

Dr. med. Thomas Stauch, Dr. med. Karolin Trautmann-Grill, PD Dr. med. Oliver Meyer, Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

Immunthrombozytopenie (ITP) – Neue Therapieoptionen

ZUSAMMENFASSUNG Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist mit 2–4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner und Jahr eine seltene Erkrankung. Da es keinen ITP-beweisenden Labortest gibt, beruht die Diagnose der Erkrankung vornehmlich auf dem Ausschluss anderer Ursachen für die Thrombozytopenie. Die Entscheidung für eine Therapie sollte nicht allein auf der verminderten Thrombozytenzahl beruhen, sondern auch das individuelle Blutungsrisiko der Patientinnen und Patienten berücksichtigen. Die Standard-Erstlinientherapie ist immer noch die Gabe von Kortikosteroiden. In diesem Beitrag behandeln wir die Pathophysiologie und Diagnose der ITP und geben Hinweise zur Behandlung der ITP, die sich an der aktuellen Onkopedia-Leitlinie orientieren.

SUMMARY Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare disease with 2–4 new cases per 100,000 inhabitants per year. As there is no laboratory test to prove ITP, the diagnosis of the disease is primarily based on the exclusion of other causes of thrombocytopenia. The decision for treatment should not be based solely on the reduced platelet count, but should also take into account the patient's individual risk of bleeding. The standard first-line therapy is still the administration of corticosteroids. In this article, we discuss the pathophysiology and diagnosis of ITP and provide information on the treatment of ITP based on the current Onkopedia guideline.

Einleitung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) stellt Ärzte und Ärztinnen noch immer vor vielfältige diagnostische und vor allem therapeutische Herausforderungen. Als Ausschlussdiagnose vergeht häufig viel Zeit bis zur Diagnosestellung und Rezidive nach zunächst gut wirksamer, steroidhaltiger Erstlinientherapie sind häufig. In den Rezidivsituationen werden aktuell noch zu oft Steroidtherapien eingesetzt. Neue Medikamente mit vielfältigen, v. a. immunologischen Wirkmechanismen können hier eine Lücke schließen und die Versorgung der Betroffenen verbessern.

Seit kurzem liegt die neue Onkopedia-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der ITP vor¹.

Pathophysiologie und Diagnose der ITP

ITP-Betroffene haben häufig einen langen Weg hinter sich: Petechien, Schleimhautblutungen oder rezidivierende Epistaxis sind meist der erste Grund für einen Arztkontakt. Die Diagnose einer Immunthrombozytopenie beruht auf zwei Säulen: Eine mehrfach nachgewiesene Thrombozytopenie <100 Gpt/l sowie dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Thrombozytopenie. Pro 100.000 Einwohner und Jahr treten ca. 2–4 neue Erkrankungsfälle auf, die Prävalenz liegt zwischen 16–20/100.000 Einwohnern. Ein Altersgipfel ist (neben dem Kindesalter) das sechste bis siebte Lebensjahrzehnt. Während im jüngeren Alter eher Frauen betroffen sind, erkranken im höheren Alter häufiger Männer.

Leider gibt es keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP beweisen können. Demzufolge ist die ITP eine Ausschlussdiagnose. Klassischerweise zeigt sich eine isolierte Thrombozytopenie bei sonst unauffälligem Blutbild. Andere Erkrankungen, die häufig mit einer Verminderung der Thrombozytenzahl assoziiert sind, müssen ausgeschlossen werden; hierzu zählen z. B. Infektionen, Myelodysplasien und andere hämatologische Grunderkrankungen.

Bei der ITP unterscheidet man primäre von sekundären Formen. 80 % aller Immunthrombozytopenien treten primär auf, das heißt es lässt sich keine zugrundliegende Ursache identifizieren; bei den übrigen 20 % ist sie mit einer anderen Grunderkrankung assoziiert. Besonders häufig treten sekundäre Immunthrombozytopenien im Rahmen von Autoimmunerkrankungen und Lymphomen auf.

Ein wichtiger Mechanismus für die Entstehung der ITP ist die Bildung von Autoantikörpern gegen thrombozytäre Oberflächen-Glykoproteine. Diese so „markierten“ Thrombozyten werden anschließend in Leber und Milz phagozytiert oder im Rahmen einer Komplementaktivierung lysiert. Neuere Forschungsergebnisse haben auch die wichtige Rolle einer generellen Immundysregulation aufgezeigt. Insbesondere die Verschiebungen der Th1- und -2-Balance sowie eine verminderte Anzahl von regulatorischen T-Zellen konnte mit einer ITP assoziiert werden. Auch konnte ein relativer Mangel an Thrombopoetin im Rahmen der Immunthrombozytopenie nachgewiesen werden, was wiederum eine verminderte Produktion von Thrombozyten zu Folge hat.

Als ersten Schritt in der Diagnostik sollte eine Abnahme der Thrombozyten im Citratblut zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie erfolgen. Anschließend ist ein

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	Aktuelle und frühere Blutungen, Vorerkrankungen insbes. Infektionen (COVID-19), Medikamente (Gerinnungshemmer!), Impfungen, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
Körperliche Untersuchung	Blutungszeichen insbes. auch der Schleimhäute, Lymphknoten-, Leber-, Milzgröße (eine vergrößerte Milz schließt eine ITP nicht aus, ist aber auch nicht typisch und sollte eher den Verdacht auf eine andere Grunderkrankung richten), Exantheme (Petechien sind nicht tastbar, eine palpable Purpura ist nicht typisch für die ITP), bei Thrombosezeichen an Antiphospholipid-Syndrom denken etc.
Blutbild	EDTA und Citrat zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie; bei Aggregaten im Citratblut Verwendung von Spezialmonovetten (ThromboExact™) Sehr hilfreich sind auch ältere Blutbilder, ob die Thrombozytopenie schon vorbestand und ggf. wie lange
Blutausstrich (immer!)	Begutachtung durch einer in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärzt*in
Gerinnungsparameter	Thromboplastinzeit (Quick-Wert), INR, aPTT, Fibrinogen
Knochenmarkdiagnostik	Immer bei atypischen Befunden (siehe dazu Kapitel 5.2 und Tabelle 6)
Weiteres	Bei gleichzeitiger Anämie an Blutungsanämie (Eisenparameter) und Evans-Syndrom (Hämolyseparameter) denken Blutzucker / Urinzucker insbesondere bei therapiepflichtiger Thrombozytopenie vor Glukokortikoidgabe zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus Urinuntersuchung auf Blut, Stuhltest auf Blut

Tabelle 1: Basisdiagnostik, zitiert nach Matzdorff A. et al.³

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Blutgruppentestung	Für Notfall-Pass, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko
Knochenmarkpunktion	siehe Tabelle 9
Blutzucker / Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter / fortgesetzter Steroid-Therapie
Serum-Elektrophorese und/oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z. B. common variable immunodeficiency), eines Myeloms
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, Anti-DS-DNA, Antiphospholipid-Antikörper, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen
Thrombozytenglykoprotein-spezifische Autoantikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen (nur hilfreich, wenn positiv). Gebundene Antikörper haben die höhere Sensitivität.
Von-Willebrand-Faktor-Analyse	Bei Von-Willebrand-Syndrom Typ 2b können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10 % der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und bedürfen gegebenenfalls einer Therapie.
Helicobacter-pylori-Testung	siehe Kapitel «Helicobacter pylori»
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, Erkrankungs- bzw. Reaktivierungsrisiko im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder vor Splenektomie
Sonographie, Röntgen, CT erwägen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom und anderer hämatologischer Erkrankung. Bei vergrößerter Milz an Morbus Gaucher denken.

Tabelle 2: Weiterführende Diagnostik, zitiert nach Wei Y. et al. ⁴

manuelles Differentialblutbild zur Diagnose von hereditären Thrombozytopathien sowie akuten Leukämien obligat. Eine Beckenkammpunktion ist für Patienten unter 60 Jahren mit isolierter Thrombozytopenie nicht regelhaft notwendig.

Insbesondere bei atypischen Befunden (zusätzliche Veränderungen der Leukozyten oder Erythrozyten) oder Nichtansprechen auf eine Therapie mit Steroiden oder Immunglobulinen sollten Erkrankungen des hämatopoetischen Systems wie z. B. eine Myelofibrose, ein myelodysplastisches Syndrom oder auch eine maligne Erkrankung als Ursache der Thrombozytopenie durch eine Knochenmarkdiagnostik ausgeschlossen werden.

Doch auch andere Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen

des rheumatologischen Formenkreis oder ein Antiphospholipidsyndrom können eine Thrombozytopenie bedingen. Somit ist ein laborchemisches Screening auf Autoimmunerkrankungen ratsam. Darüber hinaus ist der Nachweis von Lupus- oder APL-AK aufgrund einer erhöhten Thromboseneigung auch von prognostischer Relevanz².

Nach viralen Infekten z. B. der oberen Atemwege oder gastrointestinal kann eine ITP ausgelöst werden. Aber auch für andere Virusentitäten wie HIV, EBV, CMV oder Sars-CoV-2 sind ITP-Verläufe beschrieben. Ebenso wird über ITP-Erkrankungen nach vorherigen Impfungen diskutiert. Insbesondere Lebendvakzine z. B. gegen Masern, Mumps und Röteln scheinen hier in seltenen Fällen mit der Ausbildung einer ITP assoziiert zu sein.

Nach der Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten ist ebenso eine Immunthrombozytopenie beschrieben, so z. B. für die Gruppe der β -Lactam-Antibiotika. Auch NSAR oder Antiepileptika sind mit einer Historie von ITP-Kasuistiken verbunden.

Die Durchführung von Helicobacter-pylori-Diagnostik als möglichen Auslöser und therapeutischen Ansatz der ITP wird bei allen ITP-Patienten empfohlen.

Autoantikörper gegen Glykoproteinrezeptor-Antigene können die Diagnose einer ITP bei atypischem Verlauf unterstützen.

Therapie der Immunthrombozytopenie

Der Beginn einer ITP-Therapie sollte nicht von einem Thrombozytenschwellenwert abhängig gemacht werden. Vielmehr sind eine Vielzahl von Faktoren für die Therapieentscheidung von Bedeutung:

- Blutungsanamnese: Liegen eher klein- oder großflächige Hämatome vor? Kommt es zu mukosalen Blutungen oder Epistaxis? Sind diese selbstlimitierend oder prolongiert, ist sogar ein ärztliches Eingreifen erforderlich?

- Kommt es zu größeren inneren Einblutungen oder ZNS-Blutungen?
- Akutes oder chronisches Geschehen?
- Bisherige Therapie, deren (Miss-)Erfolge und mögliche Nebenwirkungen?
- Patientenpräferenzen
- Einschränkungen in Beruf oder Alltagsleben / Hobbies
- Zugang zu fachärztlicher Versorgung
- Therapiephasen (akut, persistierend, chronisch) mit verschiedenen Therapiezielen

Allgemein gilt eine Thrombozytenzahl von $< 20-30$ Gpt/l als Situation, in der eine Therapieeinleitung großzügiger gehandhabt werden sollte. Bei derart niedrigen Thrombozytenwerten kommt es häufiger zu Blutungsereignissen. Auch machen akute Organblutungen, z. B. intrakraniell, einen sofortigen Therapiestart notwendig.

Erstlinientherapie

a. Kortikosteroide

Die Einleitung einer Therapie mit Steroiden ist weiterhin die Erstlinientherapie der Wahl. Bisherige Therapieemp-

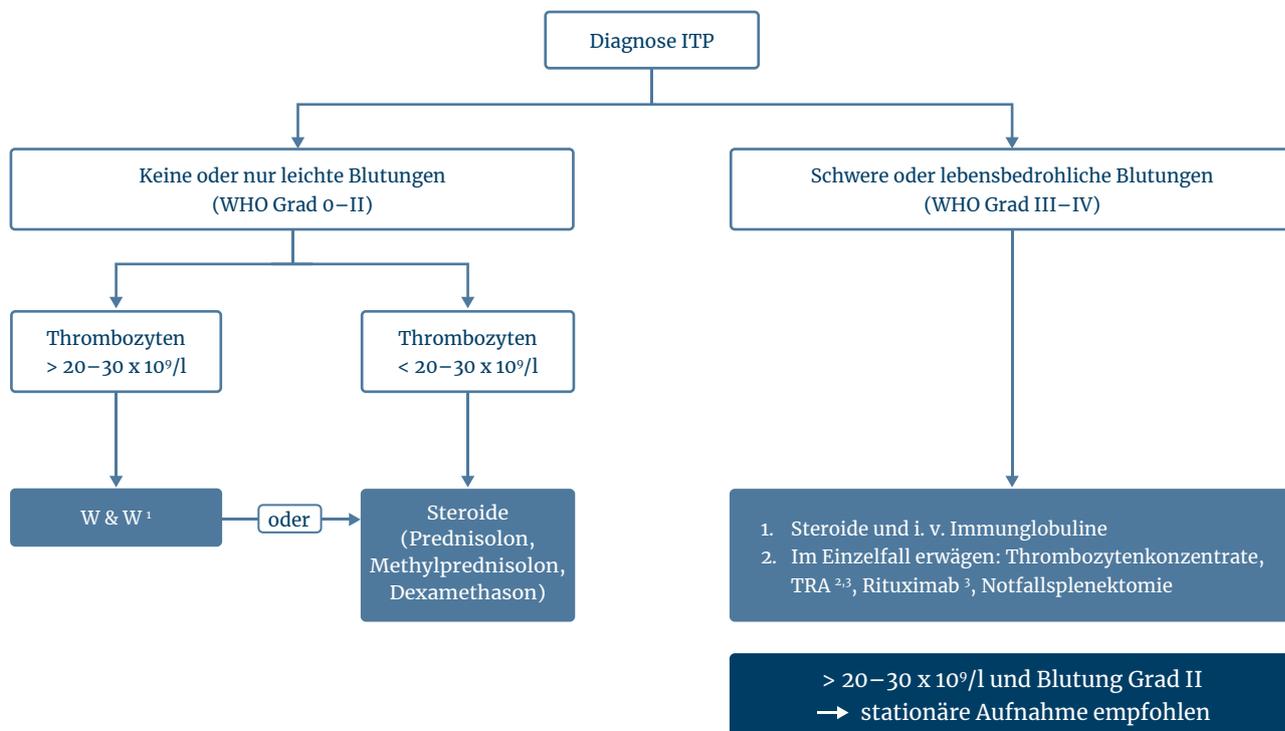


Abbildung 1: Erstlinientherapie gem. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie¹

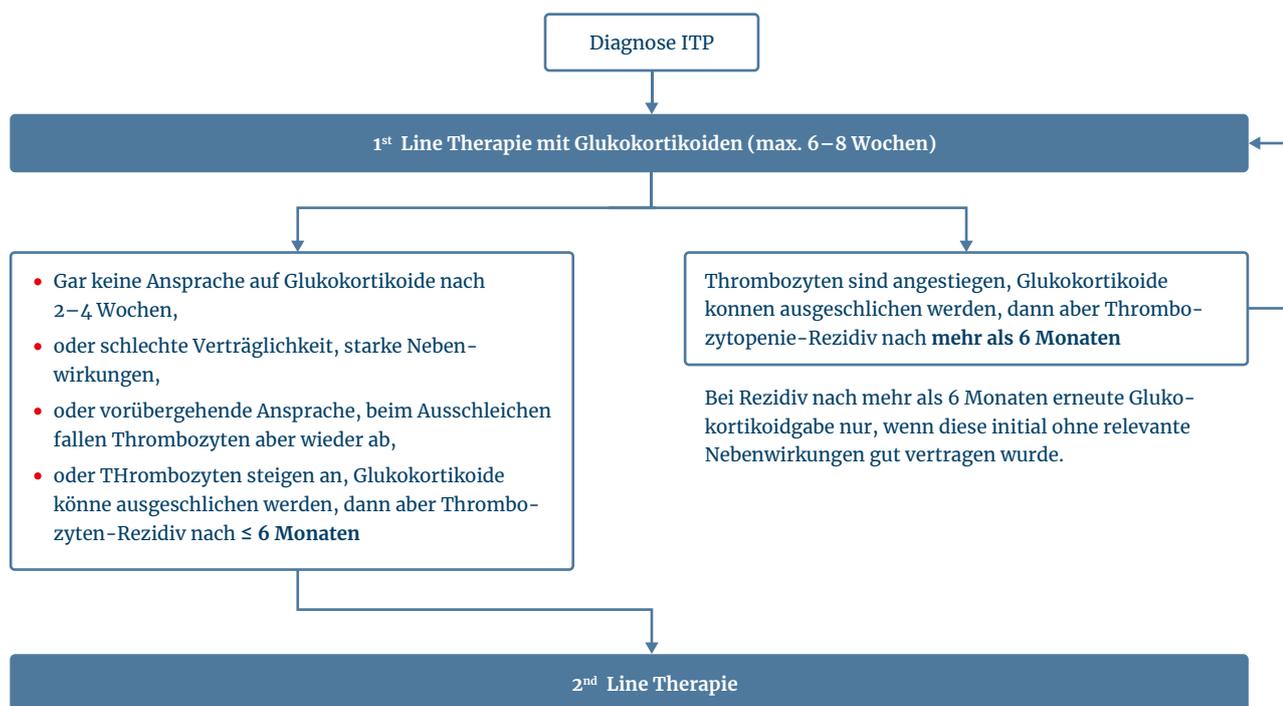


Abbildung 2: Weg zur Zweitlinientherapie, zitiert nach Matzdorff A. et al.³

fehlungen beruhen häufig auf dem McMillan-Schema mit Prednisolon 1 mg/kg KG und einer monatelangen Ausschleichphase oder auf einer Dexamethasonstoßtherapie von 40mg an vier Tagen. Die initialen Ansprechraten sind für beide Schemata mit etwa 80 % gleich hoch wobei die lang anhaltenden Ansprechraten über zwölf Monate bei nur 30 % und langanhaltende komplette Remission bei nur etwa 20 % angegeben werden⁴.

Allseits bekannt sind die typischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, cushingoider Habitus, Diabetes mellitus, Osteoporose. Darüber hinaus besteht ein kumulatives Dosis-Risiko für Infektionen, Herzinfarkte, Herzerkrankungen oder Gefäßerkrankungen, sodass inzwischen eine Therapiedauer von > 6–8 Wochen nicht zu empfehlen ist⁵. Weiterhin besteht in den nationalen wie auch internationalen Leitlinien ein klarer Konsens zur Vermeidung von Kortison-Erhaltungstherapien sowie zum unmittelbaren Einsatz von Zweitlinienmedikamenten bei einem Abfall der Thrombozyten im Ausschleichprozess der Steroide.

b. Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

IVIg sind eine schon lange bekannte, meist schnelle, aber oft nicht nachhaltig wirksame Therapieoption für ITP-Patienten. Empfohlen ist der Einsatz im Rahmen von akuten Blutungsereignissen oder wenn die Thrombozytenzahlen

innerhalb eines kurzen Zeitfensters angehoben werden müssen, z. B. vor einer Geburt oder Operation. Empfohlen ist eine Dosis von 0.8–1 g/kg KG an ein (bis zwei) aufeinander folgenden Tagen. Dies bewirkt in > 90 % aller Patienten einen raschen Anstieg der Thrombozyten.

Zweitlinientherapie

a. Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA)

Mit der Entwicklung und Markteinführung der TPO-RA verschob sich der Fokus der Therapie von der Modulierung der Immunreaktion hin zu einer gesteigerten Thrombopoese. Verglichen mit anderen Erkrankungen, die durch einen Thrombozytenmangel gekennzeichnet sind, fanden sich in der ITP nur leichte erhöhte Thrombopoetinspiegel. Eine Stimulation der Thrombopoese durch synthetische Rezeptoragonisten resultierte daher in erhöhten Thrombozytenzahlen. Seit über zehn Jahren sind Romiplostim bzw. Eltrombopag in der EU zugelassen. Eine Vielzahl von Studien belegt den Nutzen von TPO-RA als Zweitlinientherapie nach dem Versagen von Steroiden und IVIg. Nach der Einführung von Avatrombopag Anfang 2021 steht eine weiterer oraler TPO-RA zur Verfügung, welcher auch mit der Nahrung zusammen eingenommen werden kann und sich somit auch für eine Versorgung von Patienten mit Nahrungssonde oder Compliance-Problemen anbietet.

Allen TPO-RA gemein ist ein erhöhtes Thromboserisiko sowohl arteriell als auch venös, insbesondere wenn weitere klassische Risikofaktoren wie Rauchen, orale Antikontrazeptiva, Bluthochdruck etc. oder Serummarker wie z. B. ein positives Lupus-Antikoagulanzen vorliegen. In einer Metaanalyse wurde das thrombembolische Risiko unter einer TPO-RA-Therapie mit einer Hazard Ratio von 1,82 angegeben⁶. Im Vergleich dazu werden allerdings auch für Glukokortikoide eine erhöhte Thromboserate mit einer Hazard Ratio von 2-3 sowie für die Splenektomie von 1,5-2,5 angegeben.

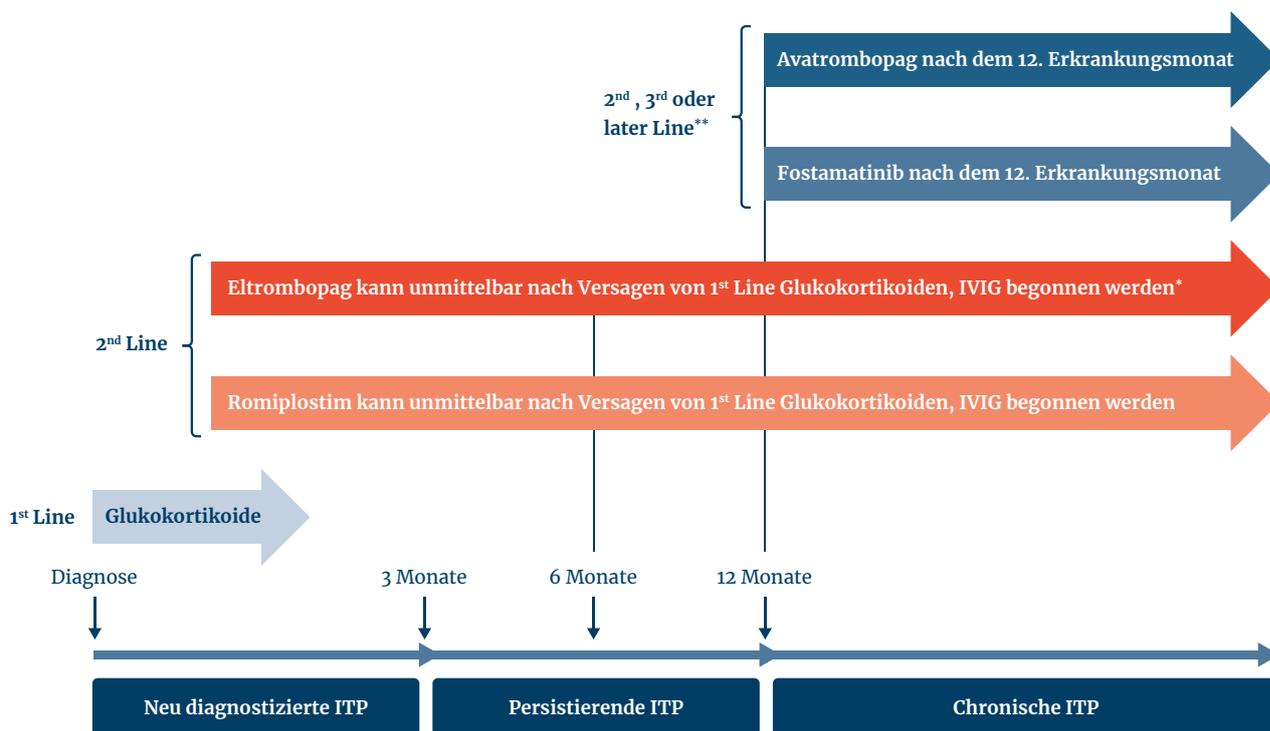
Weitere Nebenwirkungen von TPO-RA sind häufig unspezifische gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Diarrhoen, Leberwerterhöhung, Bluthochdruck und Kopfschmerzen. Die initial befürchtete Ausbildung einer Knochenmarkfibrose wurde in histopathologischen Untersuchungen nur gelegentlich und in leichter Ausprägung nachgewiesen und ist reversibel.

Aktuell können Romiplostim und Eltrombopag bereits unmittelbar nach dem Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

b. Fostamatinib

Fostamatinib ist ein seit 2020 nach dem Versagen einer Erstlinientherapie, allerdings erst in der chronischen Phase (> zwölf Monate nach Erstdiagnose) zugelassener Inhibitor der splenischen Tyrosin Kinase (SYK). Das Molekül SYK spielt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion in den B-Zellen, Makrophagen und Monozyten. Eine Aktivierung des Rezeptors führt zu einer Phagozytose Antikörper-beladener Thrombozyten. Die Ansprechraten (Thrombozyten > 50 Gpt/l) betragen in der Zweitlinientherapie bis zu 80 %, während in späteren Therapielinien das Ansprechen nur noch 40 % betrug. Seit 2020 besteht eine EMA-Zulassung für Fostamatinib.

Fostamatinib wies in den Zulassungsstudien eine auffällig geringe Rate an thromboembolischen Ereignissen auf und scheint daher insbesondere für thrombophile Risikopatienten geeignet zu sein. Neben gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall und Übelkeit ist die Ausbildung oder Verstärkung einer arteriellen Hypertonie eine häufige Nebenwirkung. Insbesondere in den ersten Therapiewochen sollte auf das gastrointestinale Nebenwirkungsmanagement geachtet werden.



* In der Schweiz hat Eltrombopag noch nicht die Zulassung unmittelbar nach Versagen der Erstlinientherapie, kann also weiterhin nur nach einer Erkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten verordnet werden. ** Avatrombopag und Fostamatinib können auch als 2nd Line-Therapie gegeben werden, wenn bisher nur eine Therapielinie (z. B. nur Glukokortikoide) gegeben wurden. Allerdings darf die bisherige Erkrankungsdauer nicht kürzer als ein Jahr sein (Zulassung nur für chronische ITP).

Abbildung 3: Krankheitsphasen der ITP und Zulassungsstatus der verschiedenen Wirkstoffe nach Matzdorff et al.³

c. Splenektomie

Eine Entfernung der Milz führt bei 2/3 aller ITP-Patienten zu einer Remission. Allerdings besteht vor allem eine postoperative Morbidität von ca. 10 %, welche vor allem durch Pneumonien oder Wundinfektionen hervorgerufen wird. Eine gefürchtete Nachwirkung der Splenektomie ist das Krankheitsbild der *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI-Syndrom), eine Sepsis durch häufig *Streptococcus pneumoniae* mit hohen Mortalitätsraten. Daher sind präoperative Impfungen gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B und Meningokokken obligat. Auch eine regelmäßige Gripeschutzimpfung ist, unabhängig vom Patientenalter, bei splenektomierten Patienten anzustreben. Auch wenn die Splenektomie die Chance auf Therapiefreiheit bietet, wird sie aktuell in Deutschland zur Therapie der ITP kaum noch durchgeführt

d. Rituximab

Rituximab ist ein seit vielen Jahren in der Behandlung von hämatologischen oder rheumatologischen Erkrankungen eingesetzter CD20-Antikörper, welcher durch B-Zell-Depletion eine Abnahme der zirkulierenden Auto-Antikörper bewirkt. Verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Dosierungen konnten keine Überlegenheit einer bestimmten Dosierungsstrategie feststellen. Über die Hälfte der Patienten erreicht, insbesondere bei bisher kürzerer Krankheitsdauer, eine Remission. Die längerfristigen Remissionsraten betragen jedoch nur 20–30 %. Die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut, lediglich Infusionsreaktionen wie Übelkeit, Fieber oder Kopfschmerzen treten gelegentlich auf. Beachtung verdient die erhöhte Infektionsrate. Formal ist Rituximab nicht zur Therapie der ITP zugelassen, wird jedoch von diversen Leitlinien als Therapieoption empfohlen.

e. Weitere historische Therapieansätze

Für eine Vielzahl weiterer Medikamente ist in der Vergangenheit eine Wirkung bei ITP-Patienten gezeigt worden, häufig als Kombinationstherapie mit Steroiden und im *Off-Label*-Einsatz. Überwiegend handelt es sich um Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus. Auch Azathioprin oder Cyclophosphamid konnten mit Erfolg in der ITP-Therapie eingesetzt werden. Aufgrund des häufig erst nach einigen Wochen bis Monaten einsetzenden Therapieeffektes und des weiten Nebenwirkungspektrums (u. a. Neutropenien, vermehrte Infektionsraten, Leber- oder Niereninsuffizienz) ist ein Einsatz dieser Substanzen jedoch sorgfältig abzuwägen. Heutzutage werden, auch aufgrund der besseren Studien-

lage, diese Substanzen nur noch nach Therapieversagen etablierter Therapien wie TPO-RA und Syk-Inhibitoren empfohlen.

Neue Therapieansätze – Laufende Studien

a. Bruton-Kinase-Inhibitoren

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) hat eine zentrale Rolle in der Reifung von B-Zellen sowie der Aktivierung von Makrophagen inklusive der Steuerung der Phagozytose. BTK-Inhibition ist Gegenstand vieler Therapiestudien bei hämatologischen und Autoimmun-Erkrankungen. Auch für die ITP liegen mehrere positive Studienergebnisse für den BTK-Inhibitoren Rilzabrutinib vor⁸. Eine Phase-III-Studie (LUNA 3) mit Rilzabrutinib bei ITP erreichte ihren primären Endpunkt. Die Zulassung der Substanz für die ITP wird daher 2025 erwartet.

b. Inhibition des neonatalen Fc-Rezeptors

Durch Bindung an den sogenannten neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) werden IgG-Antikörper vor intrazellulärem Abbau geschützt und die Halbwertszeit dieser Antikörper verlängert. Eine Blockade des FcRn führt daher zu einer vermehrten Degradation von (Auto-)Antikörpern.

Efgartigimod als FcRn-Blocker konnte in der ADVANCE-IV-Studie gegen Placebo bei stark vortherafierten Patienten eine signifikante Verbesserung der Thrombozytenzahl vorweisen. Ca. 20 % der Patienten wiesen eine anhaltende PLT > 50 Gpt/l auf, die Nebenwirkungen scheinen moderat zu sein⁹. Efgartigimod hat eine Zulassung zur Behandlung der Myasthenia gravis, eine Zulassung zur Therapie der ITP ist bisher noch nicht erfolgt.

c. BAFF-Rezeptor-Antikörper

Das Zytokin BAFF (B-Zell-aktivierender Faktor) spielt für die Aktivierung, Differenzierung und Überleben von B- und Plasmazellen eine Schlüsselrolle. Belimumab als BAFF-Rezeptor-Antikörper wurde in Kombination mit Rituximab bei ITP-Patienten in einer Phase-II-Studie mit anhaltenden Ansprechraten von bis zu 80 % und 67 % kompletten Remissionen erfolgreich eingesetzt¹⁰. Zum Vergleich dienen die historischen anhaltenden Ansprechraten von ca. 30 % unter einer Rituximab-Therapie¹¹.

Aktuell wird die Wirksamkeit des BAFF-Inhibitors Ianalumab bei ITP in mehreren Phase-III-Studien auch in Kombination mit etablierten Therapiestrategien wie Steroiden und TPO-RA überprüft.

Therapie der multipel refraktären Patienten – Kombinationen

Sprechen Patienten auf mehrere Therapielinien nicht oder nur unzureichend an, muss die Diagnose einer primären ITP in jedem Falle reevaluiert werden. Mögliche andere Ursachen wie ein MDS, Autoimmunerkrankungen oder ein Lymphom zeigen sich mitunter erst verzögert.

Ist weiterhin eine spezifische ITP-Therapie notwendig, wird zumeist eine Kombination aus TPO-RA und immunsuppressiven Substanzen wie Steroiden, Ciclosporin, Azathioprin oder auch Fostamatinib empfohlen. Studien mit Kombination mehrerer Wirkstoffe weisen Ansprechraten von bis zu 40 % bei teils multipel vorbehandelten Patienten auf.

Absetzstrategien

Nach dem Erreichen eines stabilen Thrombozytenniveaus > 50 Gpt/l kann einen Versuch unternommen werden, die vorher ausgewählte Medikation abzusetzen bzw. auszuschleichen. Für die TPO-RAs besteht die Empfehlung einer langsamen Dosisreduktion. Ein unmittelbares Absetzen kann zu einem starken Abfall der Thrombozyten führen – „Rebound“. Ein aktuell empfohlenes Protokoll reduziert, nach einer Phase von mind. sechs Monaten mit ausreichendem Therapieansprechen, alle zwei Wochen die Dosis bis schließlich die Medikation ganz abgesetzt werden kann. Bis zu 30 % der Patienten können durch das genannte Prozedere ohne Therapie eine stabile Remission erhalten¹².

Spezielle Situationen

ITP und Schwangerschaft

Milde Thrombozytopenien von $100-150 \times 10^9/L$ sind in der Schwangerschaft nicht selten. Meist handelt es sich um Gestationsthrombozytopenien, die keiner weiteren Behandlung bedürfen¹³. Die ITP ist in der Schwangerschaft – zum Glück – selten mit 1:1.000 bis 1:10.000. In 70–90 % der Fälle ist die ITP vorbekannt, bei 10–30 % wird sie erst in der Schwangerschaft neu entdeckt. Die Hälfte der schwangeren ITP-Patientinnen bedarf einer Therapie, z.B. bei Blutungen oder wenn die Werte unter $20-30 \times 10^9/L$ fallen. Zum Ende der Schwangerschaft sollten die Werte höher liegen. Für die vaginale Entbindung werden Werte über $50 \times 10^9/L$ gefordert, für eine Sectio oder eine Leitungsanästhesie bei der Entbindung $70-80 \times 10^9/L$. Therapie:

- Steroide [Predniso(lo)n]: meist reichen $10-20$ mg/d, Dexamethason ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Wenn Steroide nicht vertragen werden, kann man alternativ oder ergänzend i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur weiteren Anhebung der Thrombozytenzahl vor Entbindung (und evtl. PDA) gegeben werden.
- Bei Schwangeren wird Rituximab aufgrund des *Off-Label*-Status nur sehr zurückhaltend empfohlen. Für TPO-Rezeptor-Agonisten gibt es kleine Fallserien oder Einzelfallberichte¹⁴. Wenn der Entbindungstermin naht, keine Therapie bisher ausreichend angesprochen hat und das Behandlungsteam mit dem „Rücken zur Wand steht“ wäre die Gabe eines TPO-Rezeptor-Agonisten allerdings kein Behandlungsfehler.

Eine aktuelle Studie findet bei $1/4$ der Neugeborenen von ITP-Patientinnen eine zumindest vorübergehende Thrombozytopenie¹⁵. Bei Blutungszeichen wird ein Schädelsonographie und eine Thrombozytenzahlbestimmung aus der Skalpvene empfohlen. Für weitere Informationen zu Schwangerschaft und ITP sei auf die aktuelle Onkopaedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie¹ und entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen¹⁶⁻¹⁸.

Ausblick

Die Therapie der ITP hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte müssen mit den neuen Wirkstoffen und ihren Zulassungen vertraut sein. Zahlreiche weitere Substanzen sind aktuell „in der Pipeline“ und für unsere Patienten, auch für diejenigen mit refraktärer oder häufig rezidivierender ITP, gibt es jetzt zahlreiche helle Lichter am Ende des Tunnels. ■

Die Autoren



Dr. med. Thomas Stauch

Facharzt für Innere Medizin mit Hämatologie und Onkologie.
Praxis für Hämatologie und Onkologie Jena
Thomas.Stauch@med.uni-jena.de



Dr. med. Karolin Trautmann-Grill

Fachärztin für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie mit Zusatzbezeichnung Hämostaseologie.
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik I, TU Dresden
Karolin.Trautmann@ukdd.de



PD Dr. med. Oliver Meyer

Facharzt für Transfusionsmedizin
Medizinischer Geschäftsführer des Blutspendedienst der Landesverbände des DRK in Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH
oliver.meyer@bsd-nstob.de



Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie und der Zusatzweiterbildung Hämostaseologie
Leiter der hämatologisch-onkologischen Ambulanz des Werner Forßmann Krankenhauses in Eberswalde
axel.matzdorff@klinikum-barnim.de

Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

www.drk-haemotherapie.de/autoren



Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



Direkt zum Beitrag:

[www.drk-haemotherapie.de/
beitraege/45-itp](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-itp)