Behandlung identifiziert wurden, sind:

- Präferenz der Patienten/der Eltern
- Behandlungsbedingte Nebenwirkungen
- Langfristige Toxizität
- Verabreichungsform
- Möglichkeit der Remission
- Wahrgenommene Wirksamkeit (Grace 2018)

Zu den Optionen für die Zweitlinienbehandlung bei Kindern gehören:

- Rituximab
- Orale Immunsuppressiva
- Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)
- Immunmodulatorische Medikamente
- Intermittierende Erstlinienbehandlungen (z. B. IVIg oder Kortikosteroide)
- Splenektomie (Grace 2018; Kim 2017)

Zu den Optionen für die weitere Behandlung von Kindern gehören:

- Eine Rettungstherapie mit Kortikosteroiden, IVIg und/oder Anti-D kann bei Kindern eingesetzt werden, die beobachtet werden, um akute Blutungsepisoden zu behandeln, falls/wenn sie auftreten.
- Kinder mit häufigen oder schweren Blutungsepisoden oder eingeschränkter HRQoL sollten an einen pädiatrischen Hämatologen überwiesen werden.
- **Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten** (TPO-RAs)<sup>1</sup>; wenn kein Ansprechen auf 1 TPO-RA erfolgt oder ein Ansprechen verloren geht, Wechsel zu einem anderen TPO-RA<sup>1</sup> und/oder Erwägung einer Kombination mit MMF oder einem anderen Immunsuppressivum.
- Bei Patienten, bei denen TPO-RAs versagen, insbesondere bei weiblichen Jugendlichen, sollten Rituximab<sup>1</sup> und Dexamethason in Betracht gezogen werden (Neunert 2019; Provan 2019).

## Behandlung von Blutungen

Bei den meisten Kindern treten nur leichte Blutungen in Form von Blutergüssen und Petechien auf. Das Risiko schwerer Blutungen hängt mit der Dauer der ausgeprägten Thrombozytopenie zusammen und ist sehr unterschiedlich (Neunert 2015).

Das Ziel der Behandlung von Notfallblutungen besteht darin, die Thrombozytenzahl so schnell wie möglich zu erhöhen, um schwere Blutungen zu minimieren oder zu beseitigen, und die Thrombozytenzahl so lange aufrechtzuerhalten, bis die Blutung gestoppt ist (**Textfeld 1**).

### Textfeld 1. Empfehlungen für die Notfallbehandlung von Kindern in jedem Stadium der ITP

Kombinationstherapie, einschließlich Thrombozytentransfusion, Kortikosteroide i.v. und IVIg, mit oder ohne Anti-D (falls verfügbar). Verabreichen Sie Thrombozytentransfusionen als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion in Kombination mit hochdosierten i.v. Steroiden

IVIg, Steroide, Anti-D können eingesetzt werden, um den schnellsten und zuverlässigsten Anstieg der Thrombozytenzahl zu gewährleisten

Bei Vorliegen einer intrakraniellen Blutung sollte eine Notfall-Splenektomie und/oder eine neurochirurgische Blutstillung in Verbindung mit einer Notfalltherapie zur Erhöhung der Thrombozytenzahl erwogen werden.

TPO-RAs sollten in Betracht gezogen werden; sie können die akute Reaktion bei Patienten unterstützen und einen Rückgang der Thrombozytenzahl verhindern, wenn die erste Reaktion auf die Notfallmaßnahmen ausbleibt

Quelle: Provan 2019

# Modul V: Immunthrombozytopenie bei Kindern

## Management von Nebenwirkungen der Behandlung

**Tabelle 2: Behandlung der häufigsten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden**

Nebenwirkung	Anmerkungen	Management
Wachstumsunterdrückung	Dexamethason und Betamethason sind mit einer Verzögerung des Wachstums und des Einsetzens der Pubertät assoziiert; Prednisolon hat ein geringeres Risiko.	Überwachen Sie das Wachstum alle 6 Monate und zeichnen Sie die Wachstumskurve auf.
Adrenale Suppression	Häufigste Ursache für Nebenniereninsuffizienz bei Kindern; Symptome unspezifisch, Belastung durch physiologischen Stress kann zu Nebennierenkrise führen.	Symptome der Nebennierenkrise sind Hypotonie, Schock, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Lethargie, unerklärliche Hypoglykämie, Anfälle, Tod; Kortikosteroide absetzen.
Hyperglykämie, Diabetes		Überwachen Sie den Nüchtern-Plasmaglukosegehalt genau; klären Sie Patienten/Eltern über die Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie auf.
Cushing-Syndrom	Zu den charakteristischen Merkmalen gehören Wachstumsversagen oder -verlangsamung im Zusammenhang mit Gewichtszunahme, Gesichtsumfang, erhöhte Gesichtshaarung, rundes Gesicht, Diabetes	Allmähliche Reduzierung der Kortikosteroiddosis
Osteoporose	Kann zu einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen führen.	Führen Sie serielle Knochendichte-Tests durch, um das Risiko zu beurteilen; bewerten Sie die Aufnahme von Kalzium und Vitamin D, Rückenschmerzen, körperliche Aktivität mit langfristigem Gebrauch; fördern Sie die richtige Ernährung, die Aufrechterhaltung eines gesunden Gewichts, regelmäßige körperliche Aktivität.

Das pflegerische Management häufiger Nebenwirkungen von TPO-RAAs wird in Tabelle 3 von Modul 4 dargestellt, das Management anderer Wirkstoffe zur Behandlung von ITP in Tabelle 4 von Modul 4.  
Quellen: Liu 2013

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern mit ITP

Neu diagnostizierte ITP kann einen erheblichen Einfluss auf die HRQoL von Kindern und ihren Familien haben.

- Kinder können sich in ihren Aktivitäten eingeschränkt fühlen.
- Genaue Beobachtung, eingeschränkte Aktivität und das Auftreten schwerer Blutungen können zu elterlicher Angst und einer anschließenden Abnahme der HRQoL des Kindes beitragen.
- Große Hautblutungen können zu Verlegenheit führen (Heitink-Polle 2014).

Die HRQoL bei Kindern scheint mit dem klinischen Verlauf der ITP (Genesung innerhalb von 3 bis 6 Monaten im Vergleich zu einem chronischen Verlauf) und nicht mit der

Schwere der Blutungen oder der Behandlungsmethode zusammenzuhängen (Heitink-Polle 2014).

- Es wurden keine Unterschiede in der HRQoL zwischen Kindern, die eine IVIg-Behandlung erhielten, und solchen, die nur mit Beobachtung behandelt wurden, festgestellt (Heitink-Polle 2014).

Die Ergebnisse einer explorativen Studie deuten auf eine Verbesserung der HRQoL bei Kindern und eine Entlastung der Eltern nach der Behandlung mit Ramiplostim hin (Mathias 2016).

Empfehlungen für die Bewertung und das Management von HRQoL-Ergebnissen bei Kindern mit ITP:

- Die HRQoL sollte mit Hilfe des Kid's ITP Tool (KIT; oder einer anderen validierten HRQoL-Skala) vor und nach der Behandlung erfasst werden, um die Wirkung der Behandlung über die Thrombozytenzahl hinaus zu bewerten.

- Die HRQoL von Kindern mit neu diagnostizierter ITP verbessert sich bei Abklingen der Krankheit.
- Kortikosteroide können die HRQoL bei Kindern verschlechtern.
- TPO-RAs können die HRQoL verbessern und Romiplostim scheint insbesondere die elterliche Belastung zu verbessern (Provan 2019).
- Die Wahl der Behandlung und die angestrebte Thrombozytenzahl müssen in Absprache mit der Familie und unter Berücksichtigung der gewünschten spezifischen Aktivität und Blutungsneigung des Kindes sorgfältig bewertet werden (Provan 2019).

## Zukunftsperspektiven

Empfehlungen für die Schule und die Teilnahme an sportlichen Aktivitäten:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten sich  $\geq 60$  Minuten pro Tag und  $\geq 3$  Mal pro Woche körperlich betätigen. Wir empfehlen Aktivitäten, die starke Muskeln und Knochen fördern.
- Der normale Besuch des Kindergartens, der Schule oder der Hochschule wird dringend empfohlen. Die Schulbehörden sollten über die ITP informiert und über das Blutungsrisiko aufgeklärt werden.
- Unabhängig von der Thrombozytenzahl sollte die aktive Teilnahme an risikoarmen Aktivitäten beibehalten werden.
- Die Teilnahme an Aktivitäten mit höherem Risiko sollte mit dem Arzt/Hämatologen besprochen werden.

Da sich die Ärzte oft auf persönliche Präferenzen und individuelle Therapiemerkmale verlassen, ist es notwendig, evidenzbasierte Optionen für die Behandlung der Erkrankung im frühen Stadium durch die Durchführung randomisierter klinischer Studien bereitzustellen.

Klinische Studien sind auch notwendig, um pädiatrische Bevölkerungsgruppen zu identifizieren, die am besten von der Anwendung von TPO-RAs profitieren werden, ebenso wie neue Dosierungsstrategien dieser Wirkstoffe und vergleichende Studien über patientenbezogene Ergebnisse mit diesen und anderen Therapiemöglichkeiten.

TPO-RAs haben potenziell krankheitsmodifizierende Wirkungen und könnten sich als Erstbehandlung als vorteilhaft erweisen; klinische Studien sind erforderlich, um diese Annahme zu belegen.

## Literaturverzeichnis

- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016; 23:479-485
- Eltrombopag Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>
- Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematology* 2018; 93:882-888
- Heitink-Polle KMJ, Haverman L, Annink KV et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2014;99:1525-1531
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Mathias SD, Li X, Eisen M et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1232-1237
- Matzdorff A, Meyeeer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(23):3829-3866
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13(3):457-464
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3(22):3780-3817
- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015;32:875-887
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393
- Romiplostim Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>
- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-2383
- Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia – who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 2013; 50(Suppl 1):S71-74

## Begriffsverzeichnis\*

Begriff	Definition
Adrenale Suppression	Eine Abnahme der Funktion der Nebennieren, die zu einem Rückgang der Nebennierenhormone wie Aldosteron und Kortisol im Körper führt. Ein Mangel an diesen Hormonen kann eine Vielzahl von Symptomen verursachen und ein medizinischer Notfall sein, wenn der Spiegel plötzlich sinkt
Akneartiger Ausschlag	Dermatosen, die an Akne vulgaris erinnern; die Hautveränderungen können papulopustulös sein, knotig oder zystisch; entstehen durch Infektionen, hormonelle oder metabolische Anomalien, genetische Störungen und Arzneimittelreaktionen
Alopezie	Haarausfall, insbesondere auf der Kopfhaut oder im Gesicht
Anti D (Rh-Immunglobulin) (RhID)	Ein Anti-D-Immunglobulin ist ein Antikörper gegen ein gemeinsames menschliches Antigen, das auf roten Blutkörperchen vorhanden ist; nur einige Menschen haben dieses Antigen, bekannt als D-Antigen oder Rhesus-Antigen
Anti-CD20 Antikörper	Monoklonaler Antikörper gegen das Protein CD20, das hauptsächlich auf der Oberfläche von B-Zellen des Immunsystems zu finden ist. Rituximab ist ein Anti-CD20-Antikörper-Medikament
Anti-TNF-Wirkstoffe	Antikörper, die ein entzündliches Hormon namens Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) blockieren. TNF wird von Leukozyten produziert und verursacht Entzündungen
Antigene	Eine Substanz, die in der Lage ist, eine spezifische Immunreaktion zu induzieren und mit den Produkten dieser Reaktion, d. h. mit dem spezifischen Antikörper oder den spezifisch sensibilisierten T-Lymphozyten oder mit beiden, zu reagieren. Antigene können lösliche Substanzen wie Toxine und Fremdproteine oder Partikel wie Bakterien und Gewebezellen sein.
Antikörper	Proteine, die vom Immunsystem produziert werden und fremde Antigene (z. B. Bakterien, Viren) angreifen
Aplastische Anämie	Mangel an allen Arten von Blutzellen, verursacht durch das Scheitern der Knochenmarksentwicklung
Autoimmunstörungen	Das körpereigene Immunsystem reagiert gegen das eigene Gewebe und produziert Antikörper, die sich selbst angreifen
Bulla, Vesikel und Blase	Sichtbare, erhabene, dünnwandige, umschriebene, bluthaltige Läsion. Jede Bulla (> 5mm) ist größer als ein Vesikel
Cushing-Syndrom	Eine Stoffwechselstörung, die durch Überproduktion von Kortikosteroidhormonen durch die Nebennierenrinde verursacht wird und oft mit Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Knochenschwund verbunden ist
Direkter Antiglobulintest	Wird zum Nachweis von Antikörpern verwendet, die an rote Blutkörperchen gebunden sind; wird zur Diagnose der Ursache der hämolytischen Anämie verwendet. Auch Coombs-Test genannt
Ekchymose (purpurrote Flecken, Blutergüsse oder Prellungen)	Flacher, abgerundeter oder unregelmäßiger roter, blauer, violetter oder gelblich grüner Fleck, größer als eine Petechie. Elevation deutet auf die Ausbreitung eines zugrunde liegenden Hämatoms in die oberflächlichen Hautschichten hin
Epistaxis	Blutungen aus der Nase; können anterior oder posterior und ein- oder beidseitig sein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRGoL)	Ein multidimensionales Konzept, das Bereiche umfasst, die sich auf physische, mentale, emotionale und soziale Funktionen beziehen
Großes Blutbild (CBC)	Ein Maß für die Anzahl der Blutkörperchen (rote und weiße Blutkörperchen, Thrombozyten) im Serum
Hämatoschezie	Blut in den Fäkalien
Hämatom	Haut: Ausgeprägte lokale Blutansammlung, oft mit Verfärbung der darüber liegenden Haut. Weichteile und Muskeln: Lokalisierte Blutansammlung, die sichtbar, tastbar oder bildgebend sichtbar ist und durch Faszienebenen seziiert werden kann
Hämaturie	Blut im Urin; grobe Hämaturie bedeutet, dass das Blut mit bloßem Auge sichtbar ist

# Immunthrombozytopenie

Begriff	Definition
Hirsutismus	Abnormaler Haarwuchs im Gesicht und am Körper einer Person, insbesondere bei einer Frau
Hypogammaglobulinämie	Eine ungewöhnlich niedrige Konzentration von Gammaglobulin im Blut und ein erhöhtes Infektionsrisiko Immunschwäche - eine immunologische Störung, bei der ein Teil des körpereigenen Immunsystems unzureichend ist und die Resistenz gegen Infektionskrankheiten reduziert ist
Idiopathisch	Eine Krankheit mit unbekannter Ursache
Immunmodulatorische Wirkstoffe	Ein Medikament (wie Methotrexat oder Azathioprin), das die Immunantwort modifiziert (verstärkt oder unterdrückt. )
Immunglobulin	Ein zur Familie der großen Proteinmoleküle oder Antikörper gehörendes Molekül, produziert von reifen B-Zellen (Plasmazellen).
Immunsuppressivstoffe	Eine Klasse von Medikamenten, die die Leistungsfähigkeit des körpereigenen Immunsystems unterdrücken oder reduzieren
Intravenöses Immunglobulin (IVIgG)	Konzentrierte Antikörper, die von gesunden Blutspendern gewonnen und direkt in eine Vene verabreicht werden
Intrazerebrale/intrakranielle Blutungen	Blutungen, die im Gehirn entweder durch einen Riss oder ein Leck im Blutgefäß entstehen
Knochenmark	Weiche Fettschicht in den Hohlräumen der Knochen, in der Blutzellen gebildet werden
Kortikosteroide	Steroidhormone, die entweder vom Körper produziert werden oder vom Menschen hergestellt werden
Leukozytose	Eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut, insbesondere im Rahmen einer Infektion.
Lymphatische Leukämie	Leukämie, die durch einen abnormalen Anstieg der Anzahl der Lymphozyten gekennzeichnet ist, die sich insbesondere im Knochenmark, im lymphatischen Gewebe und im Blutkreislauf ansammeln
Megakaryopoese	Produktion von Megakaryozyten
Megakaryozyt	Eine Zelle im Knochenmark, die Thrombozyten produziert
Menorrhagie	Menstruationsblutungen mit ungewöhnlich starker oder verlängerter Blutung
Mikrozytose	Eine Blutkrankheit, die durch das Vorhandensein von Mikrozyten (abnorm kleine rote Blutkörperchen) im Blut gekennzeichnet ist; oft in Verbindung mit Eisenmangelanämie
Monoklonale Antikörper	Eine im Labor hergestellte Proteinart, die an Substanzen im Körper binden kann, einschließlich Krebszellen
Mukokutan	Bezieht sich auf die Schleimhäute und die Haut oder betrifft diese
Myalgie	Schmerzen in einem Muskel oder einer Gruppe von Muskeln
Myelodysplastische Syndrome (MDS)	Erkrankungen, die auftreten können, wenn die blutbildenden Zellen im Knochenmark abnormal werden, was zu einer geringen Anzahl von einer oder mehreren Arten von Blutzellen führt; gilt als eine Art von Krebs und/oder Vorstufe der Leukämie
Myopathie	Eine Erkrankung des Muskelgewebes
Osteonekrose	Das Absterben von Knochengewebe
Osteopenie	Reduzierte Knochenmasse, jedoch im geringeren Masse als bei Osteoporose
Osteoporose	Ein Zustand, bei dem die Knochen durch Gewebeverlust, typischerweise als Folge von hormonellen Veränderungen oder Mangel an Kalzium oder Vitamin D, spröde und zerbrechlich werden

Begriff	Definition
Peripherer Blutausstrich	Ein Blutropfen auf einem Objektträger, der zur Untersuchung von Blutzellen unter dem Mikroskop verwendet wird
Petechie	Rote (neuere) oder violette (einige Tage alte) Verfärbung der Haut mit einem Durchmesser von 0,5 bis 3 mm, die bei Druck nicht aufbläht und nicht tastbar ist
Phagozytose	Die Aufnahme von Bakterien oder anderem Material durch Phagozyten und amöboide Protozoen
Purpura	Eine Art von Hämatom. Violette Blutergüsse mit einem Durchmesser von etwa 1 cm, die im Allgemeinen eine runde Form haben und durch Blutungen unter der Haut verursacht werden
Refraktär	Wenn eine Erkrankung oder Krankheit auf die Behandlung nicht anspricht.
Remission	Zeitspanne, in der die Symptome besser werden oder verschwinden; kann vorübergehend oder dauerhaft sein.
Retikulierte Thrombozyten	Ein unvollständig entwickelter Thrombozyt im peripheren Blut, das Stränge von mRNA oder rRNA enthält. Geringe Anzahl von zirkulierenden retikulierten Thrombozyten, typischerweise < 5 %, sind im Blut als Ergebnis einer normalen Reifung aus Megakaryozyten im Knochenmark zu finden
Retikulin-Fibrose	Tritt im Knochenmark auf, wenn es Vernarbungen (Fibrose) entwickelt
Retikulozytenzahl	Misst die Anzahl der neuen roten/unreifen Blutkörperchen
Rezidiv	Rückkehr einer Erkrankung oder der Anzeichen und Symptome einer Erkrankung nach einer Phase der Besserung.
Subkonjunktivale Blutung	Hellrote Verfärbung unter der Bindehaut; kann mit der Zeit das Aussehen einer Ekchymose annehmen
T-Zellen	Zytotoxisch: eine T-Lymphozyte, die Krebszellen, infizierte oder geschädigte Zellen abtötet Regulatorische T-Zellen: (auch Suppressor-T-Zellen genannt) eine Unterpopulation von T-Zellen, die das Immunsystem modulieren, die Toleranz gegenüber Selbstantigenen aufrechterhalten und Autoimmunerkrankungen aufheben
Teratogen	Ein Erreger oder Faktor, der die Missbildung eines Embryos verursacht
Thrombopoese	Der Prozess der Thrombozytenbildung
Thrombopoietin	Ein Protein, das mit einer festen Rate in der Leber produziert wird, dass der wichtigste Regulator der Thrombozytenproduktion ist
Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)	Medikamente, die die Wirkung von endogenem Thrombopoietin nachahmen, um die Produktion von Thrombozyten zu stimulieren
Thrombozytopenie	Niedrige Thrombozytenzahl (< 100 x 10 <sup>9</sup> /L)
Zahnfleischbluten	Blutungen aus dem Zahnfleisch
Zytokin	Leistungsstarke chemische Stoffe, die von Zellen abgegeben werden und die Zellkommunikation ermöglichen. Zu den Zytokinen zählen Lymphokine, die von Lymphozyten produziert werden, und Monokine, die von Monozyten und Makrophagen produziert werden.

\*Die in diesem Glossar aufgeführten Begriffe beziehen sich nicht zwingend spezifisch auf die Immunthrombozytopenie. Manche Begriffe beschreiben allgemeine Begriffe der Diagnose, der Behandlung und des Managements von Krebserkrankungen.

## Quellen

### Professional Societies

American Society of Hematology (ASH)	<a href="http://www.hematology.org/">www.hematology.org/</a>
European Hematology Association (EHA)	<a href="http://www.ehaweb.org">www.ehaweb.org</a>
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	<a href="http://www.esid.org">www.esid.org</a>
Haematology Nurses & Healthcare Professionals (HNNHCP)	<a href="http://www.hemcare.org/home.html">http://www.hemcare.org/home.html</a> (E-Learning-Programme auf dieser Website verfügbar)

### Patientenorganisationen/Informationsquellen

Internationale Patientenorganisation für primäre Immundefekte (IPOPI)	<a href="http://www.ipopi.org">www.ipopi.org</a>
ITP Support Association	<a href="http://www.itpsupport.org.uk">www.itpsupport.org.uk</a> [Britische Wohltätigkeitsorganisation zur Unterstützung der von ITP Betroffenen]
ITP Foundation	<a href="http://www.itpfoundation.org">www.itpfoundation.org</a> [Ressource für Eltern von Kindern mit ITP]
Platelet Disorder Support Association	<a href="http://www.pdsa.org">www.pdsa.org</a> [Ressource für Patienten, Betreuer und medizinisches Fachpersonal zur Aufklärung, Beratung und Unterstützung]
ITPANDME.COM	<a href="http://www.itpandme.com">www.itpandme.com</a> [Für Patienten und Familien mit ITP]
Foundation for Women and Girls with Blood Disorders	<a href="http://www.fwgbd.org/">http://www.fwgbd.org/</a> [Sensibilisierung und Aufklärung über Blutkrankheiten bei Frauen]
ITP International Alliance	<a href="http://www.globalitp.org/">http://www.globalitp.org/</a> [Interkontinentale Partnerschaft von Organisationen zur Unterstützung von ITP-Patienten, die sich für Aufklärung, Bewusstseinsbildung und die Schaffung einer globalen Stimme für ITP einsetzen]
Platelets on the Web	<a href="http://www.ouhsc.edu/platelets">www.ouhsc.edu/platelets</a> [Bietet aktuelle Informationen zu Erkrankungen der Blutplättchen]
ITP-Selbsthilfegruppe Giessen	<a href="http://www.itp-information.de">www.itp-information.de</a> [Website auf Deutsch]
ITP Patiëntenvereniging Nederland	<a href="http://www.itp-pv.nl">www.itp-pv.nl</a> [Website auf Niederländisch]

## Medikamente und pflanzliche Arzneimittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen können

### Medikamente

Nicht-steroidale Entzündungshemmer	Aspirin, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Cox-2-Hemmer
Antimikrobiell	Penizilline, Cephalosporin, Nitrofurantoin, Hydroxychloroquin, VANCOMYCIN, TEICOPLANIN
Antikoagulanzen	Heparin, Coumarin, Lepirudin, Argatroban, Bivalirudin
Kardiovaskulär	Beta-adrenerge Blocker (z. B. Propranolol), Vasodilatoren (z. B. Furosemid), Kalziumkanalblocker
Thrombolytische Wirkstoffe	Streptokinase, Urokinase, Gewebefibrinolyseaktivator
Psychotrope und anästhetische Wirkstoffe	Trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin), Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin), Lokal- und Allgemeinanästhetika (z. B. Halothan)
Chemotherapie, Checkpoint-Inhibitoren	Mithramycin, Daunorubicin, Carmustin
Thrombozytenaggregationshemmer	Phosphodiesterase-Hemmer, Dipyridamol, Cilostazole
Adenosin-Diphosphat-Rezeptor-Antagonisten	Ticlopidin, Clopidogrel
Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten	Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban
Sonstige Wirkstoffe	Dextran, Röntgenkontrastmittel (jodhaltige Kontrastmittel z. B. Gadolinium, Quinidin, Ethanol)
Pflanzliche Arzneimittel	Ginkgo, Ingwer, Dong quai, Ginseng, Meadowsweet, Kamille, Rosskastanie, Rotklee, Knoblauch, Heidelbeere, Mutterkraut, Kurkuma, Weide, Bockshornklee, Tamarinde
Lebensmittel	Koffein, Knoblauch, Kreuzkümmel, Kurkuma, Cranberrysaft

### Quellen:

George JN, Shattil SJ. N Engl J Med 1991; 324:27-39  
 Abebe W. J Clin Pharm Therapeutics 2002; 27:391-401  
 Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. J Am Med Assoc 2001; 286:208-216

Fakultät:

Erik Aerts (CH), Frederick Chen (UK), Drew Provan (UK), Louise Taylor (UK), Carol Kromar (DE)

Das ITP-Lernprogramm wurde durch Zuschüsse der  
Swedish Orphan Biovitrum AG („Sobi“) ermöglicht.



Update Datum: November 2024

Copyright® 2024, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten