



Archiviert, nicht die  
aktuelle Version der Leitlinie

# Immunthrombozytopenie (ITP)

## Leitlinie

ICD10: D69.3

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

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

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

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Definition</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Epidemiologie</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Pathophysiologie</b> .....	<b>4</b>
4.1 Vermehrter Thrombozytenabbau.....	4
4.2 Hemmung der Thrombozytopoese.....	4
4.3 Relativer Thrombopoietinmangel.....	4
<b>5 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
<b>6 Schweregrad, Stadieneinteilung und Verlauf</b> .....	<b>5</b>
6.1 Schweregrad.....	5
6.2 Stadieneinteilung und Verlauf.....	6
<b>7 Prognose und Risiko</b> .....	<b>6</b>
<b>8 Diagnostik</b> .....	<b>7</b>
8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP .....	7
8.2 Ausschluss einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie .....	9
8.3 Knochenmarkpunktion .....	9
8.4 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP .....	10
8.4.1 Helicobacter pylori .....	10
8.4.2 Thrombozyten-Antikörper .....	11
<b>9 Therapie</b> .....	<b>11</b>
9.1 Management von ITP Patienten .....	12
9.1.1 Schwere Blutungen .....	12
9.1.2 Mittelschwere Blutungen .....	12
9.1.3 Keine oder nur leichte Blutungen.....	13
9.1.4 Medikamente für die Erstlinientherapie .....	13
9.1.5 Thrombozytenschwellenwerte .....	14
9.2 Therapie von Notfällen.....	14
9.2.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen.....	14
9.2.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen .....	15
9.2.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten .....	15
9.3 Zweitlinientherapie bei persistierender oder chronischer ITP .....	15
9.3.1 Splenektomie als Zweitlinientherapie .....	15
9.3.2 Splenektomie-aufschiebende Therapien .....	16
9.4 Drittlinientherapie nach Splenektomie .....	17
9.4.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) .....	18
9.4.1.1 Therapie.....	18

9.4.1.2 Remissionen unter TRAs .....	19
9.4.2 Rituximab .....	19
9.4.3 Weitere Drittlinienherapien.....	20
9.5 Weitere experimentelle Therapieverfahren oder Fallberichte.....	20
9.6 Unwirksame oder nicht indizierte Therapien.....	20
9.7 Antifibrinolytika.....	21
9.8 Zweit- und Drittlinientherapien in der Kinder- und Jugendmedizin .....	21
<b>10 Vorgehen bei Operationen und Zahneingriffen .....</b>	<b>21</b>
<b>11 Impfungen .....</b>	<b>22</b>
<b>12 ITP und Schwangerschaft .....</b>	<b>22</b>
12.1 Therapieindikation in der Schwangerschaft.....	23
12.2 Therapieoptionen.....	24
12.3 Peri- und postpartales Management .....	24
<b>13 ITP und Antikoagulation .....</b>	<b>25</b>
<b>14 Links .....</b>	<b>26</b>
<b>15 Literatur.....</b>	<b>26</b>
<b>16 Systemtherapie-Protokolle .....</b>	<b>34</b>
<b>17 Zulassungsstatus.....</b>	<b>34</b>
<b>18 Evidenzgraduierung und Empfehlungsgrade.....</b>	<b>34</b>
<b>19 Anschriften der Verfasser.....</b>	<b>34</b>

# Immunthrombozytopenie (ITP)

ICD10: D69.3

Stand: November 2013

Autoren: Axel Matzdorff, Wolfgang Eberl, Aristoteles Giagounidis, Paul Imbach, Ingrid Pabinger, Bernhard Josef Wörmann

## 1 Einleitung

Dies ist die Aktualisierung der Onkopedia Immunthrombozytopenie-Leitlinien aus dem Jahre 2010 durch eine gemeinsame Expertengruppe der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (DGHO, OeGHO, SGH+SSH, GPOH). Sie basiert auf den bisherigen Empfehlungen der genannten Fachgesellschaften [1, 2, 3], dem Internationalen Consensus-Report [4], der ASH-Leitlinie [5] und der AWMF-Leitlinie Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter [6]. In dieser Aktualisierung werden alle relevanten Publikationen bis August 2013 berücksichtigt.

## 2 Definition

Die primäre ITP ist eine erworbene Thrombozytopenie. Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie, die Bezeichnung idiopathische thrombozytopenische Purpura sollte nicht mehr verwendet werden [7]. Ein weit verbreitetes Eponym ist der Begriff Morbus Werlhof. Man unterscheidet die primären Formen, bei der keine auslösende Ursache für die ITP erkennbar ist, von den sekundären, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe [Tabelle 1](#) [8].

**Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenien und Verbrauchsthrombozytopenien anderer Genese**

Klassifikation	Ursachen / Krankheitsbilder
<b>Primäre ITP</b>	keine auslösende Ursache erkennbar
<b>Sekundäre ITP</b>	Medikamentös-induziert Autoimmunerkrankung (SLE, Rheumatoide Arthritis, u. a.) Antiphospholipid-Syndrom Common Variable Immunodeficiency Syndrome Lymphom (CLL, Hodgkin, u. a.) Evans-Syndrom Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom Infektionen (HIV, Hep. B, Hep C, H. pylori) nach Impfung (z.B. Masern-Röteln-Mumps 1:40.000) andere
<b>Thrombozytopenie immunologisch vermittelt, aber nicht als ITP bezeichnet</b>	Thrombozytopenie bei GPIIb/IIIa-Inhibitor Therapie Heparin - induzierte Thrombozytopenie (HIT) Posttransfusionelle Purpura Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
<b>Weitere Verbrauchs-Thrombozytopenien (nicht immunologisch bedingt)</b> Mikroangiopathische hämolytische Anämien (TTP, HUS). Verbrauchskoagulopathie <ul style="list-style-type: none"><li>• Von Willebrand Syndrom Typ IIb</li><li>• Massive Lungenembolie</li><li>• Grosse Hämangiome</li></ul>	

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der primären ITP.

### **3 Epidemiologie**

Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 0,2 und 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/ Jahr und die Prävalenz bei ca. 2 chronischen ITP-Patienten pro 10.000 Personen. Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz ebenfalls ca. 0,3 pro 10.000/Jahr. Da die chronische ITP in der Pädiatrie selten ist gibt es dazu keine Prävalenz-Angaben.

### **4 Pathophysiologie**

#### **4.1 Vermehrter Thrombozytenabbau**

Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung [8]. Autoantikörper gegen Thrombozyten führen dazu, dass diese von Makrophagen und Dendritischen Zellen z.B. in der Milz aufgenommen und abgebaut werden.

#### **4.2 Hemmung der Thrombozytopoese**

Die Autoantikörper gegen Thrombozyten können sich aber auch gegen ähnliche Antigene auf Megakaryozyten richten und die Thrombozytopoese im Knochenmark hemmen [9, 10]. Deshalb ist bei einigen Patienten nicht nur die Überlebenszeit der zirkulierenden Thrombozyten stark verkürzt, sondern auch die Thrombozytopoese im Knochenmark vermindert.

Was die Autoantikörperbildung initial auslöst ist unbekannt. Studien finden Störungen der T- und B-regulatorischen Lymphozyten im Knochenmark (sog. TREGs, BREGs). Auch ein direkter toxischer Effekt von T-Lymphozyten auf Thrombozyten wird beschrieben [11, 12, 13].

#### **4.3 Relativer Thrombopoietinmangel**

Neben der o.g. Immunreaktion gegen Thrombo- und Megakaryozyten wird als weiterer, die Thrombozytopoese hemmender Faktor eine nicht ausreichende Erhöhung der Thrombopoietinspiegel beschrieben. Die Spiegel sind zwar oft höher als bei gesunden Menschen, aber nicht so hoch wie bei anderen Erkrankungen, die einen vergleichbaren Thrombozytenmangel aufweisen (z. B. aplastische Anämie oder nach Chemotherapie). Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoietinmangel [14].

### **5 Klinisches Bild**

Typische Blutungssymptome bei ITP:

- Petechien, meist an den Beinen oder/und der Mundschleimhaut, weniger häufig an Rumpf, Armen oder im Gesicht
- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase
- urogenitale Blutungen, verstärkte Menstruationsblutungen
- verstärkte Blutungen bei geringen Verletzungen
- Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen
- selten innere Blutungen (z.B.intrazerebrale Blutung) [15].

Als Folge verstärkten Blutverlustes kann sich eine Eisenmangelanämie entwickeln.

Nicht typisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen.

Fast ein Drittel aller Patienten mit chronischer ITP und Thrombozytenwerten  $>10\text{-}30 \times 10^9/l$  hat keine Symptome.

## 6 Schweregrad, Stadieneinteilung und Verlauf

### 6.1 Schweregrad

Die Behandlung der ITP sollte sich primär an der klinischen Blutungsneigung und nachrangig an der Thrombozytenzahl orientieren.

Zur Einschätzung der Blutungsschwere bei ITP wurden in der Vergangenheit zahlreiche Scores entwickelt (Bolton-Maggs Score, Buchanan Score, Khellaf Score, Page Score), die sich jedoch - nicht zuletzt aufgrund ihrer Komplexität - in der klinischen Praxis bisher nicht durchsetzen konnten. Deshalb wird weiter eine Orientierung an den WHO Blutungsgraden oder den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events empfohlen, siehe [Tabelle 2](#). Sie sind in der klinischen Praxis etabliert und den meisten Ärzten geläufig [16, 17].

**Tabelle 2: Blutungsgrade entsprechend WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) [16, 17]**

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

Kürzlich wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe der SMOG-Score vorgeschlagen, der für Blutungen der Haut (Skin), Schleimhäute (Mucosae) und Organe (O) verschiedene Blutungsschweregrade (G) genau definiert [18]. Der große Fortschritt des SMOG-Scores ist, dass er die unterschiedlichen Blutungstypen und Lokalisationen besser als bisherige Scores erfasst. Dies ist gerade für die Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapien in Rahmen von Studien von höchstem Wert. Der SMOG-Score wurde jedoch bisher nicht bezüglich seiner prognostischen Relevanz für klinische Therapieentscheidungen validiert. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Zeitaufwand.

## 6.2 Stadieneinteilung und Verlauf

Traditionell spricht man von einer akuten ITP, wenn die Blutungsneigung anamnestisch erst vor kurzer Zeit aufgetreten ist, während die chronische ITP schon länger besteht, meist keine oder nur wenige Blutungssymptome macht und manchmal nur zufällig bei einer Blutuntersuchung auffällt. Die Begriffe „akut“ und „chronisch“ waren in der pädiatrischen und Erwachsenen-Hämatologie z.T. unterschiedlich definiert. Deshalb und weil sich Therapie und Therapieziele mit der Krankheitsdauer und Schwere ändern, wurde die Zweiteilung verlassen, eine neue Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen [7] entwickelt und von den Leitlinien übernommen, siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Stadieneinteilung bei ITP [7]**

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

Heute sind die Schweregrade und Stadien in der Kinder- und Jugendmedizin genauso definiert wie bei den Erwachsenen [6].

## 7 Prognose und Risiko

Bei der ITP des Erwachsenen hat man einen langfristigen, chronischen Verlauf über mehrere Jahre oder sogar lebenslang postuliert. Kürzlich wurde aber auch gezeigt, dass doch ein bis zwei Drittel der chronischen ITP-Patienten ohne Splenektomie auch nach einem Jahr eine partielle oder komplette Remission erreichen [19, 20]. Die Remissionsrate bei plötzlich aufgetretener ITP mit Blutungsneigung ist höher als bei einem schleichenden Beginn [19]. Dies ist wichtig für die Entscheidung, ob eine spontane Remission weiter abgewartet oder die Splenektomie angeboten werden sollte. In der Regel wird man nach 12 Monaten eine Splenektomie anbieten (s. Kapitel Splenektomie) [21].

Das Risiko tödlicher Blutungen steigt besonders nach dem 60. Lebensjahr [22, 23]. Neben Blutungen sind Infektionen durch die immunsuppressive Therapie eine ebenso wichtige Todesursache [24, 25]. Dies würde erklären, warum thrombozytopenie Patienten, die unter chronischer Therapie stehen, eine höhere Mortalität haben, als thrombozytopenie Patienten ohne Therapie [26]. Eine langfristige Immunsuppression sollte deshalb, wenn irgend möglich, vermieden werden.

Im Kindes- und Jugendalter sind schwere Blutungen eine Rarität. Die Blutungsneigung korreliert nicht mit der Thrombozytenzahl. Eine Splenektomie ist deshalb im Kindes- und Jugendalter als Ultima Ratio anzusehen, siehe Kapitel [9.3.1](#).

## 8 Diagnostik

### 8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP

Bei Erstvorstellung eines thrombozytopenen Patienten mit Verdacht auf Immnthrombozytopenie wird folgende Basisdiagnostik empfohlen, siehe [Tabelle 4 \[Empfehlungsgrad A\]](#):

**Tabelle 4: Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem V.a. ITP**

<b>Anamnese</b>	aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, Medikamente, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Blutungszeichen, Lymphknoten, Leber-, Milzgrösse, etc.
<b>Blutbild</b>	EDTA und Citrat, zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie
<b>Blutausstrich</b>	Begutachtung durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt
<b>Gerinnungsparameter</b>	Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT
<b>Blutgruppentestung</b>	bei hohem Blutungsrisiko; auch für Notfall-Pass
<b>Knochenmarkpunktion</b>	Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen (siehe <a href="#">Tabelle 5</a> ) ; bei atypischen Befunden in der Basisdiagnostik empfohlen, insbesondere zu diskutieren bei älteren Patienten (> 60 Jahre)
<b>Weiteres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie,</li> <li>• Haemocult, Urinuntersuchung auf Blut</li> <li>• Blutzucker / Urinzucker zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus</li> </ul>

Differenzialdiagnosen der ITP sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

**Tabelle 5: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP**

Differenzialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozytopenie)	1-5% aller Blutproben --> Bestimmung der Thrombozytenzahl in Citrat- oder Heparin-Blut
Hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV, ob sehr große (Makrothrombozytopenie) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper.
Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Virustatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	Anamnese und HIT-Labordiagnostik
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie	Nur schwangere Patientinnen, meist über $80 \times 10^9$ Thrombozyten/l
Lymphome	Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgrösse, evtl. Knochenmarkpunktion
Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)	Serologie auf HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u.a. Bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei V.a. Sepsis, Blutausstrich, bei V.a. Malaria
Lebererkrankungen	Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Sonographie ob Splenomegalie, Gaucher-Diagnostik

Differenzialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Alkoholabusus	Muss häufig gezielt erfragt werden.
Sarkoidose	Pneumologische Diagnostik
Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, auch schwerster Eisenmangel)	Labordiagnostik
Andere Autoimmunerkrankungen	Labordiagnostik für Lupus eryth., Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmun-Syndrome.
Evans-Syndrom	Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test
Hämatologische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, Plasmozytom, Lymphome, COVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung)	Veränderung auch anderer Blutzellreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie und Zytogenetik.
Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämolytisch Urämisches Syndrom	Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc.
von Willebrand Syndrom Typ IIb	Von Willebrand Faktor Analyse incl. Multimeranalyse
Verbrauchskoagulopathie	Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Große Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom)	Klinisches Bild

Eine ITP sollte nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl  $<100 \times 10^9/l$  liegt **[Empfehlungsgrad B]** [7]. Der Zahl ist niedriger als der untere Grenzwert des Normbereichs (meist  $150 \times 10^9/l$ ), weil auch bei Gesunden Werte zwischen 100 und  $150 \times 10^9/l$  vorkommen können. Außerdem würde man eine Thrombozytopenie zwischen 100 und  $150 \times 10^9/l$  in der Regel nicht behandeln.

Eine weitere Diagnostik wäre somit ohne therapeutische Konsequenz und sollte deshalb bei Werten in diesem Bereich unterbleiben.

Bei unauffälliger Anamnese ist der Nachweis einer isolierten Thrombozytopenie  $<100 \times 10^9/l$  bei normalen übrigen hämatologischen Parametern (Erythrozyten-, Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, Gerinnungswerte) ausreichend für die Diagnose ITP. Zur weiteren Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem Verdacht auf eine ITP, siehe [Tabelle 4](#). Eine Knochenmarkpunktion ist bei typischen Befunden zunächst nicht notwendig.

Zur Erstdiagnostik der ITP gehört bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen zwingend die Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt. Eine Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura ist eine hämatologische Notfalldiagnose und darf nicht übersehen werden!

## 8.2 Ausschluss einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie

Diese ist eine wichtigste Differenzialdiagnose der ITP und kann manchmal nur durch wiederholte (!) Anamnese ausgeschlossen werden. Dabei müssen auch naturheilkundliche und nicht-rezeptpflichtige Medikamente erfragt werden, die von Laien häufig nicht als Medikamente im medizinischen Sinne gewertet und bei einer Anamnese nicht genannt werden. Die Inzidenz wird mit 0,1 pro 10.000 pro Jahr angegeben (zum Vergleich ITP 0,2-0,4 pro 10.000 pro Jahr, s.o.) [27]. Ein Medikament kann als Auslöser der Thrombozytopenie betrachtet werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [**Empfehlungsgrad B**]:

1. Das Medikament wurde eingenommen bevor die Thrombozytopenie auftrat und nach Absetzen des Medikamentes normalisierte sich ihre Zahl wieder.
2. Das Medikament wurde zusammen mit anderen Medikamenten eingenommen als die Thrombozytopenie auftrat. Die Thrombozytopenie erholte sich nach Absetzen des Medikamentes, obgleich die anderen Medikamente weitergeführt wurden.
3. Andere Ursachen einer Thrombozytopenie wurden ausgeschlossen.
4. Eine wiederholte Exposition führt zur erneuten Thrombozytopenie.

Obwohl die Kriterien 1-3 die Diagnose nicht 100%ig sichern, wird man nur in Ausnahmefällen, bei lebenswichtigen Medikamenten einen Re-Expositionsversuch durchführen und damit die Diagnose definitiv sichern.

Häufige Auslöser sind: Chinin, Chinidin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Vancomycin, Penicilline, Rifampizin, Carbamazepin, Ceftriaxon, Ibuprofen, Mirtazapin, Oxaliplatin, Suramin, Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide und Heparine [28]. Der Verdacht auf eine medikamenteninduzierte Thrombozytopenie kann durch den immunologischen Nachweis medikamentenabhängiger antithrombozytärer Antikörper bestätigt werden. Dieses In-vitro-Verfahren ist jedoch nur in Speziallaboratorien verfügbar und in seiner Aussagekraft beschränkt. Wenn die Immunreaktion durch spezielle Metabolite vom Individuum ausgelöst wurde, versagt es [28, 29].

In der Regel hat die medikamenteninduzierte ITP einen akuten Verlauf. Nach Absetzen des Medikamentes erholt sich die Thrombozytenzahl rasch wieder. Nur für ganz wenige Medikamente wurde beschrieben, dass sie eine chronische ITP auslösen können, die auch nach Absetzen des Medikamentes persistiert: Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Procainamid, Chinidin, die in der Rheuma-Therapie heute seltener eingesetzten Goldverbindungen und einige wenige andere [29].

Eine aktuelle Liste von Arzneistoffen, für die medikamenteninduzierte Thrombozytopenien beschrieben wurden, findet sich unter <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>.

## 8.3 Knochenmarkpunktion

Eine Knochenmarkpunktion ist bei typischen Befunden nicht notwendig [**Empfehlungsgrad B**]. Eine Knochenmarkdiagnostik sollte aber immer erwogen werden,

- wenn neben der Thrombozytenzahl auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert sind,
- wenn atypische anamnestische oder körperliche Untersuchungs-Befunde vorliegen (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Hepatosplenomegalie),

- bei Patienten >60 Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, Myelodysplastische Syndrome, Plasmozytom u.a. (in einer Studie ergaben sich bei bis zu 10% der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf Änderung der ITP-Diagnose) [31],
- vor Splenektomie, um alternative Diagnosen vor diesem irreversiblen Eingriff mit größerer Sicherheit auszuschließen; bei Patienten mit charakteristischem Verlauf, z. B. gutem Ansprechen auf eine vorherige Steroid-Therapie, kann auf die Knochenmarkpunktion verzichtet werden.

## 8.4 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP

Eine weiterführende Diagnostik ist sinnvoll **[Empfehlungsgrad B]**,

- bei Patienten, deren Thrombozytenwerte unter der Erstlinientherapie (zumeist Steroide) gar nicht oder nur minimal angestiegen sind (primäres Therapieversagen),
- bei Patienten, deren Thrombozytenzahl auf die Erstlinientherapie zunächst angesprochen hat, die dann aber bei der notwendigen Dosisreduktion des Steroids oder im weiteren Krankheitsverlauf einen erneuten Thrombozytenabfall entwickelt haben (sekundäres Therapieversagen).

Diagnostische Maßnahmen und ihre Begründung sind in [Tabelle 6](#) aufgeführt.

**Tabelle 6: Weiterführende Diagnostik**

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Serum-Elektrophorese oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immundeficiency), eines Myeloms.
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen.
Thrombozytenglykoproteinspezifische Antikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen; der Wert dieser Diagnostik ist umstritten (nur hilfreich, wenn positiv).
Multimeren-Analyse	Bei von Willebrand Syndrom Typ IIb können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.
H. pylori-Testung	Mittels Atem- oder Stuhltest auch nicht-invasiv möglich. Ein Ansprechen der Thrombozytopenie auf eine H. pylori Eradikation ist auch bei Europäern beschreiben, allerdings nicht so häufig wie bei Asiaten.
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, erhöhtes Risiko für immunsuppressive Therapie.
Sonographie, Röntgen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung.

### 8.4.1 Helicobacter pylori

Eine Helicobacter pylori Infektion kann in Einzelfällen das Auftreten oder Persistieren einer ITP begünstigen. Die Eradikationstherapie ist bei asiatischen Patienten relativ erfolgreicher [32], angesichts der Einfachheit der Diagnostik und der niedrigen Kosten aber auch bei Europäern sinnvoll **[Empfehlungsgrad B]**.

### 8.4.2 Thrombozyten-Antikörper

Die Bestimmung von Thrombozyten-Antikörpern kann bisher nicht als Routine-Untersuchung empfohlen werden [**Empfehlungsgrad B**]. Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie und atypischen Befunden kann der Nachweis von Thrombozyten-Antikörpern in Einzelfällen beitragen, die Diagnose ITP zu sichern, bzw. andere Differenzialdiagnosen auszuschließen.

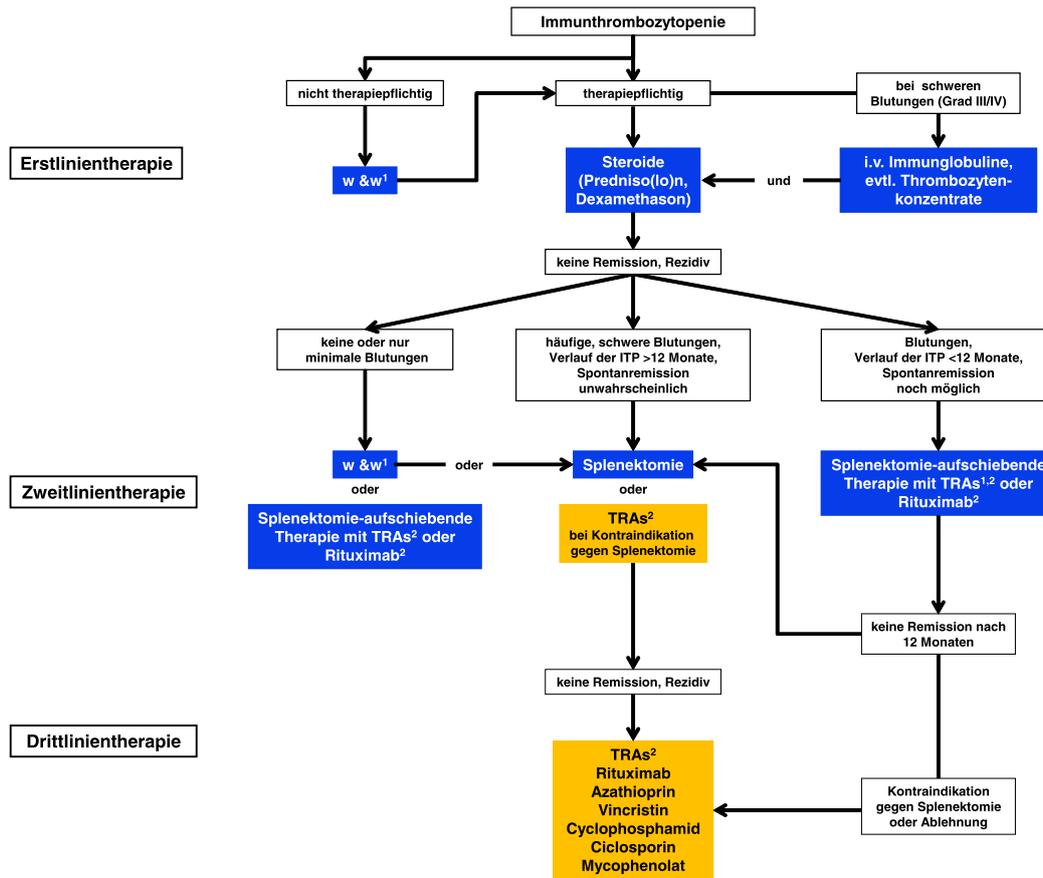
Hilfreich ist nur der positive Nachweis von Antikörpern. Wenn Thrombozyten-Antikörper nicht nachgewiesen werden können, schließt dies die Diagnose ITP nicht aus. Glykoprotein-spezifische Tests (MAIPA) sollten den alten unspezifischen Tests (z.B. Immunfluoreszenztest auf Thrombozyten-assoziierte Immunglobuline) vorgezogen werden. Da aber auch die neuen Testverfahren nicht standardisiert und falsch-positive und falsch-negative Befunde nicht selten sind [33], wird empfohlen, zur besseren differenzialdiagnostischen Bewertung die Sensitivitäts- und Spezifitätszahlen des verwendeten Tests beim jeweiligen Labor nachzufragen.

Davon muss die Untersuchung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper bei Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie unterschieden werden (s.o.).

## 9 Therapie

Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patienten mit Immunthrombozytopenie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Er stellt einen Expertenvorschlag zur Strukturierung des therapeutischen Vorgehens dar. Weitere Informationen zur Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen und zum Zulassungsstatus der Arzneimittel finden Sie in den nachfolgenden Kapiteln.

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



Legende:

Zulassungsbedingungen, siehe Anhang [Immunthrombozytopenie Zulassungsstatus](#);

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

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

Arzneimittel, und Dosierungen der medikamentösen Therapie sind im Anhang [Immunthrombozytopenie Medikamentöse Therapie](#) aufgeführt. Informationen zum Zulassungsstatus finden sich im Anhang [Immunthrombozytopenie Zulassungsstatus](#).

## 9.1 Management von ITP Patienten

Die Indikation zur Erstlinientherapie orientiert sich primär an der Blutungsneigung und nur nachrangig an der Thrombozytenzahl.

### 9.1.1 Schwere Blutungen

Bei allen Patienten mit ITP und WHO °III oder °IV-Blutungen (siehe [Tabelle 2](#)) besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl **[Empfehlungsgrad A]**. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

### 9.1.2 Mittelschwere Blutungen

Bei neu diagnostizierten Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) wird man sich in der Regel ebenfalls zu einer Erstlinientherapie entschließen **[Empfehlungsgrad B]**. Eine „Watch & Wait“ Strategie ist in begründeten Einzelfällen (schwer einstellbarer Diabetes,

Ablehnung von Corticosteroiden, mangelnde Compliance, Wunsch des Patienten) aber auch vertretbar. Die Indikation zur stationären Aufnahme sollte großzügig gestellt werden.

### 9.1.3 Keine oder nur leichte Blutungen

Bei neu diagnostizierten Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0 und I) wird man meist auch eine Erstlinientherapie anbieten, schon allein weil der Patient beunruhigt und ein Therapieverzicht kaum zu vermitteln ist **[Empfehlungsgrad B]**. Außerdem ist beim neu diagnostizierten Patienten der weitere Krankheitsverlauf nicht absehbar, ob die Blutungsneigung „blande“ bleibt oder sich verschlimmern wird. Allerdings ist die Therapienotwendigkeit bei oligo- oder asymptomatischen Patienten, insbesondere bei jungen Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen nicht gesichert. Nutzen und Risiken (z.B. berufliches Verletzungsrisiko, Komorbiditäten) müssen individuell abgewogen werden. Das Register der Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group zeigt aber auch, dass fast 30% der Erwachsenen mit neu diagnostizierter ITP zunächst mit einer „Watch & Wait“ Strategie erfolgreich betreut wurden [34].

Es ist zu überlegen, ob man beim neu diagnostizierten aber asymptomatischen ITP-Patienten einen Therapieversuch anbietet, um zu sehen, ob Steroide oder i.v. Immunglobuline im Blutungs-/Operationsfall ausreichend und schnell genug wirksam sind **[Empfehlungsgrad 0]**. Eine stationäre Aufnahme ist bei fehlender Blutungsneigung in der Regel nicht notwendig.

In der Kinder- und Jugendmedizin soll die Therapieindikation ausschließlich durch klinische Symptome ausgelöst werden. Die Thrombozytenzahlen sind kein Entscheidungskriterium bei der neu diagnostizierten ITP. Individuelle Gesichtspunkten wie Alter, Verletzungsanfälligkeit oder psychosoziale Aspekte können eine Rolle spielen.

Bei der neu diagnostizierten ITP im Kindes und Jugendalter ist eine Therapie in den allermeisten Fällen verzichtbar. Hämatome und Sugillationen stellen keine Therapieindikation dar. Schleimhautblutungen, die nicht mit lokalen Mitteln kontrollierbar sind, können jedoch zur Therapie führen. Bei neuen Patienten ist stationäre Überwachung mit initialer Bettruhe unter Aufsicht ebenfalls sinnvoll.

### 9.1.4 Medikamente für die Erstlinientherapie

Als Erstlinientherapie soll eine Behandlung mit Kortikosteroiden angeboten werden, außer es bestehen Kontraindikationen gegen Kortikosteroide **[Empfehlungsgrad A]**. Die initial hohe Steroid-Dosis sollte nach 1-2 Wochen reduziert, dann ausgeschlichen und eine maximale Therapiedauer von 2-3 Monaten wegen des Risikos schwerer Steroid-Nebenwirkungen auf keinem Fall überschritten werden.

Die Wahl des Kortikosteroids, Predniso(lo)n oder Dexamethason, richtet sich nach der Expertise des Arztes. Ein Wirksamkeitsunterschied konnte bisher nicht gezeigt werden [35]. Mehrere Studien zu diesem Thema sind zurzeit aktiviert und werden diese Frage in naher Zukunft beantworten.

### 9.1.5 Thrombozytenschwellenwerte

Die ASH ITP-Leitlinie von 1996 sah eine zwingende Therapieindikation bei niedrigen Thrombozytenwerten, auch wenn der Patient völlig beschwerdefrei war [36]. Dies hatte dazu geführt, dass viele Patienten über Monate bis Jahre mit Kortikosteroiden behandelt und z.T. schwerste Nebenwirkungen (Cushing, Infektionen, Diabetes) in Kauf genommen wurden, nur um die Werte „hoch zu halten“. Der Internationale Consensus-Report von 2009 [4] gab dann lediglich vor, dass bei

Werten über  $50 \times 10^9/l$  eine Therapie kontraindiziert sei. Das Vorgehen bei niedrigeren Werten wurde nicht stringent vorgegeben. Die Experten der ASH Leitlinie von 2010 empfehlen wieder einen Schwellenwert von  $30 \times 10^9/l$  allein aufgrund der Tatsache, dass dieser Wert allgemein akzeptiert sei und weil auch nichts gegen diesen Schwellenwert spreche [Evidenzlevel V, 5].

Die Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGH+SSH und GPOH haben sich von der strikten Fixierung auf die Thrombozytenzahl gelöst [1, 2, 3, 6]. Das Blutungs- und Mortalitätsrisiko steigt, wenn eine Thrombozytenzahl von  $30 \times 10^9/l$  unterschritten wird, jedoch bestehen große individuelle Schwankungen. Man wird beim erstmaligen Auftreten der Krankheit und bei Thrombozytenwerten unter  $20-30 \times 10^9/l$  in der Regel eine Behandlung anbieten. Die Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den Nutzen abgewogen werden. Insbesondere in späteren Therapielinien wäre es somit kein Fehler, auch bei sehr niedrigen Werten eine „Watch & Wait“ Strategie zu folgen, solange der Patient nicht oder nur minimal blutet.

## 9.2 Therapie von Notfällen

### 9.2.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen

Intravenös applizierte Immunglobuline führen meist zu einem raschen, oft kurzfristigen Thrombozytenanstieg für 2-4 Wochen, danach fallen die Werte aber in der Regel wieder auf das Ausgangsniveau. Eine dauerhafte Remission wird selten erreicht. Dadurch beschränkt sich ihre Indikation auf Situationen, in denen ein schneller Thrombozytenanstieg erreicht werden muss (Blutungen, nicht aufschiebbare Operationen) oder wenn höher-dosierte Steroide vermieden werden sollen (z.B. Schwangerschaft).

Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen ist bei ITP-Patienten mit  $^{\circ}III$  oder  $^{\circ}IV$  Blutungen nahezu immer indiziert, unabhängig von der Thrombozytenzahl **[Empfehlungsgrad A]**. Bei mittelschweren Blutungen ( $^{\circ}II$ ) können sie ebenfalls indiziert sein. Bei leichten Blutungen ( $^{\circ}I$ ) ist die Indikation für intravenöse Immunglobuline nur in Einzelfällen gegeben (alter Patient, schwere Thrombozytopenie, etc.). Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist bei ITP-Patienten ohne klinische Blutungsneigung auch bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen nicht indiziert, außer zur Vorbereitung nicht aufschiebbarer Operationen **[Empfehlungsgrad B]**. Bzgl. Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten s.u. Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen sollte bei schweren Blutungen mit einer Kortikosteroid-Therapie (z.B. Methylprednisolon) kombiniert werden **[Empfehlungsgrad A]**.

Die Notfalltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist identisch.

## 9.2.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen

Als erstes und bisher einziges anti-D-Immunglobulin zur Behandlung der ITP wurde in den 90er Jahren das Präparat WinRho<sup>TM</sup> in den USA und später auch in Europa zugelassen. 2009 wurde WinRho<sup>TM</sup> jedoch wegen seltener Hämolysen und Gerinnungsveränderungen in Europa wieder vom Markt genommen, ist in den USA und einigen anderen Ländern aber noch erhältlich. Die Zulassung der in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlichen Anti-D-Präparate (Rhophylac<sup>®</sup>, Rhesonativ<sup>®</sup>, u.a.) ist auf die Prophylaxe des M. haemolyticus neonatorum beschränkt. Neue Anti-D Präparate (Rozrolimupab) sind in der Entwicklung.

## 9.2.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten

Bei schweren Blutungen (WHO °III, VI) kann mit Thrombozytenkonzentraten bei manchen Patienten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden [37] **[Empfehlungsgrad B]**. Gleichzeitig sollten immer Steroide und Immunglobuline verabreicht werden. Eine Stimulation der Thrombozyten-Antikörper-Bildung durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet.

## 9.3 Zweitlinientherapie bei persistierender oder chronischer ITP

Eine Zweitlinientherapie ist indiziert, wenn der Patient auf die Erstlinientherapie mit Steroiden nur partiell oder gar nicht anspricht oder wenn er nach initialer Therapieansprache einen erneuten Thrombozytenabfall entwickelt **[Empfehlungsgrad B]**. Die Indikation zur Zweitlinientherapie orientiert sich dabei primär an der Blutungsneigung und weniger an der Thrombozytenzahl.

Bei allen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP und WHO °III oder IV-Blutungen besteht eine klare Therapieindikation. Bei Patienten mit chronischer ITP ohne (WHO °0) oder nur mit leichten Blutungen (WHO °I/II) besteht unabhängig von der Schwere der Thrombozytopenie keine zwingende Therapieindikation. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser asymptomatischen Patienten angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden. Eine „Watch & Wait“ Strategie wäre dennoch und selbst bei sehr niedrigen Werten kein Fehler, solange der Patient nicht blutet.

### 9.3.1 Splenektomie als Zweitlinientherapie

Die Splenektomie ist die Zweitlinientherapie mit der höchsten Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist (zwei Drittel partielle oder komplette Remissionen). Thrombopoetin Rezeptor Agonisten erreichen zwar noch höhere Remissionsraten, wenn man nur das Ansprechen der Thrombozytenzahl betrachtet. Wenn man sie dann aber absetzt, fallen in der Regel die Thrombozyten wieder ab.

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patienten mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III, IV **[Empfehlungsgrad A]**, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapie (z.B. lebensbedrohliche Blutung, die nicht auf i.v. Immunglobuline anspricht!) ist die Splenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von Thrombopoetin Rezeptor Agonisten oder Rituximab Zeit braucht (häufig > 1 Woche). Das Operationsrisiko ist in dieser Situation erhöht.

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer ITP, deren Thrombozytenzahlen  $< 30 \times 10^9/l$  liegen und die keine, leichte oder mittelschwere Blutungen (WHO °0, I, II) haben. Hier muss individuell entschieden werden **[Empfehlungsgrad B]**.

Studien zeigen, dass in der klinischen Realität bis zu 10% der ITP-Diagnosen nicht korrekt sind und im weiteren Verlauf geändert werden müssen [31]. Deshalb wird vor der Splenektomie zur Diagnosesicherung eine weitere Abklärung inkl. Knochenmarkpunktion (siehe [Tabelle 5](#)) empfohlen. Dies gilt insbesondere bei atypischem Verlauf (z.B. völlig fehlendes Ansprechen auf Kortikosteroide und Immunglobuline) und/oder Patienten  $> 60$  Jahre. Alle Patienten sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden **[Empfehlungsgrad B]** [38], siehe auch [Onkopedia Leitlinie Prävention von Infektionen und-Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie](#).

Anmerkung: Meningokokken-Konjugat impfstoff sollte nur i.m. gegeben werden, was bei schwerer Thrombozytopenie ein Problem sein kann. Dann wären die älteren Meningokokken-Polysaccharid impfstoffe, die man auch s.c. geben kann, vorzuziehen.

Ein Drittel der Patienten erleidet nach Splenektomie kurzfristig oder auch nach Jahren einen therapiewürdigen Rückfall [39, 40, 41]. Es ist bisher nicht möglich vorherzusagen, welcher Patient auf eine Splenektomie ansprechen wird und welcher nicht. Der Internationale Consensus-Report empfiehlt die Splenektomie, wenn der Abbau radioaktiv markierter Thrombozyten vorwiegend in der Milz erfolgt [4]. Diese Empfehlung kann jedoch aufgrund widersprüchlicher Daten bisher nicht als verbindlich betrachtet werden. Auch wenn die Szintigraphie zeigt, dass die Thrombozyten primär nicht in der Milz abgebaut werden, hat die Splenektomie immer noch eine relativ gute Erfolgsrate von 35-40% [42, 43]. Die Szintigraphie ist immer sinnvoll, wenn es nach Splenektomie zu einem Rezidiv kommt und wenn eine Nebennilz ausgeschlossen werden soll.

Da Spontanremissionen der ITP bis 12 Monate nach Diagnosestellung relativ häufig vorkommen [18] - danach sind sie eher selten - sollte versucht werden, die Splenektomie bis zu diesem Zeitpunkt hinauszuschieben. Gegebenenfalls kann eine sog. „Splenektomie-aufschiebende“ medikamentöse Therapie angeboten werden **[Empfehlungsgrad 0]** [21].

Risiken und Komplikation der Splenektomie sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

**Tabelle 7: Risiken und Komplikationen nach Splenektomie**

- Post-operative Morbidität ca. 10% (Wundinfektionen, Pneumonien)
- Post-operative Mortalität  $< 1\%$  [40] (bei älteren Patienten durchaus höher, [44, 45])
- Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI, Sepsis-Risiko 3x erhöht, [46])
- Postoperative Thrombozytose (bei  $> 1$  Mio. ASS oder niedermolekulares Heparin erwägen)
- Venöse Thromboembolien [46]
- Pulmonale Hypertonie
- Erhöhtes Infektionsrisiko bei Aufenthalt in Gebieten mit Malaria und Babesiose

### 9.3.2 Splenektomie-aufschiebende Therapien

In der klinischen Realität werden nur ca. ein Drittel der Patienten mit chronischer ITP splenektomiert. Viele Patienten lehnen diesen Eingriff ab und fragen nach sog. Splenektomie-aufschiebenden oder Splenektomie-ersetzenden medikamentösen Therapien. Dies ist z.T. damit begründet, dass in anderen Ländern medikamentöse Therapiealternativen (Thrombopoietin Rezeptor Agonisten und Rituximab) vor der Splenektomie eingesetzt werden können.

Aufgrund der bis zum Ablauf des ersten Erkrankungsjahres häufigen spontanen Remissionen ist das Hinausschieben der Operation aber auch medizinisch sinnvoll und wird von vielen Leitlinien empfohlen **[Empfehlungsgrad B]** [21]. Wenn es nach dieser Zeit jedoch nicht zu einer Remission gekommen ist und der Patient eine relevante Blutungsneigung hat, dann macht eine Splenektomie durchaus Sinn. Spontane Remissionen sind zwar auch noch später möglich, aber nicht so häufig, dass man dies zur Grundlage von Therapieentscheidungen machen könnte.

Die Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (TRAs) Romiplostim und Eltrombopag sind in der EU seit 2009 bzw. 2010 für die Behandlung splenektomierter Patienten mit chronischer ITP zugelassen. Romiplostim und Eltrombopag können als Zweitlinientherapie für nicht splenektomierte Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation kontraindiziert ist. In den USA und der CH sind TRAs vor Splenektomie nicht „off-label“. Rituximab hat keine arzneimittelrechtliche Zulassung für die chronische ITP, wird aber dennoch häufig als Splenektomie-aufschiebende Therapie eingesetzt **[Empfehlungsgrad B]** [47, 48].

Der Internationale Consensus-Report gibt TRAs eine höhere Empfehlung (Grad A\*) als der Splenektomie (Grad C\*) [4]. Die ASH-Leitlinie wertet dagegen die Splenektomie höher (Empfehlungsgrad Ib\*) als TRAs (I I c\*) [5] (\*die Graduierungssysteme sind in den verschiedenen Leitlinien unterschiedlich, siehe dazu die jeweiligen Publikationen). Die höhere Bewertung der Splenektomie in der ASH Leitlinie wird damit begründet, dass allein die Splenektomie eine hohe Zahl dauerhafter Remissionen erreicht. Mit TRAs gelingt dies nicht. Unter TRAs werden die Thrombozyten zwar angehoben, aber nur solange wie man diese Medikamente gibt. Wenn man TRAs absetzt, fallen auch die Thrombozytenzahlen in der Regel wieder ab. Eine dauerhafte Remission ohne ständige Einnahme dieser Medikamente ist die Ausnahme, siehe dazu auch Kapitel 9.4.1.

Die Möglichkeit der medikamentösen Zweitlinientherapie mit Romiplostim, Eltrombopag oder Rituximab vor Splenektomie sollte mit dem Patienten besprochen werden. Die fehlende arzneimittelrechtliche Zulassung entbindet den Arzt nicht von der Verpflichtung, diese Therapiealternativen gegenüber dem Patienten zu erwähnen. Dabei muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass sich die Erfahrung mit diesen Therapien im Vergleich zur Splenektomie auf einen noch relativ kurzen Beobachtungszeitraum beschränken (im Mittel 2-2½ Jahre), so dass möglicherweise bisher nicht alle Nebenwirkungen bekannt sind. Die Patienten sind auf den fehlenden Zulassungs-Status („off-label“) für TRAs vor Splenektomie und Rituximab bei der ITP hinzuweisen (siehe Anhang [Zulassungsstatus](#)) und über Nebenwirkungsrisiken entsprechend ausführlicher aufzuklären. Der Patient hat keinen Kostenerstattungsanspruch bei „off-label“ Therapien.

## 9.4 Drittlinientherapie nach Splenektomie

Ein Drittel der Patienten erleidet nach Splenektomie einen Rückfall, der eine erneute Therapie notwendig macht [39, 40, 41]. Dann sollte mit Sonographie, CT und Szintigraphie zunächst eine akzessorische Milz ausgeschlossen werden.

## 9.4.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs)

### 9.4.1.1 Therapie

Bei ITP-Patienten sind die Thrombopoietinspiegel im Vergleich zu gesunden Menschen zwar erhöht, aber nicht so hoch wie bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarem Thrombozytenmangel. Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoietinmangel [14]. Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) ist seit 2009 in der EU zur Therapie der ITP zugelassen, Eltrombopag (Handelsname in Europa Revolade<sup>®</sup>, in den USA Promacta<sup>™</sup>) seit 2010.

Die Entscheidung zur Therapie mit TRAs sollte sich primär an der Blutungsneigung und nicht ausschließlich an der Thrombozytenzahl orientieren.

Bei splenektomierten und weiterhin thrombozytopenen Patienten mit WHO °II oder IV-Blutungen besteht eine klare Indikation für die Therapie mit TRAs **[Empfehlungsgrad A]**.

Bei splenektomierten, thrombozytopenen Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0, I) ist der Nutzen einer TRA-Therapie nicht gesichert **[Empfehlungsgrad B]**. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele Patienten angesichts des als bedrohlich empfundenen Thrombozytopenie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit von TRAs für diese Therapie entscheiden. Eine „Watch & Wait“ Strategie wäre aber bei diesen oligo- oder asymptomatischen Patienten grundsätzlich auch vertretbar. Nutzen und Risiken sollten mit dem Patienten besprochen und eine individuelle Entscheidung gefunden werden.

Romiplostim wird als s.c. Injektion einmal pro Woche, Eltrombopag täglich oral verabreicht, siehe Anhang [Systemtherapie-Protokolle](#). Der Hersteller empfiehlt, Eltrombopag erst 4 h nach einer Kalzium-, Magnesium-, Aluminium- oder Eisen-haltigen Mahlzeit (Antazida, Milchprodukte, Vitamintabletten, Eisensubstitution bei Anämie) einzunehmen. Die Einnahme auf nüchternen Magen oder zur Nacht, vor dem Zubettgehen, ist für viele Patienten am besten praktikabel. Patienten asiatischer Herkunft sprechen stärker auf Eltrombopag an, hier muss eine niedrigere Anfangsdosierung gewählt werden.

Die TRAs Romiplostim und Eltrombopag erreichen bei ca. 80% der bisher therapierefraktären Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/l$ . Ernsthafte Blutungen treten unter TRAs seltener auf [49, 50]. Die meisten Patienten können ihre bisherige immunsuppressive Medikation, zumeist Steroide, reduzieren oder ganz absetzen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von TRAs sind Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen und Magenbeschwerden. Wichtige weitere Nebenwirkungen von TRAs:

- Beim abrupten Absetzen von Romiplostim kann es zu einem überschießenden Abfall der Thrombozytenzahl unter die Ausgangswerte kommen. Deshalb soll nach dem Absetzen von Romiplostim die Thrombozytenzahl noch für mindestens 2 Wochen nachkontrolliert werden. Dies wird bei Eltrombopag bisher nicht beschrieben.
- Sowohl unter der Behandlung mit Romiplostim als auch mit Eltrombopag werden Thrombosen beobachtet. Retrospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass ITP-Patienten auch ohne TRAs ein erhöhtes Thrombose-Risiko tragen. Insofern muss der Kausalzusammenhang offen bleiben [51, 52, 53]. Bei Patienten mit Thrombosen in der Vorgeschichte sollte die Indikation zur Gabe von TRAs kritisch gestellt werden. Ein Antiphospholipid-Syndrom als Ursache der ITP muss ausgeschlossen sein.

- Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (z.B. Zirrhose) wurden Portalvenenthrombosen beschrieben.
- Bei Eltrombopag werden Leberwerterhöhungen berichtet. Während der Behandlung mit Eltrombopag sollten regelmäßig die Leberwerte kontrolliert werden.
- Bei Eltrombopag wurden Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem) beschrieben [54]. Dann kann alternativ Romiplostim gegeben werden.
- Im Tierversuch wurden unter Eltrombopag vermehrt Katarakte beobachtet. Beim Menschen treten sowohl unter Eltrombopag als auch mit Plazebo Katarakte auf. Es könnte durchaus sein, dass dies auf andere Ursachen, z.B. Steroide zurückzuführen ist [55]. Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Verordnung und auch regelmäßig im weiteren Verlauf augenärztlich untersuchen lassen.
- Bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen, die Romiplostim erhalten haben, wurde eine Blastenvermehrung beschrieben. Deshalb sollte gerade bei älteren Patienten vor Gabe von Romiplostim eine Knochenmarkpunktion erwogen werden, um ein MDS auszuschließen
- Es liegen Einzelbefunde vor, die bei einigen wenigen Patienten eine leichtgradige Retikulinfaser-Vermehrung im Knochenmark zeigen. Aufgrund der bisher nur sehr begrenzten Daten ist es nicht möglich abzuschätzen, wie häufig die Dauertherapie mit Thrombozyten-Wachstumsfaktoren eine klinisch relevante Knochenmarksfibrose auslösen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutausstriches auf Veränderungen, die auf eine beginnende Knochenmarksfibrose hinweisen könnten (Normoblasten, „Tear-Drop“-Zellen), wird empfohlen [56, 57]. Bei auffälligen Befunden wird eine Knochenmarkpunktion empfohlen.
- Bei drei Patienten mit Romiplostim wurden bisher neutralisierende Anti-Romiplostim-Antikörper beobachtet, die nach dem Absetzen von Romiplostim wieder verschwanden [58, 59]. Für Eltrombopag ist dergleichen bisher nicht beschrieben [60, 61].
- Die bisherigen Langzeitbeobachtungsstudien finden keine neuen, unerwarteten Sicherheitsrisiken [61, 62, 63, 64].

#### 9.4.1.2 Remissionen unter TRAs

Es wurden Einzelfälle beschrieben, bei denen nach dem Absetzen von TRAs die Thrombozytenzahl nicht wieder abgefallen ist [49, 65, 66]. Es muss offen bleiben, ob durch die erhöhte Thrombozytenzahl unter TRAs eine Desensibilisierung und Herunterregulierung des gegen sie gerichteten Immunprozesses erreicht wurde oder ob es sich nur um zufällige Spontanremissionen handelt, die auch ohne TRA-Therapie aufgetreten wären.

#### 9.4.2 Rituximab

Rituximab ist in keinem Land der Welt zur Behandlung der ITP zugelassen, dennoch wird es allgemein als eine wirksame Therapie bei chronischer ITP betrachtet und in den Leitlinien empfohlen [1, 2, 3, 4, 5] [**Empfehlungsgrad B**]. Rituximab erreicht bei ca. 30% der chronischen ITP-Patienten langfristige - definiert als über 12 Monate anhaltende - Remissionen [48, 67]. Die übliche Dosis liegt bei 375 mg/m<sup>2</sup> 1 x pro Woche für 4 aufeinander folgende Wochen. Es ist bisher nicht geklärt, ob niedrigere Dosen gleich wirksam sind [68]. Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Es wurden aber auch ernste Nebenwirkungen berichtet, insbesondere Infektionen und Einzelfälle von Progressiver Multi-

fokaler Leukoenzephalopathie [69]. Es muss offen bleiben, inwieweit diese auf Rituximab oder die immunsuppressive Vor- und Begleittherapie zurückzuführen waren. Vor der Gabe von Rituximab sollte eine Virushepatitis ausgeschlossen werden **[Empfehlungsgrad B]**.

### 9.4.3 Weitere Drittlinienherapien

Die weiteren Therapieoptionen kommen in der Regel nur dann in Frage, wenn Splenektomie, TRAs und auch Rituximab kein ausreichendes Ansprechen der Blutungsneigung erreichen:

- Azathioprin
- Cyclophosphamid
- Ciclosporin A
- Danazol
- Dapson
- Mycophenolat-Mofetil
- Vincristin/Vinblastin

Bei der Auswahl der Therapie besteht keine Präferenz, die Entscheidung muss individuell getroffen werden, siehe Anhang [Zulassungsstatus](#). Man sollte berücksichtigen, dass Azathioprin und Vinca-Alkaloide nur eine sog. „Altzulassung“ zur Behandlung der ITP haben. Der Anteil dauerhafter Remissionen ist nicht sehr hoch, dafür die Nebenwirkungen z.T. erheblich. Sie sollten deshalb nur gegeben werden, wenn TRAs und Rituximab nicht wirksam sind **[Empfehlungsgrad B]**. Außerdem müssen die Nebenwirkungen der Therapie immer gegen den Nutzen abgewogen werden. In späteren Therapielinien ist es kein Fehler, auch bei niedrigsten Thrombozytenwerten eine „Watch & Wait“ Strategie zu folgen, solange der Patient nicht oder nur minimal blutet.

### 9.5 Weitere experimentelle Therapieverfahren oder Fallberichte

- Alemtuzumab/Campath 1H,
- Kombination mehrerer Zytostatika oder Immunsuppressiva,
- Stammzelltransplantation.

### 9.6 Unwirksame oder nicht indizierte Therapien

Folgende Therapien sind unwirksam und sollten nicht mehr eingesetzt werden [4]:

- Colchicin
- Interferon  $\alpha$  (Ausnahme: zur Therapie einer Virushepatitis mit sekundärer ITP)
- Protein A Immunadsorption,
- alleinige Plasmapherese,
- Vitamin C.

## 9.7 Antifibrinolytika

Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure [Cyklokapron® Fimtbl. à 500 mg, 20-25 mg/kg alle 8 Std. p.o., Inj.-Lsg. 0,5-1 g (Amp. à 5 o. 10 ml) alle 8-12 Std. langsam i.v., 5%ige Tranexam-Mundspüllösung 4x tgl. (Cyklokapron® Inj.-Lsg. ist ~10%ig, → Verdünnung mit gleichem Volumen ergibt 5%ige Lsg.)] kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden [**Empfehlungsgrad B**]. Bei Blutungen in das Auge, ZNS oder bei Organblutungen sind Antifibrinolytika nicht ausreichend wirksam.

## 9.8 Zweit- und Drittlinientherapien in der Kinder- und Jugendmedizin

In der Pädiatrie existieren bisher keine systematischen Daten zur Therapie protrahierter oder chronischer Verläufe. Die Patienten sollten in Zentren mit pädiatrisch hämatologischer Expertise betreut werden [**Empfehlungsgrad B**]. Studien zu TRAs sind aktiviert. Ihr Einsatz ist in der Pädiatrie derzeit noch mit kritischer Distanz zu bewerten, da Informationen über Langzeitnebenwirkungen beim Einsatz an Kindern noch nicht vorliegen.

Eine Splenektomie kann als Ultima Ratio diskutiert werden. In einzelnen Zentren liegen Erfahrungen mit verschiedenen immunsuppressiven Konzepten vor. Ein Standard kann nicht formuliert werden.

In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt.

## 10 Vorgehen bei Operationen und Zahneingriffen

Wenn bei Patienten mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff geplant wird, dann stellt sich die Frage nach den präoperativ anzustrebenden Thrombozytenwerten, siehe [Tabelle 8](#) [70, 71]. Bei Notfalloperationen wird man in der Regel Steroide mit intravenös applizierten Immunglobulinen kombinieren. In allen anderen Fällen, insbesondere bei elektiven Operationen, erreichen Kortikosteroide meist innerhalb von 1-2 Wochen eine ausreichende Thrombozytenzahl.

**Tabelle 8: Anzustrebende Thrombozytenwerte vor operativen Eingriffen [Empfehlungsgrad B]**

Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung	> 20-30x10 <sup>9</sup> /l
Zahnextraktion (einfach)	> 30x10 <sup>9</sup> /l
Zahnextraktion (komplex, z.B. molar)	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	> 30x10 <sup>9</sup> /l
Lumbalpunktion	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Spinalanästhesie	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Epiduralanästhesie	> 80x10 <sup>9</sup> /l
Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich	
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	> 20x10 <sup>9</sup> /l

Bronchoskopie/Bronchiallavage	> 20x10 <sup>9</sup> /l
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Andere Organpunktionen/Biopsien	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Kleine Operation <sup>1</sup>	> 50x10 <sup>9</sup> /l
Größere Operation <sup>1</sup>	> 80x10 <sup>9</sup> /l
Neurochirurgischer Eingriff	>70-100x10 <sup>9</sup> /l
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	>70-100x10 <sup>9</sup> /l
Knochenmarkbiopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich	

*Legende:*

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

<sup>1</sup>*Größere Operationen sind z.B. abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe und Operationen in Regionen, die im Falle einer postoperativen Blutung nicht komprimiert werden können.*

## 11 Impfungen

Kurzfristige Thrombozytopenien in Assoziation mit Impfungen wurden beschrieben (nach Masern-Röteln-Mumps Impfung: 1:40.000). Fälle von chronischer ITP nach Impfungen sind jedoch so selten, dass es sich auch um zufällige Assoziationen handeln könnte. Aktuelle Studien finden keine Häufung von Patienten mit chronischer ITP nach Impfungen [72]. Bei den seltenen Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen ITP und einer vorhergehenden Impfung vermutet wird, sollten weitere Impfungen mit diesem oder anderen Impfstoffen, die ähnliche Bestandteile enthalten, vermieden werden.

Es gibt keine Untersuchungen, ob bei Patienten, die eine ITP in der Anamnese haben und die jetzt in Remission sind oder bei Patienten die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, eine Impfung einen Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytopenie hervorrufen kann. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient dann an der Infektion erkrankt, hat er möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytopenie verschlimmert [73]. Jeder Patient sollte zur Grippe- und Pneumovax-Impfung ermutigt werden.

Lebendimpfungen sind bei immunsupprimierten Patienten in der Regel kontraindiziert. (Anmerkung: der nasale Influenza-Impfstoff Fluenz<sup>®</sup> ist ein Lebendimpfstoff mit attenuierten Viren).

ITP-Patienten, bei denen aufgrund häufiger oder schwerer Blutungen bzw. bei Therapieresistenz eine baldige Splenektomie zu den näherliegenden Therapieoptionen zählt, sollten frühzeitig gegen Pneumo-, Meningokokken und Haemophilus influenzae B geimpft werden.

Bei allen ITP-Patienten empfiehlt sich eine Hepatitis B-Impfung, weil eine Bluttransfusion oder die Gabe von anderen Blutprodukten und das damit verbundene Infektionsrisiko für die Zukunft nie ganz ausgeschlossen werden können.

## 12 ITP und Schwangerschaft

Die Häufigkeit einer ITP in der Schwangerschaft beträgt ca. 1:1000-10.000 [4, 5, 74]. Das ungeborene Kind einer Schwangeren mit ITP hat ein geringes Risiko durch den plazentaren

Übertritt von Thrombozyten-Antikörpern selber eine Thrombozytopenie zu entwickeln. Das Risiko einer Thrombozytopenie beim Neugeborenen liegt bei ca. 5-10%. Intrazerebrale Blutungen treten bei <1.5% auf und die neonatale Mortalität beträgt <1%. Die Blutungen manifestieren sich nicht wie bei der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie bereits intrauterin, sondern in der Regel perinatal.

Die mütterlichen Thrombozytenwerte korrelieren nicht mit denen des Kindes. Dies ist insbesondere bei splenektomierten Frauen zu beachten. Dann können die Thrombozytenwerte der Mutter gering erniedrigt oder sogar normal sein, während der Antikörper, der durch die Splenektomie nicht verschwunden ist, beim Kind eine viel stärkere Thrombozytopenie verursacht. Wenn bereits bei einer vorhergehenden Geburt eine Thrombozytopenie des Neugeborenen aufgetreten war, dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich dies bei der nächsten Geburt wiederholt. Andere Marker zur Vorhersage des kindlichen Risikos gibt es nicht. Die Differenzialdiagnose schwangerschaftsassoziierter Thrombozytopenien sind in [Tabelle 9](#) aufgeführt.

**Tabelle 9: Differenzialdiagnose der Thrombozytopenien in der Schwangerschaft**

<p><b>Schwangerschaftsspezifische Thrombozytopenien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie, Gestations-Thrombozytopenie</li> <li>• HELLP-Syndrom</li> <li>• Verbrauchskoagulopathie</li> <li>• Akute Schwangerschaftsfettleber</li> <li>• Eklampsie</li> </ul>
<p><b>Nicht Schwangerschafts-spezifische Thrombozytopenien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITP</li> <li>• SLE</li> <li>• TTP/HUS</li> <li>• Virusinfektionen</li> <li>• Knochenmarkserkrankungen, hämatologische Neoplasien</li> <li>• Medikamente</li> <li>• Hypersplenismus bei Lebererkrankungen, u.a.</li> </ul>

Die Therapie einer ITP in der Schwangerschaft bereitet besondere Probleme, da die notwendigen Medikamente Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft und den Fetus haben können.

## 12.1 Therapieindikation in der Schwangerschaft

Eine Therapieindikation besteht

- bei Blutungen,
- zur Vorbereitung invasiver Eingriffe (z.B. Sectio, Periduralanästhesie),
- bei Thrombozyten unter  $20-30 \times 10^9/l$  im ersten und zweiten Trimenon,
- bei Werten unter  $50 \times 10^9/l$  im letzten Trimenon. Für eine Sectio wird eine Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/l$  als ausreichend angesehen, für eine Periduralanästhesie Werte von  $80-100 \times 10^9/l$ .

## 12.2 Therapieoptionen

- Steroide [Predniso(lo)n]. Man wird - wenn kein Notfall die Verwendung höherer Dosen erforderlich macht - mit einer Dosis von 20-30 mg/d beginnen und versuchen, diese rasch soweit zu reduzieren, dass eine Thrombozytenzahl von  $20-30 \times 10^9/l$  gehalten werden kann (meist reichen 10-20 mg/d). **[Empfehlungsgrad B]**
- Wenn höhere Steroid-Dosen notwendig sind oder wenn Nebenwirkungen auftreten (Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Osteoporose, starker Gewichtsanstieg, Psychose, etc.) sollte man alternativ i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur Vorbereitung der Entbindung gegeben werden. **[Empfehlungsgrad B]**
- Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer Thrombozytopenie und Blutungen ist die Splenektomie indiziert. Wenn möglich sollte die Splenektomie laparoskopisch im 2. Trimester durchgeführt werden. **[Empfehlungsgrad B]**
- Azathioprin kann in der Schwangerschaft eingesetzt werden. **[Empfehlungsgrad 0]**
- Ciclosporin wurde bei Patientinnen mit anderen Immunerkrankungen (M. Crohn, Colitis) in der Schwangerschaft eingesetzt, es gibt keine Daten zur ITP.
- Vincristin, Cyclophosphamid und Danazol sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- TRAs sind kontraindiziert, da es kaum Erfahrungen in der Schwangerschaft gibt. Den Autoren sind bisher nur zwei Fallberichte bekannt [76, 77]. Eine Schädigung des Feten ist nicht auszuschließen. Auch während der Stillzeit sollten TRAs nicht genommen werden (ggf. abstillen). Bei ITP-Patientinnen mit starkem Kinderwunsch, die noch nicht splenektomiert wurde und die bisher nur auf TRAs ansprechen, muss die Möglichkeit der Milzentfernung vor der Schwangerschaft diskutiert werden.

## 12.3 Peri- und postpartales Management

Früher wurde ITP-Patientinnen die Sectio empfohlen unter der Annahme, dass dadurch das Geburtstrauma und das Blutungsrisiko für das Kind unter der Geburt geringer seien als bei einer vaginalen Entbindung. Es gibt jedoch keinerlei Daten, die dies unterstützen. Die Entscheidung sollte nicht durch die ITP, sondern allein durch die geburtshilfliche Situation der Mutter bestimmt werden. Dies spricht jedoch nicht gegen eine aktive Einleitung der Geburt aus organisatorischen Gründen, um das peripartale Monitoring und die hämatologisch-hämostaseologische Mitbetreuung optimal zu gewährleisten (Entbindung wenn die Thrombozyten nach vorbereitender i.v. Immunglobulingabe am höchsten sind, keine Entbindung freitags oder am Wochenende).

Eine Blutentnahme aus der Nabelschnur (Cordozentese) vor der Entbindung, um die Thrombozytenzahl des Fetus zu bestimmen, ist bei Patientinnen mit chronischer ITP nicht sinnvoll. Die betroffenen Kinder erleiden ihre Blutungen - im Gegensatz zur neonatalen Alloimmunthrombozytopenie - nicht während der Schwangerschaft, sondern fast ausschließlich nach der Geburt. Unmittelbar nach der Entbindung sollte die kindliche Thrombozytenzahl bestimmt und ein transkranieller Ultraschall durchgeführt werden. Hat das Neugeborene  $<20 \times 10^9$  Thrombozyten/l oder bei Blutungszeichen, dann kann mit i.v.-Immunglobulinen und Steroiden behandelt werden. Der Thrombozytennadir kann auch erst nach einigen Tagen auftreten (bis zu 1 Woche nach der Geburt), entsprechend lange sollte die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

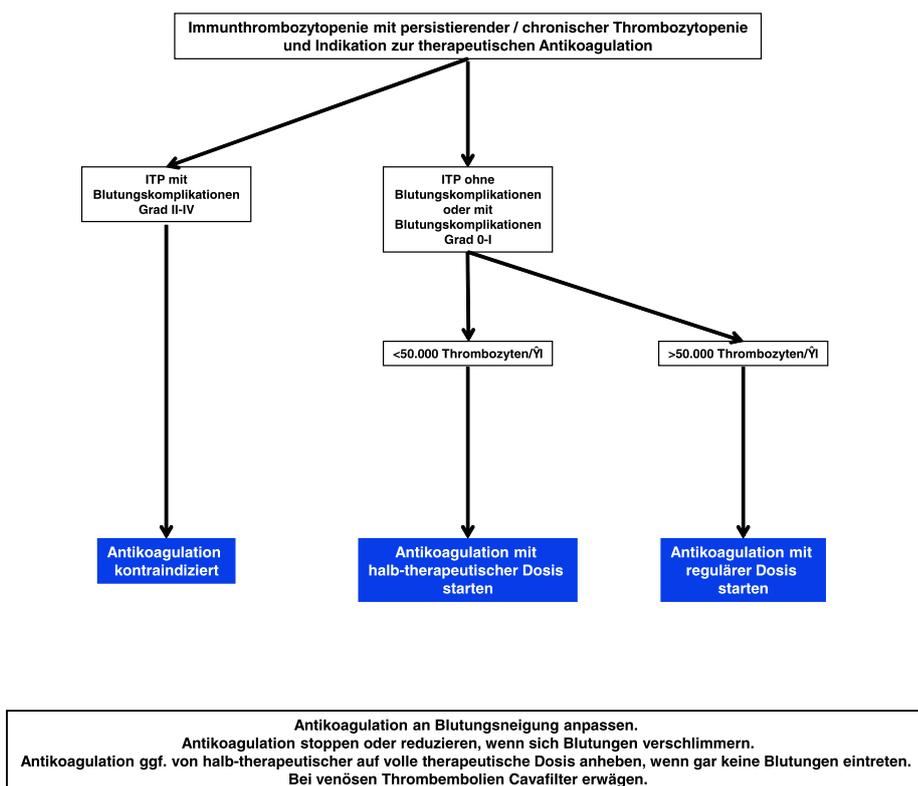
Postpartal hat die Mutter durch die präpartale ITP-Therapie meist Thrombozyten  $>50 \times 10^9/l$  oder sogar Werte im Normbereich. Da die ITP eine „thrombophile“ Erkrankung ist [51], sollte bei diesen Werten und Immobilität der Wöchnerin eine Thromboseprophylaxe erwogen werden (Kompressionsstrümpfe, niedermolekulares Heparin).

### 13 ITP und Antikoagulation

Die Hälfte aller ITP-Patienten sind älter als 50 Jahre. Nebenerkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern (Thromboembolien, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, PTCA mit Stent, Cerebrovaskuläre und peripher-arterielle Ereignisse, etc.) treten dann häufiger auf. Antikoagulanzen sind bei Thrombozytopenie in der Regel kontraindiziert. Für diese klinisch immer häufigeren Situationen gibt es nur Fallberichte, die keine evidenzbasierte Empfehlung erlauben [78, 79, 80, 81].

Wenn eine dringende Indikation zur therapeutischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, z. B. bei einer venösen Thrombembolie besteht, empfehlen die Autoren folgendes Vorgehen, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus zur Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei Immuntrombozytopenie**



Kernpunkte der Empfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden [**Empfehlungsgrad 0**]:

- Eine Antikoagulation ist bei thrombozytopenen Patienten mit ITP kontraindiziert, wenn diese bedrohlich bluten (WHO °II-IV). Bei venösen Thromboembolien kann alternativ ein Cavafilter erwogen werden.

- Eine Antikoagulation ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit ITP, die nicht oder nur mild bluten (WHO °0-I).
  - Thrombozyten  $\geq 50 \times 10^9/l$ : voll-dosierte Antikoagulation
  - Thrombozyten  $< 50 \times 10^9/l$ : Verminderung der Dosis, z.B. halb-therapeutische Antikoagulation
- Parallel zur notwendigen Antikoagulation bei niedrigen Thrombozytenwerten Anhebung der Thrombozytenzahl mit Steroiden und i.v. Immunglobulinen über  $50 \times 10^9/l$ .
- Gleichzeitig Start von TRAs, die für ihren Wirkungseintritt meist  $>1$  Woche brauchen.
- Sobald die Thrombozyten  $> 50 \times 10^9/l$  angestiegen sind, Ausschleichen der Steroide und Anpassung der TRA-Dosis.
- Weitere Anpassung der Antikoagulationsdosis entsprechend des Anstiegs der Thrombozytenzahl und der klinischen Blutungsneigung.

Man kann statt mit einem Niedermolekularen Heparin (NMH) auch mit Unfraktioniertem Heparin (UFH) beginnen, z.B. in Form eines Heparin-Perfusors. UFH hat eine kürzere Halbwertszeit, es kann mit der aPTT gut überwacht, bei Überdosierung schnell gestoppt und ggf. sogar antagonisiert werden. Wenn unter UFH keine Blutungen auftreten, kann man im weiteren Verlauf auf ein NMH umstellen.

## 14 Links

ITP-SHG Giessen:

<http://www.itp-information.de> Kontakt: Fr. Arnold (über Homepage)

ITP-SHG Hamburg:

<http://www.morbus-werlhof.de> Kontakt: Fr. Hass (über Homepage)

ITP-SHG Sömmerda:

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

## 15 Literatur

1. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, Hiller E, Kiefel V, Müller-Beißenhirtz H, Ostermann H, Rummel M, Sachs UJ, Salama A. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. *Onkologie*. 2010;33(suppl 3):2-20. [PMID:0484949](#)
2. Pabinger I, Gastl G, Steurer M, Sormann S, Fillitz M, Friedl J, Geissler D, Geissler K, Greil R, Knöbl P, Kozek-Langenecker S, Krippel P, Kyrle P, Lang A, Linkesch W, Ludwig H, Müller M, Panzer S, Pittermann E, Thaler J, Weltermann A. Primäre Immunthrombozytopenie des Erwachsenen - Diagnostik und Therapie, Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO). *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124:111-23. [PMID:22382553](#)
3. Keller P, Angelillo-Scherrer A, Bargetzi M, Goede J, Hess U, Imbach P, Kühne T, Mach-Pascual S, Mey U, Rüfer A, Schmidt A. Diagnose und Behandlung der primären Immunthrombozytopenie. Ein Schweizer Konsensus, erarbeitet von Hämatologen der grössten hämatologischen Zentren der Schweiz. *Schweiz Med Forum*. 2010;10:875-83.

4. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86. DOI:10.1182/blood-2009-06-225565
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-207. DOI:10.1182/blood-2010-08-302984
6. Dickerhoff R, Eberl W. Leitlinie „Immunthrombozytopenie (ITP) im Kindes- und Jugendalter“ Stand 8/2011, AWMF-Register Nr. 086/001 Klasse: S2k. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-001.html)
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood*. 2009;113:2386-93. DOI:10.1182/blood-2008-07-162503
8. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21. DOI:10.1182/blood-2009-01-129155
9. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003;102:887-95. PMID:12676790
10. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364-9. PMID:14576051
11. Li X, Zhong H, Bao W, Evangelista J, Haider MA, Bussel J, Yazdanbakhsh K. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120:3318-25. DOI:10.1182/blood-2012-05-432575
12. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpur. *Nat Med*. 2003;9:1123-4. PMID:12937414
13. Aslam R, Hu Y, Gebremeskel S, Segel GB, Speck ER, Guo L, Kim M, Ni H, Freedman J, Semple JW. Thymic retention of CD4+CD25+FoxP3+ T regulatory cells is associated with their peripheral deficiency and thrombocytopenia in a murine model of immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120:2127-32. DOI:10.1182/blood-2012-02-413526
14. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, Shulman NR: Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood*. 1996;87:4068-71. [Evidenzstärke IIIb] PMID:8639762
15. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kühne T; Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. for the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and

- chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013;121:4457-62. DOI:10.1182/blood-2012-12-466375
16. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, Brandwein JM, Szczepiorkowski ZM, AuBuchon JP, Barty RL, Lee KA; SToP Study Investigators of the BEST Collaborative. A Randomized Controlled Trial Comparing Standard and Lowdose Strategies for Transfusion of Platelets (SToP) to Patients With Thrombocytopenia. *Blood*. 2009;113:1564-73. [Evidenzstärke Ib] DOI:10.1182/blood-2008-09-178236
  17. National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE, version MedDRA v9.0. <http://www.cancer.gov>
  18. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, Cines DB, Cooper N, Godeau B, Greinacher A, Imbach P, Khellaf M, Klaassen RJ, Kühne T, Liebman H, Mazzucconi MG, Newland A, Pabinger I, Tassetto A, Stasi R. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121:2596-606. DOI:10.1182/blood-2012-07-442392
  19. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91:1041-5. [Evidenzstärke IIb] PMID:16885043
  20. Andrès E, Mecilli M, Fothergill H, Zimmer J, Vogel T, Maloisel F. Gender - related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune Thrombocytopenia. *La Presse Medicale*. 2012;41:e426-31. [Evidenzstärke IV] PMID:22459990
  21. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120:960-9. [Evidenzstärke V] DOI:10.1182/blood-2011-12-309153
  22. Djulbegovic B, Cohen Y. The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98:2282-3. [Evidenzstärke IV] DOI:10.1182/blood.V98.7.2282
  23. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet-counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-8. [Evidenzstärke IIa] PMID:10847256
  24. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:2549-54. [Evidenzstärke IIb] DOI:10.1182/blood.V97.9.2549
  25. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, Zhao S, Sørensen HT. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117:3514-20. [Evidenzstärke IIb] DOI:10.1182/blood-2010-10-312819
  26. Frederiksen H, Maegbaek ML, Sorensen HT. Long-Term Mortality of Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120(21): [Evidenzstärke IIb]. <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper52801.html>
  27. Aster RH, Bougie DW. Current concepts: drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2007;357:580-7. PMID:17687133
  28. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, Warkentin TE, Kelton JG. A systematic evaluation of laboratory testing for druginduced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2013;11:169-76. [Evidenzstärke IIIa] PMID:23121994

29. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116:2127-33. [Evidenzstärke IV] DOI:10.1182/blood-2010-03-276691
30. Aster RH. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? *Semin Hematol*. 2000;37:229-38. [Evidenzstärke IV] PMID:10942217
31. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145:235-44. [Evidenzstärke IV] PMID:19245432
32. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009;94:850-6. [Evidenzstärke IIa] DOI:10.3324/haematol.2008.005348
33. Arnold DM, Santoso S, Greinacher A, on behalf of the Platelet Immunology Scientific Subcommittee of the ISTH. Recommendations for the implementation of platelet autoantibody testing in clinical trials of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10:695-7. PMID:22332994
34. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, Tamary H, Rodeghiero F, Chitlur M, Rischewski J, Imbach P; Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011;96:1831-37. [Evidenzstärke IIb] PMID:21880634
35. Bae SH, Ryoo HM, Lee WS, Joo YD, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kim H, Park JH, Kim MK, Hyun MS, Kim HJ, Zang DY. High Dose Dexamethasone Vs. Conventional Dose Prednisolone for Adults with Immune Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Phase III Trial. American Society of Hematology Congress. *Blood*. 2010;116: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3687?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Bae+dexamethasone&searchid> [Evidenzstärke Ib]
36. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88:3-40. PMID:8704187
37. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008;100:762-5. [Evidenzstärke IV] DOI:10.1160/TH08-06-0418
38. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH; British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011;155:308-17. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x
39. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica*. 2001;86:504-9. [Evidenzstärke IV] PMID:11410414

40. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104:2623-34. [Evidenzstärke IIIa] [DOI:10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168)
41. Wang T, Xu M, Ji L, Han ZC, Yang R. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*. 2005;75:424-9. [Evidenzstärke IV] [PMID:16191093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16191093/)
42. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*. 2010;151:477-87. [Evidenzstärke IV] [DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x)
43. Cuker A, Cines DB. Evidence-based mini-review: Is indium-labeled autologous platelet scanning predictive of response to splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:385-6. [Evidenzstärke IIIa] [PMID:21239823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239823/)
44. Jaglowski SM, Byrd JC, Jones JA. In-Hospital Mortality and Trends Associated with Splenectomy in Patients with Immune-Mediated Thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2009;114: [Evidenzstärke I I b] <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1398?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Jaglowski&searchid=1&FIRSTIN>
45. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, Sierra M, Garcia-Frade LJ, Redondo S, Arefi M, Aguilar C, Ortega F, de Cabo E, Fisac RM, Sanz O, Esteban C, Alberca I, Sanchez-Barba M, Santos MT, Fernandez A, Gonzalez-Lopez TJ; representing the Grupo de Trombosis y Hemostasia de Castilla y León. Safety and efficacy of splenectomy in over-65 year old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91:236-41. [Evidenzstärke IIb] [PMID:23679653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23679653/)
46. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:4782-90. [DOI:10.1182/blood-2012-12-467068](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-467068)
47. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:642-6. [PMID:17898569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898569/)
48. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid MP, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B, Leparrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura - results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112:999-1004. [Evidenzstärke IIb] [DOI:10.1182/blood-2008-01-131029](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131029)
49. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403. [Evidenzstärke Ib] [DOI:10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)

50. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:641-8. [Evidenzstärke Ib] DOI:10.1016/S0140-6736(09)60402-5
51. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland A, Sanderson S, Provan D. Thromboembolic events among adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in the united kingdom general practice research database. *Haematologica*. 2010;95:1167-75. [Evidenzstärke IV] PMID:20145266
52. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, Tarantino MD, Sunkara U, Matthew Guo D, Nichol JL. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8:1372-82. [Evidenzstärke IV] PMID:20230419
53. Catala-Lopez F, Corrales I, Martin-Serrano G, et al. Risk of thromboembolism treated with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:421-9. [Evidenzstärke IIa] DOI:10.1016/j.medcli.2011.11.023
54. Meyer SC, Rovó A, Tsakiris DA, Scherer K, Tichelli A, Holbro A. Severe cutaneous toxicity related to Eltrombopag. *Br J Haematol*. 2013;160:412-4. [Evidenzstärke IV] PMID:23151239
55. Feudjo-Tepie MA, Hall SA, Logie JW, Robinson NJ, Bennett D. Risk of Cataracts among Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Patients in the UK General Practice Research Database (GPRD). *Blood*. 2007;110 (Suppl. 1, Part 2):48b, [Evidenzstärke IIb]. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/3209?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Hall+Fogie&searchid=1&FIRS>
56. Brynes RK, Orazi A, Wong RSM, Bakshi K, Bailey CK, Brainsky A. A Longitudinal Prospective Study Evaluating the Effects of Eltrombopag Treatment On Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: Interim Analysis At 1 Year. *Blood*. 2012;120(21): <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2195?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Brynes+orazi&searchid=1&FIR> [Evidenzstärke IV].
57. Ghanima W, Junker P, Hasselbalch HC, Boiocchi L, Geyer JT, Feng X, Gudbrandsdottir S, Orazi A, Bussel JB. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents. *Br J Haematol*. 2011;155:248-55. [Evidenzstärke IIIb] PMID:21902682
58. Cines DB, Gernsheimer TB, Wasser J, Godeau B, Provan A, Lyons RM, Altomare I, Wang X, Woodard P. Integrated Analysis of Long Term Safety in Patients (pts) with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Treated with Romiplostim. *Blood*. 2012;120(21): <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper47241.html> [Evidenzstärke IIIa].
59. Jawa V, Hokom M, Hu Z, El-Abaadi N, Zhuang Y, Berger D, Gupta S, Swanson SJ, Chirmule N. Low immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol*. 2010; 89 Issue 1 Suppl.:75-85 [Evidenzstärke IIIa] DOI:10.1007/s00277-010-0908-2
60. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;160:538-46. [Evidenzstärke IIb] PMID:23278590

61. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A, on behalf of the EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013;121:537-45. [Evidenzstärke IIb] DOI:10.1182/blood-2012-04-425512 (Anmerkung: das sind die EXTEND-Studiendaten aller Patienten, die bis zu 3 Jahre lang behandelt wurden)
62. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, Bailey CK. Long-Term Safety and Efficacy of Eltrombopag in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Report of up to 5.5 Years of Treatment in EXTEND. *Blood* 2012;120(21): <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2198?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=saleh+bussel&searchid=1&FIR> [Evidenzstärke I I b] (Anmerkung: das sind die EXTEND-Studiendaten aller Patienten, die bis zu 5,5 Jahre lang behandelt wurden)
63. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161:411-23. [Evidenzstärke IIb] PMID:23432528
64. Selleslag D, Janssens A, Wadenvik H, Steurer M, Quittet P, Kaiafa G, Kozak T, Papadaki H, Viallard JF, Dillingham K, Kreuzbauer G. Romiplostim for the Treatment of Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Routine Clinical Practice - Interim Results From a Large, European, Observational Study. *Blood*. 2012;120(21): <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper46797.html> [Evidenzstärke IIb]
65. Bussel JB, Rodeghiero F, Lyons RM, Firstenberg B, Joseph J, Kessler CM, Terriou L, Stasi R, Chang P, Sun S. Sustained Hemostatic Platelet Counts in Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP) Following Cessation of Treatment with the TPO Receptor Agonist Romiplostim: Report of 9 Cases. *Blood*. 2011;118, <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3281?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Bussel+Lyons&searchid=1&FIR> [Evidenzstärke IV]
66. Leven E, Miller A, Boulad N, Haider A, Bussel JB. Successful Discontinuation of Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic ITP. *Blood*. 2012;120(21): <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper48685.html> [Evidenzstärke IV]
67. Penalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, Alvarez-Larrán A, Rodríguez L, Casado M, Gallur L, Giraldo P, Hernández R, Menor D, Rodríguez MJ, Caballero D, González R, Mayans J, Millán I, Cabrera JF, on behalf of the Multi-institutional Retrospective Spanish Study on the use of rituximab in refractory ITP. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol*. 2006;85:400-6. [Evidenzstärke IIb] DOI: 10.1007/s00277-006-0123-3
68. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92:1695-8. [Evidenzstärke IV] DOI:10.3324/haematol.11709
69. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse

- Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113:4834-40. [Evidenzstärke IV] DOI: [10.1182/blood-2008-10-186999](https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186999)
70. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzteverlag 2009. Die Leitlinien sind abrufbar unter <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>
  71. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H. Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother*. 2006;33:528-3. DOI:[10.1159/000096293](https://doi.org/10.1159/000096293)
  72. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, Tisserand G, Khellaf M, Durand JM, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin AS, Limal N, Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Pan-Petes B, Decaux O, Mahevas M, Ruel M, Sacre K, Lefrere F, Abenheim L, Godeau B; PGRx Immune Thrombocytopenia Study Group. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood*. 2012;120:4938-44. [Evidenzstärke IIIb] DOI:[10.1182/blood-2012-05-431098](https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431098)
  73. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S; NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine*. 2007;25:1838-40. [Evidenzstärke IV] DOI:[10.1016/j.vaccine.2006.10.054](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.054)
  74. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121:38-47. DOI:[10.1182/blood-2012-08-448944](https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944)
  75. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2012;87:15-21. [Evidenzstärke IIIb] PMID: [22031338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031338/)
  76. Patil AS, Dotters-Katz SK, Metjian AD, James AH, Swamy GK. Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 2):483-5. DOI:[10.1097/AOG.0b013e31828d5b56](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828d5b56)
  77. Alkaabi JK, Alkindi S, Riyami NA, Zia F, Balla LM, Balla SM. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Dec;21(14):1571-4. DOI:[10.1177/0961203312463621](https://doi.org/10.1177/0961203312463621)
  78. Moretti C, Teresa Lucciola M, Morena L, Biondi-Zoccai G, Laudito A, Anselmino M, Paolo Trevi G, Sheiban I. Idiopathic thrombocytopenic purpura and percutaneous coronary stenting: a dangerous duo? *Int J Cardiol*. 2008;130:e96-7. [Evidenzstärke V] PMID: [17854925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854925/)
  79. Jubelirer SJ, Mousa L, Reddy U, Mir M, Welch CA. Coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a community hospital experience and review of the literature. *W V Med J*. 2011;107:10-4. [Evidenzstärke V] PMID: [22235705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235705/)
  80. Cantoni N, Heizmann M, Bargetzi M. Immune thrombocytopenia and anticoagulation: the role of romiplostim in the early treatment. *Br J Haematol*. 2012;157:639. [Evidenzstärke V] PMID:[22329466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22329466/)
  81. De La Peña A, Fareed J, Thethi I, Morales-Vidal S, Schneck MJ, Shafer D. Ischemic stroke in the setting of chronic immune thrombocytopenia in an elderly patient--a therapeutic dilemma. 2012;18:324-6. [Evidenzstärke V] PMID:[22084414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22084414/)

## 16 Systemtherapie-Protokolle

- [Immunthrombozytopenie - medikamentöse Therapie](#)

## 17 Zulassungsstatus

- [Immunthrombozytopenie - Schweiz - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)
- [Immunthrombozytopenie - Zulassungsstatus von Medikamenten - Deutschland/ Österreich](#)

## 18 Evidenzgraduierung und Empfehlungsgrade

Die Evidenzgraduierung folgt der Empfehlung des Oxford Centre of Evidence-based Medicine (<http://www.cebm.net/ocebmllevels-of-evidence/>, Levels of Evidence, Version März 2009)

Die Festlegung der Empfehlungsgrade A, B oder 0 folgt den Empfehlungen des Nationalen Programms für die Versorgungsleitlinien.

Empfehlungsgrade		
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	Empfehlung offen	kann

## 19 Anschriften der Verfasser

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

Asklepios Klinikum Uckermark  
Klinik für Innere Medizin  
Auguststraße 23  
16303 Schwedt  
Tel: 03332 5346-20  
Fax: 03332 5346-29  
[a.matzdorff@asklepios.com](mailto:a.matzdorff@asklepios.com)

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

Klinikum Braunschweig  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Holwedestr.  
38118 Braunschweig  
Tel: 0531 5951222  
Fax: 0531 5951400  
[w.eberl@klinikum-braunschweig.de](mailto:w.eberl@klinikum-braunschweig.de)

**Prof. Dr. med. Aristoteles Giagounidis**

Marienhospital Düsseldorf  
Internistisches Onkologisches Zentrum  
Klinik f. Onkologie, Hämatologie u. Palliativmedizin  
Rochusstr. 2  
40479 Düsseldorf  
Tel: 0211 4400-2501  
Fax: 0211 4400-2210  
[aristoteles.giagounidis@vkkd-kliniken.de](mailto:aristoteles.giagounidis@vkkd-kliniken.de)

**Prof. Dr. med. Paul Imbach**

Universitätskinderspital Basel  
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
P.O.Box  
CH-4005 Basel  
Tel: 0041 31 8292212  
Fax: 0041 31 8292214  
[paul.imbach@unibas.ch](mailto:paul.imbach@unibas.ch)

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

Klin. Abteilung für Onkologie  
Allgemeines Krankenhaus Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel: 0043 1 40400-4952  
Fax: 0043 1 40400-4451  
[ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)