

Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie (ITP)

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Meyer, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin

1 EINLEITUNG

Die Immunthrombozytopenie (ITP), in der Vergangenheit als idiopathische thrombozytopenische Purpura bezeichnet, ist eine nicht erbliche, hämatologische Autoimmunerkrankung. Mit jährlich 0,2–0,4 Neuerkrankungen pro 10.000 Erwachsenen und 0,2–0,7 pro 10.000 Kindern und Jugendlichen ist die ITP als selten anzusehen. Während die Erkrankung bei Kindern oftmals spontan selbst ausheilt und somit vorübergehender Natur ist, verläuft die ITP bei Erwachsenen häufiger chronisch. Allerdings kann bei einem bis zwei Drittel der chronischen ITP-Patienten auch nach Jahren noch eine partielle oder komplette Remission eintreten [Grimaldi-Bensouda et al. 2016, Sailer et al. 2006].

Etwa 80% der Erkrankungsfälle sind unbekannter Genese (primäre Form), während bei rund 20% der Betroffenen andere systemische Autoimmunerkrankungen, myelodysplastische Syndrome, Infektionen oder bestimmte Medikamente ursächlich sind (sekundäre Form) [Cines et al. 2009]. Dem Krankheitsbild liegt üblicherweise eine Dysregulation des Immunsystems zugrunde, die sich in einer Thrombozytopenie mit wiederholt niedrigen Thrombozytenwerten von $< 100.000/\mu\text{l}$ darstellt [DGHO 2021, Rodeghiero et al. 2009]. Klinisch präsentiert sich die ITP durch eine erhöhte Blutungsneigung.

Allerdings weisen ca. 10% der neu diagnostizierten pädiatrischen und 20–30% der erwachsenen Patienten selbst bei niedrigen Thrombozytenzahlen keine Blutungssymptome auf [Grimaldi-Bensouda et al. 2016, Kühne et al. 2011, Portielje et al. 2001]. Darüber hinaus hat etwa ein Viertel der Patienten mit chronischer ITP

keinerlei Blutungssymptome [Gernsheimer et al. 2010, Grimaldi-Bensouda et al. 2016]. Deshalb sollte sich die Indikation für eine medikamentöse Therapie der ITP v. a. an der Blutungssymptomatik bzw. dem individuellen Risiko der Patienten und nicht allein an der Thrombozytenzahl orientieren [Matzdorff et al. 2018].

Entsprechend der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der deutschsprachigen onkologischen und hämatologischen Fachgesellschaften (DGHO, OeGHO, SGMO und SGH) werden therapiebedürftige ITP-Patienten in der Erstlinie mit Kortikosteroiden behandelt. In Situationen, in denen eine rasche Blutungsstillung erreicht werden muss bzw. kurzfristig vor operativen Eingriffen, kommen hochdosierte intravenöse Immunglobuline zum Einsatz [DGHO 2021]. Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Kortikosteroiden bzw. bei Rezidiven sollten in der Zweitlinienbehandlung Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) eingesetzt werden [Cuker 2018]. Zusätzlich steht mit dem SYK (*Spleen Tyrosine Kinase*)-Inhibitor Fostatinib seit Juli 2020 eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung [DGHO 2021]. Die Splenektomie ist keine Voraussetzung mehr für die Behandlung mit diesen Wirkstoffen, sollte aber für Patienten mit schweren Blutungen (WHO-Grad III/IV) in Erwägung gezogen werden. Für therapierefraktäre Patienten kommen weitere medikamentöse Therapieoptionen und, falls noch nicht geschehen, eine Splenektomie in Betracht [DGHO 2021].

Diese CME gibt einen Überblick über die Pathophysiologie sowie die Diagnostik der ITP und schildert die aktuellen Therapieoptionen zur Behandlung der ITP.

2 PATHOPHYSIOLOGIE DER ITP

Die ITP ist keine erbliche, sondern vielmehr eine erworbene Erkrankung, der eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten zugrunde liegt. Ursache ist eine pathologische T-Zell-Antwort, die die Bildung autoreaktiver B-Zellen begünstigt. Diese B-Zellen bilden Autoantikörper, die zur Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose der Thrombozyten durch Makrophagen vor allem in der Milz führen. Darüber hinaus ist die Megakaryopoese aufgrund eines relativen Thrombopoetinmangels und einer Reaktion der Autoantikörper auch gegen die Megakaryozyten vermindert [Audia et al. 2017, Zufferey et al. 2017].

Bei rund 60% der ITP-Patienten können **Autoantikörper gegen Thrombozyten** nachgewiesen werden. Diese binden an Glykoproteinkomplexe (v. a. von-Willebrand-Faktor- und/oder Fibrinogenrezeptor) auf der Thrombozytenoberfläche und markieren diese so für den phagozytotischen Abbau in der Milz [Ballem et al. 1987]. Durch die Bindung an diese Rezeptoren ist eine Beeinflussung der Adhäsions- bzw. Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten denkbar, was zu einer Verstärkung der Blutungsneigung führen könnte. Darüber hinaus wurden Autoantikörper beschrieben, die zu einem Komplement-vermittelten Abbau der Thrombozyten führen [Najaoui et al. 2012].

Neben der Tatsache, dass bei etwa 30–40% der ITP-Patienten keine Autoantikörper gegen Thrombozyten gefunden werden können [Cines et al. 2014, Zhang et al. 2004], lässt auch das fehlende Ansprechen einiger Patienten auf gegen B-Lymphozyten und Antikörper gerichtete Therapien alternative Pathomechanismen vermuten. So scheint ein vermindertes Vorkommen regulatorischer **T-Lymphozyten** für die Schädigung der Thrombozyten verantwortlich zu sein [Zufferey et al. 2017]. Zusätzlich werden Thrombozyten direkt durch T-Zell-vermittelte Zytotoxizität geschädigt [Olsson et al. 2003].

Doch die für die ITP typische isolierte Thrombozytopenie wird nicht allein durch eine Zerstörung der Thrombozyten verursacht. Vielmehr scheint auch eine **verminderte Thrombozytopenie** zu ihrer Entstehung beizutragen. Ursächlich für die verminderte Thrombozytenbildung ist zum einen die Beeinflussung der Megakaryozytenproduktion und -reifung im Knochenmark durch Glykoprotein-spezifische Autoantikörper, die nicht nur mit den Thrombozyten selbst sondern auch mit deren Vorläuferzellen reagieren [Chang et al. 2003, McMillan et al. 2004]. Außerdem liegt bei Betroffenen ein relativer Thrombopoetinmangel vor. Dieses Zytokin wird einerseits gemeinsam mit Thrombozyten, an die es bindet, verstärkt in Milz und Leber abgebaut oder von den bei ITP vermehrt im Knochenmark vorhandenen Megakaryozyten gebunden [Nugent et al. 2009].

3 KLINISCHES BILD UND DIAGNOSTIK

Auch wenn bis zu ein Viertel der Patienten mit chronischer ITP nicht blutet, gilt, dass im Vordergrund der Symptomatik der ITP charakteristische Blutungssymptome stehen. Dazu gehören Petechien (vorwiegend an den Beinen, weniger an Rumpf und Armen), Schleimhautblutungen, urogenitale Blutungen und verstärkte Menstruationsblutungen sowie relativ starke Blutungen und Hämatomneigung bereits bei kleinen Traumata. Die Anzahl der Fälle, bei denen lebensbedrohliche intrakranielle Blutungen auftreten, wird mit 0,2% beziffert. Neben der erhöhten Blutungsneigung treten außerdem Fatigue, Erschöpfungs- und depressive Symptome [DGHO 2021, Hill und Newland 2015] sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit auf [Ekstrand et al. 2016].

Für die Diagnose der ITP stehen weder spezielle Untersuchungen noch spezifische Labortests zur Verfügung. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose,

bei der andere Ursachen für eine Thrombozytopenie ausgeschlossen werden müssen. Anamnestisch sind sowohl aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, eingenommene Medikamente, Alkoholkonsum, eine bestehende Schwangerschaft und Thrombosen in der Vergangenheit sowie eventuelle familiäre und berufliche Belastungen zu klären. Dem schließt sich eine allgemeine körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Blutungszeichen, Exantheme sowie Lymphknoten-, Milz- und Lebergröße an [DGHO 2021].

Sind keine anderen Ursachen für die Thrombozytopenie erkennbar, kann von einer ITP gesprochen werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/l$ liegt. Bei der Messung des Blutbildes sollte darauf geachtet werden, dass die Thrombozytenzahl akkurat bestimmt wurde und eine Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen ist. Hierzu sollte die Thrombozyten-

zahl immer parallel aus einer Citrat-Monovette bestimmt werden (ggf. sollten auch Spezialmonovetten wie ThromboExact eingesetzt werden) [DGHO 2021, Rodeghiero et al. 2009]. Darüber hinaus sollte bei der Erstdiagnose immer eine mikroskopische Beurteilung eines Blutausstrichs erfolgen, um Riesenthrombozyten, Thrombozytenaggregate, Thrombozytensatellitismus oder hereditäre Thrombozytopenien, aber auch eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bzw. ein hämolytisch-urämisches Syndrom zu erkennen. Weiterhin sollte eine Bestimmung der Basisgerinnungsparameter (Thromboplastinzeit [Quick-Wert] bzw. *International Normalized Ratio* [INR], aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und des Fibrinogenwertes erfolgen, nicht nur um mögliche Risiken für Blutungen,

sondern auch Hinweise auf Ursachen der Thrombozytopenie (z. B. disseminierte intravasale Koagulopathie) oder anderer Autoimmunerkrankungen (Lupus-Antikoagulans) zu erkennen.

Für ältere Patienten (> 60 Jahre) oder solche mit atypischen körperlichen Untersuchungs- und Blutbildbefunden ist eine Knochenmarkdiagnostik zur differenzialdiagnostischen Abklärung zu empfehlen. Dies gilt insbesondere zum Ausschluss alternativer Diagnosen vor Durchführung einer Splenektomie [Matzdorff et al. 2018].

Die Notwendigkeit weiterführender diagnostischer Maßnahmen ergibt sich aus einer langandauernden Persistenz der ITP.

Tabelle 1: Wichtige Differenzialdiagnosen der ITP und diagnostische Maßnahmen/Befunde; modifiziert nach [DGHO 2021, Matzdorff et al. 2018].

DIFFERENZIALDIAGNOSE	UNTERSUCHUNGEN/TYPISCHE BEFUNDE
Hereditäre Thrombozytopenie (Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, Wiskott-Aldrich-Syndrom etc.)	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstrichs und durchschnittlichen Thrombozytenvolumens (sehr große oder kleine Thrombozyten)
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie (Zytostatika, Virostatika, Heparin)	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper, spezifische Labordiagnostik bei Verdacht auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie	Meist über 80×10^9 Thrombozyten/l
Lymphome	Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion
Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)	SARS-CoV-2, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u. a., bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei Verdacht auf Sepsis, Blutausstrich bei Verdacht auf Malaria
Lebererkrankungen	Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Zirrhosediagnostik
Splenomegalie mit Hypersplenismus	Zahlreiche Ursachen, häufig Leberzirrhose, Infektionen, hämatologische Erkrankungen (isolierte Milzvergrößerung z. B. bei Haarzell-Leukämie, Marginalzonen-Lymphom), auch an M. Gaucher denken
Alkoholabusus	Gezielt erfragen!
Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, schwerster Eisenmangel)	Labordiagnostik
Andere Autoimmunerkrankungen (Lupus eryth., rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis etc.)	Labordiagnostik
Evans-Syndrom	Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test
Hämatologische Systemerkrankungen (akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, idiopathische Zytopenie unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom, Lymphome, allgemeine variable Immundefizienz (CVID), autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, <i>Graft-versus-Host</i> -Erkrankung)	In der Regel mit Veränderung auch anderer Blutzellreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik <u>Bei Kindern ist die akute lymphatische Leukämie die wichtigste Differenzialdiagnose der neu diagnostizierten ITP!</u>
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom	Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc., ADAMTS13-Bestimmung
Von-Willebrand-Syndrom Typ IIb	Von-Willebrand-Faktor-Analyse inklusive Multimer-Analyse, Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation
Verbrauchskoagulopathie	Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Große Hämangiome (z. B. Kasabach-Merritt-Syndrom), große Aneurysmen	Klinisches Bild

ADAMTS13: *A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, member 13*, CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr-Virus, MYH9: *Myosin, Heavy Chain 9*, SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus type 2*

3.1 KLASSIFIKATION: SCHWERE- GRADE UND KRANKHEITSSTADIEN

Die klinische Blutungsneigung bzw. das Blutungsrisiko sowie der Verlauf der Erkrankung, insbesondere die Dauer ihres Bestehens, sind wesentliche Parameter für die Therapieentscheidung und -ziele. Die

Graduierung der Blutungsschwere sollte im Praxisalltag z. B. bei Erwachsenen anhand der in Tabelle 2 aufgeführten WHO-Blutungsgrade [Heddle et al. 2009, Miller et al. 1981] oder der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) [National Cancer Institute 2020] erfolgen [DGHO 2021].

Tabelle 2: Blutungsgrade nach WHO/NCI-CTCAE; modifiziert nach [DGHO 2021].

WHO-BLUTUNGSGRAD	DEFINITION
0	Keine Blutungszeichen
I	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
II (nicht transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Meläna, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie • Blutungen aus Punktionsstellen • Blutungen in Muskeln und Gelenke
III (transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Schleimhautblutungen (Mund, Nase) • Vaginale Blutungen • Meläna, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie • Blutungen aus Punktionsstellen • Blutungen in Muskeln und Gelenke
IV (Gefahr von dauerhaften Schäden, lebensbedrohlich)	<ul style="list-style-type: none"> • 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)

WHO/NCI-CTCAE: Weltgesundheitsorganisation/*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Zur Abschätzung der Blutungsschwere bei pädiatrischen Patienten wird von der aktuellen AWMF-Leitlinie empfohlen, den modifizierten Buchanan-Score [Schoettler et al. 2017] heranzuziehen [AWMF-Leitlinie 2018].

Die ursprüngliche Klassifikation der ITP als „akut“ oder „chronisch“, wobei der Schnitt bei sechs bis zwölf Monaten gezogen wurde, ist zugunsten einer dreiphasigen Einteilung aufgegeben worden, die in Tabelle 3 dargestellt ist.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der ITP; modifiziert nach [DGHO 2021, Rodeghiero et al. 2009].

STADIUM	DEFINITION	PROGNOSE
Neu diagnostiziert	Bis zu drei Monate nach Diagnosestellung	Spontanremission häufig
Persistierend	Zwischen drei und zwölf Monaten nach Diagnosestellung	Spontanremission weniger häufig
Chronisch	Mehr als zwölf Monate nach Diagnosestellung	Spontanremission unwahrscheinlich

4 THERAPIE DER ITP

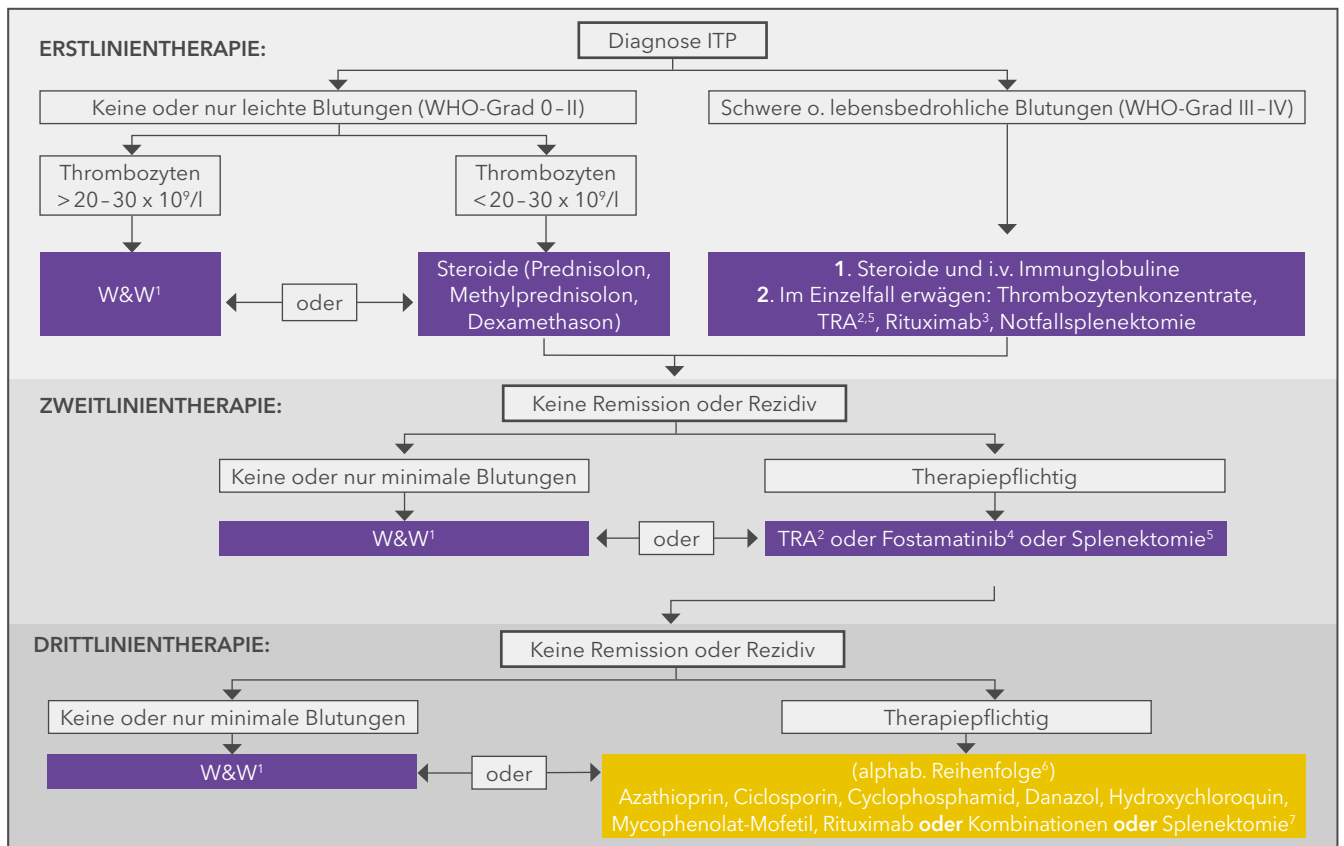
Gemäß den Empfehlungen der deutschsprachigen Fachgesellschaften (DGHO, OeGHO, SGH, SPOH, DGTI) gibt es keinen spezifischen Schwellenwert für die Thrombozytenzahl, bei dessen Unterschreitung ein zwingender Therapiebedarf besteht. Zwar steht als Therapieziel die Vermeidung von Blutungskomplikationen im Vordergrund, doch lässt sich die Blutungsneigung nicht an der Thrombozytenzahl allein festmachen. Ob medikamentös interveniert werden sollte, hängt auch davon ab, wie Krankheitsstadium und -verlauf sind, wie alt der Patient ist, welche Nebenwirkungen der Therapie erwartet und akzeptiert werden können und welche Konsequenzen die Therapieentscheidung für das Berufs- und Alltagsleben hat [DGHO 2021].

Daraus ergibt sich, dass Patienten mit einer neu diagnostizierten ITP und fehlender oder milder Blutungsneigung entsprechend WHO-Grad 0–II nicht zwangsläufig therapiert werden müssen, sondern vorerst auch nur beobachtet werden können, selbst wenn die Thrombozytenzahl unter $30.000/\mu\text{l}$ liegt. Bei noch niedrigeren Werten von $<20.000/\mu\text{l}$ sollte hingegen eine Behandlung mit Kortikosteroiden angeboten werden, unabhängig

davon, ob die Betroffenen zu Blutungen neigen oder nicht. Oft ist den Patienten in dieser Situation eine abwartende Haltung nicht zu vermitteln. Im Gegensatz dazu besteht bei Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen unabhängig von der Thrombozytenzahl eine eindeutige Therapieindikation.

Da in den ersten Monaten nach Diagnosestellung eine spontane Remission noch wahrscheinlich ist, liegt der Fokus der Therapie in diesem Stadium noch auf der Kurierung der Erkrankung [DGHO 2021]. In späteren Krankheitsstadien, wenn eine Remission immer unwahrscheinlicher wird, ändert sich dieses Therapieziel und der Thrombozytenwert verliert immer mehr an Bedeutung. Vielmehr werden dann die individuellen Therapiewünsche, mögliche Therapienebenwirkungen und die Lebensqualität immer wichtiger, während gleichzeitig eine chronische Thrombozytopenie in Kauf genommen wird.

Entsprechende Empfehlungen zum Vorgehen nach Diagnose der ITP finden sich im Therapiealgorithmus der DGHO (Abbildung 1).



¹W&W – Watch and Wait ²TRA – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (Eltrombopag, Romiplostim, Avatrombopag); Zulassung beachten: Eltrombopag und Avatrombopag Off-Label bei Erkrankungsdauer < 6 Monate bzw. < 12 Monate; Romiplostim kann unmittelbar nach Versagen einer Erstlinientherapie mit Steroiden eingesetzt werden ³Off-Label ⁴Zulassung beachten ⁵bei schweren Blutungen WHO-Grad III oder IV ⁶Zulassungsstatus siehe ITP-Zulassung ⁷Splenektomie möglichst nicht vor dem 12. Monat empfehlen; i. v. intravenös

Abbildung 1: Therapiealgorithmus; modifiziert nach [DGHO 2021].

4.1 ERSTLINIENTHERAPIE

Laut der Onkopedia-Leitlinie zur Immunthrombozytopenie können Patienten mit lediglich milden Blutungen nach Diagnosestellung erst einmal beobachtet werden [DGHO 2021]. Diese sogenannte *Watch-and-Wait*-Strategie ist solange praktikabel, wie der Patient dies wünscht und keine schweren Blutungsereignisse auftreten. Ansonsten ist eine medikamentöse Therapie indiziert.

4.1.1 Kortikosteroide

In der Erstlinie werden hochdosierte **Kortikosteroide** eingesetzt, um einen Anstieg der Thrombozytenzahl zu erreichen. Meistens kommen Prednison/Methylprednison oder Dexamethason zum Einsatz [Matzdorff et al. 2018]. Diese Substanzen wirken immunsuppressiv, wobei eine Hemmung der Thrombozytenantikörper-Bildung postuliert wird. In der Regel sollte die Therapie mit Kortikosteroiden mindestens für drei Wochen erfolgen, aber nicht länger als sechs Wochen andauern, da längere Steroidtherapien keine höheren Remissionsraten erwarten lassen. Obwohl bis zu 90% aller behandelten Patienten mit einem Anstieg der Thrombozytenzahl reagieren, fällt diese bei der Mehrzahl nach Absetzen des Kortikosteroids wieder ab. In lediglich rund 5% der Fälle kommt es zu einer stabilen Remission [Matzdorff et al. 2018]. Das häufige Rezidivieren der ITP deutet darauf hin, dass Kortikosteroide den Krankheitsverlauf nicht abkürzen können, sondern nur dessen Schwere abmildern. Nicht nur diese Tatsache, sondern auch die so gut wie bei allen Patienten auftretenden, teils sehr belastenden Nebenwirkungen, wie z. B. Akne, Gewichtszunahme, Osteoporose, erhöhte Infektanfälligkeit etc., erfordern eine Begrenzung der Therapiedauer [Matzdorff et al. 2018].

4.1.2 Immunglobuline/Thrombozytenkonzentrate

Ist eine schnelle Anhebung der Thrombozytenzahl von Nöten, beispielsweise bei höhergradigen Blutungen (WHO-Grad III/IV) oder im Vorfeld einer Operation, sind ergänzend zu Kortikosteroiden **intravenöse Immunglobuline** indiziert [DGHO 2021]. Hiermit kann meistens ein zügiger, wenngleich zeitlich begrenzter Thrombozytenanstieg erzielt werden. Im Bedarfsfall, d. h. bei lebensbedrohlichen Blutungen, können zur Blutungsstillung zusätzlich **Thrombozytenkonzentrate** gegeben werden [DGHO 2021]. Da der Effekt von Thrombozytentransfusionen erfahrungsgemäß nur vorübergehend ist, sollte überlappend der frühzeitige Einsatz von TRA, eine Splenektomie oder die Gabe des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (Off-Label) erwogen werden [Matzdorff et al. 2018].

4.2 ZWEITLINIENTHERAPIE

Prinzipiell ist an einen Wechsel auf die Zweitlinientherapie zu denken, wenn Patienten nach spätestens vier Wochen immer noch nicht ausreichend auf die Erstlinientherapie ansprechen. Auch zeitnahe Rezidive nach initial gutem Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber den Erstliniensubstanzen rechtfertigen eine Therapieumstellung [Cuker 2018, DGHO 2021].

Wie auch in der Erstlinientherapie der neu diagnostizierten ITP gibt es für die Zweitlinie keinen Thrombozyten-Schwellenwert, der zwangsläufig eine Behandlung erfordert. Auch hier ergibt sich die Indikation für eine medikamentöse Behandlung aus einer starken Blutungsneigung (WHO-Grad III/IV). Ansonsten ist *Watch and Wait* bei fehlenden bis milden, aber auch bei mittelschweren Blutungen möglich [DGHO 2021]. In den meisten Fällen wünschen die Patienten angesichts des immanenten Blutungsrisikos jedoch eine Therapie, die unabhängig von Thrombozytenwerten und Blutungsneigung für alle Patienten gerechtfertigt ist. Das Augenmerk sollte bei der Therapieauswahl darauf liegen, die Blutungsneigung zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern [DGHO 2021].

4.2.1 Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA)

Mit der Zulassung der **TRA** für die Zweitlinientherapie der ITP vor rund zehn Jahren hat sich das therapeutische Vorgehen bei persistierender Thrombozytopenie deutlich gewandelt. Die früher noch häufiger durchgeführte Splenektomie wird heute nur noch selten bei Patienten mit chronisch niedrigen Thrombozyten und nur nach Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen durchgeführt [Matzdorff et al. 2018]. Vielmehr gehören die TRA Eltrombopag und Romiplostim für alle therapiepflichtigen Patienten oder solche mit Behandlungswunsch zum Therapiestandard in der Zweitlinie. Seit Januar 2021 steht mit Avatrombopag ein dritter Vertreter dieser Medikamentenklasse zur Verfügung. Romiplostim ist zur Behandlung der primären ITP bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr ohne Mindesterkrankungsdauer zugelassen, die gegenüber anderen Therapien wie z. B. Kortikosteroiden und Immunglobulinen refraktär sind. Eltrombopag kann nach mindestens sechsmonatiger Krankheitsdauer bei Patienten ab einem Jahr eingesetzt werden, wenn diese gegenüber anderen Therapien, wie z. B. Kortikosteroiden und Immunglobulinen, refraktär sind. Avatrombopag ist hingegen für therapierefraktäre, erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP zugelassen [Rote Liste 2021].

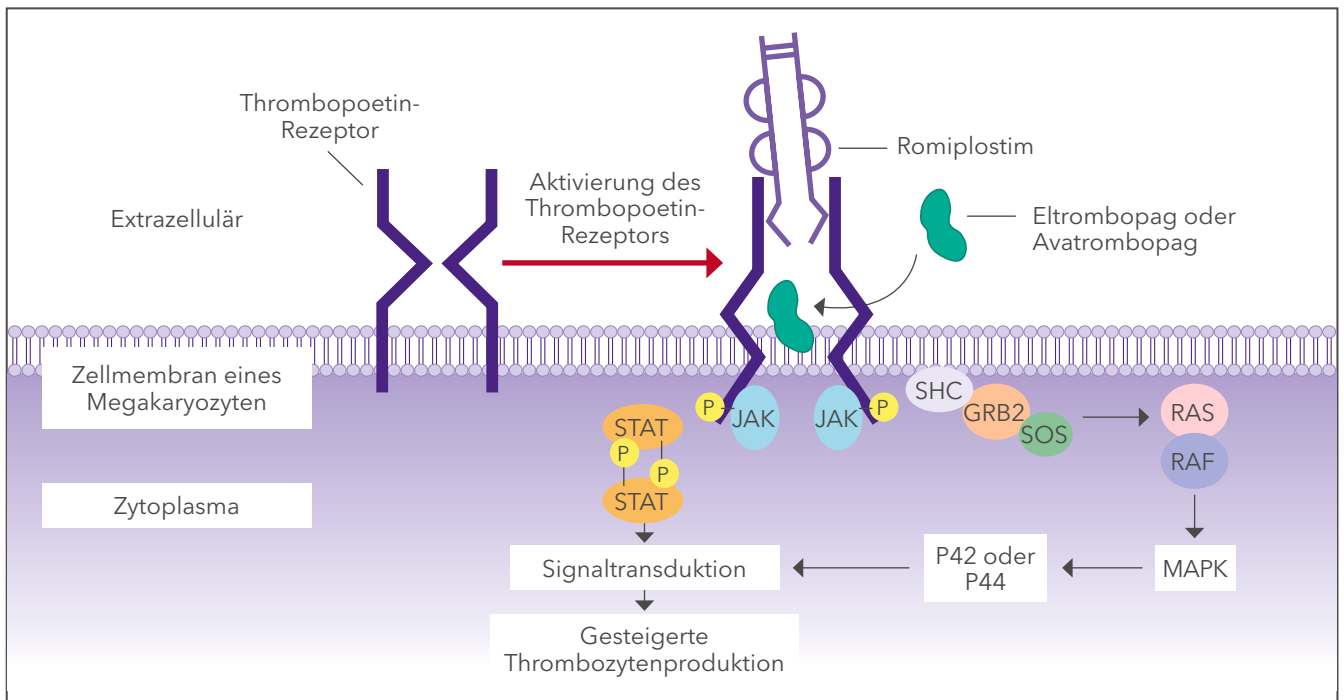


Abbildung 2: Struktur und Wirkmechanismus der TRA; modifiziert nach [Imbach und Crowther 2011].

Romiplostim bindet an den Thrombopoetin-Rezeptor, Eltrombopag und Avatrombopag an dessen Transmembranomäne. Die Aktivierung intrazellulärer Signalwege führt zu einer gesteigerten Thrombozytenproduktion. GRB2: Growth factor Receptor-Binding protein 2, JAK: Januskinase, MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase, P: Phosphorylation, RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kinase, RAS: Rat Sarcoma GTPase, SHC: Src Homology Collagen protein, STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

Wirkmechanismus

Die Entwicklung der Wirkstoffklasse der TRA beruht auf der Beobachtung, dass bei Betroffenen mit ITP die Thrombopoetin-Spiegel zwar höher liegen können als bei Gesunden, allerdings nicht in dem Ausmaß wie es bei Erkrankungen der Fall ist, die sich durch einen vergleichbaren Thrombozytenmangel auszeichnen [Matzdorff et al. 2018, Porcelijn et al. 1998]. Diesem relativen Thrombopoetin-mangel begegnen die TRA durch ihre agonisierende Wirkung am Thrombopoetin-Rezeptor: Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten werden stimuliert und die Thrombozytenzahl steigt an [Bussel et al. 2007, Patel et al. 2005].

Wirksamkeit

Die zur Behandlung der ITP eingesetzten TRA werden auf unterschiedliche Weise appliziert. Während Eltrombopag und Avatrombopag einmal täglich oral einzunehmen sind, muss Romiplostim einmal wöchentlich subkutan injiziert werden [Matzdorff et al. 2018].

Sowohl Eltrombopag als auch Romiplostim führen bei rund 80–90% aller Behandelten zumindest kurzfristig und meistens innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn zu einer partiellen Remission, was einem Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ entspricht [Cheng et al.

2011, Kuter et al. 2008, Saleh et al. 2013, Wong et al. 2017]. Dabei ist bezüglich der Wirksamkeit unerheblich, ob die Patienten vorher splenektomiert wurden oder nicht [Kuter et al. 2008, Saleh et al. 2013]. Mit Avatrombopag erreichen rund zwei Drittel der Patienten innerhalb von acht Tagen eine partielle Remission [Jurczak et al. 2018]. Das Therapieziel von 50.000 Thrombozyten/ μl unter TRA wird angestrebt, da über diesem Schwellenwert mit einer stabilen Gerinnungssituation zu rechnen ist. Dies schlägt sich in einer deutlich verminderten Blutungsneigung nieder. In der offenen Verlängerungsstudie von Bussel et al. sank während der fast zweijährigen Behandlung mit Romiplostim die Blutungsrate bei ITP-Patienten von anfänglich 42% auf rund 20% [Bussel et al. 2009]. Auch mit Eltrombopag lassen sich Blutungen unabhängig vom Schweregrad kontinuierlich reduzieren. Während zu Beginn der EXTEND-Studie noch 57% aller Patienten unter Blutungen litten, hatte sich die Rate der Blutungsereignisse im Laufe der Behandlung mit Eltrombopag kontinuierlich auf 16% nach einem Jahr verringert [Wong et al. 2017]. Zudem traten in der sechsmonatigen RAISE-Studie bei weniger als 1% der mit Eltrombopag behandelten Probanden schwere Blutungen auf, im Vergleich zu 7% unter Placebo [Cheng et al. 2011]. In der zulassungsrelevanten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie für Avatrombopag traten

in der 26-wöchigen Kernphase der Studie bei 43,8 % der Behandelten Blutungen auf, darunter lediglich eine von WHO-Grad III (Epistaxis) [Jurczak et al. 2018].

Ähnliche Ergebnisse wie bei erwachsenen ITP-Patienten lassen sich auch in pädiatrischen Populationen erzielen: Das ebenfalls für die Behandlung von Kindern ab einem Jahr zugelassene Eltrombopag führte in verschiedenen Studien zu Ansprechraten zwischen 62 und 80 % [Bussel et al. 2015, Grainger et al. 2015]. Bei 40 % der behandelten Kinder konnte die Thrombozytenzahl für mindestens sechs Wochen über 50.000/ μ l gehalten werden [Grainger et al. 2015]. Seit 2018 besteht für Romiplostim eine Zulassungserweiterung für Kinder ab einem Jahr. In einer klinischen Phase-III-Studie wurde bei 52 % der pädiatrischen Patienten ein dauerhaftes Ansprechen beobachtet [Tarantino et al. 2016].

In der RAISE-Studie hatten rund 60 % der mit Eltrombopag behandelten Erwachsenen kontinuierlich (durchschnittlich für zwölf Wochen) stabile Thrombozytenwerte $> 50.000/\mu$ l [Cheng et al. 2011]. In der offenen EXTEND-Studie sprachen 52 % der Behandelten sogar für 25 aufeinanderfolgende Wochen oder mehr auf die Behandlung an [Wong et al. 2017]. Mit Avatrombopag erreichte ein gutes Drittel der Patienten für mindestens sechs aufeinanderfolgende Wochen eine partielle Remission [Jurczak et al. 2018]. Für Romiplostim wird in einer Langzeitstudie über vier Jahre ein stabiles Ansprechen bei 62–78 % aller Patienten angegeben [Kuter et al. 2013].

Remission

Interessanterweise bleiben bei einigen Patienten nach Absetzen des TRA die Thrombozyten weiterhin auf einem stabilen Niveau. Eine Fallserie mit 31 ITP-Patienten berichtete von neun Remissionen nach Absetzen von Romiplostim oder Eltrombopag nach durchschnittlich beinahe acht Jahren Krankheitsdauer und vier Vortherapien [Ghadaki et al. 2013]. Diese Ergebnisse wurden in einer kleinen Beobachtungsstudie bestätigt: Von den 14 Patienten, die nach fünfjähriger TRA-Gabe die Behandlung beendet hatten, zeigten 57 % weiterhin gute Thrombozytenwerte. Von diesen acht Patienten mit fortdauerndem Therapieansprechen waren sieben Patienten auch noch im Mittel 13,5 Monate nach Absetzen des TRA in vollständiger Remission [Mahévas et al. 2014]. In einer retrospektiven Untersuchung von 49 Patienten in stabiler Remission nach durchschnittlich zweijähriger Eltrombopag-Therapie lag der Anteil

der Patienten mit weiterhin stabilem Ansprechen nach Absetzen der Behandlung bei 53 % [Gonzalez-Lopez et al. 2015]. Für Romiplostim wurde in einer Phase-II-Studie eine partielle Remission für mindestens sechs Monate nach Behandlungsende bei 32 % der Patienten beobachtet [Newland et al. 2016]. Demnach kann entsprechend einer gemeinsamen Empfehlung der deutschsprachigen Fachgesellschaften ein Absetzversuch unternommen werden, bei dem die Medikamente im Verlauf von mehreren Monaten schrittweise auszuschleichen sind, wenn sich die Thrombozytenwerte über einen längeren Zeitraum bei $> 50.000/\mu$ l stabilisieren ließen [DGHO 2021]. Bislang gibt es noch keine verlässlichen Prädiktoren für ein fortdauerndes Therapieansprechen über die Behandlung mit TRA hinaus. Kommt es allerdings nach Therapieende zeitnah zu einem Rezidiv, kann bei der Mehrzahl der Betroffenen durch eine erneute Behandlung mit Eltrombopag ein Wiederanstieg der Thrombozytenzahl erreicht werden [Bussel et al. 2013].

Verträglichkeit

Ein großer Gewinn ist, dass manche Patienten dank TRA-Therapie andere Medikamente wie Kortikosteroide nach einer gewissen Zeit oftmals absetzen können [Cheng et al. 2011, Kuter et al. 2008, Saleh et al. 2013], wodurch belastende Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe reduziert und folglich die Lebensqualität verbessert werden kann [Cheng et al. 2011]. Gleichzeitig sind die TRA selbst gut verträglich: Als häufigste Nebenwirkungen treten u. a. Kopfschmerzen, Fatigue, Nasenbluten, Gelenk- und Gliederschmerzen, Diarrhö und Infektionen der oberen Atemwege auf [Cheng et al. 2011, Jurczak et al. 2018, Kuter et al. 2008]. Unter Therapie mit Eltrombopag kann es zudem zu einer Erhöhung von Leberenzymwerten und Bilirubin kommen, weshalb an eine regelmäßige Überwachung zu denken ist [Cheng et al. 2011]. Unabhängig von der Thrombozytenzahl können unter Therapie mit TRA Thrombosen auftreten, jedoch ist dies zumindest unter Eltrombopag und Romiplostim nur sehr selten der Fall, wohingegen das Risiko unter Avatrombopag im Vergleich etwas höher zu sein scheint [Cheng et al. 2011, Jurczak et al. 2018, Kuter et al. 2008]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Knochenmarkfibrosen unterschiedlichster Schweregrade lag in verschiedenen Studien zwischen 2 und 11 % [Brynes et al. 2015, Brynes et al. 2017, Janssens et al. 2016]. Bei eventuell auftretenden Unverträglichkeiten gegenüber einem der beiden TRA ist es möglich, die Betroffenen auf den jeweils anderen TRA umzustellen. Die Mehrzahl

der Patienten spricht auch dann auf den alternativen TRA an, wenn der ursprünglich gewählte nicht (ausreichend) wirksam war [D'Arena et al. 2013, Khellaf et al. 2013].

4.2.2 Fostamatinib

Seit Juli 2020 ist Fostamatinib für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit chronischer ITP verfügbar. Der orale Wirkstoff hemmt die Milz-Tyrosin-Kinase SYK. Über die Drosselung der Signaltransduktion der B-Zell-Rezeptoren sowie der Fc-Rezeptoren mündet dies letztlich in einer verminderten Antikörper-vermittelten Phagozytose der Thrombozyten. In zwei parallel durchgeführten, zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zeigten 18 % der 101 Patienten mit persistierender oder chronischer ITP ein stabiles Therapieansprechen auf Fostamatinib (vs. 2 % mit Placebo), definiert als Thrombozytenwerte von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ an mindestens vier von sechs der zweiwöchentlichen Visitezeitpunkte zwischen Studienwoche 14 und 24. 43 % der Patienten sprachen zumindest einmal innerhalb der ersten zwölf Behandlungswochen auf Fostamatinib an. Als häufigste Nebenwirkungen einer Fostamatinib-Therapie sind Diarrhö, Hypertonie, Übelkeit, Erhöhung der Lebertransaminasen und Atemwegsinfekte zu nennen [Bussel et al. 2018].

4.2.3 Splenektomie

Sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, kann bei Patienten mit persistierenden höhergradigen Blutungen eine **Splenektomie** in Betracht gezogen werden. Generell wird jedoch empfohlen, diese erst nach zwölfmonatiger Krankheitsdauer durchzuführen, da eine spontane Remission immer noch im Bereich des Möglichen liegt. Lassen sich allerdings lebensbedrohliche Blutungen auch mittels Notfalltherapie, bestehend aus Kortikosteroiden und intravenösen Immunglobulinen, nicht zeitnah stoppen, da die Thrombozytenzahl nicht schnell genug angehoben werden kann, ist die Splenektomie die Therapie der Wahl [DGHO 2021]. Für die Splenektomie spricht die hohe Rate an partiellen und kompletten Remissionen, die mit 60–70 % angegeben wird. Gleichwohl kommt es kurz- aber auch langfristig bei einigen Patienten zu einem Rezidiv. Eine Vorhersage, welche Patienten auf diesen irreversiblen Eingriff dauerhaft ansprechen, kann nicht gemacht werden [Chaturvedi et al. 2018, DGHO 2021]. Neben dem Rückfallrisiko sind außerdem perioperative Risiken, die postoperative Mortalität und die lebenslang bestehende erhöhte Infektanfälligkeit als Nachteile dieser Therapieoption zu nennen [Chaturvedi et al. 2018].

4.3 DRITTLINIENTHERAPIE

Bleibt auch in der Zweitlinie ein Ansprechen aus oder rezidiert die Thrombozytopenie, steht neben der Möglichkeit für *Watch and Wait* mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab eine weitere medikamentöse Therapie zur Verfügung, deren Einsatz bei ITP allerdings Off-Label ist.

Rituximab

Rituximab kann auch bei rezidivierender und refraktärer ITP bereits vor einer Splenektomie angewendet werden, sofern die Patienten nicht unter relevanten Blutungen leiden und die Operation vermieden werden soll [Matzdorff et al. 2018]. Die Depletion CD20-positiver B-Lymphozyten resultiert in einer verminderten Antikörperbildung gegen Thrombozyten. Etwa 40–60 % der Patienten sprechen zumindest kurzfristig auf Rituximab an [Arnold et al. 2007]. Die Dauer bis zum angestrebten Anstieg der Thrombozytenzahlen ist allerdings variabel. Manche Patienten reagieren bereits nach der ersten Infusion mit einem Thrombozytenanstieg, andere erst nach mehreren Wochen. Der Anteil der Patienten in langfristiger Remission liegt zwischen 10 und 40 % [Aleem et al. 2010, Auger et al. 2012]. Als wichtigste Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen und ein erhöhtes Infektionsrisiko zu nennen [DGHO 2021].

Weitere Therapieoptionen

Weitere Drittlinientherapeutika sind Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, Hydroxychloroquin und Mycophenolat-Mofetil. Für diese Medikamente bestehen teilweise noch Altzulassungen zur Therapie der ITP oder es liegt keine Therapiezulassung vor. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, bei denen Kortikosteroide, TRA und Rituximab nicht die erwünschte Wirkung erbracht haben. In der Regel sprechen die Patienten erst nach mehreren Wochen oder Monaten auf diese Medikamente an. Dauerhafte Remissionen sind eher selten. Mitunter sind die Substanzen mit beträchtlichen Nebenwirkungen behaftet [DGHO 2021].

Therapierefraktäre Patienten mit wiederkehrenden, klinisch relevanten Blutungen können mit einer Kombination verschiedener Wirkstoffe behandelt werden. Häufig kommen dabei Immunglobuline und Kortikosteroide, die bei Bedarf mit Rituximab und notfalls noch mit Romiplostim ergänzt werden, zum Einsatz.

Des Weiteren sind Kombinationen aus einem TRA und Prednison möglich oder eine Dreier-Kombination aus Dexamethason, Ciclosporin und Rituximab [DGHO 2021, Poston und Gernsheimer 2019].

4.4 THERAPIEOPTIONEN BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN

Nur selten verläuft die ITP bei Kindern und Jugendlichen chronisch. Insbesondere bei Neudiagnosen kann daher auf eine Behandlung verzichtet werden, sofern die betroffenen Kinder keine unkontrollierbaren Schleimhautblutungen, sondern lediglich Hämatome und Sugillationen haben. Häufig normalisieren sich die Thrombozytenzahlen von selbst, ohne dass schwerwiegende Blutungsereignisse auftreten.

Wie bei erwachsenen ITP-Patienten ist die Indikation für eine medikamentöse Therapie unabhängig vom Thrombozytenwert zu stellen. Vielmehr sollte sich an Kriterien wie Verletzungsrisiko, Alter usw. orientiert werden. In erster Linie wird bei behandlungsbedürftigen Blutungen die Gabe von Prednison oder/und Immunglobulinen über wenige Tage empfohlen; le-

bensbedrohliche Blutungen sollten mit Thrombozytenkonzentraten, hochdosierten Kortikosteroiden und Immunglobulinen therapiert werden. Auf eine länger-dauernde Kortikosteroidtherapie ist wegen möglicher Wachstums- und Verhaltensstörungen, Hypertonie, Osteoporose und Osteonekrosen zu verzichten. Bei leichten oralen Schleimhautblutungen, Menorrhagien und bei geplanten Zahneingriffen hat sich der Fibrinolyseinhibitor Tranexamsäure bewährt [AWMF-Leitlinie 2018, DGHO 2021].

Sprechen pädiatrische Patienten weder auf Kortikosteroide noch auf Immunglobuline an und treten weiterhin therapiepflichtige Blutungen auf, können diese mit den TRA Eltrombopag oder Romiplostim behandelt werden [Bussel et al. 2015, Grainger et al. 2015, Tarantino et al. 2016]. Eine Splenektomie kommt nur bei unkontrollierbaren, lebensbedrohlichen Blutungen infrage. Für Rituximab besteht auch bei Kindern zur Behandlung der ITP keine Zulassung. Die bei Erwachsenen eingesetzten immunsuppressiv wirkenden alternativen Drittlinienmedikamente entbehren einer ausreichenden Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten und können deshalb nicht empfohlen werden [AWMF-Leitlinie 2018].

5 FAZIT

Die auf einem übermäßigen Thrombozytenabbau und einer gleichzeitig zu geringen Thrombozytenneubildung basierende ITP heilt bei vielen Patienten, insbesondere bei Kindern, häufig nach einer gewissen Zeit unabhängig von therapeutischen Interventionen selbst aus. Bei länger persistierenden oder chronischen Krankheitsverläufen sind spontane Remissionen jedoch zunehmend unwahrscheinlich. Ein Therapiebedarf ergibt sich vorwiegend aus einer Neigung zu schweren Blutungsereignissen. Besteht bei fehlender oder geringer Blutungsneigung z. B. aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen, Verletzungsgefahr oder Komorbiditäten ein relevantes Blutungsrisiko, kann auch in diesen Fällen eine medikamentöse Therapie indiziert sein. Die in der Erstlinie eingesetzten Kortikosteroide sollten wegen ihres breiten und belastenden Neben-

wirkungsspektrums nur für eine begrenzte Dauer gegeben werden. Therapierefraktäre Patienten sollten bei Bedarf oder auf Wunsch zügig mit TRA behandelt werden. Diese Wirkstoffe erzielen bei der Mehrzahl der Patienten den angestrebten Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$, bei deren Erreichen die Inzidenz relevanter Blutungen deutlich zurückgeht. Die hohen längerfristigen Ansprech- und Remissionsraten unter TRA-Therapie, aber auch die bei einigen Patienten über das Therapieende hinausreichenden dauerhaften Remissionen sprechen für den Nutzen dieser Medikamentenklasse u. a. auch als Splenektomie-ersparende Behandlung. Die Splenektomie ist heutzutage nur noch nach Ausschöpfen der medikamentösen Therapieoptionen und bei rezidivierenden Patienten mit schwer kontrollierbaren Blutungen eine veritable Alternative.

6 LITERATUR

- Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *Int J Hematol* 2010;92(2):283–8
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25–33
- Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16(6):620–32
- Auger S, Duny Y, Rossi JF, et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis *Br J Haematol* 2012;158(3):386–98
- AWMF-Leitlinie. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immuntrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001-S2k-Neu-diagnostizierte-Immuntrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, abgerufen am: 10.10.2019
- Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987;80(1):33–40
- Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: data from the EXTEND study. *Am J Hematol* 2015;90(7):598–601
- Brynes RK, Wong RS, Thein MM, et al. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2017;137(2):66–72
- Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018;93:92–30
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 2007;357(22):2237–47
- Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015;2(8):e315–25
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161–71
- Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;160(4):538–46
- Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003;102(3):887–95
- Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 2018;131(11):1172–82
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377(9763):393–402
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511–21
- Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e49–59
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018;93(6):816–23
- D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G, et al. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;121(7):1240–2
- DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und medizinische Onkologie e.V. Onkopedia-Leitlinie Immuntrombozytopenie. 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immuntrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 21.04.2021
- Ekstrand C, Linder M, Cherif H, et al. Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2016;14(4):807–14
- Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1372–82
- Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, et al. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013;53(11):2807–12
- Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015;90(3):E40–3
- Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(10004):1649–58
- Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016;101(9):1039–45
- Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113(7):1564–73
- Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170(2):141–9
- Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2011;365(8):734–41
- Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2016;95(7):1077–87
- Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183(3):479–90

- Khellaf M, Viillard J-F, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013;98(6):881-7
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96(12):1831-7
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403
- Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161(3):411-23
- Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165(6):865-9
- Matzdorf A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immunthrombozytopenie - aktuelle Diagnostik und Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, OGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41 Suppl 2:5-36
- McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364-9
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-14
- Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 2012;88(2):167-74
- National Cancer Institute. 2020. "Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0." https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50, abgerufen am: 21.04.2021
- Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 2016;172(2):262-73
- Nugent D, McMillan R, Nichol JL, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009;146(6):585-96
- Olsson B, Andersson P-O, Jernäs M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9(9):1123-4
- Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 2005;115(12):3348-54
- Porcelijn L, Folman CC, Bossers B, et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1998;79(6):1101-5
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-54
- Poston JN, Gernsheimer TB. Glucocorticoids promote response to thrombopoietin-receptor agonists in refractory ITP: a case series. *Int J Hematol* 2019;110(2):255-9
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-93
- Rote Liste. 2021. <https://www.rote-liste.de/>, abgerufen am: 14.05.2021
- Sailer T, Lechner K, Panzer S, et al. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006;91(8):1041-5
- Saleh MN, Group obotES, Bussel JB, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121(3):537-45
- Schoettler ML, Graham D, Tao W, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(5):10.1002/pbc.26303
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388(10039):45-54
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527-36
- Zhang HY, Hou M, Zhang XH, et al. [The diagnostic value of platelet glycoprotein-specific autoantibody detection in idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2004;12(2):204-6
- Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2):16

IMPRESSUM

AUTOR

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Meyer
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Transfusionsmedizin

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Advisory Boards und Vorträge: Amgen GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 10.821 € (KWMEDIPOINT: 3.971 €; MedLearning: 6.850 €) finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.