

Leitlinie Immunthrombozytopenie (ITP)

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Robert Milanov (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Gregor Aschauer (OKL); Michael Girschikofsky (OKL); Johannes Andel (PEK); Ernst Rechberger (RI); Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Robert Milanov Revision v. 15.03.2022

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	3
3	Behandlungsplan	4
3.1	Indikation.....	4
3.2	Behandlungsplan Flowchart	5
3.2.1	Erstlinientherapie	5
3.2.2	Zweitlinientherapie	5
3.2.3	Drittlinientherapie	6
3.3	Responsebeurteilung	6
4	Besondere klinische Situationen	7
4.1	Anmerkungen zu den Therapieoptionen.....	7
4.2	Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung	11
4.2.1	Vorgehen bei Antikoagulation.....	11
4.2.2	Vorgehen bei Thrombozytenaggregationshemmung	12
4.3	Schwangerschafts-assoziierte ITP.....	12
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	13
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	13
7	Literaturverzeichnis	14
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	15
	Anhang: Studienblatt	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	15

1 Allgemeines

Definitionen

Primäre ITP	keine auslösende Ursache erkennbar
Sekundäre ITP	Autoimmunerkrankung (SLE, Rheumatoide Arthritis, u. a.) Common Variable Immunodeficiency Syndrome medikamenten-induziert Lymphom (CLL, Hodgkin, u. a.), Evans-Syndrom Infektionen (HIV, Hep. B, Hep C, H. pylori) nach Impfung (z.B. Masern-Röteln-Mumps 1:40.000)

Stadieneinteilung

Akute ITP	<3 Monate (neu diagnostiziert)
Persistierende ITP	>3 Monate bis 12 Monate
Chronische ITP	>12 Monate

Stadieneinteilung

Severe ITP	Thrombozyten <20 G/L
Refraktäre ITP	Kein Ansprechen nach Splenektomie und weiterhin "severe ITP"

2 Diagnostik und Scoring

Anamnese	aktuelle und frühere Blutungen, frühere Blutbildbefunde, Infektionen, Medikamente, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese Fatigue (unspezifisch, jedoch bei vielen ITP-Patienten vorhanden), häufig auch Stigmatisierung durch Blutungszeichen
Körperliche Untersuchung	Blutungszeichen, LK, Leber, Milz (Vergrößerung untypisch für ITP)
Laborparameter	BB, Differentialblutbild, Blutbild im Citratröhrchen Gerinnung (PTZ, aPTT, Fibrinoigen) Routine-Chemie (LDH, Leber- und Nierenfunktion, Blutzucker, ...) Haptoglobin, Coombs-Test, Serum-Immunglobuline, TSH Virusserologie (Hepatitis B/C, HIV) Blutgruppenbestimmung (Blutgruppenausweis ausstellen) <u>Vitamin-D-Spiegel</u> <u>bei klinischem Hinweis auf Autoimmunerkrankung:</u> CCP-Antikörper, ANA, ANCA, Anti-ds-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupusantikoagulans H.pylori-Testung (Atemtest)
Knochenmarkpunktion	Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen: Bei typischer ITP-Konstellation (isolierte Thrombopenie, normale Milzgröße, normale LDH,...) kann unabhängig vom Alter auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden (Neunert C. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190.).

- Fakultative Untersuchungen
- Sonographie (Leber, Milz)
 - Endoskopien bei koinzidenter Eisenmangelanämie zum Blutungsausschluss
 - Thrombozytenreaktive Auto-Ak (GP Ib/IX, GP IIb/IIIa und GPV) spielen, aufgrund der niedrigen Sensitivität, keine Rolle in der Erstdiagnose. Bei schlechtem Ansprechen unter Erstlinientherapie oder diagnostischem Zweifel (zum Beispiel Leberzirrhose) kann ein positiver Befund dazu beitragen, die Verdachtsdiagnose ITP zu erhärten.

3 Behandlungsplan

3.1 Indikation

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

- Bei allen Patienten mit ITP und WHO °III oder °IV-Blutungen besteht eine Therapieindikation.
- Bei mittelschweren Blutungen (WHO °II) sollte in der Regel ebenfalls eine Erstlinientherapie erfolgen. Eine „Watch & Wait“ Strategie ist in begründeten Einzelfällen vertretbar (schwer einstellbarer Diabetes, Ablehnung von Corticosteroiden, mangelnde Compliance, Wunsch des Patienten).
- Bei geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0 und I) ist ein Therapieverzicht in der Regel möglich. Bei neu diagnostizierter ITP mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen (<10-20 G/l) sollte man allerdings eine Therapie einleiten, da der weitere klinische Verlauf nicht vorhersehbar ist. Nutzen und Risiken (z.B. berufliches Verletzungsrisiko, Komorbiditäten) müssen zudem individuell abgewogen werden.

Neben dem Ausmaß der Thrombopenie stellen ein höheres Lebensalter sowie zurückliegende schwere Blutungen unabhängige Risikofaktoren für eine Blutung dar. Das Risiko einer schweren Blutung bei ITP-Patienten beträgt 0,4%, 1,1% und 10,4% pro Jahr jeweils im Alter <40, 40-60 und >60 Jahren (Mahabir VK. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2013 Feb;90(2):121-6. Epub 2012 Dec 13.). (Cortelazzo S. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1991.)

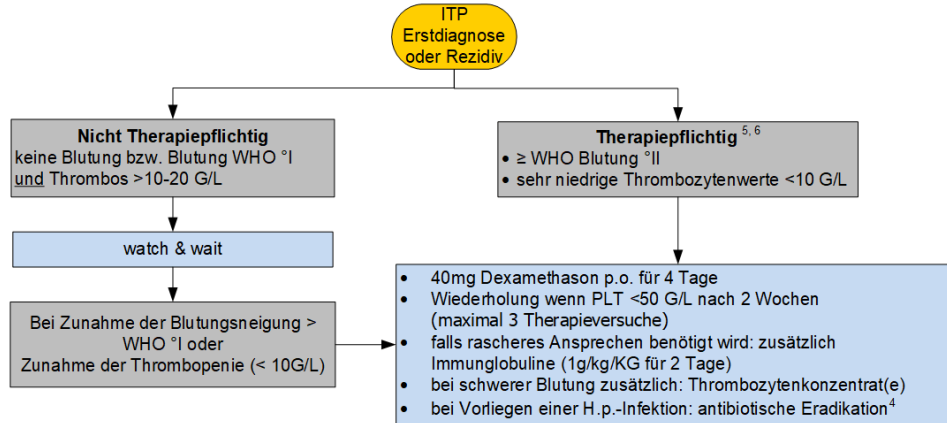
WHO-Blutungsscore

Stadium	Symptomatik
I	Petechien, kleine Hämatome, Ekchymosen (\varnothing <10 cm) Schleimhautblutungen (Mund, Nase), Epistaxis (<1h Dauer)
II	Nicht transfusionspflichtige Blutungen (Hämatome, Ekchymosen > 10 cm \varnothing , Epistaxis > 1 Std. od. Tamponade, Vaginalblutung, Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie, Muskel- und Gelenksblutungen, Blutungen aus Punktionsstellen)
III	Transfusionspflichtige Blutungen
IV	Blutungen mit Organdysfunktion, ICB, letale Blutungen

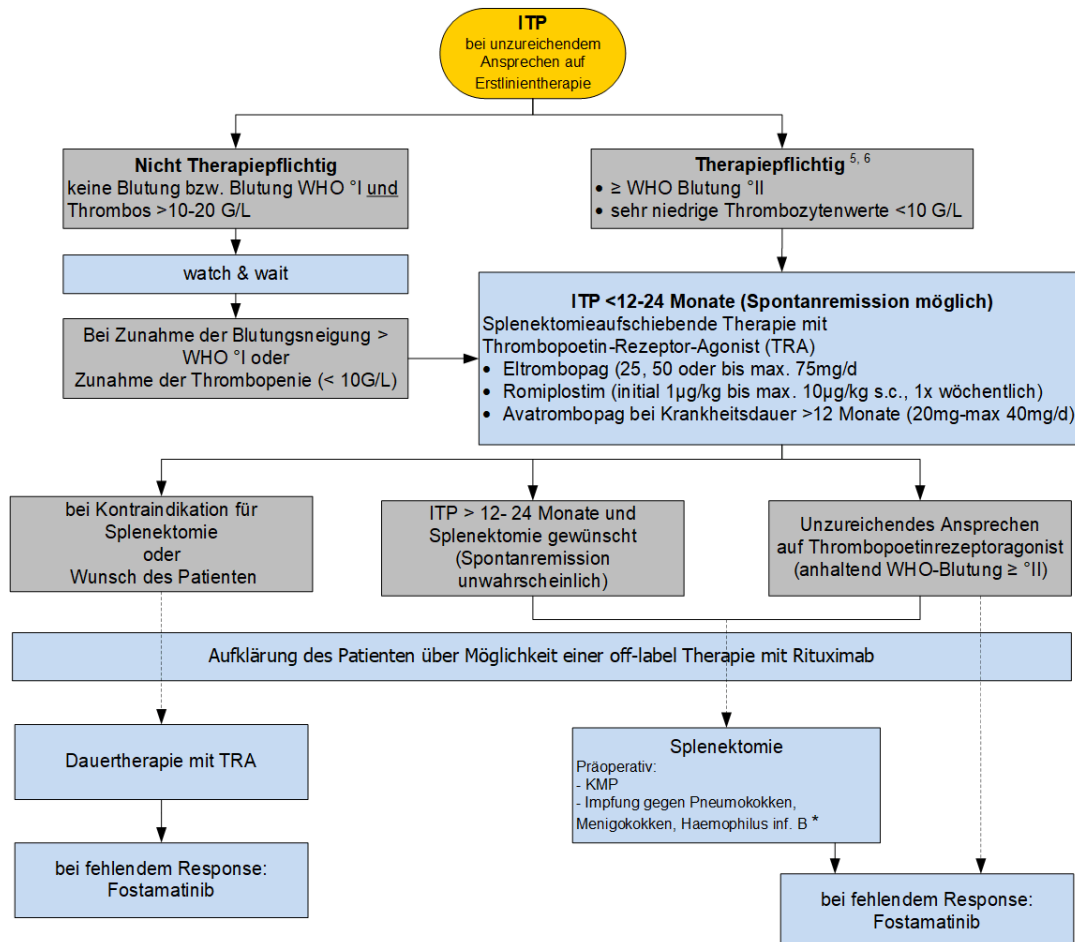
3.2 Behandlungsplan Flowchart

Die Verweise beziehen sich auf die Literaturangaben unter Kap. 7

3.2.1 Erstlinientherapie

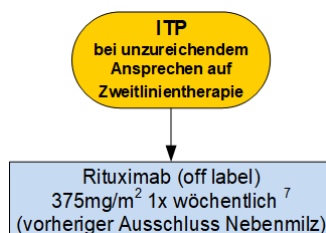


3.2.2 Zweitlinientherapie



* Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff kann s.c. verabreicht werden im Gegensatz zu Konjugatimpfstoff – weniger Einblutung bei Thrombopenie.

3.2.3 Drittlinientherapie



3.3 Responsebeurteilung

- Response: Thrombozytenzahlen mindestens > 30 G/L
- Komplette Remission Thrombozyten >100 G/L, keine Blutungen
- Cortisonabhängigkeit: Notwendigkeit einer begleitenden Steroidtherapie über einen Zeitraum von mehr als 2 Monaten, um die Thrombozyten >30 G/L zu halten und/oder das Auftreten von Blutungen zu verhindern

Zeit bis zum erwartenden Therapieansprechen

Treatment	Initial response (days)	Peak response (days)
IVIG	1 to 3	2 to 7
Anti-D	1 to 3	3 to 7
Splenectomy	1 to 56	7 to 56
Dexamethasone	2 to 14	4 to 28
Prednisone	4 to 14	7 to 28
Romiplostim	7 to 14	14 to 60
Eltrombopag	7 to 14	14 to 90
Avatrombopaq	7 to 14	7-28
Rituximab	7 to 56	14 to 180
Fostamatinib	7 to 14	80 to 150
Vinblastine	7 to 14	7 to 42
Vincristine	7 to 14	7 to 42
Danazol	14 to 90	28 to 180
Azathioprine	30 to 90	30 to 180

4 Besondere klinische Situationen**4.1 Anmerkungen zu den Therapieoptionen****Cortison**

Die Dexamethason-Stoßtherapie (40 mg po über 4 Tage) ist gegenüber einer verlängerten Aprednisolontherapie (1 mg/kg KG po für 2 Wochen (bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl), dann langsames Tapern) vorzuziehen, da weniger Cortison-bedingte Nebenwirkungen auftreten und langfristig ein besseres Ansprechen beobachtet wurde (Wei Y High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood. 2016;127(3):296.).

Anmerkung: eine antibiotische Prophylaxe wird i.d.R. nicht empfohlen; Ausnahme ist eine Pcj-Prophylaxe mit Cotrimoxazol ab einer kumulativen Prednisolondosis >340 mg. Diese wird mit den gängigen Dosierungsschemata in der Erstlinie in jedem Fall erreicht. Für die Dauer der Prophylaxe existieren keine Empfehlungen, üblicherweise wird diese für die Dauer der Therapie bzw. in vergleichbaren Settings (Transplantationen/and. immunsuppressive Therapien) für ca. 6 Monate darüber hinaus durchgeführt bzw. stabilen CD4 pos. >200/µl.

Immunglobuline

Immunglobuline bringen meist nur ein vorübergehendes Ansprechen und sind daher nur in speziellen Situationen sinnvoll (rasches Ansprechen erforderlich, z.B., für eine Blutung WHO III/IV°, Operation, entgleister Diabetes).

H.p.-Eradikation

Ein Zusammenhang zwischen H.p.-Infektionen und ITP ist beschrieben, wobei ein positiver Einfluss einer Eradikation auf den Krankheitsverlauf v.a. bei Patienten asiatischer Herkunft gezeigt wurde. Dennoch ist eine entsprechende Behandlung unter dem Gesichtspunkt der Ulcusprophylaxe bei hochdosierter/wiederholter Cortisontherapie, insbesondere bei chronischen Krankheitsverläufen, bei allen Patienten sinnvoll.

Rituximab

Rituximab (Standarddosis 375 mg/m² 4 Gaben im Abstand von einer Woche) stellt bei Versagen der Erstlinientherapie eine Möglichkeit dar, eine Komplette Remission zu erzielen und somit auf eine Dauertherapie (TRA +/- niedrigdosiertes Cortison) oder eine Splenektomie zu verzichten. Das Langzeitansprechen nach Rituximab ist zwar geringer als unter den anderen Therapieoptionen, aber dennoch höher als die Rate an Spontanremissionen (20-30% vs 10%) (Khellaf M. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. SO Blood. 2014;124(22):3228.). Eine Zulassung zur Behandlung der ITP besteht nicht, die Patienten sind über den off-label-Gebrauch und die potentiellen Nebenwirkungen (u.a. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie) schriftlich aufzuklären.

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (TRA)

Begleitend können niedrige Cortison-Dosierungen notwendig sein (Aprednisolon 5-15 mg/d), um die Thrombozytenzahlen in einen sicheren Bereich anzuheben. Eine osteoprotektive Begleittherapie ist sinnvoll.

- Zu beachten ist, dass die Resorption von Eltrombopag durch polyvalenten Kationen deutlich beeinträchtigt sein kann. Es sollte daher mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme von Antazida, Milchprodukten oder Mineralstoffpräparaten eingenommen werden (s.a. entsprechende Fachinformation).
- Seit Januar 2021 ist Avatrombopag auch in der Therapie der chronischen ITP nach Versagen der Erstlinie zugelassen. Der Wirkungsmechanismus ist ähnlich dem von Eltrombopag an der transmembranösen Domäne des TPO-Rezeptors. Mögliche Vorteile gegenüber Eltrombopag bestehen in einer geringeren Hepatotoxizität, nahrungsmittelunabhängigen Einnahme sowie höherem Anstieg der Thrombozytenwerte (Abraham Z Cheloff, Hanny Al-Samkari Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease, Blood 2019) (Michael D Tarantino, MD , Michael Vredenburg, PhD et.al. Efficacy Analyses from the Immune Thrombocytopenia (ITP) Clinical Development Program for Avatrombopag: Comparisons with Placebo and Eltrombopag).(Abraham Z Cheloff, Hanny Al-Samkari Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease, Blood 2019),
- (Michael D Tarantino, MD , Michael Vredenburg, PhD et.al. Efficacy Analyses from the Immune Thrombocytopenia (ITP) Clinical Development Program for Avatrombopag: Comparisons with Placebo and Eltrombopag)

Bei **Therapieversagen oder Unverträglichkeit** eines TRA ist (neben einer Therapie mit Fostamab) ein Wechsel auf eine der jeweils anderen Substanzen aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus möglich und sinnvoll. In mehreren Publikationen konnten Responseraten um ca 78%, unabhängig von der „Wechselrichtung“ gezeigt werden. (J. Gonzales-Porras et al., Ther Adv Haem 2019(10):1-9: Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia)

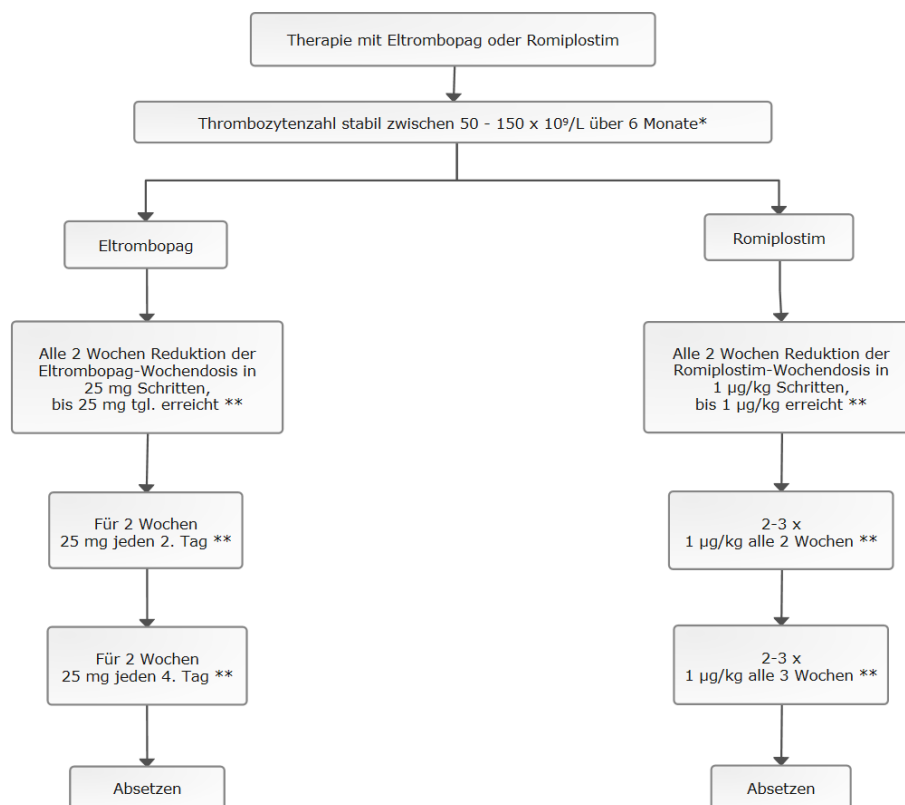
Dosisadaption und Spontanremission

I.R. der Dauer-TRA-Therapie liegen inzwischen Hinweise vor, dass eine Subgruppe an Patienten nach 2-3 Jahren ca. 10-30% eine spontane und länger anhaltende, therapiefreie Remission erreichen können (TFR=Thrombozyten ≥ 50 G/L über mehr als 6 Monate). Positive Prädiktoren , welche Patienten von einem Absetzversuch profitieren, sind derzeit nicht bekannt. Ein notwendiger Wechsel eines TRA ist mit einer niedrigeren Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert. (Maria L. Lozano et.al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia, nature 2019)

Für einen Absetzversuch sollten stabile Thrombozytenzahlen zwischen 100-150 G/L über mindestens 3-6 Monate vorliegen. Die Medikation sollte zudem unter engmaschiger BB-Kontrolle langsam ausgeschlichen werden, da bei einer abrupten Beendigung hochgradige Thrombozytopenien auftreten können. Weiterhin sind etwaige Komorbiditäten, insbesondere Antikoagulation,

Thrombozytenaggregationshemmer und die individuelle Blutungsvorgeschichte zu beachten (Adam Cuker et.al Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. Res Pract Thromb Haemost. 2021)

Mögliches Absetzschemagemäß Onkopedia (Leitlinienversion 2021):



Splenektomie

Die laparoskopisch durchzuführende Splenektomie bietet die höchste Chance einer langanhaltenden Remission mit Thrombozytenwerten >50 G/L (ca. 80%). Da es sich hierbei natürlich um einen irreversiblen Eingriff handelt, sollte bei jedem Patienten präoperativ eine KMP erfolgen, um definitiv eine andere hämatologische Systemerkrankung auszuschließen. Ein Therapieansprechen ist spätestens nach 2-8 Wochen nachweisbar. Generell ist die Erfolgsrate bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) höher. Eine definitive Aussage, welche Patienten von der Operation profitieren kann nach derzeitigem Wissenstand nicht getroffen werden. Eine präoperative Thrombozytenszintigraphie zum Nachweis des hauptsächlichen Thrombozytenabbaus in der Milz spricht zwar für ein besseres Outcome, jedoch gibt es auch hier Therapieversager sowie umgekehrt Patienten, die trotzdem von der Splenektomie profitieren (91,4% vs 40,9%). (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 He-matol Educ Program 2010;2010:385–386.)

Für die Operation sollten Thrombozytenwerte um 50 G/L angestrebt werden. Die postoperative Mortalität liegt bei <1% (kann bei älteren Patienten aber erhöht sein). Die größten Risiken liegen bei

postoperativen Infektionskomplikationen (ca 10%), sowie seltener OPSI, Thromboembolien und PAH (Lan-Huong Thai et.al., Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia, Medicine (2016)). Bei fehlendem Response oder bei neuerlichem Thrombozytenabfall nach initialem Ansprechen sollte auf jeden Fall eine Nebennilz ausgeschlossen werden.

Fostamatinib

Fostamatinib ist ein SYK-Inhibitor (spleen-tyrosin kinase), der in der Signaltransduktion bei Phagozytose und Abbau von Erythrozyten und Thrombozyten in der Milz wirkt und Wirksamkeit in der Behandlung der chronischen, refraktären ITP (ohne sekundäre Ursachen) zeigt und seit 01/2020 in der Behandlung zugelassen ist. (Bussel J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol 93:921-930, 2018. DOI:10.1002/ajh.25125.)

Es wird zur Zweitlinientherapie für Patienten empfohlen, die eine parenterale Therapie (z.B. Romiplostim, Rituximab) ablehnen und die mit den Nahrungsrestriktionen von Eltrombopag nicht zurechtkommen. In der Drittlinie wird Fostamatinib gegeben, wenn die Patienten auf TRAs oder Splenektomie nicht ansprechen.

Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich (Initialdosis 2x 100mg/d). Ziel der Behandlung ist eine Anhebung der Thrombozytenzahlen auf >50 G/l. Bei fehlendem Anstieg nach einem Monat kann die Dosis auf 2x 150 mg/d gesteigert werden. Bei Therapieversagen nach drei Monaten sollte Fostamatinib abgesetzt werden. I.R der Studie war eine Kombination mit anderen Medikamenten (Prednisolon <20 mg/d, Dapson, Azathioprin) möglich. Studien zur Langzeitverträglichkeit/-wirksamkeit laufen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, LFP-erhöhung und Diarrhoen, sodass in ersten 2-4 Therapiewochen ein entsprechend engmaschiges Monitoring erfolgen sollte.

Die LFP sollten zu Beginn monatlich kontrolliert werden. Bei Anstieg >3x ULN Pausieren von Fostamatinib.

Eine Kontrolle der RR-Werte sollte bis zum Erreichen einer stabilen Fostamatinibdosis alle 2 Wochen, danach monatlich erfolgen. Bei Werten >160/100 mmHg über 4 Wochen trotz ausgereizter antihypertensiver Therapie sollte Fosatamtinib beendet werden.

Die Gabe in der Schwangerschaft ist aufgrund von Teratogenität kontraindiziert.

Therapieoptionen bei Versagen von TRA, Fostamatinib und Splenektomie

Verschiedene immunsuppressive Therapiestrategien können zur Anwendung kommen: Cyclophosphamid, Vincristin, Azathioprin, Cyclosporin A, MMF, etc. (Kong Y et al., Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. Blood. 2018.).

4.2 Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung

Die Datenlage zur Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei ITP ist aufgrund fehlender Studien und geringer Fallzahlen sehr gering. Trotz erniedrigter Thrombozytenwerte wird bei ITP-Patienten teilweise sogar eine erhöhtes Risiko für TVT (insbesondere nach Splenektomie) beschrieben. Allgemeine Empfehlungen zur Antikoagulation bei ITP bestehen nicht. I.d.R. gelten ähnliche Empfehlungen hinsichtlich Antikoagulation wie bei anderen Erkrankungen, die mit einer Thrombopenie einhergehen können.

In der Leitlinie erfolgen die Therapieempfehlungen anhand des individuellen Thromboserisikos:

Niedriges Thromboserisiko	Hohes Thromboserisiko
<p>Thrombozytenfunktionshemmertherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • KHK oder andere kardiovaskuläre Erkrankung (cAVK, pAVK,...) ohne Komplikation • Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt zur Primärprophylaxe bei Risikopatienten (Bsp. D.m. mit erhöhtem kardiovaskulärem Profil) 	<p>Thrombozytenfunktionshemmertherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z.n. operativem oder interventionellem Eingriff bei KHK, pAVK oder cAVK innerhalb des letzten Jahres (Bsp. Koronarstent) • Akutes Koronarsyndrom oder Z.n. Myokardinfarkt < 1 Jahr
<p>Antikoagulantientherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht valvuläres Vorhofflimmern mit CHADS2 Score oder CHADS2-VA2SC-Score ≤3 ohne stattgehabten Insult • Venöse Thromboembolie > 3 Monate • Mechanische Aortenklappe ohne Risikofaktoren (Vorhofflimmern, Cardiomyopathie, KHK, pAVK, Diabetes, Alter >75 Jahre, Schlaganfall) 	<p>Antikoagulantientherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit CHADS2 Score oder CHADS2-VA2SC-Score >3 oder Z.n. Insult • Valvuläres Vorhofflimmern • Mechan. Mitralklappe oder andere mechanische Klappe mit Risiko, insbesondere Vorhofflimmern oder Z.n. Insult • Venöse Thromboembolie < 3 Monate

Adaptiert nach ASGE 2009 und ACCP 2012

Eine individuelle Risiko-/Nutzenbewertung für jeden Patienten sollte jedoch immer erfolgen. Ggf. sollten auch individuellere Therapieoptionen wie z.B. Cava-Schirme bei gleichzeitigem Bestehen von aktiven Blutungen in Betracht gezogen werden.

4.2.1 Vorgehen bei Antikoagulation

Je nach Thromboserisiko (s.o.) empfehlen wir unterschiedliche cut-off-Werte hinsichtlich der Thrombozytenuntergrenze, bis zu der eine Therapie eingeleitet werden kann:

- niedriges Thromboserisiko: Thrombozyten von mindestens 50 G/L
- hohes Thromboserisiko: Thrombozyten von mindestens 30 G/L

CAVE: individuelle Blutungsneigung beachten

Ggf. ist -je nach Dringlichkeit- eine Therapie mit IVIG/Cortison erforderlich um sichere Thrombozytenwerte zu erreichen.

Bei dauerhafter Indikation zur Antikoagulation z.B. bei chronischem VHF kann bei gut einstellbarem INR im therapeutischen Bereich (2-3) ein Vitamin-K-Antagonist genutzt werden. Bei schwankenden oder

nicht einstellbaren INR-Werten wird der Einsatz eines DOAK empfohlen (bei ausgeprägter Thrombopenie zw. 30 und 50 G/L in reduzierter Dosierung).

4.2.2 Vorgehen bei Thrombozytenaggregationshemmung

Die Einleitung einer Therapie mit Plättchenhemmern erfolgt analog zu den cut-off-Werten bei Antikoagulation.

In Hochrisikosituationen sollte eine Anhebung der Thrombozytenzahlen angestrebt werden. ASS sollte bei Thrombozytenzahlen <30 G/L nicht und bei Werten zwischen 30-50 G/L nur in Monotherapie verwendet werden. Für eine duale Plättchenhemmung sollten mindestens Werte von >50 G/L vorliegen, wobei hier unbedingt auch eine interdisziplinäre Absprache (z.B. hinsichtlich der Wahl des Stentmaterials, kardiales/vaskuläres Risiko etc.) erfolgen sollte.

Bei den hier genannten Therapieoptionen handelt es sich um Empfehlungen; eine Blutverdünnung bei ITP-Patienten bleibt eine Einzelfallentscheidung.

4.3 Schwangerschafts-assoziierte ITP

Inzidenz 1-10/10.000 Schwangerschaften. Etwa ein Drittel behandlungsbedürftig (Risiko für Blutungskomplikationen eher niedrig, aber erhöhtes Risiko von Aborten, Frühgeburten etc.).

Differentialdiagnose: HELLP-Syndrom, Eklampsie, akute Schwangerschaftsfettleber, Virusinfektionen, Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie, Schilddrüsenerkrankung, ...

Therapieziel und Therapiemanagement

Frauen ohne Blutungsneigung und Thrombozytenwerten >30 G/L benötigen keine Therapie bis zur 36. SSW (bzw. früher, wenn die Geburt unmittelbar bevorsteht).

Bei Thrombozyten <30G/L sollte oral Aprednislon begonnen werden (Prednislon ist Dexamethason vorzuziehen, weil dieses die Plazentaschranke schneller passiert.). Eine Startdosis von 1 mg/kg KG ist Standard, wobei viele Experten auch niedrigere Start-Dosierungen (0,25 mg – 0,5 mg/kg KG) verwenden, um Hyperglykämien und Hypertension zu vermeiden. Die Dosierung sollte so gewählt werden, dass ein sicherer Thrombozytenwert erzielt wird (>30 G/L).

Thrombozyten-Zielwerte sollten umso höher liegen, je näher der Geburtstermin liegt (> 30 G/L am Ende der Schwangerschaft). Wenn der Thrombozytenwert 10 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin < 75 G/L beträgt, soll Aprednislon in einer Dosierung von 10 – 20 mg/d po begonnen werden (Dosistitration). Zum Geburtstermin sollten optimaler Weise Thrombozytenwerte >75 G/L erreicht werden (ITP ist jedoch per se keine Indikation zur Sectio).

Die Thrombozytenzahl des Kindes wird von der Therapie nicht beeinflusst. Thrombozytenbestimmungen mittels perkutaner Nabelschnurblutabnahme oder „fetal scalp blood“ werden nicht empfohlen. Sollte es postpartal zu einer Thrombozytopenie kommen, besteht die Möglichkeit zur Gabe von Immunglobulin- und Thrombozytenkonzentraten (Nadir der Thrombopenie zwischen 2. und 5. Tag); ein postpartaler transkranieller Ultraschall zum Ausschluß einer ICB wird empfohlen.

Immunglobuline bzw. bei Therapieversagen eine Kombination aus beiden. (Rajasekhar A et al, 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy (Pocket Guide).)

Aufgrund des Risikos einer Teratotoxizität sind TRA generell nicht empfohlen. In schweren, therapierefraktären Fällen kann aber eine Anwendung nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden. Eine Aufklärung der Patientin über die fehlende Zulassung sowie das nicht auszuschließende Teratotoxizitätsrisiko sollte erfolgen. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen umfassen eine Thrombozytose des Neugeborenen sowie placentare Infarkte, insbesondere bei zusätzlichen prothrombogenen Faktoren (pos. Lupusantikoagulans, anti-Phospholipidantikörper etc.). Fallberichte liegen v.a. zum Einsatz im dritten Trimenon in Vorbereitung auf die Geburt vor (Marc Michel et.al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study Blood 2020.).

Einzelfälle mit Ansprechen auf Azathioprin, Rituximab, Cyclosporin oder Rh-D-Immunglobulin sind beschrieben.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Das Intervall für Verlaufskontrollen ist abhängig vom Krankheitsverlauf:

- Symptomatische Patienten sollten je nach Schweregrad wöchentlich bis einmal monatlich kontrolliert werden.
- Bei fehlender Blutungsneigung und stabilen Thrombozytenwerten zwischen 20 G/L und 100 G/L sind Kontrollen 1-3x jährlich ausreichend.
- Patienten in stabiler kompletter Remission (> 6-12 Monate) brauchen keine Blutbildkontrollen, sollten aber über das Rezidivrisiko und eine sofortige Kontrolle bei Auftreten einer Blutungsneigung informiert werden.

Rezidivbehandlung nach therapiefreier Zeit >6 Monate

Bei Responseverlust innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Erstlinientherapie erfolgt die Rezidivtherapie in Abhängigkeit von der Blutungsneigung und Thrombozytenzahl. Das Vorgehen ist analog zum Vorgehen bei Erstdiagnose (z.B. Dexamethason). Bei bekannt Cortison-refraktären Patienten oder Kontraindikation gegen Dexamethason/Prednisolon sind Immunglobuline Therapie der Wahl, da die Dauer bis zum Wirkungseintritt der Zweitlinientherapie mit TRA oder Off-label Rituximab meist mehr als 10 Tage beträgt.

Falls eine Remission für mehr als 1 Jahr vorgelegen ist, kann ein alleiniger Therapieversuch mit Dexamethason eine neuerliche Langzeitremission induzieren.

Zu bedenken ist, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die Vermeidung von Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität noch mehr als Therapieziel in den Vordergrund rückt, da eine Remission immer unwahrscheinlicher wird.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation entsprechend der lokalen Standards in celsius37.

7 Literaturverzeichnis

1. PABINGER I. Primary immune thrombocytopenia in adults: diagnostics and treatment consensus statement of the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO)]. Wien Klin Wochenschr. 2012 Feb;124(3-4):111-23.
2. NEUNERT C. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190.
3. MAHABIR VK. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2013 Feb;90(2):121-6. Epub 2012 Dec 13.
4. CORTELAZZO S. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1991 Jan 1;77(1):31-3.
5. CINDY Neunert et.al., American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv (2019) 3 (23): 3829–3866.
6. RAYMOND S. M. Wong et.al., Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study, blood 2018.
7. WEI Y High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood. 2016;127(3):296.
8. KHELLAF M. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. SO Blood. 2014;124(22):3228.
9. J. Gonzales-Porras et al., Ther Adv Haem 2019(10):1-9: Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia.
10. MARIA L. Lozano et.al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia, nature 2019. 9:16680
11. ADAM Cuker et.al Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. Res Pract Thromb Haemost. 2021.
12. ABRAHAM Z Cheloff, Hanny Al-Samkari Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease, Blood 2019 Sep 5;10:313-321.
13. MICHAEL D Tarantino, MD , Michael Vredenburg, PhD et.al. Efficacy Analyses from the Immune Thrombocytopenia (ITP) Clinical Development Program for Avatrombopag: Comparisons with Placebo and Eltrombopag. ASH 2020, Session: 311.
14. 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 He-matol Educ Program 2010;2010:385–386.
15. LAN-HUONG Thai et.al., Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia, Medicine (2016) 95:48
16. KONG Y et al., Atorvastatin enhances bone marrow endothelial cell function in corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia patients. Blood. 2018.
17. BUSSEL J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol 93:921-930, 2018.
18. RAJASEKHAR A et al, 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy (Pocket Guide).
19. MARC Michel et.al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. Blood 2020.
20. CINES DB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). SO Blood. 2005;106(7):2244.

21. PROVAN D, Stasi R, Newland AC, et al., International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-186.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Anhang: Studienblatt

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
