

Expertenreport Immunthrombozytopenie – Aktuelle Diagnostik und Therapie

Axel Matzdorff^a Sonja R. Alesci^b Johanna Gebhart^c Susanne Holzhauser^d
Marie Luise Hütter-Krönke^e Thomas Kühne^f Oliver Meyer^g
Helmut Ostermann^h Ingrid Pabinger^c Mathias Rummelⁱ Ulrich J. Sachs^j
Thomas Stauch^k Karolin Trautmann-Grill^l Bernhard Wörmann^m

^aMedizinische Klinik II, Asklepios Klinikum Uckermark, Schwedt, Deutschland; ^bIMD Gerinnungszentrum Hochtaunus, Bad Homburg, Deutschland; ^cAbteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ^dKlinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ^eMedizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland; ^fUniversitäts-Kinderspital beider Basel, Basel, Schweiz; ^gBlutspendedienst der Landesverbände des DRK Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH, Springe, Deutschland; ^hKlinikum der Universität München, München, Deutschland; ⁱMedizinische Klinik IV, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ^jInstitut für Klinische Immunologie, Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Justus-Liebig-Universität Gießen und Sektion Hämostaseologie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland; ^kKlinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ^lMedizinische Klinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden, Deutschland; ^mAmbulantes Gesundheitszentrum der Charité, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin, Deutschland

1. Einleitung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine seltene Erkrankung („Orphan Disease“). Die folgenden Empfehlungen sollen Ärzt*innen, Zahnärzt*innen und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die nicht häufig Umgang mit ITP-Patient*innen haben, bei der Betreuung unterstützen. Der Expertenbericht ist eine Fortschreibung der deutschsprachigen ITP-Leitlinien von 2018 und 2021 [1, 2]. Bis auf wenige Ausnahmen wurde nur aktuelle Literatur aus den Jahren 2020–2022 referenziert. Für ältere Referenzen wird auf die Vorpublikationen verwiesen.

2. Grundlagen

2.1. Definition und Basisinformation

Die ITP ist eine erworbene Immunerkrankung. Sie sollte nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt. Man unterscheidet eine primäre ITP von sekundären Verlaufsformen.

Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie und hat nach internationaler Übereinkunft den Begriff *Idiopathische Thrombozytopenische Purpura* abgelöst. Leider benutzt die aktuelle Version des deutschsprachigen ICD-10 (ICD-10-GM Version 2022) bei der D69.3 immer noch den veralteten Begriff.

Tabelle 1. Einteilung der Thrombozytopenien

Verminderte Thrombozytenbildung	Vermehrter Thrombozytenverbrauch
<ul style="list-style-type: none"> - Schädigung des Knochenmarks (Medikamente, Alkohol, Zytostatika, u.a.) - Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks (hämatologische Neoplasien, seltener solide Tumoren) - Myelofibrose - Myelodysplastische Syndrome - Knochenmarkshypo-/aplasie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie - Wiskott-Aldrich-Syndrom (auch vermehrter Verbrauch) - Schwerer Vitaminmangel - Schwerer Eisenmangel - Seltene genetische Defekte: Bernard-Soulier-Syndrom, u.a. - auch bei einer Immunthrombozytopenie kann die Thrombozytenbildung im Knochenmark gestört sein 	<ul style="list-style-type: none"> Primäre Immunthrombozytopenie - Keine auslösende Ursache erkennbar Sekundäre Immunthrombozytopenie - Medikamentös induzierte Immunreaktion - Bei Autoimmunerkrankungen - Bei Antiphospholipid-Syndrom - bei Immundefizienz-Syndromen (variables Immundefektsyndrom [engl. Common Variable Immunodeficiency], Autoimmun Lymphoproliferatives Syndrom [Canale-Smith-Syndrom], Wiskott-Aldrich-Syndrom [WAS auch gestörte Bildung]) - Evans-Syndrom (u.a. bei Lymphomerkkrankungen, z.B. CLL) - Bei Hepatitis, HIV, u.a. viralen Infektionen - Nach Impfungen Weitere immunologische Thrombozytopenien (nicht ITP) - Heparin-induzierte Thrombozytopenie - Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie - Thrombozytopenie nach GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe - Posttransfusionelle Purpura - Schwangerschafts-assoziierte Thrombozytopenie - Neonatale Alloimmunthrombozytopenie - Zyklische Thrombozytopenie Weitere Verbrauchs-Thrombozytopenien (nicht immunologisch) - Mikroangiopathische hämolytische Anämien (TTP, HUS, aHUS) - Verbrauchskoagulopathie - Von Willebrand Syndrom Typ 2B und „Platelet-type“ (Pseudo) von Willebrand Syndrom - Massive Lungenembolie - Große Hämangioendotheliome (z.B. Kasabach Merritt Syndrom)
<p>Andere Thrombozytopenien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytopenie bei Milzvergrößerung - Thrombozytopenie bei Lebererkrankungen - Thrombozytenverlust bei massiver Blutung - Thrombozytopenie bei schweren Infektionen incl. COVID-19 - Thrombozytopenie nach Impfungen 	
<p>Probleme der Laboranalytik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pseudothrombozytopenie (syn.: EDTA-Thrombozytopenie) 	

Eine ITP sollte nach internationaler Übereinkunft nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt. Der Grund ist, dass milde Thrombozytopenien mit Werten zwischen 100 und $150 \times 10^9/L$ häufig sind, aber in der Regel keiner Therapie bedürfen. Das bedeutet nicht, dass man bei einer persistierenden milden Thrombozytopenie nicht nach einer möglichen Ursache suchen muss; könnte die Thrombozytopenie doch das erste Symptom einer anderen, ernsteren hämatologischen Erkrankung oder eine Medikamenten-nebenwirkung sein mit dem Potential, sich im weiteren Verlauf zu verschlechtern [3].

Zur Einteilung der Thrombozytopenien siehe Tabelle 1. Bei der ITP unterscheidet man eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, bei denen die Immunthrombozytopenie

nicht durch Autoimmunerkrankungen, Lymphome, Medikamente u.a. angestoßen wird. Circa 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sind sekundär (siehe dazu auch Kapitel 19.1).

2.2. Funktionen von Thrombozyten jenseits der Gerinnung

Thrombozyten sind neben Gerinnungsvorgängen an zahlreichen weiteren Funktionen beteiligt:

- Inflammation und Immunabwehr,
- Zellwachstum inclusive Tumorzellwachstum,
- Gefäßwachstum und Endothelstabilisierung,
- Neurobiologische Funktionen.

Die Einbindung von Thrombozyten in die Immunabwehr erklärt, warum Veränderungen der Thrombozytenzahl bei viralen und bakteriellen Infektionen nicht ungewöhnlich sind. Auch die häufige Beschwerde von

Tabelle 2. Pathomechanismen der ITP (siehe auch Abb. 1)

Autoantikörper gegen Thrombozyten

- Induzieren die Bindung von Thrombozyten an Fc-Rezeptoren und einen vermehrten Abbau in Milz und Leber
- Induzieren den Abbau von Sialinsäure-Resten an Glykoproteinen der Thrombozytenoberfläche (Desialylation). Desialylierte Thrombozyten werden in der Leber an den Ashwell-Morell Rezeptor gebunden und abgebaut
- Induzieren eine komplement-vermittelte Schädigung der Thrombozyten
- Binden an Thrombozytenoberflächenrezeptoren (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX u.a.) und behindern deren Funktion

T-Lymphozyten

- Verminderung der regulatorischen T-Lymphozyten (T-REGs) führt zu Immundysregulation
- Direkte Schädigung von Thrombozyten und Megakaryozyten durch autoreaktive, zytotoxische T-Lymphozyten

Hemmung der Thrombozytopoese

- Schädigung der Megakaryozyten durch Autoantikörper
- Verstärkter Abbau von Thrombopoetin
- Für den Grad der Thrombozytopenie nicht adäquate Thrombopoetinbildung (relativer Thrombopoetinmangel)

Patient*innen über neurologische Defizite und insbesondere Erschöpfungszustände (Fatigue) könnte hier einen Zusammenhang finden.

2.3. Epidemiologie

Die ITP hat bei Erwachsenen eine Inzidenz von 2–4 Neuerkrankungen pro 100'000/Jahr und gehört damit zu den „Orphan Diseases“. Die Prävalenz liegt bei 9–26 pro 100'000.

In den letzten Jahren scheint es einen Trend zu einem höheren Erkrankungsalter zu geben (um die 60 Jahre). Fast 1/3 der Patient*innen sind über 70 Jahre alt [4, 5].

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz 2–7 Neuerkrankungen pro 100'000/Jahr und die Prävalenz 4–5 pro 100'000.

Die Prävalenz ist bei Kindern deutlich geringer als bei Erwachsenen, weil die pädiatrische ITP seltener chronisch wird. Bei der pädiatrischen ITP sind Jungen vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter häufiger als Mädchen betroffen. Im mittleren Alter erkranken häufiger Frauen. Ab dem 60. Lebensjahr überwiegen dann wieder die Männer. Die ITP-Inzidenz ist bei Kindern im Frühjahr bis um das Doppelte höher als im Sommer.

Die ITP-Inzidenz ist bei Afroamerikaner*innen deutlich niedriger als bei Kaukasier*innen. Bei Afroamerikaner*innen mit Thrombozytopenie sollte deshalb besonders genau geprüft werden, ob es sich wirklich um eine ITP und nicht doch eine andere Form einer Thrombozytopenie handelt [6]. Im asiatisch-pazifischen Raum scheint die ITP genauso häufig zu sein wie in Europa.

Multipliziert man die aktuellen Bevölkerungszahlen mit den genannten Inzidenz- und Prävalenzen, dann können für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 1.600 und 3.700 Neuerkrankungen pro Jahr (Kinder und Erwachsene) und zwischen 6'800 und 18'700 Patient*innen mit vorbestehender ITP angenommen werden. Davon ist ca. die Hälfte, d.h. zwischen 3'500 und 9'000 Patient*innen, behandlungsbedürftig.

2.4. Die ITP ist eine Orphan Disease

Erkrankungen mit einer Häufigkeit <5/10'000 werden in Europa als *Seltene Erkrankungen* oder *Orphan Diseases* bezeichnet. Dies ist jedoch mehr als nur ein arbiträrer Diskriminator, sondern hat unmittelbare, praktische Implikationen. Patient*innen mit Seltenen Erkrankungen sind typischerweise überregional verteilt und es gibt meist nur wenige ebenfalls räumlich verteilte Expert*innen oder Zentren. Für Studien müssen viele Praxen und Kliniken rekrutiert werden, um ausreichende Patient*innenzahlen gewinnen zu können, was organisatorisch und finanziell außerordentlich aufwändig ist. Auch sind die Wege zu guten Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten für die Patient*innen nicht immer auf Anhieb ersichtlich oder nur aufwändig erreichbar. Dies kann im Einzelfall dazu führen, dass die Diagnose erst verzögert gestellt wird.

3. Pathogenese

Die ITP ist nicht erblich, sie ist eine erworbene Thrombozytopenie. Ursächlich ist eine Autoimmunreaktion, die sich sowohl gegen Thrombozyten im zirkulierenden Blut als auch die Megakaryozyten im Knochenmark richtet und einerseits den Thrombozytenabbau verstärkt als auch die Thrombozytenneubildung bremst.

Die Immunreaktion wird von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen getragen (siehe Tabelle 2 und Abb. 1, Übersicht bei [7, 8]). Das erklärt die Beobachtung, dass es immer wieder Therapieversager*innen gibt, die auf eine Therapie gar nicht oder nur unzureichend und dann auf eine andere Behandlung viel besser ansprechen; bei ihnen dominiert wahrscheinlich ein anderer Pathomechanismus. Das führt letztlich auch zum Konzept der Kombinationstherapie bei multipel resistent/rezidierten Patient*innen.

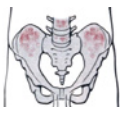
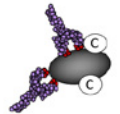
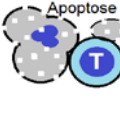


Pathomechanismus	Verminderte Thrombozytenneubildung im Knochenmark	Schädigung zirkulierender Thrombozyten durch Autoantikörper und Komplement	Apoptose von Thrombozyten und Megakaryozyten durch autoreaktive T-Lymphozyten	Abbau von Thrombozyten in der Milz	Abbau von Thrombozyten in der Leber
					
Glukokortikoide		Thrombozyten-Autoantikörper ↓	Verminderte Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten ↓	Phagozytose ↓	Phagozytose ↓
i.v. Immunglobuline		Thrombozyten-Autoantikörper ↓ Komplement-Aktivierung ↓	Verminderte Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten ↓	Phagozytose ↓	Phagozytose ↓
Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten	↑ Thrombozytose				
Fostamatinib		Thrombozyten-Autoantikörper ↓	Verminderte Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten ↓	Phagozytose ↓	Phagozytose ↓
Rituximab*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓			
Splenektomie		Entfernt AK-bildende Zellen, Thrombozyten-Autoantikörper ↓	Entfernt Ort vermehrter Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten ↓	Entfernt Abbauort, Phagozytose ↓	
FcRn-Inhibitoren*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓			
BTK-Inhibitoren*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓	Verminderte Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten ↓	Phagozytose ↓	Phagozytose ↓
BAFF-Inhibitoren*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓			
Neuraminidase-Inhibitoren*					Hemmt Desialylierung und Phagozytose ↓
Daratumumab*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓			
Bortezomib*		Thrombozyten-Autoantikörper ↓			
Komplement-Inhibitoren*		Komplementaktivierung ↓			
All-Trans-Retinsäure*		Immunsuppression ↓ T-Reg** ↑		Immunsuppression ↓ T-Reg** ↑	
Decitabine*		Immunsuppression ↓, autoreaktive T-Lymphozyten ↓, T-Reg** ↑			

Abb. 1. Pathomechanismen der ITP und zugeordnete Therapieformen. * off-label (siehe dazu auch Kapitel 18). ** T-Reg, T-regulatorische Lymphozyten.

Es ist weiterhin unklar, was die Dysregulation des Immunsystems und die Bildung der Autoantikörper initial auslöst.

Anmerkung: Es gibt Einzelberichte über familiäre Häufungen von ITP-Erkrankungen. Ursächlich könnte eine genetische Prädisposition für Autoimmunerkrankungen sein. Diese Fälle sind jedoch so selten, dass sie

eigentlich nur erwogen werden sollten, wenn alle anderen Formen erblicher Thrombozytopenien ausgeschlossen wurden.

4. Klinisches Bild

Typische Blutungssymptome bei ITP sind Petechien und Schleimhautblutungen; ungewöhnlich sind flächenhafte Hämatome und Gelenkblutungen (dann eher an plasmatische Gerinnungsstörung denken). Viele Patient*innen klagen zusätzlich über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen (siehe Kapitel 19.9).

Typische Blutungen bei ITP sind

- Petechien an den Beinen, weniger häufig an Rumpf und Armen (an Armen aber nach Stauen oder Blutdruckmessungen möglich),
- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase,
- urogenitale Blutungen, verstärkte Menstruationsblutungen,
- verstärkte Blutungen und Hämatomneigung schon bei geringen Traumata,
- selten innere Blutungen, z.B. intrazerebrale Blutung (<1–2%) [9].
- Die Blutungsneigung bei ITP-Patient*innen ist geringer als bei Patient*innen mit einer vergleichbaren Thrombozytopenie anderer Ursache, z.B. nach Chemotherapie oder bei Myelodysplasien, Leukämien.
- Das Risiko für symptomatische ZNS-Blutungen scheint in den ersten Tagen einer ITP-Erkrankung besonders hoch zu sein, bei Patient*innen mit $<30 \times 10^9$ Thrombozyten/L und nach Schädeltrauma. Bei Patient*innen mit niedrigen Thrombozyten und Kopfschmerzen wird ein Schädel-CT empfohlen [10]. **Anmerkung:** Bei Patient*innen mit niedriger Thrombozytenzahl oder schweren Blutungen an anderen Stellen lassen sich mit speziellen MRT-Techniken häufig auch asymptomatische (!) ZNS-Mikroblutungen nachweisen [11].

Untypisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen, z.B. Hämophilie. Bei der neu-diagnostizierten ITP haben 10% aller pädiatrischen und 20–30% aller Erwachsenen Patient*innen gar keine Blutungssymptome. Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patient*innen ohne jegliche Blutungssymptome bei 30–40%.

Weitere Symptome

- ITP-Patient*innen haben durch immunsuppressive Therapien oder Splenektomie ein erhöhtes Infektionsrisiko.
- Als Folge verstärkten Blutverlustes kann sich außerdem eine Eisenmangelanämie entwickeln. Eine mikrozytäre

Anämie wäre also mit einer ITP durchaus vereinbar, makrozytäre Anämien nicht. Eltrombopag ist ein Eisen-Chelator. Es wurde beschrieben, dass Eltrombopag bei pädiatrischen ITP-Patient*innen zu einem Eisenmangel führen kann [12] (siehe auch Kapitel 13.1).

- Viele ITP-Patient*innen klagen zusätzlich zur Blutungsneigung über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen. Auch ein Zusammenhang zwischen ITP und kognitiven Funktionseinschränkungen wird beschrieben (siehe Kapitel 19.9).

5. Diagnose

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP beweisen kann.

Anfang der 2010er Jahre haben die American Society of Hematology und die International Working Group Kriterien vorgeschlagen, um die Diagnosesicherheit für die ITP zu erhöhen [13, 14]:

- Thrombozytopenie $<100 \times 10^9/L$,
- keine andere Ursache der Thrombozytopenie erkennbar.

Trotzdem ergibt sich bei ca. 10% der Patient*innen im weiteren Verlauf dann doch eine andere Erkrankung als Ursache der Thrombozytopenie. Weitere Kriterien, die für eine ITP sprechen sind:

- Normale Werte für Leukozyten und Erythrozyten (außer Eisenmangelanämie nach Blutungen),
- für die niedrige Thrombozytenzahl inadäquat geringe Blutungsneigung,
- nach Gabe von Glukokortikoiden oder IVIG Verdoppelung der Thrombozytenzahl vom Ausgangswert, mindestens Anstieg $>30 \times 10^9/L$.

Diagnostik und Differentialdiagnostik erfolgen in der Regel in mehreren Schritten. Bei der Erstvorstellung wird man sich an Tabelle 3 orientieren. Dies reicht bei vielen Patienten, um die Diagnose zu sichern, bzw. um alternative Diagnosen auszuschließen. Bei persistierender oder chronischer ITP müssen weitere Differentialdiagnosen erwogen werden (siehe dazu Tabelle 4). Wenn dann eine andere Grunderkrankung als Auslöser der immunvermittelten Thrombozytopenie erkennbar ist, dann spricht man von einer sekundären ITP (siehe dazu Kapitel 19.1).

Zur Erstdiagnostik nicht nur der ITP, sondern grundsätzlich jeder Thrombozytopenie, gehört bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen zwingend die Begutachtung des Blutaussstriches durch eine in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrene Ärzt*in. Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura ist eine wichtige Differentialdiagnose und darf nicht übersehen werden.

Tabelle 3. Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem Verdacht auf ITP

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	Aktuelle und frühere Blutungen, Vorerkrankungen, insbesondere Infektionen (COVID-19), Medikamente (Gerinnungshemmer!), Impfungen, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
Körperliche Untersuchung	Blutungszeichen, insbesondere 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 eine 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

Der Nachweis von ANA, Antiphospholipid-Antikörpern und Lupus Antikoagulans ist von prognostischer Relevanz, weil bei diesen Patient*innen Thrombosen häufiger auftreten (siehe Kapitel 19.1).

Der Nachweis von Schilddrüsen-Antikörpern hat nur insofern Bedeutung für die Patient*in, wenn ihre Schilddrüsenfunktion gestört ist und das bisher nicht bekannt war. Die Therapie der ITP wird dadurch nicht beeinflusst.

Bei einigen Patient*innen zeigt die Sonographie eine vergrößerte Milz. Dann muss neben Erkrankungen der Leber und Lymphomen auch an die seltene Differentialdiagnose eines M. Gaucher oder eines M. Niemann-Pick Typ B gedacht werden.

Anmerkung: Aktuell wird häufig die Frage gestellt, ob bei einer neudiagnostizierten ITP zur weiteren Klärung der auslösenden Ursache nicht auch auf SARS-CoV-2 Antikörper geprüft werden sollte. Da mittlerweile die meisten Personen geimpft oder genesen sind, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass der Test positiv ausfällt, auch wenn das nichts mit der ITP zu tun hat. Außerdem sind die mit der SARS-CoV-2 Infektion einhergehenden Thrombozytopenien in der Regel vorübergehend und bedürfen keiner Therapie, sodass ein positiver Test keine therapeutische Konsequenz hätte (siehe dazu auch Kapitel 19.3). Die SARS-CoV-2 Antikörpertestung wird deshalb nicht empfohlen.

5.1. Untersuchung auf Thrombozyten-Autoantikörper

Der Nachweis von Thrombozyten-Autoantikörpern vom Typ IgG gehört nicht zur Routine-Diagnostik der neu-diagnostizierten ITP, sondern sollte Patient*innen mit persistierender bzw. chronischer ITP und atypischem Krankheitsverlauf vorbehalten bleiben (Übersicht bei [15–17]).

Die IgG-Autoantikörper bei ITP sind spezifisch gegen einzelne Glykoproteine auf dem Thrombozyten gerichtet (vor allem GP IIb/IIIa und Ib/IX, seltener GP V, Ia/IIa) und führen zur Phagozytose in Milz und Leber. Der direkte glykoproteinspezifische Test aus EDTA-Blut (z.B. MAIPA = Monoclonal Antibody Immobilisation of Platelet Antigens Test) hat eine Spezifität von ca. 98%. Ein positives Resultat kann die Diagnose ITP sichern, bzw. andere Differentialdiagnosen ausschließen (Tabelle 5). Ein negatives Resultat ist jedoch nur von geringer Bedeutung, denn die Sensitivität der Methode liegt lediglich bei ca. 63% [15, 16]. Falsch positive Tests kommen selten bei myelodysplastischen Syndromen und Lymphomen vor.

Ältere Studien zeigen, dass Patient*innen mit anti-GP Ib/IX schlechter auf die Behandlung mit Glukokortikoiden, IVIG oder TPO-RA ansprechen als Patient*innen mit anderen Antikörper-Spezifitäten. Es ist außerdem nicht ungewöhnlich, dass eine Patient*in nicht nur Antikörper gegen eines der genannten Glykoproteine, sondern gleich gegen mehrere hat („Epitope-Spread“). Patient*innen mit zwei oder drei Antikörperspezifitäten

Tabelle 4. Weiterführende Diagnostik

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Blutgruppentestung	Für Notfall-Pass, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko
Knochenmarkpunktion	Immer bei atypischen Befunden (siehe dazu Kapitel 5.2 und Tabelle 6). Auch ohne atypische Befunde bei älteren Patient*innen (≥60 Jahre) und bei fehlender Ansprache auf Standardtherapien empfohlen
Blutzucker/Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter/fortgesetzter Glukokortikoid-Therapie
Serum-Elektrophorese und/oder Serum-Immunglobuline, Lymphozyten-Subpopulationen	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (Primäre, z.B. Common Variable Immunodeficiency und sekundäre, z.B. HIV), eines Myeloms
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen (z.B. Lupus oder Antiphospholipid-Syndrom)
Gebundene Thrombozytenglykoprotein-spezifische Autoantikörper	Bei Patient*innen mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen (nur hilfreich, wenn positiv)
Quantitative und funktionelle Analyse des von Willebrand-Faktors incl. Multimer-Analyse, bei Verdacht auf „Platelet-type“ von Willebrand Syndrom molekulargenetische Analyse des GPIIb-3-Gen	Bei von Willebrand Syndrom Typ 2b und beim seltenen „Platelet-type“ (Pseudo) von Willebrand Syndrom können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patient*innen haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden
<i>H. pylori</i> -Testung	siehe Kapitel 5.3.
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv spezifische Behandlung möglich, Erkrankungs- bzw. Reaktivierungs-Risiko im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder vor Splenektomie
Sonographie, Röntgen, CT erwägen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung Bei vergrößerter Milz an M. Gaucher denken

scheinen einerseits niedrigere Thrombozytenwerte zu haben, als auch auf eine Behandlung schlechter anzusprechen [17, 18].

Tests auf plättchengebundenes Gesamt-IgG (platelet associated IgG, PAIgG) sollten nicht mehr verwendet werden, da Thrombozyten im Plasma vorhandene Immunglobuline unspezifisch binden und die Beladung des einzelnen Thrombozyten unabhängig von der Ursache der Thrombozytopenie steigt, je tiefer die Thrombozytenzahl abfällt. Solche Testverfahren haben daher eine niedrige Spezifität und sind diagnostisch weitgehend wertlos.

Nur Autoantikörper gegen Glykoproteinrezeptor-Antigene unterstützen die Diagnose einer primären oder sekundären ITP. Antikörper gegen HLA-Antigene auf Thrombozyten sind im klinischen Alltag viel häufiger (z.B. nach Thrombozytentransfusion) und haben nichts mit der ITP zu tun.

Tabelle 5. Indikationen für die Untersuchung auf Thrombozytenautoantikörper

Minimale oder völlig fehlende Ansprache auf Glukokortikoide oder i.v. Immunglobuline (IVIg)

Differentialdiagnose ITP vs. medikamentös-toxische Knochenmarkschädigung (z.B. bei chron. Alkohol-Abusus)

Differentialdiagnose ITP vs. hereditäre Thrombozytopenie

Differentialdiagnose ITP vs. Thrombozytopenie bei Lebererkrankungen, Splenomegalie

Bei Schwangeren Differentialdiagnose ITP vs. Gestationsthrombozytopenie bei Thrombozytenwerten im „Graubereich“ zwischen 50 bis $100 \times 10^9/L$ (siehe Kapitel 19.5)

Tabelle 6. Indikationen zur Knochenmarkpunktion

Neben der Thrombozytenzahl sind auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert

Anamnese (z.B. B-Symptome, Gewichtsverlust) und körperliche Untersuchungsbefunde (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Hepatosplenomegalie), die nicht typisch für eine ITP sind

Patient*innen, die auf die Standardtherapien gar nicht oder nur kurzfristig ansprechen

Patient*innen ≥ 60 Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, myelodysplastische Syndrome, klonale Zytopenien unbestimmter Signifikanz (CCUS), Plasmozytom u.a.

Vor Splenektomie, um vor diesem irreversiblen Eingriff alternative Diagnosen mit größter Sicherheit auszuschließen

Merke: Ein häufiger Fehler, der zu einem falsch-negativen Test führen kann, ist die Einsendung einer zu geringen Probenmenge. Gerade bei starker Thrombozytopenie braucht das Labor genügend Patient*innenthrombozyten und eine entsprechend größere Probenmenge, um den Test durchführen zu können (z.T. 20–40 mL EDTA-Blut).

5.2. Knochenmarkpunktion

Die ITP-Diagnose kann durch eine Knochenmarkpunktion nicht belegt werden. Das Ziel der Knochenmarkpunktion ist es, alternative Diagnosen auszuschließen (siehe Tabelle 6).

Bei typischen klinischen Befunden und guter Therapieansprache kann eine Knochenmarkpunktion in der Regel entfallen. Bei Patient*innen, die auf die Standardtherapien der ITP gar nicht oder nur gering ansprechen, sollte man eine Knochenmarkpunktion anbieten. Auch bei älteren Patient*innen sollte man eine Punktion erwägen, weil mit zunehmendem Alter die Differentialdiagnosen MDS, idiopathische Zytopenie unbestimmter Signifikanz oder einer anderen hämatologischen Erkrankung häufiger sind als bei jungen Patient*innen.

Eine Anhebung der Thrombozytenzahl vor der Punktion ist nicht notwendig. Auch bei niedrigsten Thrombozytenwerten sind Blutungen sehr selten und können in der Regel durch verlängerte Kompression kontrolliert werden. Trotzdem sollte man die Patient*innen informieren, an wen sie sich zu wenden haben, wenn wider Erwarten doch eine Blutung auftritt, am Abend nach der Punktion oder am Wochenende.

Praktischer Hinweis: Um den Patient*innen im Fall, dass es sich nicht um eine ITP, sondern eine andere hämatologische Erkrankung handelt, eine zweite Punktion zu ersparen, wird man in der Regel gleich auch Material für die Molekular- und Zytogenetik asservieren und die Analyse dann gegebenenfalls nachfordern.

5.3. Testung auf *Helicobacter pylori*

Alle erwachsenen Patient*innen mit ITP, insbesondere bei persistierendem oder chronischem Verlauf, sollen auf *Helicobacter pylori* untersucht und bei positivem Nachweis eradiziert werden. In Europa wird dieser Test nicht so häufig positiv ausfallen wie bei Patient*innen aus Asien oder anderen geographischen Regionen. Der Test ist wenig aufwändig (Nachweis von *H. pylori* Antigen im Stuhl).

5.4. Immature Platelet Fraction

Unreife Thrombozyten („immature platelets“) sind ein bis zwei Tage alte Thrombozyten. Sie sind größer als reife Thrombozyten und enthalten mehr RNA. Sie sind das thrombopoetische Gegenstück zu den Retikulozyten der erythrozytären Reihe, weshalb man im englischen Sprachraum auch von „reticulated platelets“ spricht. Einige Blutzählgeräte können diese jungen Thrombozyten als sogenannte Immature Platelet Fraction (IPF) automatisiert erfassen, und aktuell wird diskutiert, ob der IPF-Wert geeignet ist, zwischen Thrombozytopenien mit verminderter Thrombozytenneubildung (niedrige IPF) oder hohem Verbrauch (hohe IPF) zu unterscheiden [19, 20]. Alle bisherigen Publikationen zeigen jedoch eine starke Streuung der Messwerte. Die Befunde von Patient*innen mit ITP und von Patient*innen mit anderen Thrombozytopenien überlappen deutlich. Die Bestimmung der IPF von Retikulierten Thrombozyten ist nicht geeignet, eine ITP auszuschließen oder so sicher zu belegen, dass man davon eine Therapieentscheidung abhängig machen kann.

5.5. Genetische Diagnostik, Next-Generation Sequencing

Die ITP ist nicht erblich, sie ist eine erworbene Thrombozytopenie. Wenn der Patient angibt, dass auch andere Familienmitglieder eine Thrombozytopenie haben, dann sollte das Zweifel an der Diagnose ITP wecken. Meist handelt es sich dann um eine der seltenen familiären Thrombozytopenien (MYH9-assoziierte Thrombozytopenie, „Platelet-Type“ (Pseudo) von Willebrand Syndrom, Glanzmann-Thrombasthenie, Bernard-Soulier-Syndrom u.a.) oder eine andere Blutgerinnungsstörung. Diese hereditären Thrombozytopenien bestehen seit der Geburt und sind oftmals syndromal.

Mittlerweile können Next-Generation Sequencing (NGS)-Test-Panels auch seltene genetische Ursachen von Thrombozytopenien erfassen. Daraus ergibt sich die Frage, ob man eine Patient*in mit ungeklärter Thrombozytopenie, insbesondere wenn sie schlecht oder gar nicht auf die etablierten Therapien anspricht, molekulargenetisch untersuchen sollte. Eine Testung macht nur Sinn, wenn sich daraus eine praktische Konsequenz, eine neue Therapie oder eine Änderung der bestehenden Therapie ergibt. Solche Panels sollten nicht ohne humangenetische

Tabelle 7. Blutungsgrade entsprechend WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)

WHO Blutungsgrad	Definition
0	keine Blutungszeichen
I	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)	Hämatome, Ekchymosen (>10 cm) Epistaxis (>1 Std. Dauer oder Tamponade notwendig) Retinale Blutungen ohne Visusverminderung Vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden/Tag notwendig) Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenke
III (transfusionspflichtig)	Epistaxis Schleimhautblutungen (Mund, Nase) Vaginale Blutungen Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenke
IV (Gefahr von Dauerschäden, lebensbedrohlich)	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)

Expertise angefordert werden. Die anfordernde Ärzt*in muss entweder Fachärzt*in für Humangenetik sein oder über die Zusatzqualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung verfügen. Sie muss die Konsequenzen für die Patient*in berücksichtigen, insbesondere wenn unerwartet eine genetische Variante mit einer Keimbahnprädisposition für Krebs oder hämatologische Neoplasien nachgewiesen würde [21, 22].

6. Klassifikation

Die Klassifikation der ITP erfolgt nach Schweregrad und Verlauf.

6.1. Schweregrad

Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich am Schweregrad der klinischen Blutungsneigung.

Zur Einschätzung der Blutungsschwere wurden in der Vergangenheit zahlreiche Blutungs-Scores entwickelt. Sie werden regelmäßig im Rahmen wissenschaftlicher Studien eingesetzt. Der Nachteil dieser Scores ist der hohe Zeitaufwand, der ihre Anwendung im „eng getakteten“ Praxisalltag begrenzt. Deshalb wird zumindest bei Erwachsenen weiter eine Orientierung an den WHO-Blu-

tungsgraden oder den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events empfohlen (Tabelle 7). Für pädiatrische Patient*innen wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie der modifizierte Buchanan Score empfohlen (Tabelle 8) [23].

6.2. Stadieneinteilung und Therapieziele

Weil sich Therapie und Therapieziele mit der Krankheitsdauer und -schwere ändern, wurde die Zweiteilung in „akute“ und „chronische“ ITP verlassen und eine Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen entwickelt (Abb. 2, Tabelle 9).

Diese Einteilung wird von Zulassungsbehörden genutzt, um den Einsatz von Therapien auf bestimmte Erkrankungsstadien zu begrenzen. Jede Ärzt*in sollte mit diesen Stadien vertraut sein, um „off-label“ Behandlungen und Regressforderungen der Kostenträger zu vermeiden.

Viele erwachsene ITP-Patient*innen haben, wenn man älterer Blutbilder habhaft werden kann, schon Monate, zum Teil auch Jahre vorher leicht erniedrigte Thrombozytenwerte oder die Patient*innen berichten, dass sie schon längere Zeit vermehrte Hämatome beobachten. Die Definition „neu-diagnostiziert“, „persistierend“ und „chronisch“ sollte weiterhin nicht an der Symptombdauer, sondern vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig gemacht werden.

Tabelle 8. Modifizierter Buchanan Score für pädiatrische ITP-Patient*innen [23]

Grad		Blutungszeichen
0	Keine	Keine frischen Blutungszeichen
1	Geringfügig	Wenige Petechien (<100) und/oder <5 kleine Hämatome (<3 cm Durchmesser) Keine Schleimhautblutungen
2	Mild	Viele Petechien (>100) und >5 große Hämatome (Durchmesser >3 cm)
3a	Moderat niedriges Risiko	Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer <5 min
3b	Moderat hohes Risiko	Epistaxis >5 min, Makrohämaturie, rektale Blutungen, schmerzhafte Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie
4	Schwer	Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Gehirn, Lunge, Muskulatur, Gelenke), mit Notwendigkeit zur umgehenden medizinischen Versorgung oder Intervention
5	Lebensbedrohlich	Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche, tödliche Blutung jeder Lokalisation

Tabelle 9. Stadieneinteilung und Therapieziele

Stadium	Definition	Therapieziel
Neu diagnostiziert	Bis zu 3 Monate nach Diagnosestellung Spontanremissionen sind noch häufig	Blutungsstillung und Kuration Bei kurzer Therapiedauer unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen
Persistierend	Zwischen 3 und 12 Monaten nach Diagnosestellung Spontanremission sind weniger häufig	Blutungsstillung und Kuration, Da Therapie häufiger längerfristig, sind Nutzen und Nebenwirkungen stärker gegeneinander abzuwägen
Chronisch	Mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung Eine spontane Remission ist jetzt nicht mehr wahrscheinlich	Blutungsstillung und Kuration Lebensqualität, ggf. unter Inkaufnahme einer chronischen Thrombozytopenie Therapie nur bei schwereren Blutungen zwingend, bei oligo- oder asymptomatischen Patient*innen auch „Watch & Wait“ möglich

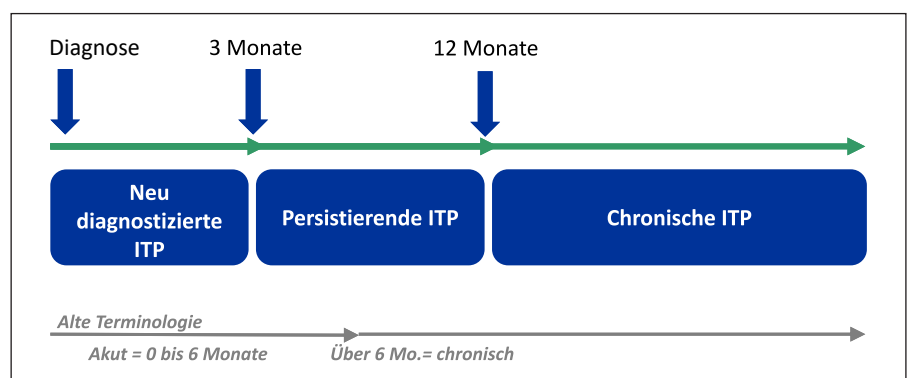


Abb. 2. Die drei Krankheitsphasen der ITP.

7. Prognose

7.1. Selbstlimitierter oder chronischer Verlauf der ITP bei Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen

Die ITP des Erwachsenen ist nicht mehr eine lebenslange Erkrankung. Ein bis zwei Drittel der chronischen ITP-Patient*innen erreichen zum Teil nach Jahren noch

eine partielle oder komplette Remission. Dies hat Auswirkungen auf die Therapiewahl, z.B. auf die Entscheidung, eine Splenektomie zu empfehlen oder noch abzuwarten (Kapitel 16). Bei Erwachsenen gibt es keinen Marker, der verlässlich eine Remission oder einen chronischen Verlauf vorhersagen könnte.

Tabelle 10. Prognose und Risikoindikatoren

Eher selbstlimitierter Verlauf	Eher chronischer Verlauf	Risiko schwerer Blutungen
Kinder, Jugendliche	Erwachsene, insbes. >60. LJ	Alter >60 Jahre
Plötzlicher Beginn	Keine vorausgehende Erkrankung eruierbar	Thrombozyten <20–30 × 10 ⁹ /L
Beginn nach Infekt	Schleichender Beginn	Infektion, Fieber
Beginn nach Impfung	Thrombozyten >20–30 × 10 ⁹ /L	Hämaturie
Klinisch ausgeprägte Blutungsneigung	Geringe Blutungsneigung oder Zufallsbefund bei asymptomatischen Patient*innen	Multiple Hämatome
Schnelle Therapieansprache	Keine oder nur geringe Ansprache auf Erstlinientherapie	Schleimhautblutungen („Wet Purpura“)
	Nachweis von ANA, Rheumafaktor und/oder Antiphospholipid-Antikörpern	Anamnestisch schwere Blutungen
		Fehlende Ansprache auf Glukokortikoide
		Autoantikörper gegen mehrere statt gegen nur ein Thrombozytenantigen
		Bei Kindern: modif. Buchanan Score ≥3

Bei der pädiatrischen ITP gibt es prognostische Faktoren für Spontanremission, z.B. jüngeres Alter und plötzlicher Beginn mit deutlichen Blutungssymptomen. Wenn Blutungssymptome dagegen nur milde ausgeprägt sind oder gar fehlen, dann ist das Risiko eines chronischen Krankheitsverlaufes höher.

Die Daten zur pädiatrischen und Erwachsenen-ITP spiegeln nicht die Situation von Heranwachsenden und jungen Erwachsenen mit ITP („Adolescents and Young Adults“, AYAS) wider. AYAS haben spezielle Bedürfnisse und Fragen zu körperlicher Aktivität (Sport), Therapie Nebenwirkungen (Steroidakne, Fatigue), zur Berufs- und Familienplanung und dem Risiko, dass ihre ITP chronisch wird. Es gibt bisher nur eine Studie, die gezielt diese Altersgruppe untersucht und bis zu 50% chronische Verläufe findet. Leider zeigt die Studie auch, dass viele AYAS über lange Zeiträume mit Glukokortikoiden behandelt werden, relativ wenige bekommen TPO-RAs [24].

7.2. Mortalität und Morbidität

Die Lebenserwartung von Patient*innen mit chronischer ITP ist trotz aller therapeutischer Fortschritte immer noch deutlich reduziert [25]. Schwere Blutungen, inklusive ZNS-Blutungen, und Infektionen durch die immunsuppressive Therapie oder nach Splenektomie sind dafür verantwortlich. Auch das Risiko einer Krebserkrankung scheint erhöht zu sein, weshalb die altersgemäß empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen unbedingt wahrgenommen werden sollten [26].

Durch Zurückhaltung bei der Steroidtherapie und die neuen TPO-RAs ist die Prognose in den letzten Jahren deutlich besser geworden. Die ITP-bedingte Mortalität liegt in aktuellen pädiatrischen Studien bei fast 0%, bei Erwachsenen bei 0–7%. Prognostische Faktoren und Risikoindikatoren sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

8. Differentialdiagnose

Bei längerfristiger Thrombozytopenie müssen zahlreiche Differentialdiagnosen erwogen werden (siehe dazu Tabelle 11). Medikamente, Myelodysplasien und Lebererkrankungen sind die drei häufigsten Differentialdiagnosen, die mit einer ITP verwechselt werden [27].

Die medikamenteninduzierte ITP ist die wichtigste Differentialdiagnose der primären ITP. Die Inzidenz wird mit 0,1 pro 10.000 pro Jahr angegeben. In der Regel hat sie einen akuten Verlauf. Nach Absetzen des Medikaments erholt sich die Thrombozytenzahl rasch wieder. Eine aktuelle Liste von Arzneistoffen, für die dies beschrieben wurde, findet sich bei Fuentes et al. [28].

Verschiedene Pathomechanismen scheinen bei der medikamenteninduzierten ITP eine Rolle zu spielen:

- Molekulares Mimikry ist möglicherweise bei Impfstoffen der Hauptmechanismus (zu Impfungen siehe Kapitel 19.2).
- Medikamente binden an Thrombozyten-Oberflächenproteine und induzieren Antikörper gegen diese neuen Strukturen.
- Checkpoint-Inhibitoren „enthemmen“ das Immunsystem und Autoimmunreaktionen zählen daher zu den erwarteten Nebenwirkungen.
- Die Alemtuzumab-induzierte Thrombozytopenie entwickelt sich in der Regel erst nach mehreren Monaten, möglicherweise durch Veränderungen der regulativen Lymphozytenpopulationen.

Viele Patient*innen fragen, ob ein in der Vergangenheit eingenommenes Medikament ihre ITP ausgelöst haben kann, auch wenn das Medikament mittlerweile wieder abgesetzt wurde. Es ist umstritten ob Medikamente persistierende glykoproteinspezifische Thrombozyten-Autoantikörper induzieren können, die auch nach Absetzen des Medikaments eine chronische ITP weiter unterhalten.

Table 11. Differentialdiagnose bei Verdacht auf ITP

Differentialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Wurde eine Pseudothrombozytopenie bereits ausgeschlossen?	1–5‰ aller Blutproben
Hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV, ob große (Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, u.a.) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper (siehe Kapitel 19.1)
Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, nicht nur bei „klassischen“ Zytostatika, auch bei modernen molekularen und immunologischen Anti-Tumor-Wirkstoffen, zunehmend beobachtet auch bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren (siehe Kapitel 19.1)
Virustatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	Anamnese und HIT-Labordiagnostik
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie	Nur schwangere Patientinnen, meist über 80×10^9 Thrombozyten/L
Lymphome	Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion
Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)	EBV, CMV, Hantaviren, HIV, Sars-CoV-2, Parvovirus B19, Röteln, 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 s.u. (isolierte Milzvergrößerung, z.B. bei Haarzelleukämie, Marginalzonen-Lymphom), an M. Gaucher denken
Alkoholabusus	Alkohol ist direkt knochenmarktoxisch und kann die Thrombozytenzahl ohne gleichzeitiges Vorliegen eines Vitaminmangels, einer Leberzirrhose und/oder Splenomegalie senken Muss häufig gezielt erfragt werden
Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure)	Labordiagnostik
Andere Autoimmunerkrankungen	Labordiagnostik für Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmun-Syndrome
Evans-Syndrom	Hämolytische Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test
Zyklische Thrombozytopenie	Ursache unbekannt Diagnose nur aus dem Verlauf zu stellen Überwiegend sind Frauen betroffen
Hämatologische Systemerkrankungen (akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, idiopathische Zytopenie unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom, Lymphome, COVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung)	In der Regel mit Veränderung auch anderer Blutzellreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik Bei Kindern ist die ALL die wichtigste DD der neu-diagnostizierten ITP!
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura und hämolytisch urämisches Syndrom	Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc., ADAMTS13 Bestimmung
Von Willebrand Syndrom Typ 2b, „Platelet type“ (Pseudo) von Willebrand Syndrom	Von Willebrand Faktor Analyse incl. Multimeranalyse, Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation (RIPA)
Verbrauchskoagulopathie	Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Große Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom), große Aneurysmen	Klinisches Bild

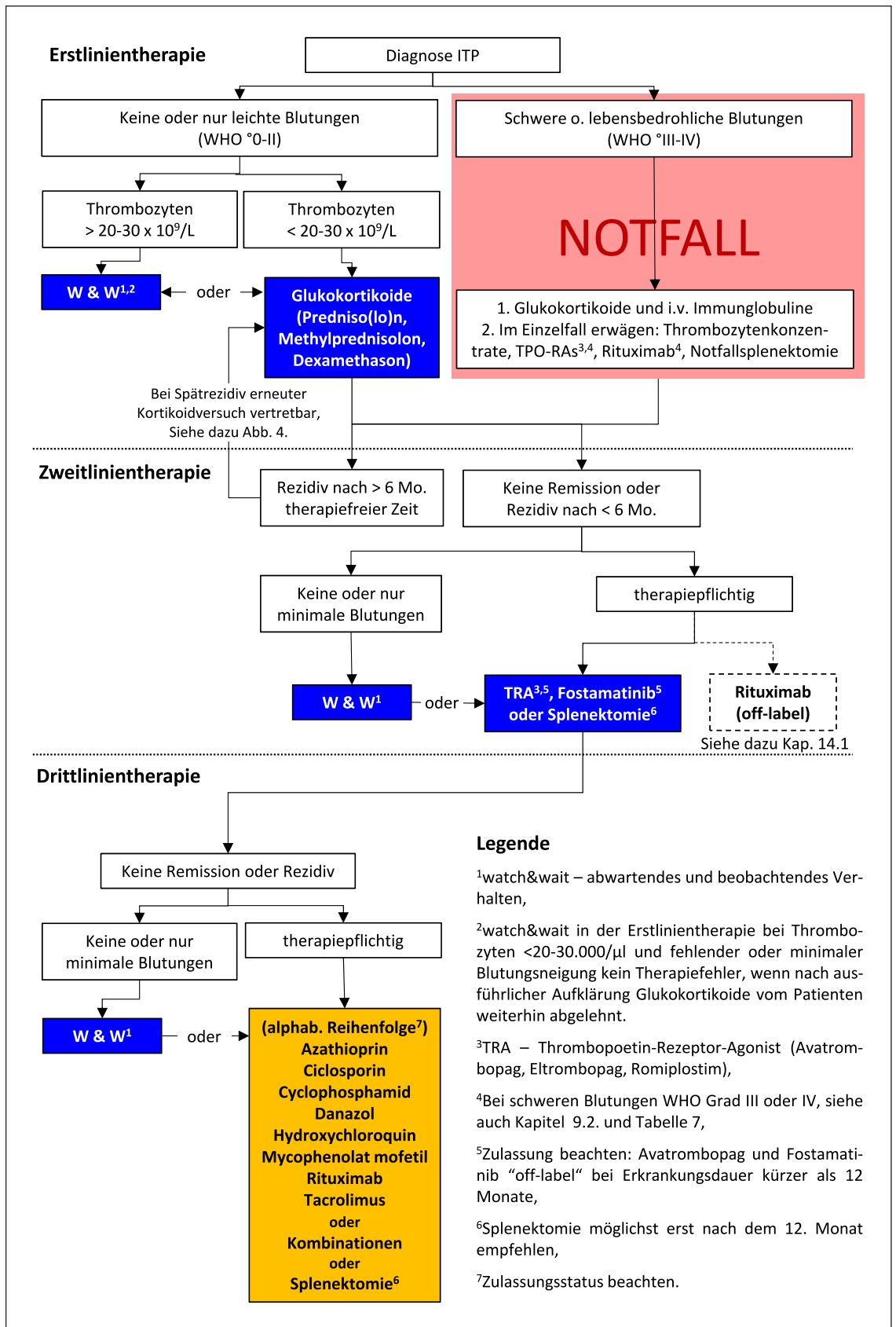


Abb. 3. Algorithmus zur Therapie der Immunthrombozytopenie.

9. Therapieindikation

Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der Blutungsneigung, bei manchen klinischen Fragestellungen auch am Ausmaß der Thrombozytopenie. Sie sollte jedoch nicht allein von diesen beiden Faktoren abhängig gemacht werden. Einen Thrombozytenschwellenwert, ab dem behandelt werden muss, gibt es nicht. Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf, berufliches Blutungsrisiko und zahlreiche weitere individuelle Faktoren sind zu berücksichtigen.

Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patient*innen mit Immunthrombozytopenie ist in Abbildung 3 dargestellt. Für pädiatrische Patient*innen, siehe Kapitel 12 und 17. Dabei ist der Zulassungsstatus zu beachten. Bei der Entscheidung zur Behandlung müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden:

- die klinische Blutungsneigung, insbesondere das Auftreten von schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen,
- Thrombozytenzahl,
- Krankheitsstadium (neu-diagnostizierte vs. persistierende vs. chronische ITP),
- bisheriger Krankheitsverlauf und Blutungsanamnese,
- Therapienebenwirkungen,
- Konsequenzen für Ausbildung und Beruf (Berufsunfähigkeit vermeiden),
- Patient*innenalter, Nebenerkrankungen, Begleitmedikation (insbesondere Antikoagulanzen),
- Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung,
- Erfahrung der betreuenden Ärzt*in/der Klinik in der Therapie der ITP,
- Patient*innenpräferenz, Gesundheitskompetenz, psychosoziale Situation,
- bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten.

Die Auflistung bedeutet keine Rangfolge, grundsätzlich sind alle Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie zu berücksichtigen.

9.1. Thrombozytenschwellenwert

Die traditionelle Annahme eines Thrombozytenschwellenwertes, bei dessen Unterschreiten jede Patient*in behandelt werden muss und bei dessen Überschreiten keine Therapienotwendigkeit mehr besteht, ist nicht evidenzbasiert.

Bei ITP-Patient*innen steigt das Blutungs- und Mortalitätsrisiko, wenn eine Thrombozytenzahl von $20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ unterschritten wird. Jedoch gibt es große individuelle Schwankungen. Die Definition eines Grenzwertes kann bei den Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien hilfreich sein, für die individuelle Therapieent-

scheidung in der täglichen Praxis ist sie jedoch nicht geeignet. Je länger die ITP andauert, desto weniger relevant werden die Thrombozytenzahlen bei der Indikationsstellung zur Therapie. In späteren Therapielinien wird zwar in der Regel eine Therapie angeboten, aber selbst bei niedrigsten Werten kann auch eine „Watch & Wait“ Strategie verfolgt werden, solange die Patient*in nicht oder nur gering blutet und wenn sie nach Aufklärung mit diesem Vorgehen einverstanden ist.

Das soll im Gegenschluss aber nicht dazu führen, dass dem Thrombozytenwert in fortgeschrittenen Therapiestadien gar keine Bedeutung mehr zugestanden wird. Studien zur Lebensqualität haben gezeigt, dass die Thrombozytenzahl für viele Patient*innen (und Ärzt*innen!) ein wichtiger Verlaufsparemeter ist und die Sorge über Schwankungen der Thrombozytenzahl die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen kann (siehe Kapitel 19.9).

9.2. Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen

Die Einschätzung, was als schwere oder lebensbedrohliche Blutung gelten soll, ist bisher nicht standardisiert. In der Literatur werden unterschiedliche Definitionen benutzt. 2021 wurde von der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) deshalb eine neue Standarddefinition vorgeschlagen [29]:

- Kritisch sind Blutungen in folgenden anatomischen Strukturen: intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, perikardial oder intramuskuläre Blutungen mit Kompartmentsyndrom
- Blutungen, die zu einer hämodynamischen oder respiratorischen Instabilität führen.

Alle Patient*innen mit kritischen Blutungen bedürfen einer sofortigen Behandlung, gegebenenfalls unter Hinzunahme von „off-label“ Wirkstoffen. Bei aktuell behandelten Patient*innen sollte ein Wechsel der bisherigen Therapie erwogen werden.

Die Definition der ISTH berücksichtigt jedoch nicht, dass Patient*in und Ärzt*in eine Blutung durchaus als „kritisch“ erleben können, die den genannten Kriterien nicht entspricht, z.B. Organblutungen (Hämatochezie, Hämaturie, gastrointestinale Blutungen WHO °2), die nicht transfusionspflichtig sind. Auch bei solchen, formal unkritischen Blutungen ist eine Therapie bzw. ein Therapiewechsel statthaft.

10. Erstlinientherapie

10.1. Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und die gängige Vorstellung ist, dass sie die Bildung von Thrombozytenautoantikörpern hemmen. Glukokortikoide erreichen bei der Mehrzahl der Patient*innen initial einen Anstieg der Thrombozytenzahl.

Tabelle 12. Unterschiedliche Predniso(lo)n Dosierungen in verschiedenen Leitlinien

Leitlinie (alphabetisch)	Prednison/Prednisolon
American Society of Hematology 2019 [30]	Prednison 0,5–2 mg/kg/Tag, dann Dosisreduktion und Ausschleichen über 6 Wochen
Australien und Neuseeland 2022 [31]	Prednison 1 mg/kg/Tag für 2 Wochen (max. 75–80 mg), dann Dosisreduktion und Ausschleichen über 6 Wochen
Chinesische Leitlinie [32]	Prednison 1 mg/kg/Tag (max. 80 mg/Tag), bei Therapieansprache Dosisreduktion und Ausschleichen bis zur 6., maximal 8. Woche
Französische Leitlinie [33]	Prednison 1 mg/kg/Tag für 2–3 Wochen, dann innerhalb 3–7 Tagen schrittweise ausschleichen
International Consensus Report [34]	Predniso(lo)n 1 mg/kg/Tag (max. 80 mg/Tag) für 2 bis maximal 3 Wochen Bei Therapieansprache Dosisreduktion und Ausschleichen über 6–8 Wochen
Italienische Leitlinie [35]	Prednison 0,5–2 mg/kg/Tag für maximal 2–3 Wochen, dann Dosisreduktion und Ausschleichen über 8 Wochen
Japanische Leitlinie [36]	Prednisolon 0,5–1 mg/kg/Tag für 2–4 Wochen, dann Dosisreduktion und Ausschleichen über 8–12 Wochen bis auf 10 mg/Tag oder weniger
Onkopedia [2]	Predniso(lo)n 1–2 mg/kg für 1–2 Wochen, bei Therapieansprechen Dosisreduktion und Ausschleichen innerhalb 6 Wochen
Spanische Leitlinie 2021 [37]	Prednison 0,5–1 mg/kg/Tag (max. 80 mg/Tag) nicht länger als 3 Wochen (bei fehlender Ansprache max. 2 Wochen) und dann Dosisreduktion und Ausschleichen über 8 Wochen

Tabelle 13. Empfehlungen zur Osteoporoseprophylaxe bei ITP-Patient*innen (in Anlehnung an British Society of Haematology Good Practice Paper) [38]

Risikoabschätzung
<p>Hohes Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> – ≥70 Jahre – Postmenopausale Frauen und Männer ≥50 Jahre mit osteoporotischen Frakturen in der Vorgeschichte – Steroidtherapie ≥7,5 mg Prednisolon für 3 Monate (> Kumulativdosis 682 mg)
<p>Beispielrechnungen für kumulative Steroiddosis</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prednisolon: 1 mg/kg (70 kg) für 1 Woche, dann Ausschleichen in wöchentlichen 10 mg Schritten (50 mg → 40 mg → 30 mg → 20 mg → 10 mg) und Stopp nach der 6. Woche = 1'960 mg – Dexamethason: 40 mg/Tag für 4 Tage, 2 Zyklen → Prednisolonäquivalenzdosis 2'133 mg
<p>Allgemeine Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beratung aller Patient*innen über Maßnahmen, die das Osteoporoserisiko vermindern können – Alkohol, Nikotin vermeiden – Sport – Bestimmung von Serum-Calcium und Vitamin-D Spiegeln, ggf. Vitamin D (800 IU/d) und Calcium-Supplementierung (700–1'200 mg/Tag) falls nicht ausreichend mit der Nahrung aufgenommen
<p>Medikamentöse Prophylaxe</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bei Patient*innen mit hohem Osteoporose- und Fraktur-Risiko Gabe von Bisphosphonaten (z.B. Alendronat, Risedronat)*
<p>* Alendronat in D nur für Frauen zugelassen, Risedronat für Männer und Frauen.</p>

Die Dosierung von Predniso(lo)n ist nicht standardisiert und wird in den Leitlinien unterschiedlich angegeben (siehe Tabelle 12). Man beginnt in der Regel mit einer Dosis von 1 bis maximal 2 mg Predniso(lo)n/kg/Tag für 1–2 Wochen, danach soll man die Dosis reduzieren und ausschleichen. Die Therapie soll nicht kürzer als 3 Wochen sein, aufgrund der Nebenwirkungen aber auch nicht

länger als 6 bis 8 Wochen andauern. Lange Glukokortikoidtherapien erreichen keine Verbesserung der Remissionsrate, dafür gibt es praktisch keine Patient*in, die während dieser langen Zeit nicht belastende Nebenwirkungen entwickelt (zur Osteoporoseprophylaxe bei Glukokortikoidtherapie siehe Tabelle 13).

Glukokortikoide erreichen bei 60–80% der erwachsenen ITP-Patient*innen initial einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Nach Absetzen der Glukokortikoide fallen die Thrombozytenwerte bei vielen Patient*innen jedoch wieder ab. Nur 30–50% der Patient*innen erreichen nach einer First-Line Therapie mit Glukokortikoiden eine stabile, therapiefreie Remission.

Aktuelle Studien zeigen, dass auch heute noch viele Patient*innen zu lange und zu häufig Glukokortikoide bekommen [39, 40].

10.2. Prednison versus Dexamethason

Die Entscheidung zwischen Predniso(lo)n und Dexamethason sollte der ärztlichen Expertise vorbehalten bleiben. Dexamethason ist bei Schwangeren mit ITP kontraindiziert.

Die am häufigsten eingesetzte Dosierung von Dexamethason ist 40 mg/Tag \times 4 Tage alle 2–4 Wochen, häufig 3 Zyklen (in Studien wurden aber auch 1 bis maximal 6 Zyklen gegeben).

Zwei randomisierte Studien, mit allerdings nur geringen Patient*innenzahlen, zeigten höhere Langzeitremissionsraten bei einer Erstlinientherapie mit Dexamethason im Vergleich zu Prednison. Andere Studien fanden keinen Unterschied, aber ein schnelleres Ansprechen mit Dexamethason und damit eine geringere Steroid-Gesamtbelastung. Cushingoide Veränderungen sind unter Dexamethason nicht so häufig wie mit Predniso(lo)n.

10.3. First Line Glukokortikoid-Mono versus Glukokortikoid-Kombinationstherapie

Glukokortikoide als Monotherapie erreichen in der 1st Line nur 30–50% Langzeitremissionen. Man hat deshalb versucht, durch die Kombination von Glukokortikoiden mit anderen Wirkstoffen diese Ergebnisse zu verbessern. Die Kombination Glukokortikoid mit Mycophenolat Mofetil [41] oder mit Tacrolimus [42] erreicht in der 1st Line bei ca. 60–70% der Patient*innen therapiefreie Remissionen (Nachbeobachtungszeit 1 Jahr und länger) und damit deutlich mehr als mit einer Glukokortikoid-Monotherapie. Mycophenolat und Tacrolimus sind jedoch beide nicht für die ITP zugelassen; sie haben nicht unerhebliche potenzielle Nebenwirkungen und können die Lebensqualität negativ beeinflussen. Die Autor*innen erwarten nicht, dass sich diese Kombinationen in der 1st Line durchsetzen werden. Zur Kombination von Glukokortikoiden mit Rituximab oder TPO-RAs in der 1st Line gibt es ebenfalls erste Daten. Die Studien waren jedoch klein; hier sollten zunächst Phase III Studien mit höheren Patient*innenzahlen abgewartet werden [43–45] (Übersicht bei [46]).

Die Anwendung von Rituximab oder von TPO-RAs in der Erstlinientherapie bei Patient*innen, die

bisher noch gar keine medikamentöse Therapie hatten, ist „off-label“ und sollte auf Studien beschränkt bleiben.

11. Therapie von Notfällen

Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen (siehe Kapitel 4.2.2) oder vor nicht aufschiebbaren Operationen werden neben Glukokortikoiden zusätzlich i.v. Immunglobuline (IVIg) zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl empfohlen. Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann, wenn die oben genannten Maßnahmen keine Blutstillung erreichen und auch wenn es dafür keine Evidenz gibt, die zeitnahe Gabe von Rituximab und TPO-RAs erwogen werden (siehe Kapitel 11.3). Die Notfallsplenektomie ist eine weitere Option, wird heute aber nur noch sehr selten durchgeführt.

11.1. Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen

IVIg blockieren die Phagozytose von antikörperbeladenen Thrombozyten und führen zu einem raschen, aber meist nur kurzfristigen Thrombozytenanstieg. Sie erreichen keine anhaltenden Remissionen. Nach 2–4 Wochen fallen die Werte in der Regel wieder auf das Ausgangsniveau. Dadurch beschränkt sich die Indikation von IVIg auf Situationen, in denen ein schneller Thrombozytenanstieg erreicht werden muss (Blutungen, nicht aufschiebbare Operationen) oder wenn höher dosierte Glukokortikoide vermieden werden sollen, z.B. Schwangerschaft (siehe Kapitel 19.5). Circa 10–20% der Patient*innen sprechen auf IVIg gar nicht an. Besonders Patient*innen mit Autoantikörpern gegen GPIIb/IX scheinen auf IVIg schlecht anzusprechen, was aber im Umkehrschluss nicht bedeuten soll, dass bei diesen Patient*innen im Fall einer Blutung ein Therapieversuch nicht gerechtfertigt wäre [47].

11.2. Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen

Das Anti-D-Immunglobulinpräparat WinRho wurde Ende der 90er Jahre mit der Indikation ITP für den europäischen Markt zugelassen, 2009 wegen Fällen von schwerer intravasaler Hämolyse aber wieder vom Markt genommen. Es ist aber in anderen Ländern (z.B. USA) noch erhältlich und wird dort auch regelmäßig eingesetzt. Die in Deutschland, Österreich und der Schweiz derzeit erhältlichen Anti-D-Präparate (Rhophylac[®], Rhesonativ[®], u.a.) wurden zwar in der Vergangenheit auch bei ITP eingesetzt, die arzneimittelrechtliche Zulassung ist jedoch auf die Prophylaxe des M. haemolyticus neonatorum beschränkt. Anti-D ist nur bei Rh-positiven Patient*innen wirksam, deren Milz noch nicht entfernt wurde.

Tabelle 14. Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu aufgetretener ITP

Blutungsgrad (Risiko)*	Blutungszeichen	Therapieempfehlung
0 bis 2 – niedrig	Keine frischen Blutungszeichen bis zu vielen Petechien und >5 große Hämatome (>3 cm)	Beobachtung
3a* – moderat niedrig	Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer <5 min	Keine Regelvorgabe möglich, individualisierte Therapieentscheidung Unter Berücksichtigung der (1) Thrombozytenwerte, (2) Verletzungsrisiko, (3) Infektion, Fieber, (4) soziale Aspekte
3b* – moderat hoch	Epistaxis >5 min, Hämaturie, rektale Blutungen, schmerzhafte Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie	Prednison 4 mg/kg/Tag an 4 Tagen oder/und IVIG 0,8-1g/kg/Tag an 1 (-2) aufeinanderfolgenden Tagen Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 20–25 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen p.o. Bei Hypermenorrhoe ggf. hormonelle Therapie, gynäkologisches Konsil
4 – hoch	Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Gehirn, Lunge, Muskulatur, Gelenke) Umgehende medizinische Intervention notwendig	Prednison 2–4 mg/kg/Tag an 4 Tagen und IVIG 0,8–1g/kg/Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 20–25 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen p.o. Bei Hypermenorrhoe ggf. hormonelle Therapie, gynäkologisches Konsil
5 – lebensbedrohlich	Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche Blutung jeder Lokalisation Oder Notfall-OP	Gleichzeitig: (1) Thrombozytenkonzentrate, wiederholte Transfusionen, höhere Dosierungen, wegen verkürzter HWZ (2) Methylprednisolon 30 mg/kg KG i.v. (max. 1 g) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (3) IVIG 0,8–1g/kg/Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (4) Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 20–25 mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen p.o. oder 10–20 mg/kg/Tag i.v. (5) TPO-RA Gabe individuell entscheiden, analog den Empfehlungen für Erwachsene Als Ultima Ratio operative Verfahren, Notfallsplenektomie Bei zerebralen Blutungen ggf. Entlastungskraniotomie

*Die Modifikation des Buchanan Scores in 3a und 3b stammt aus einer Studie über ein standardisiertes Blutungsassessment („Standardized Clinical Assessment and Management Plan – SCAMP®), mit nur 31 Patient*innen, die sich aber in der klinischen Praxis bewährt und breite Akzeptanz gefunden hat [48].

11.3. Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten, Rituximab, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)

Bei kritischen Blutungen (WHO °III, °IV) kann mit Thrombozytenkonzentraten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden. Meist muss man dann mehr als die üblichen 1–2 Konzentrate geben. Bei diesen zum Glück seltenen Notfällen beginnt man gleichzeitig auch mit Glukokortikoiden und Immunglobulinen. Bei schwersten Blutungen kann auch der zusätzliche Einsatz von Rituximab und die frühzeitige Gabe von TPO-RAs erwogen werden. Eine Stimulation von Thrombozytenautoantikörpern durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet.

12. Therapie der neudiagnostizierten ITP bei Kindern und Jugendlichen

Die pädiatrische ITP unterscheidet sich in Verlauf und Prognose von der ITP des Erwachsenenalters. Weil die chronische ITP bei Kindern und Jugendlichen seltener als bei Erwachsenen vorkommt, hat sich noch kein Standard zur Therapie durchgesetzt, prinzipiell werden jedoch dieselben Therapien (soweit arzneimittelrechtlich zugelassen) wie bei Erwachsenen herangezogen. Außerdem mehren sich Hinweise dafür, dass sich ältere Adoleszente und junge Erwachsene (im Englischen: Adolescents and Young Adults, AYAs) hinsichtlich Prognose und Therapie von Kindern und Erwachsenen unterscheiden. Aufgrund der Seltenheit und der individuellen Therapiewahl ist empfohlen, Kinder und Jugendliche in Zentren mit pädiatrisch-hämatologischer Expertise zu behandeln.

Je jünger das Kind ist, desto eher findet sich ein akutes Auftreten der Blutungsneigung, häufig nach einem Infekt. Bei Kindern jünger als 10 Jahre ist das in ca. 60% der Fall. Meist ist die Thrombozytopenie aber nur vorübergehend und chronische Verläufe sind seltener als bei Erwachsenen. Je älter das Kind desto eher ähnelt der Verlauf dem des Erwachsenenalters („schleichendes“ Auftreten, keine Infektanamnese, häufig chronischer Verlauf mit leichteren Blutungen). Die Indikation zur Therapie wird unter Berücksichtigung der Blutungszeichen, der Thrombozytenzahl und individueller Risikofaktoren der Patient*innen gestellt (Tabelle 14).

Zur Erstlinienbehandlung gehören nebst Beobachtung ohne Medikamente gegebenenfalls auch die Therapie mit Glukokortikoiden und Immunglobulinen. Bei der neudiagnostizierten ITP im Kindes- und Jugendalter ist die medikamentöse Therapie jedoch häufig verzichtbar, sofern die Kinder keine oder nur eine milde Blutungsneigung aufweisen [23]. Schleimhautblutungen und Blutungen höher als 3b nach dem modifiziertem Buchanan Blutungsscore (siehe Tabelle 8) stellen eine Indikation dar. Die Thrombozytenzahlen sind im Falle fehlender oder nur milder Blutungen grundsätzlich nicht das entscheidende Kriterium für die Behandlung der neu diagnostizierten pädiatrischen ITP [23]. Individuelle Gesichtspunkte wie Alter, Verletzungsanfälligkeit und psychosoziale Aspekte sollen mitberücksichtigt werden. Gemäß internationaler und amerikanischer Guidelines besteht eine medikamentöse Therapieindikation bei moderaten und schwerer Blutung.

Retrospektive Studien und Registerdaten, die sowohl behandelte als auch unbehandelte Kinder umfassen, beschreiben eine Inzidenz von ~3% für schwere bis lebensbedrohliche Blutungen. Besonders gefürchtet sind intrakranielle Blutungen, deren Inzidenz <1% beträgt. In der Regel liegen die Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Blutung bei $20 \times 10^9/L$ oder darunter. Die betroffenen Kinder haben im Vorfeld häufig Schleimhautblutungen (Mund, Nase, pharyngeale Blutungen – „Wet Purpura“), insbesondere bei Hämaturie ist Vorsicht geboten.

Bei schweren Blutungen sollten bevorzugt i.v. Immunglobuline und bei lebensbedrohlichen Blutungen zusätzlich Glukokortikoide, Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Bei geringem oder fehlendem Therapieansprechen sollte die Diagnose erst recht hinterfragt und die Patient*in – wenn noch nicht erfolgt – in einem Zentrum mit ausgewiesener hämatologischer Expertise vorgestellt werden. Die wichtigste Differentialdiagnose der neu-diagnostizierten ITP im Kindesalter ist die akute lymphatische Leukämie.

Auch bei Patient*innen mit persistierender oder chronischer ITP ist die Klinik nebst Blutbild entscheidend (siehe Kapitel 17).

13. Zweitlinientherapie

Wenn die Erstlinientherapie mit Glukokortikoiden nach 2–4 Wochen kein Ansprechen zeigt, dann sollte man zügig auf eine Zweitlinientherapie umstellen. Das gilt auch, wenn die Erstlinientherapie schlecht vertragen wird oder wenn sie zunächst anspricht, es dann aber zeitnah doch wieder zu einem Thrombozytenabfall kommt.

Wie in der Erstlinientherapie gibt es keinen Thrombozytenschwellenwert, bei dessen Unterschreitung eine Zweitlinientherapie angeboten werden muss, bzw. bei dessen Überschreitung auf eine Therapie grundsätzlich verzichtet werden kann. Die Indikation zur Behandlung ist immer eine individuelle Entscheidung.

Wenn die Erstlinientherapie angesprochen hat, es aber länger als nach einem halben Jahr zum Rezidiv kommt, dann kann man noch einmal diese Erstlinientherapie probieren (siehe Abbildung 4). Im Unterschied zur Erstlinientherapie tritt bei der Zweitlinientherapie und auch bei den weiteren Therapielinien die Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen immer mehr in den Vordergrund. Während bei neudiagnostizierter ITP alle Therapieversuche darauf ausgerichtet sein sollten, eine Kuration zu erreichen, ist mit zunehmender Krankheitsdauer eine dauerhafte Remission weniger wahrscheinlich und der potenzielle Nutzen einer Therapie muss gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden.

Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

- Bei Patient*innen mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 bis °I) (siehe Tabelle 7) kann nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie angeboten werden, auch ein Therapieversuch oder eine „Watch & Wait“ Strategie sind möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patient*innen selbst bei geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden.
- Bei Patient*innen mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden, alternativ ist eine „Watch & Wait“ Strategie möglich. Die Erfahrung zeigt aber auch hier, dass sich viele Patient*innen für eine Zweitlinientherapie entscheiden.
- Bei Patient*innen mit WHO °III oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

13.1. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs) sind die etablierte Zweitlinientherapie, wenn eine Patient*in auf Glukokortikoide nicht anspricht oder zeitnah rezidiert. Dabei sind die unterschiedlichen phar-

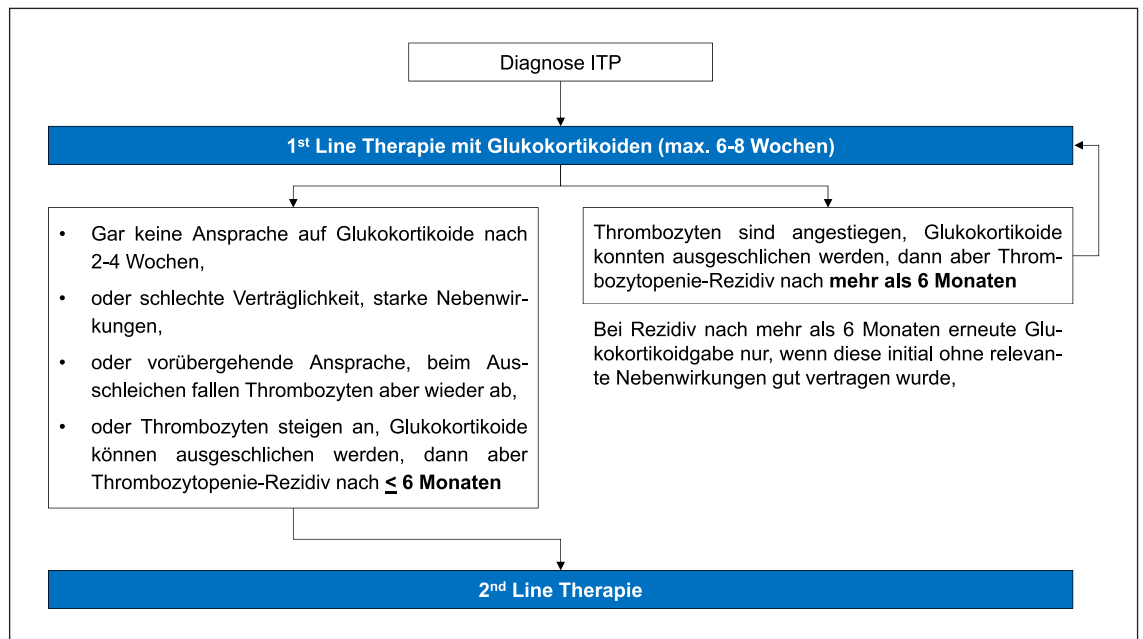


Abb. 4. Algorithmus zur Zweitlinientherapie.

makologischen Eigenschaften der TPO-RAs und der Zulassungsstatus zu beachten. Der SYK-Inhibitor Fostamatinib ist formal auch für die 2nd Line zugelassen (siehe dazu Kapitel 13.6).

In Europa sind die drei TPO-RAs Romiplostim, Eltrombopag und Avatrombopag zugelassen. Alle drei Wirkstoffe können bei Patient*innen mit ITP die Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich steigern. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist $50\text{--}150 \times 10^9/\text{L}$, d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt.
- Die Thrombozytenzahl sollte nicht über $250 \times 10^9/\text{L}$ ansteigen.
- Die Thrombozytenzahl sollte anfangs wöchentlich, dann alle 4 Wochen kontrolliert werden. Bei stabilen Werten und gesundheitskompetenten Patient*innen reichen sicher auch Quartals- oder Halbjahreskontrollen.
- Bei über 90% der Patient*innen wird zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erreicht.
- Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%.
- Circa die Hälfte der Patient*innen kann unter TPO-RAs alle anderen ITP-Medikamente (z.B. Glukokortikoide) absetzen.
- TPO-RAs sind bei Patient*innen mit und ohne Splenektomie wirksam.
- TPO-RAs sind bei Erwachsenen und Kindern wirksam.

- Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TPO-RA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen [49].
- Bei erhöhten Serum-Thrombopoetinspiegeln scheinen sowohl Eltrombopag als auch Romiplostim weniger gut wirksam zu sein. Bei Avatrombopag gibt es noch keine diesbezüglichen Daten. Eine TPO-Spiegelbestimmung vor Rezeptierung von TPO-RAs wird jedoch nicht empfohlen, da die angegebenen Grenzwerte nicht validiert und von der Testmethode abhängig sind und weil es selbst bei TPO-Spiegeln über diesen Grenzwerten immer noch einige Ansprecher gibt.
- Beim abrupten Absetzen von TPO-RAs kann es zu einem überschießenden Abfall der Thrombozytenzahl unter die Ausgangswerte kommen. Deshalb soll nach dem Absetzen die Thrombozytenzahl noch für mindestens 4 Wochen nachkontrolliert werden.
- Bei ca. einem Drittel der Patient*innen kann, nachdem sie eine stabile partielle oder gar komplette Remission erreicht haben, der TPO-RA ausgeschlichen und schließlich ganz abgesetzt werden, ohne dass die Thrombozyten erneut unter $50 \times 10^9/\text{L}$ abfallen (sogenannte therapiefreie Remission) (siehe Kapitel 13.4).
- TPO-RAs sind längerfristig deutlich besser verträglich als Glukokortikoide. Die häufigsten Nebenwirkungen von TPO-RAs sind Kopfschmerzen, Erschöpfungssymptome, Infektionen der oberen Atemwege und Entzündungen. Bei Avatrombopag kommt es im Ver-

Tabelle 15. Applikation und Nebenwirkungen von TPO-RAs und dem SYK-Inhibitor Fostamatinib

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag	Fostamatinib
Applikation	Subkutan	Oral	Oral	Oral
Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen	X	X	X	X
Magenbeschwerden	X	X	X	X
Symptome der oberen Luftwege	X	X	X	X
Hypertonie				X
Arterielle und venöse Thrombosen (s.a. Anmerkung 1)	X	X	X	
Leberwerterhöhung		X		X
Gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation, Nausea, Übelkeit, Diarrhoe)	X	X	(X)	X
Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem)	Lokale Reaktion an Injektionsstelle	X	X	X
Überschießender Abfall der Thrombozyten nach Absetzen von TPO-RA	X	X	X	
Neutropenie				X
Blastenvermehrung bei MDS	X	X	X	
Antikörperbildung	X			
Interaktion mit HMG-CoA-Reduktasehemmern		X		X
Gestörte Eisenresorption, Eisenmangel		X		
Retikulinfaservermehrung (s. Anmerkung 2)	X	X	X	

gleich zu Eltrombopag seltener zu einem Anstieg der Leberwerte (siehe Tabelle 15).

- Avatrombopag und Eltrombopag binden beide an die transmembranöse Domäne des Thrombopoetin Rezeptors. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Substanzen ist, dass man bei Eltrombopag Nahrungskarenz einhalten muss (Details siehe Fachinformation), während Avatrombopag mit Lebensmitteln zusammen eingenommen werden kann. Der Zulassungstext für Avatrombopag empfiehlt sogar die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit.

Weitere Daten zu den TPO-RAs und dem SYK-Inhibitor Fostamatinib sind in Tabelle 15, Tabelle 16 und Abbildung 5 zusammengefasst.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, dass TPO-RA bei neudiagnostizierter ITP mindestens genauso wirksam und sicher sind, wie bei der persistierenden oder chronischen ITP. Es gibt also keinen medizinischen Grund, nach Versagen der 1st Line Glukokortikoid-Therapie 6 Monate (bis vor kurzem noch bei Eltrombopag) oder 1 Jahr (Avatrombopag) zu warten, bis diese Substanzen gegeben werden dürfen. Romiplostim darf unmittelbar nach dem Versagen der Erstlinientherapie, ohne eine Mindesterkrankungsdauer abzuwarten, verschrieben werden. Eltrombopag hat im September 2022 ebenfalls vom „Committee for Medicinal Products for Human

Use“ (CHMP) der „European Medicines Agency“ (EMA) die Empfehlung für eine Zulassungserweiterung bekommen, dass jetzt auch erwachsene Patient*innen mit primärer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z.B. Glukokortikoide, Immunglobuline) behandelt werden können. Ein entsprechendes Label Update wurde bei der Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic eingereicht; eine Entscheidung wird für Mitte/Ende 2023 erwartet. Bis dahin gilt dort weiterhin die Zulassung erst nach dem 6. Erkrankungsmonat.

Anmerkung 1: ITP-Patient*innen können eine Thrombose oder Embolie in der Anamnese haben oder bei ihnen ist eine Thrombophilie bekannt. Nicht wenige ITP-Patient*innen haben auch Antiphospholipid-Antikörper, ohne dass sie die Kriterien für ein Antiphospholipid-Syndrom erfüllen (d.h. bisher keine arterielle oder venöse Thrombose, bisher keine gynäkologischen Komplikationen). Wenn diese Patient*innen einen TPO-RA bekommen, wäre es theoretisch möglich, dass sich das Thromboserisiko weiter erhöht (siehe Kapitel 19.6). Bisher gibt es jedoch keine prospektiven Daten, ob bei dieser speziellen Patient*innengruppe das Thromboserisiko unter TPO-RAs wirklich so stark erhöht wird, dass es das Blutungsrisiko überwiegt. Die Gabe eines TPO-RA sollte bei Patient*innen mit Risikofaktoren immer sorgfältig abgewogen und die Patient*innen über die Symptome ei-

Tabelle 16. Vergleich von TPO-RAs und dem neuen SYK-Inhibitor Fostamatinib bei der Therapie der ITP, die gegenüber anderen Behandlungen refraktär ist (in Anlehnung an [50])

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag	Fostamatinib
Molekülstruktur	Peptid	„Small molecule“	„Small molecule“	„Small molecule“
Angriffsort	Extrazelluläre Domäne des TPO-Rezeptors	Transmembranöse Domäne des TPO-Rezeptors	Transmembranöse Domäne des TPO-Rezeptors	Spleen Tyrosin Kinase
Nahrung	Kein Einfluss	Einfluss	Sollte mit Nahrung zusammen eingenommen werden	Kein Einfluss
Zulassung	Behandlung der primären ITP bei erwachsenen Patient*innen, unmittelbar nach Versagen einer Erstlinientherapie mit z.B. Glukokortikoiden, IVIG, wobei eine Mindesterkrankungsdauer nicht festgelegt wurde Kinder im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer, chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Behandlung der primären ITP bei erwachsenen Patient*innen, unmittelbar nach Versagen einer Erstlinientherapie mit z.B. Glukokortikoiden, IVIG, wobei eine Mindesterkrankungsdauer nicht festgelegt wurde (gilt nicht für Schweiz, dort weiterhin Zulassung erst nach dem 6. Erkrankungsmonat) Bei Kindern im Alter von 1 Jahr und älter gilt weiterhin die Zulassung ab dem 6. Erkrankungsmonat	Behandlung der primären chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patient*innen, die auf andere Therapien (z.B. Glukokortikoide, IVIG) nicht ansprechen	Chronische ITP bei erwachsenen Patient*innen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind

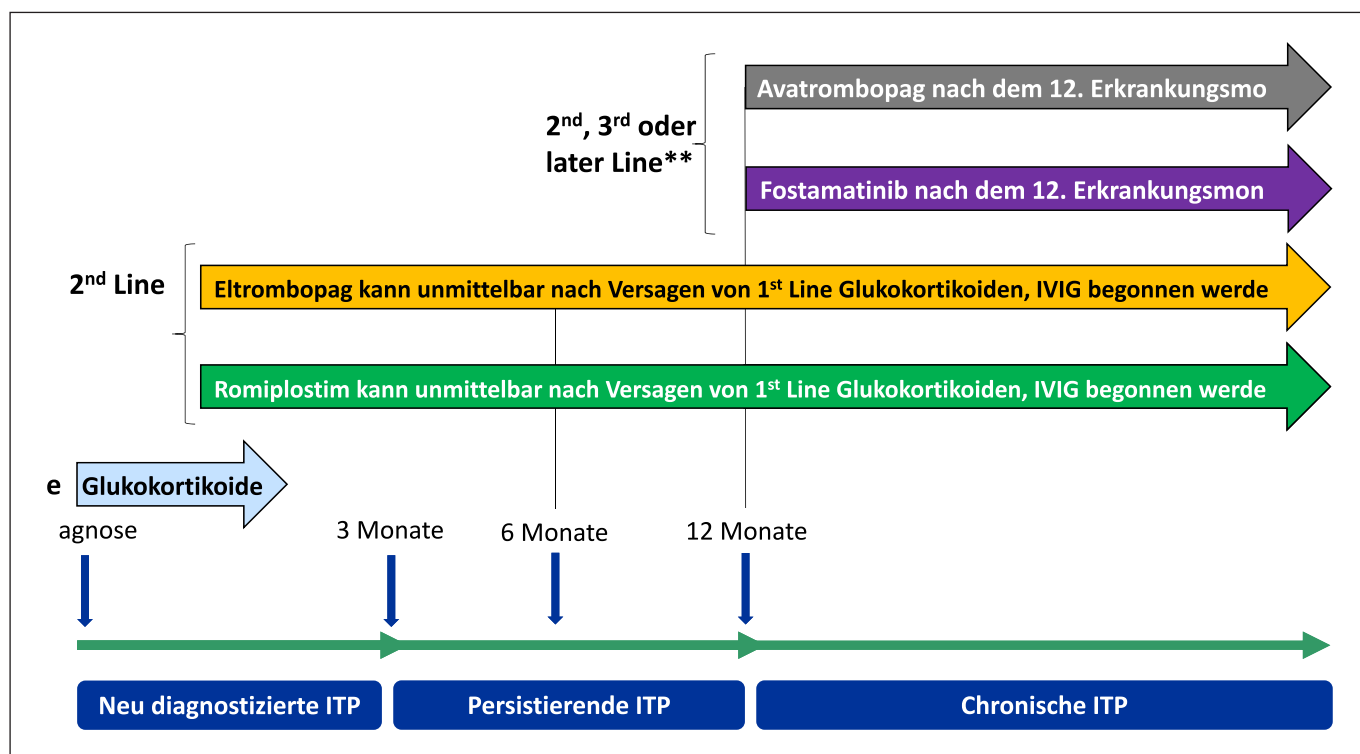


Abb. 5. Krankheitsphasen der ITP und Zulassungsstatus der verschiedenen Wirkstoffe (IVIG = i.v. Immunglobulin). * In der Schweiz hat Eltrombopag noch nicht die Zulassung unmittelbar nach Versagen der Erstlinientherapie, kann also weiterhin nur nach einer Erkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten verord-

net werden. **Avatrombopag und Fostamatinib können auch als 2nd Line-Therapie gegeben werden, wenn bisher nur eine Therapielinie (z.B. nur Glukokortikoide) gegeben wurde. Allerdings darf die bisherige Erkrankungsdauer nicht kürzer als 1 Jahr sein (Zulassung nur für chronische ITP).

ner Thrombose aufgeklärt werden und was zu tun ist, wenn sie entsprechende Beschwerden entwickeln. Eine Thromboseprophylaxe allein aufgrund der TPO-RA-Therapie ist jedoch nicht indiziert. Alternativ, wenn das Thromboserisiko als sehr hoch eingeschätzt wird, kann Fostamatinib (siehe Kapitel 13.6), das nach bisheriger Erfahrung kein Thromboserisiko trägt, angeboten werden.

Anmerkung 2: Die bei einigen Patient*innen beschriebene Retikulinfaservermehrung im Knochenmark unter TPO-RAs scheint nur in den wenigsten Fällen klinisch relevant zu sein. Es gibt keine evidenzbasierten Empfehlungen, ob und wie häufig unter TPO-RAs eine Knochenstanze zur Kontrolle auf eine Retikulinfaservermehrung durchgeführt werden sollte. Wenn man vor Beginn einer TPO-RA Therapie ohnehin eine Knochenmarkpunktion durchführt, um alternative Diagnosen auszuschließen, dann sollte man den Fasergehalt mitbestimmen lassen.

13.2. Weitere Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten

- TPIAO ist ein rekombinantes Thrombopoetin-Molekül, das seit 2010 in China zur 2nd-Line Therapie der ITP zugelassen ist. Es ist der bisher einzige TPO-RA, der in einer Studie an Schwangeren geprüft wurde. TPIAO ist aktuell in China und auf den Philippinen zugelassen. In Deutschland ist es nicht erhältlich.
- In Indien wird ein Romiplostim-Biosimilar (Handelsname: Romy) angeboten [52].
- Hetrombopag (Handelsname: Hengqu) ist ein oraler TPO-RA und wurde in China für die Behandlung von Thrombozytopenien und aplastischer Anämie entwickelt. In Europa ist Hetrombopag nicht verfügbar [53].
- Lusutrombopag (Handelsname: Mupleo) ist ein weiterer oraler TPO-RA und in Europa seit 2019 zur Behandlung von Thrombozytopenien bei erwachsenen Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist zugelassen. Für die ITP ist Lusutrombopag nicht zugelassen und aktuell in Deutschland auch nicht verfügbar.

13.3. Unzureichendes Ansprechen auf Zweitlinientherapie mit TPO-RAs

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine TPO-RA-Monotherapie kann die Kombination mit einem niedrig dosierten Steroid manchmal doch noch einen Thrombozytenanstieg erreichen. Dies wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass bei der ITP wahrscheinlich eine Kombination mehrerer Pathomechanismen für die Thrombozytopenie verantwortlich ist (z.B. verstärkter Abbau plus gestörte Neubildung) (siehe Kapitel 3).

13.4. Erreichen einer therapiefreien Remission mit TPO-RAs

Wenn die Thrombozytenzahl mit TPO-RAs längere Zeit, z.B. 6 Monate, über $50 \times 10^9/L$ ansteigt, kann ein Absetzversuch unternommen werden. Man reduziert die TPO-RA-Dosis langsam über mehrere Wochen. Bei einem Drittel der Patient*innen bleiben die Thrombozytenwerte so hoch, dass man den TPO-RA ganz absetzen kann und dass der/die Patient*in keiner weiteren medikamentösen Therapie bedarf.

Wenn die Patient*innen keine Blutungen haben und die Thrombozyten längere Zeit über $50 \times 10^9/L$ liegen, kann ein Absetzversuch unternommen werden. Die Thrombozytenzahl muss nicht im Normbereich sein, wenn man mit dem Absetzversuch beginnt. Übersichtsarbeiten nennen Remissionszahlen von bis zu 30% [54–56]. Wichtig ist, dass der TPO-RA nicht abrupt, sondern langsam über mehrere Wochen ausgeschlichen wird. Die Remissionsrate scheint umso höher zu sein, je früher im Verlauf einer ITP die TPO-RAs verordnet wurden, während z.B. splenektomierte Patient*innen eine niedrige Rate therapiefreier Remissionen haben. Weitere prädiktive Faktoren wurden bisher nicht identifiziert. Abbildung 6 gibt einen Vorschlag für das Absetzen von Eltrombopag oder Romiplostim in Anlehnung an die Empfehlungen der Italienischen ITP-Expertengruppe [51].

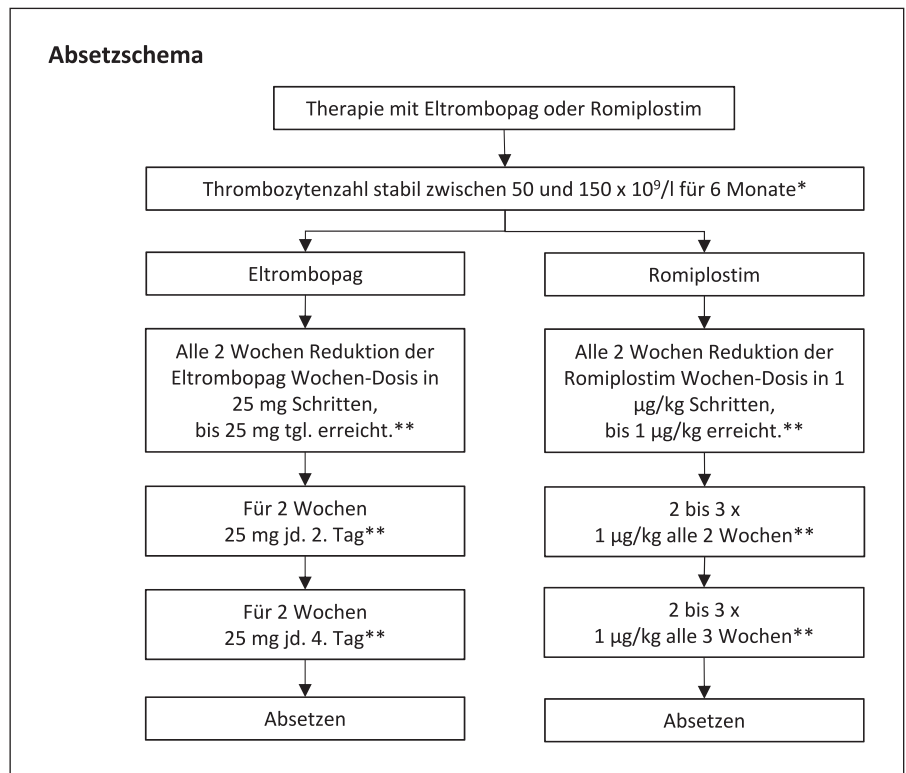
13.5. Erreichen einer therapiefreien Remission mit Splenektomie oder Rituximab

Die Mehrzahl der Patient*innen erreicht mit den aktuellen Therapien keine therapiefreie Remission. Da TPO-RAs und SYK-Inhibitoren in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, fragen insbesondere Frauen, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, nach einer Möglichkeit, wie sie noch eine therapiefreie Remission erreichen können. Die ASH empfiehlt dann die Gabe von Rituximab oder die Splenektomie [30, 57]. Viele Patient*innen wollen lieber zuerst Rituximab probieren, bevor sie sich der Operation unterziehen. Es ist die Erfahrung des Autors, dass die Kostenträger bei Frauen, die mit Glukokortikoiden und TPO-RAs keine therapiefreie Remission erreicht haben und die eine Schwangerschaft planen, nicht auf einer Splenektomie vor der Kostenzusage für Rituximab bestehen.

13.6. Fostamatinib

Fostamatinib ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der SYK-Inhibitoren (Spleen Tyrosine Kinase). SYK spielt bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten (Autoimmunhämolyse) und Thrombozyten (ITP) in der Milz eine wichtige Rolle. Bei der ITP erreicht Fostamatinib bei ca. der Hälfte der Patient*innen einen anhaltenden Thrombozytenanstieg.

Abb. 6. Absetzschema. * Es gibt bisher keinen Konsens, wie lange die Thrombozytenzahl vor einem Absetzversuch stabil im Zielbereich eingestellt sein sollte. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 4 und 12 Monaten. Die hier angegebenen 6 Monate stammen aus der Publikation von Zaja et al. [51]. ** Solange die Thrombozytenzahl nach der Dosisreduktion nicht wieder unter $30 \times 10^9/L$ abfällt (bei Patienten, die Blutungen entwickeln nicht unter $50 \times 10^9/L$) reduziert man weiter.



Fostamatinib ist zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patient*innen zugelassen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Die Zulassung ist nicht auf die primäre ITP beschränkt, sondern umfasst im Gegensatz zu den TPO-RAs auch die sekundäre ITP (siehe auch Tabelle 16 und Abb. 5)

Die häufigsten Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien waren Diarrhoe, arterielle Hypertonie, Übelkeit, Erhöhung der GPT und Neutropenie. In der Langzeittherapie sind bisher keine neuen Nebenwirkungen aufgefallen. Da Fostamatinib hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wird, haben CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren Einfluss auf die Wirksamkeit.

Fostamatinib wird von vielen Anwender*innen erst nach dem Versagen von TPO-RAs eingesetzt, obwohl der Zulassungstext auch die Verordnung in der 2. Therapielinie zulässt. Das ist der Zulassung für die chronische, d.h. mindestens 1 Jahr bestehende, ITP geschuldet; die Patient*innen haben zu diesem Zeitpunkt meist schon 2 oder 3 Therapielinien durchlaufen. Eine post-hoc Analyse der Zulassungsstudien – bei einer allerdings nicht sehr hohen Patient*innenzahl – zeigte, dass in der 2nd Line die Ansprechrate deutlich höher ist bei gleicher Dauerhaftigkeit des Ansprechens [58, 59]. Für Fostamatinib fehlt bisher der Nachweis einer erhöhten Thromboembolieinzidenz. Es wird deshalb besonders bei Patient*innen mit einem entsprechenden Risiko empfohlen, z.B. Patient*innen, die in der Vergangenheit bereits eine venöse Thromboembolie hatten.

14. Drittlinientherapie

Für die in Tabelle 17 aufgeführten Medikamente wurde eine Wirksamkeit bei der ITP nachgewiesen. Die Reihenfolge der o.g. Therapien impliziert keine Präferenz. Viele der genannten Wirkstoffe sind „off-label“ oder sie haben nur „Altzulassungen“. Das bedeutet, dass diese Präparate nicht nach heutigen „Good-Clinical-Practice“- und „Evidence-Based-Medicine“-Standards untersucht wurden und dass ihre Zulassung eher auf Tradition als auf Studiendaten beruht. Sie sollten deshalb nur gegeben werden, wenn modernere, besser untersuchte Wirkstoffe wie TPO-RAs, SYK-Inhibitoren und Rituximab nicht wirksam sind. Rituximab ist von den Genannten noch am besten untersucht und soll deshalb detaillierter dargestellt werden.

14.1. Rituximab

Rituximab induziert eine selektive Lymphozyten-Depletion. Dadurch werden bei der ITP weniger Thrombozyten-Autoantikörper gebildet. Rituximab ist in keinem Land der Welt zur Therapie der ITP zugelassen. Dennoch wird es in Leitlinien und von Expert*innen als valide Therapieoption empfohlen.

In der Literatur findet man unterschiedliche Dosierungen ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$, $2 \times 1'000 \text{ mg}$ Fixdosis, $4 \times 100 \text{ mg}$ Fixdosis u.a.), wobei eine klare Überlegenheit einer Dosierung über die andere nicht zu erkennen ist. Die geringeren Kosten werden häufig als Argument für ein

Tabelle 17. Arzneimittel in der Drittlinientherapie der ITP

Arzneimittel	Anmerkungen
Azathioprin	Üblicherweise kombiniert man initial Azathioprin und Steroide, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“) Neutropenien sind häufig (ca. 30%), die Leukozytenzahl muss regelmäßig (zu Beginn z.B. alle 2–4 Wochen) kontrolliert werden Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 3–4 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt Azathioprin muss während einer Schwangerschaft nicht abgesetzt werden
Cyclosporin A (CSA)	CSA wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt Die niedrigeren Dosen scheinen besser verträglich und nicht weniger wirksam zu sein Ein CSA-Zielspiegel von 150–400 ng/mL wird angestrebt Häufige Nebenwirkungen sind Erschöpfung, Schwäche, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Neuropathie Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2–3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt
Cyclophosphamid	Cyclophosphamid wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt Die Dosis muss an die Leukozytenzahl angepasst werden Neben den hämatologischen Nebenwirkungen sowie Übelkeit und Erbrechen wurden seltene Fälle von Blasenkrebs und sekundärer Leukämie beschrieben Die Fertilität kann eingeschränkt sein
Danazol [off-label]	Danazol ist ein modifiziertes Androgen und bei längerfristiger Therapie muss auf die Leberfunktion geachtet werden Bei Frauen sollte es nicht gegeben werden (Virilisierung) Weitere Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Myalgien, Haarverlust Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2–3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt
Dapson [off-label]	Dapson ist ein vor über 100 Jahren synthetisiertes Sulfon Bei Patient*innen aus mediterranen Ländern und besonders bei Afrikaner*innen und Afroamerikaner*innen muss ein Mangel oder Defekt der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase vorher ausgeschlossen werden Die Therapie spricht langsam an und ist in der Regel erst nach 4–6 Wochen zu erwarten; danach sollte versucht werden, die Dosis zu reduzieren
Hydroxychloroquin [off-label]	Hydroxychloroquin hat multiple Wirkungen auf das Immunsystem; es wurde in Studien bei ITP-Patient*innen gegeben, die einen positiven Nachweis von ANA oder einen gesicherten SLE hatten Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2–3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt Meist kombiniert man Hydroxychloroquin zunächst mit Steroiden, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“) Hydroxychloroquin wird besonders in Ländern mit begrenzten Ressourcen des Gesundheitssystems zur Therapie der ITP angeboten
Mycophenolat-Mofetil [off-label]	Zur besseren Verträglichkeit beginnt man in der Regel mit einer niedrigen Dosis und steigert dann langsam Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen (zur Kombination mit Glukokortikoiden in der 1st Line, siehe Kapitel 10.3).
Rituximab [off-label]	Rituximab hat von allen in dieser Übersicht genannten Wirkstoffen die beste Datengrundlage und Evidenz Es wird in vielen Ländern bereits in der 2. Therapielinie angeboten Rituximab wird deshalb ausführlicher in Kapitel 14.1 erörtert
Tacrolimus [off label]	Tacrolimus (auch FK506 oder FK-506) ist ein Makrolidlacton aus der Gruppe der Immunmodulatoren oder Calcineurinhemmer und wird in der Organtransplantation eingesetzt Bei der ITP wird es als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison gegeben; Startdosis bei ITP 1 mg BID (in der Transplantationsmedizin nimmt man deutlich höhere Dosen von 0,1–0,2 mg/kg/Tag), Ziel sind Tacrolimus-Talspiegel von 4–10 ng/mL [42] In der Transplantationsmedizin werden als potentielle Nebenwirkungen das Auftreten einer Niereninsuffizienz, Kardiomyopathien, Darmperforationen, die Induktion von Sekundärtumoren incl. Lymphomen, Enzephalopathiesyndrome u.a. beschrieben In der ITP-Therapie sind bisher nur leichte Nebenwirkungen berichtet worden

„low-dose“ Regime genannt [60]. Aus den publizierten Studien lassen sich folgende Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ziehen:

- Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patient*innen eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven.
- Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 20–30% [61].
- Rituximab ist vor und nach Splenektomie wirksam.
- Kinder scheinen etwas besser anzusprechen als Erwachsene. Rückfälle treten bei Kindern nur in den ersten Jahren auf, bei Erwachsenen auch später.
- Frauen und Mädchen scheinen auf Rituximab besser anzusprechen als Männer und Jungen. Dies mag am unterschiedlichen Metabolismus von Rituximab liegen.
- ITP-Patient*innen, bei denen die Erkrankung noch nicht lange besteht, scheinen auch besser anzusprechen.
- Wichtige Nebenwirkungen, auf die man achten sollte:
- Infusionsreaktionen mit Schwäche, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind häufig (ca. 60%), in der Regel mild und meist nur während der ersten Infusion (deshalb Prämedikation mit Glukokortikoid),
- anaphylaktische Reaktionen sind selten (nicht zu verwechseln mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom bei Lymphomen),
- das Infektionsrisiko ist erhöht, ca. jede 6.–7. Patient*in entwickelt behandlungsbedürftige Infektionen.
- Impfungen sind bis zu 6 Monate nach Rituximab wenig oder gar nicht wirksam. Wenn man den Zeitpunkt der Therapie wählen kann, dann gibt man Rituximab gerne im Frühjahr, dass die jährliche Grippeimpfung im Herbst nicht beeinträchtigt wird.
- Während der aktuellen COVID-19 Pandemie bedeutet die Gabe von Rituximab ein Risiko, weil dadurch die Immunantwort auf Impfungen oder der Krankheitsverlauf im Fall einer Infektion negativ beeinflusst werden kann.
- Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Eine aktuelle Studie zeigt, dass viele Patient*innen die Rituximab Therapie als mindestens genauso gut verträglich empfinden wie die Therapie mit TPO-RAs [62].
- Die ASH empfiehlt Rituximab explizit für Patient*innen, die die Chance einer therapiefreien Remission nutzen wollen. Obwohl Rituximab keine Zulassung für die ITP hat, ist es in den USA die häufigste 2nd Line Therapie, noch vor TPO-RAs [63].

15. Therapie der multiresistenten/multipel rezidierten ITP

Nach drei Therapielinien haben ca. 15% der ITP-Patient*innen immer noch kein dauerhaftes Ansprechen erreicht. Eine ITP, die auf multiple Vortherapien nicht anspricht und bei der die Patient*innen immer wieder klinisch relevant bluten ist eine ernsthafte Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität.

In dieser Situation werden meist Kombinationen Thrombopoese-stimulierender und das Immunsystem hemmender Wirkstoffe eingesetzt. Beispiele aus aktuellen Publikationen (Übersicht bei [57, 64, 65]):

- TPO-RA + Fostamatinib
- TPO-RA + Azathioprin oder Glukokortikoid
- TPO-RA + Azathioprin, Cyclosporin, Everolimus oder Cyclophosphamid

Die weitere Beratung und Betreuung der multiresistenten Patient*innen muss 4 Punkte berücksichtigen:

Wie hoch ist das Risiko von Blutungen, insbesondere von ZNS-Blutungen?

Leider gibt es bisher keine allgemein akzeptierten Definitionen für den Schweregrad von Blutungen und auch die Erfassung von Blutungen, wenn sie dann auftreten, ist nicht trivial. Dadurch sind die prognostischen Aussagen von Register-, Beobachtungsstudien und Case-Series über das Blutungsrisiko bisher nicht sehr verlässlich. Schwere Blutungen scheinen häufig zu Anfang einer ITP-Erkrankung, also bei der neudiagnostizierten ITP aufzutreten. Bei der chronischen ITP stehen in der Regel leichtere Blutungen im Vordergrund, die nicht lebensbedrohlich sind, aber trotzdem die Lebensqualität einschränken. Dazu kommt das problematische Management von operativen Eingriffen oder wenn ein Patient aus anderer Indikation eine Antikoagulation braucht.

Kann mit einer vierten oder weiteren Therapielinie noch eine dauerhafte Remission erreicht werden?

30% der multiresistenten Patient*innen erreichen irgendwann doch noch eine Therapieansprache. Auch die aktuellen Studien zu neuen Wirkstoffen, die in der Regel Patient*innen mit multiplen Vortherapien einschließen, finden Ansprachen bei bis zu 50%. Insofern ist therapeutischer Fatalismus nicht gerechtfertigt.

Wie kann die Lebensqualität verbessert werden?

Viele ITP-Patient*innen lernen mit ihrer Erkrankung umzugehen und die subjektive Belastung durch Blutungen und Hämatome nimmt ab. Häufig bleibt aber die Sorge vor schwankenden Thrombozytenwerten (siehe Kapitel 20.1).

Könnte es sich um eine andere Erkrankung als eine primäre ITP handeln?

Eine refraktäre bzw. immer wieder rezidivierende Thrombozytopenie sollte zu der Frage führen, ob es sich wirklich um eine primäre ITP handelt. Aktuelle Arbeiten zeigen, dass in 20–50% der multiresistenten Fälle bei erneuter Diagnostik dann doch eine sekundäre ITP, eine erbliche Thrombozytopenie, Lymphome, Knochenmarkinsuffizienzsyndrome (häufiger in der Pädiatrie), MDS oder eine bisher übersehene Medikamententoxizität gefunden wird.

16. Splenektomie

Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine partielle oder komplette Remission.

Für Patient*innen, die einen hohen Wert darauflegen, nicht längerfristig Medikamente einnehmen zu müssen, ist die Splenektomie ein attraktives Angebot. Sie sollte aber nicht vor dem 12. Monat angeboten werden, weil spontane Remissionen bis dahin noch häufig sind.

TPO-RAs erreichen noch höhere Remissionsraten als die Splenektomie, wenn man nur das Ansprechen der Thrombozytenzahl betrachtet, sie müssen aber dauerhaft eingenommen werden. Wenn sie abgesetzt werden, fallen in der Regel die Thrombozyten wieder ab.

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patient*innen mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III oder IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation, wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v. Immunglobuline anspricht, ist die Notfallsplenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von TPO-RAs oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig >1 Woche).

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patient*innen mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder nur mittelschwere Blutungen (WHO °0, I, II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen $<30 \times 10^9/L$ liegen. Hier muss individuell entschieden werden.

Alle Patient*innen sollten präoperativ gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* B und Meningokokken geimpft werden. Nach Splenektomie ist auch bei jüngeren Personen auf eine regelmäßige Grippeimpfung zu achten [66]. Risiken und Kontraindikationen der Splenektomie sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Heute wird die Splenektomie wesentlich seltener durchgeführt als noch vor einigen Jahren. Dafür ist zum Teil die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Nebenwirkungen verantwortlich. Weitere Gründe sind:

- Nur ~60% der Patient*innen erreichen eine dauerhafte Remission, d.h. der Rest erleidet kurz oder im längeren Verlauf nach Splenektomie einen Rückfall der Erkrankung. Da heute Patient*innen, die für eine Splenektomie in Frage kommen, meist multiple Therapielinien durchlaufen haben und als „multiresistent/multirefraktär“ gelten, gab es die Befürchtung, dass die Erfolgchancen noch schlechter sein würden als früher. Eine aktuelle Publikation findet aber auch die gleiche Zahl an Remissionen, selbst wenn die Patient*innen bereits mit TPO-RAs und Rituximab vorbehandelt sind [67].
- Es gibt keine guten prädiktiven Marker, welche Patient*in auf eine Splenektomie ansprechen wird und welche nicht. Immer wieder diskutiert werden höheres Alter, schlechtes Ansprechen auf bisherige Therapien oder die sekundäre ITP als Prädiktoren für eine geringere Erfolgsrate. Der Internationale Consensus-Report empfiehlt die Splenektomie, wenn der Abbau radioaktiv markierter autologer Thrombozyten vorwiegend in der Milz erfolgt [34] (Anmerkung: Es müssen autologe Thrombozyten, d.h. Thrombozyten der Patient*in sein, allogene Thrombozyten von gesunden Spender*innen sind für die Szintigraphie bei ITP nicht zu gebrauchen). In der Bundesrepublik Deutschland gibt es nur noch wenige nuklearmedizinische Abteilungen, die eine Thrombozytenszintigraphie anbieten.
- Eigenartigerweise ist ein Ansprechen auf die Splenektomie für manche Patient*innen nicht automatisch mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden, die Gründe dafür sind unklar [68, 69].

16.1. Splenektomie-aufschiebende Therapie

Viele Patient*innen lehnen die Splenektomie ab und fragen, nachdem die zugelassenen Therapien erschöpft sind, nach weiteren sogenannten Splenektomie-aufschiebenden oder Splenektomie-ersetzenden Therapien. Die Möglichkeit der „off-label“ Therapie mit Rituximab vor Splenektomie sollte auf jeden Fall mit den Patient*innen diskutiert werden.

Splenektomie und Rituximab sind keine medizinisch gleichwertigen, gegeneinander austauschbaren Therapieoptionen. Die Entscheidung kann aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten (Operation vs. auf wenige Wochen begrenzte, allerdings immunsuppressive, Infusionstherapie) nur nach entsprechender Information und Aufklärung der Patient*in erfolgen. Eine Berücksichtigung der Patient*innenpräferenz ist zwingend notwendig. Patient*innen, die Wert auf die Vermeidung

Tabelle 18. Splenektomie: Risiken und Kontraindikationen

Risiken	Faktoren und Anmerkungen
Post-operative Morbidität	Ca. 10%, vor allem Wundinfektionen, Pneumonien
Post-operative Mortalität	<1%, bei älteren Patient*innen durchaus höher
Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI)	3-fach erhöht
Postoperative Thrombozytose	bei $>1'000 \times 10^9$ Thrombozyten/L → ASS oder niedermolekulares Heparin erwägen
Venöse Thromboembolien	ITP-Patient*innen haben per se ein erhöhtes VTE-Risiko (siehe Kapitel 19.6), das durch eine Splenektomie weiter ansteigen kann
Pulmonale Hypertonie	Inzidenz nach Splenektomie 0.4% in 5 Jahren. Bei Splenektomie für ITP jedoch möglicherweise seltener als bei anderen hämatologischen Erkrankungen (Sichelzell-Anämie, Thalassämie, hämolytische Anämien)
Aktive Infektionen	Insbesondere Tuberkulose

von medikamentösen Langzeittherapien legen, sollte die Splenektomie angeboten werden. Patient*innen, die eine Operation vermeiden möchten, sollten nach TPO-RAs und Fostamatinib vor der Entscheidung zur Splenektomie Rituximab erhalten (siehe Abb. 3). Die Bevorzugung einer Therapiemodalität über die andere aus ökonomischen Erwägungen ist abzulehnen.

17. Therapie der persistierenden und chronischen ITP bei Kindern und Jugendlichen

Eltrombopag und Romiplostim sind bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer ITP wirksam. Die Zulassungstexte von Romiplostim und Eltrombopag sind für Kinder und Jugendliche je nach Land unterschiedlich und richten sich nach dem Alter, nach der Dauer der ITP und nach Behandlungskriterien. Avatrombopag ist für Kinder und Jugendliche bisher nicht zugelassen, pädiatrische Studien werden jedoch mit dem Ziel der Zulassung zurzeit durchgeführt. Unter Eltrombopag wird insbesondere bei hoher Dosierung ein Transaminasenanstieg beobachtet. Bisher wurden keine schweren Nebenwirkungen wie neutralisierende Antikörper oder Myelodysplasien berichtet. Bei einigen wenigen Kindern fand sich eine leichte und reversible Retikulinfaservermehrung $^{\circ}1-2$, systematische Untersuchungen wurden hierzu nicht durchgeführt. An weiteren Nebenwirkungen wurden Infekte der oberen Luftwege und Fieber im Zusammenhang berichtet.

Bei refraktärer ITP werden häufig Erfahrungen von Erwachsenen herangezogen. Auch im Kindes- und Jugendalter haben sich Kombinationstherapien bewährt, wie zum Beispiel TPO-RAs und anti-T-Zell Medikamente u.a. Die Therapie muss individuell angepasst werden.

Die Splenektomie sollte bei Kindern vermieden werden. Sie kann jedoch bei therapieresistenter ITP und ständigen klinisch relevanten Blutungen als Ultima Ratio diskutiert und individuell abgewogen werden.

In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt. Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden.

18. Neue und bisher noch nicht zugelassene Therapien

Sämtliche im Folgenden beschriebenen Substanzen sind für die Anwendung bei ITP arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Ihr Einsatz – soweit sie verfügbar sind – kommt erst in Frage, wenn alle etablierten Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Zur Übersicht siehe Zhou et al. [70] und Mingot-Castellano [71].

18.1. All-trans-Retinsäure

All-trans-Retinsäure (englisch: all-trans-retinoic acid, kurz: ATRA) auch Tretinoin, ist ein Vitamin A Metabolit. ATRA unterstützt die Funktion von T-Helfer Lymphozyten und T-Regulatorischen Lymphozyten und kann die Immundysregulation bei der ITP korrigieren. ATRA wurde sowohl in Kombination mit Dexamethason als 1st Line Therapie der neudiagnostizierten ITP (Dosis 20 mg/Tag; erreicht 68% therapiefreie Remissionen) [72] als auch in Kombination mit Rituximab bei chronischer, rezidivierender ITP geprüft. (Die Dosierung lag in dieser Kombinationsstudie bei 20 mg/m²/Tag für 12 Wochen, 61% therapiefreie Remissionen) [73]. ATRA ist für die Therapie der ITP nicht zugelassen.

18.2. Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir

Die klinische Beobachtung, dass bei ITP-Patient*innen, die für ihre Infusion mit dem Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir behandelt wurden, die Thrombozytenzahl anstieg, führte zu weiteren Untersuchungen [74]. Oseltamivir hemmt das Enzym Sialidase. Dadurch werden weniger Thrombozyten desialysiert und in der Leber abgebaut (siehe Kapitel 3). Eine Studie zeigt, dass die Kombination Dexamethason und Oseltamivir bei neu diagnostizierten ITP-Patient*innen mehr therapiefreie Remission erreicht. Leider kommt es im weiteren Verlauf doch wieder zu Rückfällen [75].

18.3. Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitoren

BTK-Inhibitoren werden bisher zur Therapie von B-Zell-Lymphomen eingesetzt. Man hat gezeigt, dass BTK-Inhibitoren auch die Antikörperproduktion von Plasmazellen und die Fcγ-Rezeptor vermittelte Phagozytose von Makrophagen hemmen und deshalb bei Immunerkrankungen wirksam sein könnten. Ibrutinib und Acalabrutinib, die zur Therapie von Lymphomen aktuell zugelassenen BTK-Inhibitoren, hemmen jedoch die Thrombozytenaggregation und führen zu einer milden Blutungsneigung. Sie werden deshalb bei Thrombozytopenien vermieden. Der BTK-Inhibitor Rilzabrutinib hat keine thrombozytenhemmende Wirkung. Eine aktuelle Phase I/II Studie zeigt bei chronischer ITP eine über 50%ige Ansprechrate und zumeist nur leichtgradige Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall, Blähungen und Erschöpfung) [76, 77]. Eine Phase III Studie (Luna 3) wurde bereits initiiert. Ein weiterer BTK-Inhibitor, Orelabrutinib, wird ebenfalls aktuell geprüft [78].

18.4. Daratumumab

Daratumumab, ein Anti-CD38-Antikörper, richtet sich gegen Plasmazellen und ist für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen. Aufgrund der Hypothese, dass langlebige autoreaktive Plasmazellen im Knochenmark die Ursache für das Versagen konventioneller Behandlung bei Autoimmunzytopenien sein könnten, finden aktuell erste Studien mit Daratumumab bei ITP-Patient*innen statt (Dart-Studie) [79, 80].

18.5. Bortezomib

Es gibt Einzelfallberichte, dass Bortezomib bei Patient*innen mit multiresistenter ITP einen Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht. Eine Arbeitshypothese ist, dass Bortezomib langlebige Plasmazellen, die Thrombozyten-Autoantikörper bilden, die aber von Rituximab und anderen Immunsuppressiva nicht erreicht werden, doch noch erreicht [81]. Alternativ könnte Bortezomib die Antigenpräsentation von dendritischen Zellen zu CD4 Lymphozyten verhindern [82].

18.6. Decitabin

Decitabin ist ein Zytostatikum, das als DNA-Methyltransferase-Inhibitor wirkt und in niedrigen Dosen die Zelldifferenzierung und -reifung fördert. Es wird zur Therapie myelodysplastischer Syndrome eingesetzt. Decitabin unterstützt auch die Funktion von T-Helfer Lymphozyten und T-Regulatorischen Lymphozyten. Mit der Annahme, dass man so die Immundysregulation bei der ITP korrigieren und die Ausreifung von Megakaryozyten fördern könne, gibt es erste Fallberichte [83–85].

18.7. Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors

IgG und andere Serumproteine werden kontinuierlich mittels Pinozytose in Endothel- und Knochenmarkzellen aufgenommen, zum Lysosom transportiert und dort abgebaut. Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) schützt IgG vor diesem lysosomalen Abbau, indem er es bindet, zur Zelloberfläche rezirkuliert, wo es dann wieder in den Blutkreislauf abgegeben wird. Durch diesen Schutzmechanismus verlängert FcRn die Halbwertszeit von „normalem“ IgG, aber auch von pathologischen Autoantikörpern. Rozanolixizumab und Efgartigimod sind FcRn Antagonisten, die die IgG-FcRn-Interaktion stören und dadurch den lysosomalen Abbau von IgG, inclusive krankheitsverursachenden IgG-Auto-Antikörpern, erhöhen. Beide Wirkstoffe wurden bei Patient*innen mit chronischer ITP eingesetzt und erreichten einen Anstieg der Thrombozytenzahl [86, 87]. Als Nebenwirkung werden Kopfschmerzen, Fieber und abdominelle Beschwerden berichtet. Für Efgartigimod wurden aktuell positive Phase III Studienergebnisse veröffentlicht [88]. Der Hersteller von Rozanolixizumab hat im Sommer 2022 mitgeteilt, dass die Studien zur Therapie der persistierenden und chronischen ITP mit Rozanolixizumab aus nicht-medizinischen Gründen gestoppt wurden.

18.8. B-Zell-aktivierender Faktor Inhibitoren

B-Zell-aktivierender Faktor (BAFF) ist wichtig für die Proliferation und das Überleben von aktivierten B-Zellen. Hohe BAFF Spiegel sind mit Autoimmunerkrankungen assoziiert. Belimumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen BAFF, der in der Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt wird. Belimumab ist auch bei chronischer ITP wirksam. Bei den wenigen bisher behandelten Patient*innen liegt die Ansprechrate bei 80%, darunter sind 66% komplette Remissionen. Als Nebenwirkung wurden Infusionsreaktionen, leichte Symptome einer Serum-Krankheit und leichte Infektionen berichtet [89].

18.9. Sutimlimab

An Thrombozyten gebundene Autoantikörper fixieren Komplement. Die Komplement-vermittelte Zellschädigung ist somit ein weiterer Pathomechanismus im Rah-

men der chronischen ITP [90, 91]. Sutimlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen C1s. Er verhindert sowohl die Komplement-bedingte Zellschädigung als auch die langfristige Aktivierung von autoimmunem B-Zellen und die Produktion von Autoantikörpern im Rahmen von Autoimmunerkrankungen. In einer Phase I Studie mit multirefraktären ITP-Patient*innen erreichte Sutimlimab bei der Hälfte der Patient*innen einen raschen Anstieg der Thrombozytenzahl [92]. Nach dem Absetzen von Sutimlimab fallen die Thrombozyten leider wieder ab. Interessant ist die Beobachtung, dass Sutimlimab bei Patient*innen mit Autoimmunhämolyse, die auch häufig unter Fatigue leiden, diese rasch und nachhaltig unterdrücken kann [93].

18.10. Atorvastatin

Atorvastatin hat bei Patient*innen mit steroid-refraktärer ITP einen stimulierenden Effekt auf Megakaryozyten und Thrombozytopoese [94]. Eine erste Studie mit einer Kombination von Dexamethason und Atorvastatin bei neudiagnostizierter ITP ist in Vorbereitung (NCT03692754).

18.11. Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden

Mehr als die Hälfte aller Patient*innen mit chronischer ITP nutzt alternative oder komplementäre Behandlungsformen. Evidenz für die Wirksamkeit spezifischer Verfahren bei der ITP gibt es nicht. Die Ärzt*in sollte aktiv und empathisch danach fragen. Komplementär eingesetzte Präparate können Wechselwirkungen mit ITP-Medikamenten haben. Besonders relevant sind diesbezüglich Weihrauch, Johanniskraut, koreanischer Ginseng, Mariendistel, Sonnenhut (Echinacea) [95].

18.12. Vorbeugung und Früherkennung

Betroffene fragen häufig, ob Verwandte, insbesondere ihre Kinder, auch ein erhöhtes ITP-Risiko haben und ob Früherkennungsuntersuchungen sinnvoll sind. Diese Frage basiert auf der Beobachtung, dass andere Immunerkrankungen (z.B. Asthma, Heuschnupfen) familiär gehäuft auftreten können. Die ITP ist jedoch so selten und familiäre Häufungen sind so extreme Raritäten (siehe Anmerkung im Kapitel 3), dass eine Untersuchung der Angehörigen auf ITP allein aufgrund der Erkrankung des Probanden/der Probandin nicht empfohlen wird.

Viele Patient*innen möchten auch wissen, ob sie eine bestimmte Ernährung oder Lebensweise wählen sollen, um einer Verschlimmerung oder, wenn sie eine Remission erreicht haben, einer erneuten Krankheitsexazerbation vorzubeugen. Nach Kenntnis der Autor*innen gibt es keine Ernährung, die die Thrombozytenzahl steigert. Bestimmte nutritivtoxische Einflussfaktoren, wie z.B. Alkohol, sollten jedoch vermieden werden. Alkohol in höhe-

ren Dosen kann kurzfristig durch einen direkten Effekt auf die Megakaryozyten und längerfristig durch die Entwicklung einer Leberfunktionseinschränkung und Splenomegalie die Thrombozytopenie verstärken.

19. Besondere Situationen

19.1. Sekundäre ITP

Von sekundärer ITP spricht man, wenn die ITP im Rahmen einer anderen Grunderkrankung auftritt. Die sekundäre ITP ist nicht selten. Sie spricht auf eine 1st Line Therapie mit Glukokortikoiden meist nicht gut an. Viele Patient*innen bedürfen weiterer Therapielinien (Übersicht bei [96]).

Häufige Auslöser einer sekundären ITP sind:

- Medikamente,
- Infektionen, z.B. HIV, Hepatitis C, *H. pylori*, COVID u.a. Viruserkrankungen,
- systemische Autoimmunerkrankungen (Sjögren Syndrom, SLE, Rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, u.a.) und autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn),
- primäre und sekundäre Immundefizienzsyndrome (z.B. CVID),
- hämatologische Neoplasien: Myelodysplastische Syndrome und Lymphome (1–2% aller Lymphom- und insbesondere 2–5% der CLL-Patient*innen entwickeln eine sekundäre ITP),
- In den letzten Jahren hat die Inzidenz sekundärer Immunthrombozytopenien bei Tumorpatient*innen zugenommen, weil immer mehr Tumorentitäten mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden. Bei ~1% der mit Checkpoint-Inhibitoren behandelten Patient*innen kommt es zu einer ITP, meist in den ersten Behandlungsmonaten.

Angaben zum Anteil sekundärer ITP-Erkrankungen schwanken zwischen 10 und 20%, bei Kindern und Jugendlichen ist die Häufigkeit eher niedrig und nimmt dann mit dem Alter zu [97]. Eine aktuelle Studie zeigt, dass 12% aller zunächst – selbst von Experten – als primär klassifizierten ITP-Erkrankungen im weiteren Verlauf als sekundäre umklassifiziert werden müssen [98]. Bei bestimmten auffälligen Befunden sollte deshalb bereits initial eine gezielte Suche nach einer sekundären Grunderkrankung erfolgen (Abb. 7).

Die sekundäre ITP spricht häufig nicht gut auf die Erstlinientherapie mit Glukokortikoiden an. Es gibt aber auch keine speziellen Therapieempfehlungen für die sekundäre ITP; die Behandlung richtet sich sowohl nach der auslösenden Grunderkrankung als auch der Schwere der Thrombozytopenie. Wenn die Thrombozytopenie im Vordergrund steht, wird man sich nach dem üblichen Vorgehen wie bei der primären ITP richten.

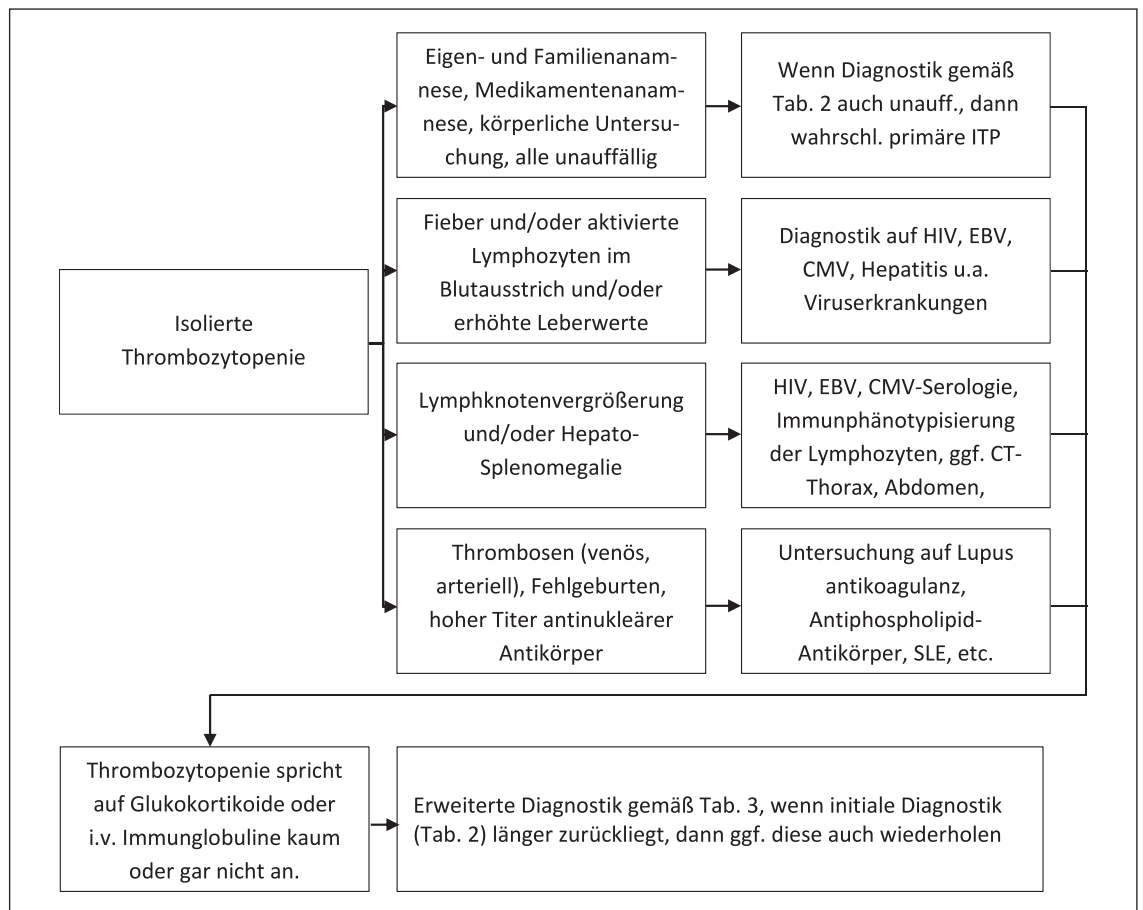


Abb. 7. Befunde und Untersuchungen, die bei der Differentialdiagnose primäre und sekundäre ITP hilfreich sein können [96].

Während die sekundäre ITP nach Glukokortikoiden häufig rezidiert scheint sie auf TPO-RAs gut anzusprechen [99]. Leider sind alle TPO-RAs arzneimittelrechtlich nur für die primäre, nicht für die sekundäre ITP zugelassen. Da die sekundäre ITP auf Glukokortikoide meist nur kurzzeitig und/oder unzureichend anspricht wäre eine unaufwändige und, wenn der Patient blutet, auch nachträgliche rasche Genehmigung der Kostenübernahme von TPO-RAs durch die Krankenkasse wünschenswert.

Die Splenektomie hat bei sekundärer ITP niedrigere Langzeitremissionsraten als bei primärer ITP. Die Milzentfernung verstärkt außerdem eine bereits vorbestehende Immunsuppression und erhöht das Risiko für Infekte. Sie sollte deshalb vermieden werden.

19.2. Impfungen

Impfungen bei vorbekannter ITP

ITP-Patient*innen können alle Standardimpfungen erhalten, die von den nationalen Gesundheitsbehörden empfohlen werden. Nur bei ITP-Patient*innen mit immunsuppressiver Therapie wie z. B. Glukokortikoide, Ri-

tuximab, etc. sind Impfungen mit lebenden Viren (z.B. Masern-, Röteln-, Mumps-, Windpocken-, Gelbfieber-Impfung) kontraindiziert. Diese Einschränkung trifft nicht auf die Therapie mit TPO-RAs zu. Bei Fostamatinib gibt es bisher keine Daten, wahrscheinlich gibt es aber auch keine Einschränkung.

Intravenöse Immunglobuline können die Wirkung von Lebendimpfstoffen beeinträchtigen. Die Hersteller empfehlen daher Abstände von mindestens drei Monaten, bei Masernimpfung bis zu einem Jahr, zwischen Gabe der Immunglobuline und einer Lebendimpfung einzuhalten.

Bei Patient*innen, die eine ITP in der Anamnese haben und jetzt in Remission sind, oder bei Patient*innen, die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, scheinen Impfungen keinen klinisch relevanten Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytopenie zu induzieren. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient/die Patientin dann an der Infektion erkrankt, hat er möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytopenie verschlimmert. Deshalb sollte auch die „Thrombozytopenie-behaftete“ Masern-Mumps-Rö-

teln (MMR)- und Windpocken-Impfung allen bisher nicht geimpften Kindern mit ITP angeboten werden.

Impfungen und neu aufgetretene ITP

Kurzfristige Thrombozytopenien in Assoziation mit Impfungen sind nicht ungewöhnlich. Nach MMR-Impfung liegt die Inzidenz bei 1:40'000. Studien finden aber keine Häufung chronischer Thrombozytopenien nach Impfungen. Bei den seltenen Patient*innen, bei denen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ITP und einer vorhergehenden Impfung vermutet wird, sollten der Nutzen weiterer Impfungen mit diesem oder anderen Impfstoffen, die ähnliche Bestandteile enthalten, gegen die Risiken abgewogen werden.

Eine spezielle Situation ergibt sich gelegentlich nach MMR-Impfungen: bei diesen Impfungen sind kurzfristige Thrombozytopenien nicht selten (s.o.). Andererseits empfiehlt man mindestens zwei MMR-Impfungen, um den vollen Impfschutz zu erreichen. In der Praxis stellt sich dann die Frage, ob eine zweite Impfung zumutbar ist, wenn eine Patient*in nach der ersten Impfung eine transiente Thrombozytopenie entwickelt hat. Bei einigen Kindern wurde beschrieben, dass nach Re-Vaccination keine erneute Thrombozytopenie auftrat, und das Risiko einer Thrombozytopenie nach Infektion mit Wildviren ist nicht von der Hand zu weisen. Man sollte deshalb prüfen, ob das Kind Antikörper entwickelt hat. Im positiven Fall kann man auf die zweite Impfung verzichten. Wenn der Proband keine oder nur niedrige Antikörper-Titer aufgebaut hat, dann wird das Risiko, dass er nach einer Infektion mit Wildviren auch eine Thrombozytopenie entwickelt, allgemein als höher angesehen und eine Re-Vaccination empfohlen.

Impfungen vor Splenektomie oder Rituximab

ITP-Patient*innen, bei denen aufgrund häufiger oder schwerer Blutungen bzw. bei Therapieresistenz eine baldige Splenektomie zu den näherliegenden Therapieoptionen zählt, sollten frühzeitig gegen Pneumo- und Meningokokken sowie *Haemophilus influenzae* B geimpft werden (siehe Kapitel 14.1). Das gleiche gilt für Patient*innen, die Rituximab erhalten sollen. Impfungen nach Rituximab entfalten keine ausreichende Schutzwirkung, weil die Impfantwort für mehrere Monate unterdrückt wird.

19.3. COVID-19

COVID-19 und Thrombozytopenien (allgemein)

Thrombozytopenien im Rahmen von Viruserkrankungen sind nicht ungewöhnlich (HIV, HCV, EBV, CMV, Herpes, Parvovirus, Masern, Röteln, Zika, Sars-CoV-1, etc.) [100]. Die COVID-19 Infektion ist davon nicht ausgenommen. Ein Abfall unter $150 \times 10^9/L$ findet sich bei ca. 20–30% der Patient*innen, meist ist die Thrombozytopenie leichtgradig. Höhergradige Throm-

bozytopenien und insbesondere Blutungen sind wesentlich seltener, dann aber gehäuft bei Patient*innen mit einem schweren oder letztlich tödlichen Krankheitsverlauf. Schwere Thrombozytopenien sind im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung ein Indikator für eine schlechte Prognose [101].

Die Thrombozytopenie bei COVID-19 Erkrankung hat vielfältige Ursachen, z.B. können Viren, Bakterien, aber auch Medikamente die Neubildung von Zellen im Knochenmark und damit auch von Thrombozyten stören. Oder es kommt zur Aktivierung von Gerinnungsvorgängen, wobei Thrombozyten für die Gerinnung verbraucht werden. Viele Patient*innen, die auf einer Intensivstation behandelt werden – nicht nur bei COVID-19, auch bei anderen Erkrankungen – haben niedrige Thrombozytenwerte, wobei sich selten nur eine einzelne, sondern meist eine Kombination verschiedener Ursachen findet [102, 103]. Dies sind alles Thrombozytopenien, die nicht durch Thrombozyten-Autoantikörper verursacht werden, also zunächst nichts mit einer ITP zu tun haben, deren Pathomechanismen aber bei ITP zu der bereits bestehenden Thrombozytopenie hinzutreten und diese verstärken können. Eine COVID-19 Infektion kann auch eine Thrombozytose auslösen [104].

COVID-19 und ITP

Es gibt mittlerweile zahlreiche Berichte, dass im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung eine ITP-Erkrankung neu auftreten kann [105–113]. Bei einigen COVID-19 Patient*innen fallen die Thrombozytenwerte bis unter $1'000/\mu L$ und zumindest in Einzelfällen sind auch schwere Blutungen, bis hin zu ZNS-Blutungen beschrieben [106, 107, 109, 112].

Ob COVID-19 bei ITP-Patient*innen die bestehende Immundysregulation unspezifisch verstärkt oder ob spezifische, neue Pathomechanismen aktiviert werden, ist unklar. Es gibt einen Bericht, der die Möglichkeit eines „Molekular Mimicry“ diskutiert [114].

Die sekundäre ITP bei COVID-19 tritt typischerweise nicht am Anfang der COVID-19 Erkrankung auf, sondern häufig nach 1 Woche oder sogar erst nach der Erholung („late-phase“ thrombocytopenia) [115]. In den meisten Fällen ist die Immunthrombozytopenie transient und schließlich normalisieren sich die Thrombozytenwerte wieder, es wurden aber auch Rezidive beschrieben, möglicherweise als Zeichen, dass SARS-CoV-2 auch persistierende oder gar chronische Verläufe induzieren kann [108, 113].

Risiko für einen schweren COVID-19 Verlauf bei ITP-Patient*innen

ITP-Patient*innen die gerade eine das Immunsystem hemmende Therapie bekommen (hochdosiert, längerfristige Glukokortikoid, Azathioprin, Rituximab), haben ein höheres Risiko zu erkranken und einen schweren

Krankheitsverlauf zu entwickeln. ITP-Patient*innen, die aktuell keine Therapie bekommen oder eine Behandlung mit einem TPO-RA, haben kein höheres Risiko, weil TPO-RAs das Immunsystem nicht hemmen. Auch für den neuen ITP-Wirkstoff Fostamatinib ist eine relevante Immunschwächung nicht bekannt. Bisher geht man davon aus, dass ITP-Patient*innen, denen die Milz entfernt wurde, nicht häufiger und nicht stärker an COVID-19 erkranken.

Beratung und Therapie der ITP-Patient*in, die sich mit SARS-CoV-2 angesteckt hat

In der Regel bedürfen ITP-Patient*innen, die sich mit SARS-CoV-2 angesteckt haben keiner speziellen Therapie oder Therapieumstellung. Bei Blutungen wird man Kortikosteroide oder Immunglobuline geben oder die Dosis der bisherigen Therapie vorübergehend erhöhen.

Viele Patient*innen sind beunruhigt, dass allein schon die Ansteckung bei ihnen zu einem gefährlichen Thrombozytenabfall führt und dass sie dann bluten können. Es wurde bereits erwähnt, dass bei ITP-Patient*innen die Thrombozytenzahl im Rahmen der Infektion abfallen kann (siehe Kapitel 19.2), bei einigen steigen die Thrombozyten aber auch [104, 116]. Die Patient*in, die sich angesteckt hat, aber keine neuen Blutungssymptome entwickelt, braucht keine Thrombozytenzahl-Kontrolle. Die Patient*in, die sich angesteckt hat und neue Blutungszeichen entwickelt, sollte ihre Ärzt*in kontaktieren und gegebenenfalls die Thrombozytenzahl bestimmen lassen. Die allermeisten Patient*innen brauchen keine Therapie. Bei Blutungen wird man Glukokortikoide oder Immunglobuline geben oder die Dosis der bisherigen Therapie vorübergehend erhöhen.

TPO-RAs erhöhen das Thromboserisiko. Auch die COVID-19 Infektion erhöht das Thromboserisiko. Dies ist jedoch kein Grund bei der Behandlung von ITP-Patient*innen, die an COVID-19 erkrankt und deren Thrombozyten abgefallen sind, auf TPO-RA zu verzichten oder diese gar abzusetzen. Besser sollte man die Patient*innen über die Symptome einer Thrombose aufklären und einen Kontakt mitgeben, der auch nach Dienst oder am Wochenende erreichbar ist.

Stationär aufgenommenen ITP-Patient*innen mit COVID-19 sollte man – wenn die Blutungsneigung und die Thrombozytenzahlen das zulassen – eine Thromboseprophylaxe anbieten.

COVID-19 Impfung und ITP-Neuerkrankungen

Bei einigen wenigen Patient*innen, bei denen keine ITP vorbekannt ist, wurde nach einer COVID-19 Impfung eine ITP neu diagnostiziert [117–124]. Insgesamt scheint das Risiko aber extrem niedrig zu sein. Außerdem ist die Prognose sehr gut, d.h. die meisten Patient*innen erholen sich wieder [121]. Eine Studie aus Schottland fin-

det für den AstraZeneca-Impfstoff eine Steigerung der ITP-Neuerkrankungsrate von 1 auf 2 Patient*innen bei 200'000 Geimpften [117, 122].

Dabei muss man beachten, dass die natürliche Hintergrundinzidenz 2–4 Neuerkrankungen pro 100'000 Menschen pro Jahr beträgt. Bei einer Million Impfdosen wird man also 1,6–3,3 Neuerkrankungen in den 4 Wochen nach einer Impfung erwarten können, allein weil das die natürliche Inzidenz ist. Eine aktuelle französische Studie beschreibt 1.6 Neuerkrankungen in den 6 Wochen nach der Impfung [124]. Es gibt bisher keine Studie, die nach der Impfung eine die Hintergrundinzidenz signifikant überschreitende Zahl an ITP-Neuerkrankungen zeigt [123].

COVID-19 Impfung und Verschlimmerung einer bestehenden ITP

Man hat beobachtet, dass bei Patient*innen mit vorbekannter ITP nach einer COVID-19 Impfung die Thrombozytenzahlen abfallen [125, 126]. Meist ist der Abfall nur milde und die Häufigkeit klinisch relevanter Blutungen scheint im unteren einstelligen Prozentbereich zu liegen [126]. Der Abfall erfolgt bei den allermeisten Geimpften in den ersten 2 Wochen nach der Impfung, nicht später. Bei einigen Patient*innen steigen die Thrombozyten nach der Impfung auch an [126].

Man muss bei der Beurteilung des Impfrisikos berücksichtigen, dass im Fall eines fehlenden Impfschutzes und wenn die ITP-Patient*in dann an COVID-19 erkrankt, die Thrombozyten auch abfallen und Blutungen auftreten können, und zwar viel häufiger als bei der Impfung [127]. Grundsätzlich gilt deshalb, dass sich alle ITP-Patient*innen so schnell wie möglich gegen COVID-19 impfen lassen sollten; die Wahl des Impfstoffes spielt keine Rolle.

Soll bei ITP-Patient*innen nach der Impfung die Thrombozytenzahl kontrolliert werden?

Da der Thrombozytenabfall nach Impfung selten und in der Regel milde ist, keine Blutungen macht und auch keiner Therapie bedarf wären regelmäßige Thrombozytenzahlmessungen nach der Impfung bei den allermeisten ITP-Patient*innen ohne Konsequenz und würden nur zu unnötiger Verunsicherung und Sorge führen. In der Regel reicht es deshalb, wenn die Patient*innen selbst darauf achtet, ob sie neue Blutungszeichen entwickeln. Nur dann sollte die Thrombozytenzahl bestimmt und gegebenenfalls die Therapie angepasst werden. Zusätzlich kann man bei folgenden Risikogruppen Thrombozytenzahlkontrollen anbieten:

- Patient*innen, die schon einmal bedrohlich geblutet haben,
- Patient*innen, die gleichzeitig Antikoagulanzen einnehmen,

Tabelle 19. Anzustrebende Thrombozytenwerte bei Operationen und anderen invasiven Verfahren

Eingriff	Schwellenwert
Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung	>20–30 × 10 ⁹ /L
Zahnextraktion (einfach)	>30 × 10 ⁹ /L
Zahnextraktion (komplex, z.B. molar)	>50 × 10 ⁹ /L
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	>30 × 10 ⁹ /L
Lumbalpunktion (elektiv)	>50 × 10 ⁹ /L
Lumbalpunktion (vitale Indikation)	>20 × 10 ⁹ /L
Spinalanästhesie	>50 × 10 ⁹ /L
Epiduralanästhesie	>80 × 10 ⁹ /L
Anlage eines zentralen Venenkatheters	>20 × 10 ⁹ /L
Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie	kein Schwellenwert
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	>20 × 10 ⁹ /L
Bronchoskopie/Bronchiallavage	>20 × 10 ⁹ /L
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	>50 × 10 ⁹ /L
Gelenkpunktion	>20 × 10 ⁹ /L
Leberpunktion bei transjugulärem Zugang (bevorzugt)	>10 × 10 ⁹ /L
Leberpunktion bei transkutanem Zugang	>50 × 10 ⁹ /L
Beckenkammbiopsie	kein Schwellenwert
Andere Organpunktionen/Biopsien	>50 × 10 ⁹ /L
Kleine Operation ^a	>50 × 10 ⁹ /L
Kleine Operationen, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden kann	>20 × 10 ⁹ /L
Größere Operation ^b	>80 × 10 ⁹ /L
Neurochirurgischer Eingriff	>70–100 × 10 ⁹ /L
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	>70–100 × 10 ⁹ /L

^a Kleine Operationen sind operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, zu denen die Mehrzahl der peripheren Eingriffe zählt. ^bGrößere Operationen sind z.B. abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe und Operationen in Regionen, die im Falle einer postoperativen Blutung nicht komprimiert werden können. Anmerkung: Diese Zahlen wurden für Patient*innen mit Thrombozytenbildungsstörungen erhoben. Für ITP-Patient*innen gibt es keine entsprechenden Daten. Hier muss auch die individuelle Blutungsanamnese berücksichtigt werden, ob in ihrer Anamnese eine Patient*in bereits bei den angegebenen Thrombozytenzahlen geblutet hat.

- Patient*innen, die nach einer früheren Impfung bereits einmal einen bedrohlichen Thrombozytenabfall und Blutungen hatten,
 - Patient*innen, die keine Milz mehr haben,
 - Patient*innen mit multiplen ITP-Vortherapien, die schwierig einzustellen waren,
 - Patient*innen, die sich große Sorgen machen und denen ein Monitoring Beruhigung geben würde.
- Die Kontrollen können sich auf die erste und zweite Woche nach der Impfung beschränken [120, 126].

Haben ITP-Patient*innen, die nach der ersten Impfung einen Thrombozytenabfall oder Blutungen entwickeln, ein höheres Risiko, auch nach der 2. oder der 3. Impfung (Booster) Komplikationen zu entwickeln?

Eine aktuelle Studie zeigt, dass nur bei ca. der Hälfte der ITP-Patient*innen, die nach der ersten Impfung einen Thrombozytenabfall entwickelt haben, auch bei der zweiten Impfung die Thrombozyten fallen. Die andere Hälfte hat keine Probleme mehr [125]. Für die dritte, die

Boosterimpfung gibt es noch keine Daten. Patient*innen, die nach der ersten Impfung einen Thrombozytenabfall und/oder nur leichte Blutungen hatten, sollten deshalb wieder geimpft werden, dann mit Monitoring. Bei Patient*innen, die nach der ersten Impfung schwere Blutungen hatten, d.h. Blutungen, für die sie ins Krankenhaus mussten oder für die sie eine intensivere Therapie brauchten, wären die Autoren bezüglich einer erneuten Impfung zurückhaltend [120].

Was muss man bei der Impfung von ITP-Patient*innen noch beachten? Gibt es Unterschiede zu Nicht-ITP-Patient*innen?

ITP-Patient*innen werden in den gleichen Impfabständen geimpft, wie Nicht-ITP-Patient*innen. Nur ITP-Patient*innen, die eine immunhemmende Therapie bekommen, z.B. längerfristig oder höher dosierte Glucocorticoide, Azathioprin oder Rituximab, sollten bereits 4 Wochen nach den ersten zwei Impfungen mit einer 3. Impfung „geboostert“ werden.

Tabelle 20. Präoperative Anhebung der Thrombozytenzahl bei ITP-Patient*innen (Dosisangaben für Patient*innen, die nicht bereits einen TPO-RA bekommen; Zulassungsstatus beachten: Wenn die ITP-Patient*innen bisher noch gar keine ITP-Therapie hatten, ist die Gabe eines TPO-RAs "off-label", nicht aber die Gabe von IVIG)

Wirkstoff	Dosierung
Eltrombopag	50 mg täglich als Tablette (oder 25 mg täglich für Patient*innen ostasiatischer Abstammung) 21 Tage vor der Operation bis 7 Tage post-OP Die Dosis muss an die Thrombozytenzahlen angepasst werden (mindestens 25 mg, höchstens 75 mg)
IVIG	IVIG-Infusion (1–2 g/kg) 7 (±2) Tage vor der Operation; bei Bedarf ist eine weitere Infusion innerhalb einer Woche nach Erreichen der chirurgischen Hämostase zulässig
Romiplostim	Eine Dosis von 3 µg/kg pro Woche über 2 Dosen erhöhte die Thrombozytenzahl bei 79% der Patient*innen innerhalb von 14 Tagen auf >100 × 10 ⁹ /L

19.4. Operationen und Zahneingriffe

Wenn bei Patient*innen mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff geplant wird, stellt sich die Frage nach den präoperativ anzustrebenden Thrombozytenwerten (dazu siehe Tabelle 19).

Wenn sich ITP-Patient*innen einer Notfall-Operation unterziehen müssen, wird man i.v. Immunglobuline geben, da diese schnell wirken. Wenn die Operation jedoch mit ausreichendem Vorlauf geplant werden kann, sollte man andere Möglichkeiten in Betracht ziehen. Die Gabe von Glukokortikoiden ist zu vermeiden, da diese die Wundheilung beeinträchtigen und im Falle einer Infektion mit einem schwereren Infektionsverlauf verbunden sind. Mit der präoperativen Gabe eines Thrombopoetin-Rezeptoragonisten kann eine genauso sichere Thrombozytenzahl erreicht werden, wie mit der Gabe eines i.v. Immunglobulins (siehe Tabelle 20).

19.5. Schwangerschaft

(Übersicht bei Matzdorff und Sachs [128])

Epidemiologie

Milde Thrombozytopenien von 100–150 × 10⁹/L findet man deshalb bei 5–10% der Schwangeren. Die häufigste Thrombozytopenie in der Schwangerschaft ist die Gestationsthrombozytopenie (70–80%), gefolgt von Präeklampsie und HELLP Syndrom (15–20%) und der ITP (1–4%). Selten sind Antiphospholipid-Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, familiäre Thrombozytopenien und andere Syndrome [129]. Die absolute ITP-Häufigkeit in der Schwangerschaft beträgt ca. 1:1'000–10'000. In 70–90% der Fälle ist die ITP vorbe-

kannt, bei ca. 10–30% wird sie erst im Lauf der Schwangerschaft diagnostiziert.

Verlauf der ITP und empfohlene Kontrollintervalle

Die ITP ist während der Schwangerschaft nicht statisch. Bei der Hälfte der Patientinnen fallen die Thrombozytenwerte weiter ab und bei einem Viertel ist dann eine Therapie erforderlich. Seltener kommt es zum gegenteiligen Phänomen, dass die Werte ansteigen. Blutungen sind ein relevantes Risiko. Mit fallenden Thrombozytenwerten steigt natürlich die Sorge vor relevanten Blutungen. Die Konsequenz ist, dass man bei stabilen Werten die Thrombozytenzahl alle 4 Wochen bestimmen wird, praktischerweise bei den gynäkologischen Kontrollen. Bei Werten unter 80 × 10⁹/L sollte in den letzten 4 Wochen vor der Entbindung die Thrombozytenzahl wöchentlich gemessen werden.

Blutungs- und andere Risiken

Das Blutungsrisiko für Schwangere mit ITP wird mit 16–22% angegeben und ist damit geringer als bei Nicht-Schwangeren mit ITP. Möglicherweise spielt die prokoagulatorische Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft für die geringere Blutungsneigung eine Rolle.

Auch das ungeborene Kind kann durch die ITP der Mutter betroffen sein, wenn durch den plazentaren Übertritt von Thrombozyten-Antikörpern eine Thrombozytopenie beim Neugeborenen ausgelöst wird. Das Risiko liegt bei ca. 5–14% [130]. Intrazerebrale Blutungen treten bei <1,5% auf und die neonatale Mortalität beträgt <1%. Die Blutungen manifestieren sich nicht wie bei der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie bereits intrauterin, sondern meist peri- und bis ca. 1 Woche postnatal. Der einzige prädiktive Marker ist, ob bereits bei einer vorhergehenden Geburt eine Thrombozytopenie des Neugeborenen aufgetreten war. Dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich dies bei der nächsten Geburt wiederholt.

Diagnostik

Die Differentialdiagnostik orientiert sich am zeitlichen Auftreten der Thrombozytopenie, den klinischen und den Laborbefunden (siehe Tabelle 21 und Abb. 8).

Bei einer in der Schwangerschaft neu diagnostizierten Thrombozytopenie >100 × 10⁹/L ist in der Regel keine weitere Diagnostik notwendig. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass es sich um eine harmlose Schwangerschaftsthrombozytopenie handelt. Bei Werten von <100 × 10⁹/L wird eine Basisdiagnostik analog dem Vorgehen bei nicht-schwangeren ITP-Patient*innen empfohlen (siehe Kapitel 3).

Therapieindikation

Circa die Hälfte aller Schwangeren mit ITP benötigt eine Behandlung. Während man bei nicht-schwangeren Patient*innen den sogenannten Thrombozytenschwellenwert (Wert, ab dem behandelt werden sollte) schon vor Jahren verlassen hat, lebt dieser im praktischen Umgang mit schwangeren ITP-Patientinnen weiter. Leitlinien und viele Experten empfehlen die Behandlung, unabhängig von der klinischen Blutungsneigung oder anderen Faktoren, sobald bei einer Schwangeren Werte von $20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ unterschritten werden. Zum Ende der Schwangerschaft sollten die Werte höher liegen. Für die vaginale Entbindung werden Werte über $50 \times 10^9/\text{L}$ gefordert, für eine Sectio oder eine Leitungsanästhesie bei der Entbindung $70\text{--}80 \times 10^9/\text{L}$.

Therapie

- **Steroide [Predniso(lo)n]**: Man wird – wenn kein Notfall die Verwendung höherer Dosen erforderlich macht – mit einer Dosis von $20\text{--}30 \text{ mg/Tag}$ beginnen und versuchen, diese rasch soweit zu reduzieren, dass eine Thrombozytenzahl von $20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ gehalten werden kann (meist reichen $10\text{--}20 \text{ mg/Tag}$).
- **Dexamethason**, das bei Nicht-Schwangeren gerne eingesetzt wird, ist in der Schwangerschaft unüblich bzw. kontraindiziert (siehe Fachinformation). Störungen der Fötalentwicklung sind möglich.
- Die Gabe von Glukokortikoiden (oder IVIG s.u.) an die Mutter, allein mit dem Ziel, die Thrombozytenzahl beim Fetus zu steigern ist nicht sinnvoll.
- **i.v. Immunglobuline**: Wenn höhere Steroid-Dosen notwendig sind oder wenn Therapie-begrenzende Nebenwirkungen wie Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Osteoporose, starker Gewichtsanstieg, Psychose, etc. auftreten, kann man alternativ 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.
- Die Kombination von Steroiden mit i.v. Immunglobulinen ist besonders dann sinnvoll, wenn man Steroide nicht zu lange geben oder wenn man einen raschen Anstieg der Thrombozytenzahl erreichen will [131].
- **Cyclosporin und Azathioprin** werden seit vielen Jahren zur Therapie der ITP eingesetzt. Die Indikation ist rein empirisch; es gibt nur Fallsammlungen, keine größeren Studien mit Schwangeren, die modernen Qualitäts-Kriterien genügen würden. Beide Substanzen können angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter dies rechtfertigt. Allerdings brauchen beide Substanzen in der Regel mehrere Wochen, bis sie eine ausreichende Wirksamkeit entfalten. Sie sind ungeeignet, wenn man kurzfristig einen Anstieg der Thrombozytenzahl erreichen will. Sie kommen zum Einsatz,

wenn bei einer Patientin mit bekannter ITP eine Schwangerschaft geplant oder bereits eingetreten ist und dafür die bisherigen Medikamente (z.B. TPO-RAs) abgesetzt werden müssen. Postpartal muss, wenn Azathioprin oder Cyclosporin unumgänglich sind, abgestellt werden. Bei Azathioprin wurde berichtet, dass Neugeborene eine Anämie oder Panzytopenie haben können.

- **Splenektomie**: Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer Thrombozytopenie und Blutungen ist die Splenektomie indiziert. Wenn möglich sollte die Splenektomie laparoskopisch im 2. Trimester durchgeführt werden.
- **Thrombozytenkonzentrate** können bei nicht beherrschbarer Thrombozytopenie und klinisch relevanten Blutungen gegeben werden.
- **TPO-RAs**: Sie sollten in der Schwangerschaft nicht gegeben werden, da Sicherheitsdaten fehlen und weil man befürchtet, bei transplazentarer Passage beim Kind eine Thrombozytose auszulösen). Aktuell wurden jedoch Studien publiziert, dass TPO-RAs zumindest zum Ende der Schwangerschaft vertretbar sind [132, 133]. Wenn der Entbindungstermin naht, keine Therapie bisher ausreichend angesprochen hat und das Behandlungsteam mit dem „Rücken zur Wand steht“ wäre die Gabe eines TPO-RAs kein Behandlungsfehler.
- **Rituximab** ist trotz fehlender Zulassung fester Bestandteil der Zweit- oder Drittlinienempfehlungen aller aktuellen Leitlinien für nicht-schwangere Patient*innen. Bei Schwangeren wird Rituximab aufgrund des „Off-Label“ Status jedoch nur sehr zurückhaltend empfohlen. Es gibt nur Fallserien oder Einzelfallberichte. Rituximab kann die Plazenta passieren und in seltenen Fällen beim Neugeborenen eine Lymphozytopenie auslösen.

Peri- und postpartales Management

Die Entscheidung zur Sectio sollte nicht durch die ITP, sondern allein durch die geburtshilfliche Situation der Mutter bestimmt werden. Die Angaben zur Häufigkeit schwerer postpartaler Blutungen bei ITP-Patientinnen schwanken zwischen 8 und 21%.

Bis zu ein Drittel der Neugeborenen sind thrombozytopen mit Werten unter $100 \times 10^9/\text{L}$ und ca. die Hälfte davon hat Werte unter $50 \times 10^9/\text{L}$. Hat das Neugeborene $<20 \times 10^9$ Thrombozyten/L oder bei Blutungszeichen, soll mit i.v. Immunglobulinen und Steroiden behandelt werden. Da der Thrombozytennadir z.T. auch erst nach einigen Tagen auftritt (bis zu 1 Woche nach der Geburt), sollte entsprechend lange kontrolliert werden.

Bei Kindern von Müttern mit Splenektomie – durch die Splenektomie werden die Thrombozyten-Autoantikörper ja nicht entfernt, nur der Abbauort der Thrombo-

Tabelle 21. Klinische Hilfsparameter zur Differenzialdiagnose von Thrombozytopenien in der Schwangerschaft

ITP	Tritt in allen Trimestern auf, Blutungen und Werte unter $100 \times 10^9/L$ sprechen eher für ITP als Gestationsthrombozytopenie
Gestationsthrombozytopenie	Meist im 2. und 3. Trimester stärker ausgeprägt, selten Thrombozyten unter $100 \times 10^9/L$
Präeklampsie und HELLP Syndrom	Meist 3. Trimester, plötzliche Gewichtszunahme, Bluthochdruck mit/ohne Organdysfunktion mit/ohne Proteinurie
Akute Schwangerschafts- Fettleber	Meist 3. Trimester, eher Gewichtsverlust, Ikterus, massiv erhöhte Leberwerte, verlängerte Prothrombinzeit (Quick)
TTP	2. oder 3. Trimester, schwere Thrombozytopenie und Hämolyse, sehr hohe LDH, LDH/AST Ratio >22, keine Gerinnungsstörung, neurologische Symptome

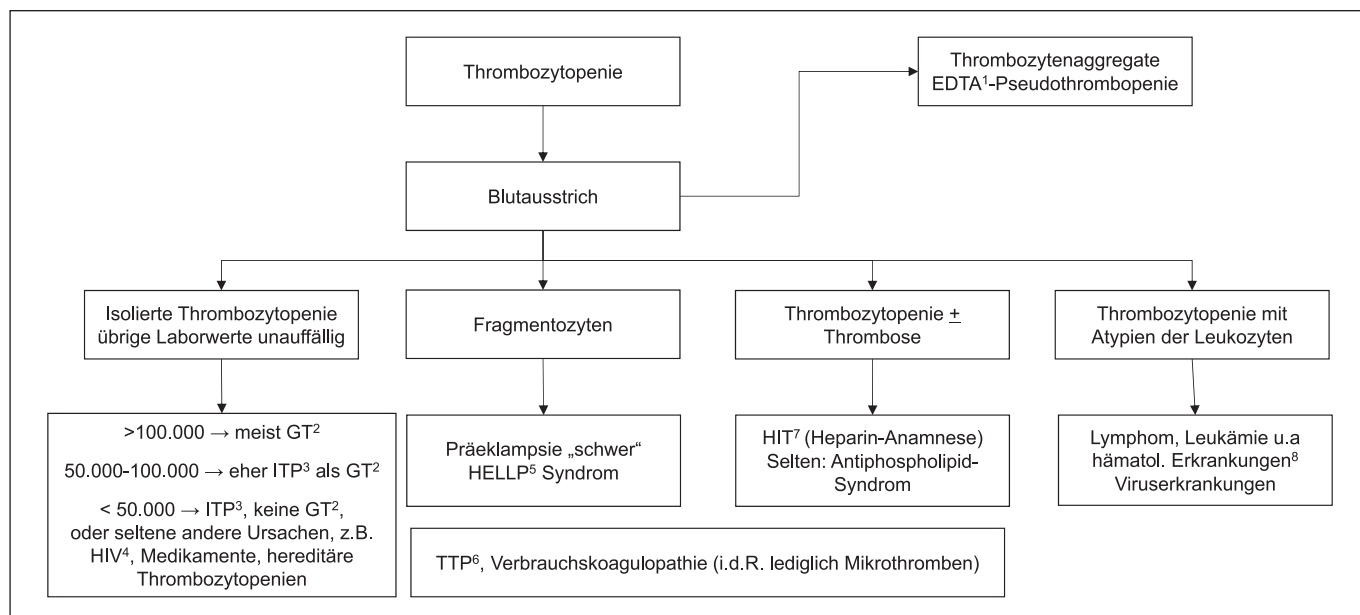


Abb. 8. Differentialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft. ¹ EDTA, Ethylendiamintetraessigsäure; ² GT, Gestationsthrombozytopenie; ³ ITP, Immunthrombozytopenie; ⁴ HIV, humaner Immundefizienzvirus; ⁵ HELLP, Syndrom (hämolytische Anämie, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie); ⁶ TTP, thrombotisch thrombozytopenische Purpura; ⁷ HIT, Heparin-induzierte Thrombozytopenie; ⁸ z.B. myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Neoplasien.

zyten – oder bei Müttern, die während der Schwangerschaft aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen behandelt werden mussten, ist das Risiko für das Kind, auch thrombozytopen geboren zu werden oder danach eine Thrombozytopenie zu entwickeln relativ erhöht. Auch wenn bei einer vorhergehenden Schwangerschaft schon einmal eine neonatale Thrombozytopenie aufgetreten war, hat das nächste Kind ein erhöhtes Risiko [134].

Postpartal hat die Mutter durch die präpartale ITP-Therapie meist Thrombozyten $>50 \times 10^9/L$ oder sogar

Werte im Normbereich. Da die ITP auch eine „thrombophile“ Erkrankung ist (siehe Kapitel 19.6), sollte bei diesen Werten und Immobilität der Wöchnerin eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erwogen werden.

19.6. Alte Patient*innen, Komorbiditäten, Thrombosen, Antikoagulation

Die ITP-Inzidenz ist bei älteren Patient*innen fast doppelt so hoch wie bei jüngeren. Ein Drittel aller ITP-

Patient*innen ist mittlerweile über 70 Jahre. Die ITP der älteren Patient*innen unterscheidet sich in bestimmten Aspekten von der ITP der Jüngeren:

- Blutungen sind bei älteren Patient*innen häufiger,
- ältere Patient*innen nehmen mehr Medikamente und haben eine erhöhte Inzidenz Medikamenten-induzierter Thrombozytopenien, die mit einer ITP verwechselt werden können,
- ältere Patient*innen haben häufiger Erkrankungen, die mit einer ITP verwechselt werden können (z.B. myelodysplastische Syndrome, Lymphome u.a. hämatologische Erkrankungen),
- ältere Patient*innen haben häufiger Komorbiditäten und andere Einschränkungen, die bei der Wahl der ITP-Therapie mitbeachtet werden müssen, z.B. die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzen.

Registerdaten zeigen, dass ältere Patient*innen eher mit TPO-RAs behandelt werden als jüngere. Andererseits haben TPO-RAs ein etwas höheres Risiko für venöse Thromboembolien (siehe Kapitel 13.1). Gleichzeitig ist das Alter ein eigenständiger Risikofaktor für venöse Thromboembolien. Nicht unerwartet ist die Häufigkeit venöser Thromboembolien bei älteren Patient*innen höher als bei jüngeren (11.1% bei über 65-Jährigen vs. 4.5% bei jüngeren) [135]. Arterielle Thrombosen sind nicht häufiger. Gleichzeitig haben ältere Patient*innen aber auch ein hohes Blutungsrisiko. In Abwägung von Nutzen und Risiko sollten TPO-RA deshalb auch älteren Patient*innen angeboten werden. Alle ITP-Patient*innen sollten aber über die Symptome einer VTE aufgeklärt sein und wissen, an wen sie sich wenden können, wenn diese Symptome auftreten.

Komorbiditäten

Fast zwei Drittel aller ITP-Patient*innen über 60 Jahre hat Komorbiditäten, die den Verlauf und die Therapie der ITP beeinflussen. Häufig sind: Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheit, neuropsychiatrische Erkrankungen, Pneumonien, Anämie und Katarakte. ITP-Patient*innen haben im Vergleich zu Nicht-ITP-Patient*innen ein ca. 3× höheres Risiko, an einem Malignom, insbesondere einem Lymphom zu erkranken.

ITP als Risikofaktor für venöse und arterielle Thromboembolien

Bei ITP kommt es nicht nur zu einer Blutungsneigung, auch das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien ist ca. 2× höher als bei einer vergleichbaren Gruppe von Nicht-ITP-Patient*innen [136]. Die ITP ist somit gleichzeitig eine hämorrhagische als auch eine thrombophile Erkrankung. Die Patient*innen sind selbst bei niedrigen Thrombozytenzahlen $<50 \times 10^9/L$ nicht vor Herzinfarkten, Schlaganfällen oder Thrombosen geschützt.

Das Risiko ist besonders hoch:

- nach Splenektomie,
- nach bereits stattgehabter venöser oder arterieller Thromboembolie,
- bei schnellem Thrombozytenanstieg unter Therapie (z.B. nach IVIG oder unter TPO-RAs),
- bei älteren Patient*innen, bei Übergewicht, Operationen,
- bei ITP mit Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus Antikoagulans.

Der Grund für die erhöhte venöse und arterielle Thromboembolieeigung bei ITP ist unklar. Veränderungen von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren und die vermehrte Freisetzung von Mikropartikeln werden diskutiert. Als Konsequenz sollten alle ITP-Patient*innen darüber aufgeklärt werden, dass ihre Erkrankung nicht nur das Blutungsrisiko, sondern auch das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien erhöht. Sie sollten über die Symptome informiert sein und wissen, wo sie sich außerhalb der Dienstzeit und an Wochenenden vorstellen können. Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bluthochdruck, Blutfettwerte, etc.) sind anzugehen und gegebenenfalls in fachärztliche Mitbetreuung zu geben.

19.7. ITP und Antikoagulation

Schon allein aufgrund ihres Alters haben viele ITP-Patient*innen kardiale oder vaskuläre Nebenerkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern. Andererseits sind Antikoagulanzen bei Thrombozytopenie in der Regel formal kontraindiziert. Tabelle 22 und Tabelle 23 orientieren sich an den Empfehlungen für onkologische Patient*innen mit Thrombozytopenie und gleichzeitiger Indikation zur Antikoagulation [137, 138].

19.8. ITP versus Thrombozytopenie bei Lebererkrankungen

Patient*innen mit Lebererkrankungen haben häufig eine milde Thrombozytopenie. Die Werte liegen typischerweise zwischen 50 und $100 \times 10^9/L$. Ursächlich sind (1) eine verminderte Bildung von Thrombopoetin, (2) ein vermehrter Abbau in der meist vergrößerten Milz, aber auch (3) ein vermehrter Verbrauch bei dekompensierter Hämostase und (4) zusätzliche nutritiv-toxische Schädigung [139].

Meistens sollte die Abgrenzung zur ITP leichtfallen. Wenn Patient*innen nutritivtoxische Risikofaktoren oder eine durchgemachte Lebererkrankung nicht offenlegen und wenn die Leberzirrhose auch in der Bildgebung nicht gleich erkennbar ist, kann die Differentialdiagnose jedoch schwerfallen.

Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung und Thrombozytopenie können jedoch – wie ITP-Patient*innen – mit TPO-RAs behandelt werden. Es gibt arzneimittelrechtliche Zulassungen für Eltrombopag, Avatrombopag und Lusutrombopag, die sich im Zulas-

Tabelle 22. Antikoagulation bei Thrombozytopenie

Thrombozytenzahl	Indikation für Antikoagulation		
	Venöse Thrombose	Vorhofflimmern	Mechanische Herzklappe
50–100 × 10 ⁹ /L	Antikoagulation in regulärer Dosis fortführen Bei stark schwankenden Thrombozytenwerten, die dabei auch unter 50 × 10 ⁹ /L abfallen, NMH erwägen		
25–50 × 10 ⁹ /L	Thromboseprophylaxe bei hohem Thromboserisiko und wenn die Thrombozytenzahl nicht angehoben werden kann → NMH mit 50% der regulären Dosis		
	Bei akuter Thrombose NMH in prophylaktischer oder mit halber therapeutischer Dosis	Bei längerfristig nicht anhebbarer Thrombozytenzahl und CHA ₂ DS ₂ VASC Score ≥4 → Vorhofohr-Verschluss erwägen	Bei 40–50 × 10 ⁹ Thrombozyten/L → Einstellung auf Ziel-INR von 2 („niedrig normal“). Bei 25–40 × 10 ⁹ Thrombozyten/L → NMH mit halber therapeutischer Dosis
<25 × 10 ⁹ /L	Wenn Thrombozytenzahl nicht angehoben werden kann → Antikoagulation stoppen		
	Alternativ Vena cava Filter erwägen	Alternativ Vorhofohr-Verschluss erwägen	

sungstext voneinander unterscheiden. Die Dosierungen unterscheiden sich auch von den üblichen Dosierungen bei ITP (Tabelle 24).

19.9. Lebensqualität und Fatigue

ITP-Patient*innen haben eine Lebensqualität, die der von Krebspatient*innen nahekommt, z.T. sogar schlechter ist [62, 68, 140, 141], auch pädiatrische Patient*innen [142, 143]. Dies gilt besonders für den Anfang der Erkrankung, wenn Blutungssymptome noch häufig sind und wenn der/die Patient*in bzw. seine/ihre Angehörigen erst lernen müssen, mit der Thrombozytopenie umzugehen. Mit zunehmender Erfahrung wird die Lebensqualität besser. Es wird der Situation von ITP-Patient*innen deshalb nicht gerecht, wenn man den Therapieerfolg allein an der Blutungsneigung und Thrombozytenzahl festmacht.

Nach Blutungssymptomen und Nebenwirkungen der Therapie klagen viele ITP-Patient*innen über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit, bis hin zu depressiven Störungen („Fatigue“). Ein Zusammenhang zwischen ITP, Mikroblutungen im ZNS und kognitiven Funktionseinschränkungen wird beschrieben [11]. Eine aktuelle Untersuchung findet auch bei ITP-Patient*innen in der Bundesrepublik eine hohe Inzidenz von Fatigue [144]. Die Ursachen der ITP-assoziierten Fatigue sind nicht geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Einschränkungen der körperlichen Aktivität aufgrund der Thrombozy-

topenie, verminderte Teilhabe an sozialen Kontakten, Stigmatisierung durch Blutungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen, spielen wohl eine wichtige Rolle.

Behandelnde Ärzt*innen sollten heute mehr Aufmerksamkeit auf Fatigue-Symptome richten, um dies frühzeitig zu erkennen. Zur Behandlung gibt es aktuell nur wenige Daten. Eine Anhebung der Thrombozytenzahl und verminderte Blutungsneigung verbessert die Lebensqualität vieler Patient*innen. Es besteht aber möglicherweise kein direkter Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Fatigue. Auch nach Besserung der Thrombozytopenie klagen viele Patient*innen noch über Fatigue.

19.10. Sport

ITP-Patient*innen können grundsätzlich Sport machen. Das individuelle Blutungsrisiko und die Sportart sollten mit der Ärzt*in besprochen werden. In Analogie zu Patient*innen mit Hämophilie oder Antikoagulation wird man bei niedrigen Thrombozytenzahlen (<50 × 10⁹/L) Kampf- und Kontaktsportarten wie Rugby, Fußball, Eishockey oder Ähnliches vermeiden. Problemlos sind sicher Schwimmen, Fahrradfahren, Leichtathletik. Es gibt jedoch keine absolut sicheren oder unsicheren Sportarten.

Tabelle 23. Thrombozytenhemmung bei Thrombozytopenie

Thrombozytenzahl	Indikation für Thrombozytenhemmung	
	Einfache Thrombozytenhemmung mit ASS (oder Clopidogrel), z.B. nach Infarkt, Schlaganfall, TIA u.ä.	Doppelte Thrombozytenhemmung nach STENT
75–100 × 10 ⁹ /L	„Low-dose“ ASS (oder Clopidogrel) fortsetzen	ASS + Clopidogrel (Prasugrel und Ticagrelor vermeiden) für 3–6 Monate
50–75 × 10 ⁹ /L	„Low-dose“ ASS (oder Clopidogrel) nur fortsetzen, wenn kein hohes Blutungsrisiko	
25–50 × 10 ⁹ /L	„Low-dose“ ASS (oder Clopidogrel) stoppen, wenn kein hohes Risiko für erneuten Gefäßverschluss	Nur „low-dose“ ASS (kein Clopidogrel), es sei denn es besteht ein hohes Risiko für erneuten Gefäßverschluss, aber kein hohes Blutungsrisiko
<25 × 10 ⁹ /L	ASS (oder Clopidogrel) stoppen	STENT vermeiden Bei Patient*innen mit hohem Verschlussrisiko ggf. „low-dose“ ASS

Für weitere Informationen insbesondere zu Thrombose- oder Blutungsrisikofaktoren sei auf die Originalpublikation verwiesen [137, 138].

Tabelle 24. Behandlung einer Thrombozytopenie bei Lebererkrankung (nicht ITP) mit TPO-RAs

TPO-RA	Zulassung	Dosierung
Romiplostim	Keine Zulassung	
Eltrombopag	Bei erwachsenen Patient*innen mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion zur Behandlung einer Thrombozytopenie, wenn das Ausmaß der Thrombozytopenie einer optimalen Interferon-basierten Therapie im Wege steht	Dosierung individuell
Avatrombopag*	Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	<40 × 10 ⁹ Thrombozyten/L → 60 mg (drei Tabletten mit je 20 mg) für 5 Tage ≥40 bis <50 × 10 ⁹ Thrombozyten/L → 40 mg (zwei Tabletten mit je 20 mg) für 5 Tage Die Therapie beginnt 10–13 Tage vor der Operation
Lusutrombopag***	Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen	3 mg Lusutrombopag einmal täglich über 7 Tage Der Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden

* Bei Avatrombopag und Lusutrombopag sollte vor dem Eingriff oder der Operation die Thrombozytenzahl noch einmal bestimmt werden. ** Lusutrombopag ist nur für die chronische Lebererkrankung, nicht für die ITP zugelassen. Lusutrombopag wird aktuell in der Bundesrepublik nicht vertrieben

19.11. Reisen

Im Allgemeinen wird sich der Patient/die Patientin vor Reisen in Länder mit eingeschränkter oder kostspieliger (USA) medizinischer Versorgung mit seinem Hämatologen/seiner Hämatologin beraten, ob und welche Notfallmedikamente er bei sich tragen soll. Auch Impfungen sollten geprüft und gegebenenfalls vervollständigt werden (siehe Empfehlungen zu Impfungen, Kapitel 19.2). Viele Patient*innen fragen in diesem Zusammenhang auch nach einem ITP-Notfallpass. Vordrucke können aus dem Internet geladen werden. Auswahl:

https://www.leben-mit-itp.de/sites/leben_mit_itp_de/files/2021-05/itp-notfall-ausweis.pdf

https://www.amgen.de/downloads/003/60054/19/60054__191202_03_ITP_Notfallpass_85x55.pdf

https://www.onkodin.de/e8/e63554/e63558/e64166/e66475/2011-02-13_ITP-Pass-Vorlage.pdf

Für Patient*innen nach Milzentfernung: <http://www.asplenie-net.org/>

Vor (!) Buchung der Reise sollte sich die Patient*in von der betreuenden Ärzt*in bestätigen lassen, ob sie mit ihren aktuellen Beschwerden und Thrombozytenwerten

Tabelle 25. Grade der Behinderung

Blutungsneigung	GdB
Ohne wesentliche Auswirkungen	10
Mäßige Auswirkungen	20–40
Starke Auswirkungen (starke Blutungen bereits bei leichten Traumen)	50–70
Ständige klinisch manifeste Blutungsneigung (Spontanblutungen, Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen)	80–100

die geplante Reise wird antreten können oder nicht; andernfalls könnte der Anspruch auf Kostenerstattung durch die Reiserücktrittsversicherung verfallen.

20. Management Issues

20.1. Unterschiedliche Behandlungsziele bei Patient*innen und Ärzt*innen und in den verschiedenen Gesundheitssystemen

Untersuchungen zeigen, dass Patient*innen und ihre behandelnden Ärzt*innen verschiedene Aspekte der Erkrankung unterschiedlich bewerten. Für Patient*innen ist das wichtigste Therapieziel – abgesehen von einer Heilung – dass ihre Blutwerte „wieder normal“ werden. Ärzt*innen nennen als wichtigstes Therapieziel die Verhinderung von Blutungen (bei Patient*innen erst an 5. Stelle) [68].

Außerdem muss man immer beachten, dass bei den meisten Patient*innen die ITP eine langfristige Erkrankung ist. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung werden Symptome anders bewertet als nach längerem Krankheitsverlauf, wenn die Patient*in mehr Erfahrung gesammelt hat. Am Anfang stehen Blutungen (Petechien, Hämatome, Menorrhagien) und Erschöpfung (Fatigue) ganz im Zentrum der Patient*innenaufmerksamkeit, während mit längerer Krankheitsdauer Blutungen in den Hintergrund treten und Fatigue und die Angst vor schwankenden Thrombozytenwerten als primäre Belastung genannt werden. Ärzt*innen sehen dagegen durchweg Blutungen als primären, die Lebensqualität verringernden Faktor, Fatigue und Angst vor schwankenden Thrombozytenwerten werden erst nachrangig gelistet [141].

Dieses „Hängen an guten Blutwerten“ erklärt, warum für viele Patient*innen das Angebot einer Watch & Wait Strategie (siehe Abb. 3) bei niedrigen Thrombozytenwerten, trotz fehlender oder nur minimaler Blutungsneigung nicht akzeptabel ist [68].

Die verschiedenen ITP-Therapien werden von den Patient*innen sehr unterschiedlich bewertet. Rituximab und TPO-RAs werden als am besten verträglich erlebt,

während Glukokortikoide und die Splenektomie schlecht abschneiden [68]. Dies spiegelt sich allerdings nicht in den täglichen Therapieentscheidungen wider. Immer noch sind Glukokortikoide die am häufigsten eingesetzte Behandlungsform [40, 145]; dies ist wahrscheinlich der Seltenheit der Erkrankung und der begrenzten persönlichen Expertise der Ärzt*in mit den verschiedenen Therapieformen geschuldet. Während Ärzt*innen mit vielen ITP-Patient*innen zeitnah auf TPO-RAs umstellen, geben Ärzt*innen mit wenigen ITP-Patient*innen eher längerfristig Glukokortikoide.

20.2. Neue Studienendpunkte

Bei blutenden ITP-Patient*innen ist die Anhebung der Thrombozytenzahl und das Stoppen bzw. die Vermeidung von Blutungen vordringlich. Viele ältere Studien hatten deshalb genau diese Parameter als primäre Studienendpunkte. Heute haben viele Patient*innen mit neudiagnostizierter ITP gar keine oder nur minimale Blutungssymptome. Bei der chronischen ITP liegt der Anteil sogar bei 30–40% (siehe Kapitel 4). Dazu kommt, dass die aktuellen 2nd Line Therapien (TPO-RA, SYK-Inhibitoren, etc.) langfristig eingenommen werden müssen, was viele Patient*innen als belastend empfinden. Nur eine Minderheit erreicht eine vollständige Remission und kann die Medikamente wieder ganz absetzen.

Auch bei den zahlreichen neuen Studien zu neuen ITP-Wirkstoffen sind Thrombozytenzahl und Blutungen immer noch primäre Studienendpunkte. Gleichzeitig hat in den letzten Jahren aber auch ein Umdenken und Paradigmenwechsel stattgefunden. Aktuell wurden zwei Studien hochrangig publiziert, die nicht das Ansprechen der Thrombozytenzahl oder die Verhinderung von Blutungen, sondern das Erreichen einer therapiefreien Remission als Haupt-Studienendpunkt gewählt haben [41, 42]. Man muss jetzt diskutieren, ob die folgenden Kriterien zukünftig vorrangige Beachtung finden sollen [146]:

- Erreichen einer therapiefreien Remission,
- Verzögerung der Zweitlinientherapie,
- Vermeidung einer Splenektomie,
- langfristige Verbesserung von gesundheitsbezogener Lebensqualität,
- Senkung der Gesamtbehandlungskosten inklusive der indirekten Kosten (Vermeidung stationärer Aufenthalte, von Arbeitsausfall, Zuzahlungen, weniger Zeitaufwand für Kontrollen und Arztbesuche).

21. Rehabilitation und Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland)

Die Einschätzung des Grades der Behinderung (GdB) gemäß Sozialgesetzbuch Neun (SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen) richtet sich nach

Tabelle 26. Aktuelle Studien in Deutschland, Österreich und der Schweiz

Studienidentifizier	Titel	Akronym
–	Deutsches Immunthrombozytopenie-Register Kontakt: https://d-itp.de/	D.ITP-Register
EUPAS42043	Post-Authorization Long Term Safety Surveillance Study of Fostamatinib in Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (cITP) Who Are Refractory to Previous Treatments	
NCT03576742	Severe Immune Cytopenia Registry www.Sic-reg.Org (sic-reg)	SIC-REG
NCT04188379	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	ADVANCE
NCT04225156	A Long-Term Study to Assess the Safety and Efficacy of Efgartigimod in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	ADVANCE+
NCT04278924	A Study of TAK-079 in Adults with Persistent/Chronic Primary Immune Thrombocytopenia	
NCT04346654	A Study to Assess Efficacy and Safety of Eltrombopag in Combination with a Short Course of Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed ITP	XPAG-ITP
NCT04516967	Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Pediatric Subjects with Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months	
NCT04562766	Study to Evaluate Rilzabrutinib in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)	LUNA 3
NCT05086744	Basket Study to Assess Efficacy, Safety and PK of Iptacopan (LNP023) in Autoimmune Benign Hematological Disorders	LNP023
NCT04596995	A Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Study Participants with Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)	myOpportunity3
NCT04669600	A Phase 2a Study Evaluating BIVV020 in Adults with Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)	
NCT04812483	Immunomodulation with Eltrombopag in ITP	iROM2
NCT04812925	A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod PH20 Subcutaneous in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia	Advance sc
NCT04943042	An Observational, Multicenter Study to Evaluate the Use and Effectiveness of Doptelet® in Patients with ITP	ADOPT

den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen (VMG) Teil B. Darin gibt es keine spezifischen Vorgaben für Patient*innen mit Thrombozytopenien. Die ITP wird unter die Gruppe der sonstigen Blutungsleiden subsumiert; nach Nr. 16.10 der VMG sind die in Tabelle 25 wiedergegebenen Grade der Behinderungen vorgesehen.

Die VMG stellen bei der Einordnung von Funktionsstörungen auf die konkrete Funktionsbeeinträchtigung ab. Die Beurteilung des Grades der Behinderung hat deshalb ausschließlich final, also orientiert an dem tatsächlich eingetretenen Zustand des behinderten Menschen zu erfolgen, ohne dass es auf die Ursache der Gesundheitsstörungen oder eventuelle zukünftige Risiken ankommt. Das bedeutet, dass bei einer Thrombozytopenie allein die bisher tatsächlich eingetretenen Blutungen ausschlaggebend sind und nicht die abstrakte Möglichkeit, dass es in der Zukunft möglicherweise zu starken Blutungen kommen könnte. Eine Thrombozytopenie, bei der schwere Blutungen lediglich drohen, tatsächlich aber bei den Be-

troffenen bisher nicht aufgetreten sind, ist im Sinne der VMG deshalb mit mäßigen Auswirkungen verbunden und bekommt einen GdB von „nur“ 20–40. Zum Vergleich: bei myelodysplastischen Syndromen mit mäßigen Auswirkungen (z.B. gelegentliche Transfusionen) wird ein Grad der Behinderung von 30 bis 40 und bei stärkeren Auswirkungen (z.B. andauernde Transfusionsbedürftigkeit, rezidivierende Infektionen) ein Grad der Behinderung von 50 bis 80 vergeben (Versorgungsmedizinische Grundsätze, Teil B, Nr. 16.7).

22. Studien in AU/CH/D

Diese Studienliste in Tabelle 26 wurde nach bestem Wissen der Autor*innen erstellt. Studienleiter*innen, deren Studie hier nicht genannt wurde sind aufgefordert, sich mit dem Erstautor (A.M.) des Reports in Verbindung zu setzen, dass die Aufstellung aktualisiert werden kann.

23. Selbsthilfegruppen

ITP-SHG Gießen:

<http://www.itp-information.de>

Kontakt: Fr. Arnold (über Homepage)

ITP-SHG Sömmerda:

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

USA: Platelet Disorder Support Organisation

www.pdsa.org

Großbritannien: ITP Support Association

<http://www.itpsupport.org.uk>

Weitere Informationsseiten:

International ITP Alliance

<http://www.globalitp.org>

Conflict of Interest Statement

A. Matzdorff: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Amgen, Argencx, Grifols, Novartis, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrium, Roche, UCB Biopharma; Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: Familienbesitz Aktien (Roche, Johnson & Johnson). Andere finanzielle Beziehungen: Amgen, CSL Behring, Novartis, Roche, Sanofi.

S.R. Aleksi: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Amgen, Bayer, Biontech/Pfizer, BMS/Pfizer, Grifols, Novartis, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrium, Octapharma, Takeda; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: CSL Behring, Novartis, Octapharma, Swedish Orphan Biovitrium, Takeda. Andere finanzielle Beziehungen: Amgen, BMS/Pfizer, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrium.

J. Gebhart: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Amgen, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium, CSL Behring; Honorare: Amgen, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium, CSL Behring; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Amgen, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium, CSL Behring.

S. Holzhauer: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Novartis.

M.L. Hütter-Krönke: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Grifols; Honorare: Jazz Pharmaceuticals.

T. Kühne: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: UCB, Swedish Orphan Biovitrium; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Amgen, Novartis.

O. Meyer: Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: DRK-Blutspendedienst NSTOB; Honorare: AMGEN, Grifols, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium.

H. Ostermann: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Novartis, UCB, Argencx, Swedish Orphan Biovitrium, Cerus, Servier, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Grifols; Honorare: Novartis, Cerus, Vertex, MSD, AstraZeneca.

I. Pabinger: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit, Referentenhonorare: AMGEN, CSL-Behring, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium

M. Rummel: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Amgen, Novartis, Swedish Orphan Biovitrium, CSL Behring; Honorare: Amgen, Novartis, Sandoz, Swedish Orphan Biovitrium.

U. Sachs: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Swedish Orphan Biovitrium, CSL Behring, Bayer. Andere finanzielle Beziehungen (Forschungsförderung, Reisetätigkeit): Amgen, Bayer, Biotest, CSL Behring, Octapharma, Swedish Orphan Biovitrium, Roche.

T. Stauch: Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: Universitätsklinikum Jena, Median Bad Berka; Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Grifols, Swedish Orphan Biovitrium, Novartis, Argencx; Honorare: Amgen, Grifols, Swedish Orphan Biovitrium, Novartis, Deutsche Krebsgesellschaft; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Grifols, Swedish Orphan Biovitrium, Amgen, Novartis, Argencx.

K. Trautmann-Grill: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: GSK, Takeda, Grifols, Swedish Orphan Biovitrium, Amgen, Sanofi, Roche; Honorare: Novartis, GSK, Grifols; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Swedish Orphan Biovitrium, Grifols, Amgen, Novartis.

B. Wörmann: Anstellungsverhältnis: Charité Universitätsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Immaterielle Interessenkonflikte: Mitglied in den Fachgesellschaften ASH, DGHO, DGIM.

Funding Sources

Die Autoren erhielten keine finanzielle oder nicht-finanzielle Unterstützung für die Autorenschaft und Veröffentlichung dieses Artikels.

Author Contributions

Koordinierender Autor: A.M. Alle Autoren waren gleichermaßen an der Literaturrecherche, der kritischen Bewertung der Evidenz und an der Erstellung des Manuskripts beteiligt.

Literatur

- 1 Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immunthrombocytopenie – aktuelle Diagnostik und Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018; 41(Suppl 2):5–36.
- 2 Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger-Fasching I, et al. *Onkopedia Leitlinie: Immunthrombocytopenie (ITP)*. ICD-10 D69.3. Stand März 2021 [cited November 30, 2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com>.
- 3 Ayad N, Grace RF, Kuter DJ, Al-Samkari H. Long-term risk of developing immune thrombocytopenia and hematologic neoplasia in adults with persistent, isolated mild thrombocytopenia. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):1–2. Abstr. 19. [cited November 30, 2022]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2022/web-program/Paper168000.html>.
- 4 Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: the Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine*. 2019 Aug 23;14:80–7.
- 5 Doobaree IU, Conway K, Miah H, Miah A, Makris M, Hill Q, et al. Incidence of adult primary immune thrombocytopenia in England-An update. *Eur J Haematol*. 2022 Sep; 109(3):238–49.
- 6 Kim TO, Grimes AB, Kirk SE, Gilbert MM, Reed HD, Staggers KA, et al. Racial variation in ITP prevalence and chronic disease phenotype suggests biological differences. *Blood*. 2020 Jul 30;136(5):640–3.
- 7 Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2020 Nov;27(6):423–9.

- 8 Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e574.
- 9 Hallan DR, Simion C, Sciscent BY, Lee J, Rizk E. Immune thrombocytopenic purpura and intracerebral hemorrhage, incidence, and mortality. *Cureus*. 2022 Apr 24;14(4):e24447.
- 10 Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and management of immune thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: current perspectives. *Open Access Emerg Med*. 2022 Jan 29;14:25–34.
- 11 Cooper N, Morrison MA, Vladescu C, Hart ACJ, Paul D, Malik A, et al. Identification of occult cerebral microbleeds in adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2020 Dec 17;136(25):2875–80.
- 12 Koca Yozgat A, Leblebisatan G, Akbayram S, Çınar Özel S, Karakaş Z, Erduran E, et al. Outcomes of eltrombopag treatment and development of iron deficiency in children with immune thrombocytopenia in Turkey. *Turk J Haematol*. 2020 Aug 28;37(3):139–44.
- 13 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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 Mar 12;113(11):2386–93.
- 14 Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
- 15 Sachs UJ. Diagnosing immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Aug;39(3):250–8.
- 16 Gabe C, Sirotych E, Li N, Ivetic N, Nazy I, Smith J, et al. Performance characteristics of platelet autoantibody testing for the diagnosis of immune thrombocytopenia using strict clinical criteria. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):439–43.
- 17 Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020 Jan 14;4(1):9–18.
- 18 Sachs U, Reich M, Qiu D, Cooper N, Bein G. Glycoprotein-specific platelet autoantibodies predict lower platelet counts in thrombocytopenic patients. *ISTH 2022 Abstr*. PB1209. [cited November 30, 2022]. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/glycoprotein-specific-platelet-autoantibodies-predict-lower-platelet-counts-in-thrombocytopenic-patients/>.
- 19 Li J, Li Y, Ouyang J, Zhang F, Liang C, Ye Z, et al. Immature platelet fraction related parameters in the differential diagnosis of thrombocytopenia. *Platelets*. 2020 Aug 17;31(6):771–6.
- 20 Pereira KN, de Carvalho JAM, Paniz C, Moresco RN, da Silva JEP. Diagnostic characteristics of immature platelet fraction for the assessment of immune thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021 Jun;202:125–7.
- 21 Perez Botero J, Di Paola J. Diagnostic approach to the patient with a suspected inherited platelet disorder: who and how to test. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2127–36.
- 22 Greinacher A, Eckels JJM. Simplifying the diagnosis of inherited platelet disorders? The new tools do not make it any easier. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2478–83.
- 23 Holzhauser S, Bergmann F, Cario H, Dame C, Dickerhoff R, Klarmann D, et al. Leitlinie „S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immuntrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter“. Stand: 31.10.2018, gültig bis 31.01.2023. [cited November 30, 2022]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/086-001.html>.
- 24 Schifferli A, Moulis G, Godeau B, Leblanc T, Michel M, Aladjidi N, et al. Adolescents and young adults with Immune Thrombocytopenia (ITP): a project of the Carmen-France and Parc-ITP registry. *Blood*. 2021 Nov;138(Suppl 1):2079.
- 25 Mannering N, Hansen DL, Pottegård A, Frederiksen H. Long-term survival in patients with primary and secondary immune thrombocytopenia – a nationwide population-based cohort study. In: *EHA Annual Meeting*. EHA Library. 2021;324704:S296. Available from https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324704/nikolaj.mannering-long-term-survival.in.patients.with.primary.and.secondary.html?f=menu%3D6%2Abrowsby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D2035%2Aot_id%3D25574.
- 26 Ekstrand C, Bahmanyar S, Cherif H, Kieler H, Linder M. Cancer risk in patients with primary immune thrombocytopenia: a Swedish nationwide register study. *Cancer Epidemiol*. 2020 Dec;69:101806.
- 27 Bussel JB, Tomiyama Y, Michel M, Provan D, Hou M, Santoro C, et al. Physicians' perceptions on causes of primary and secondary ITP and leading causes of misdiagnosis: results from the ITP World Impact Survey (I-WISH). In: *EHA Annual Meeting 2019*. EHA Library. 2019; 266511:PF712. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266511/j.bussel.physicians.perceptions.on.causes.of.primary.and.secondary.itp.and.html?f=listin%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dbussel>.
- 28 Fuentes S, Chrétien B, Dolladille C, Alexandre J, Dumont A, Nguyen A, et al. An updated list of drugs suspected to be associated with immune thrombocytopenia based on the WHO pharma-covigilance database. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):922–7.
- 29 Sirotych E, Guyatt G, Gabe C, Ye Z, Beck CE, Breakey V, et al. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: communication from the ISTH SSC Subcommittee on platelet immunology. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):2082–8.
- 30 Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829–66.
- 31 Choi PY, Merriman E, Bennett A, Enjeti AK, Tan CW, Goncalves I, et al. Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2022 Jan 17;216(1):43–52.
- 32 Thrombosis and Hemostasis Group; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. [Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Aug 14;41(8):617–23.
- 33 Protocole National de Diagnostic et de Soins. *Purpura thrombopénique immunologique l'enfant et de l'adulte 2017*. [cited November 30, 2022]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf.
- 34 Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780–817.
- 35 No authors listed. Linea guida “Trombocitopenia immune dell'adulto”. [cited November 30, 2022]. Available from: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/05/LG-347-SIE-Trombocitopenia_immune_adulto.pdf.
- 36 Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al. Committee for the Revision of “Reference Guide for Management of adult ITP” Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*. 2020 Mar;111(3):329–51.
- 37 Lozano ML, Sanz MA, Vicente V; Grupo Español de PTI (GEPTI). Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombocytopenia. *Med Clin*. 2021 Aug 27;157(4):191–8.
- 38 Hill QA, Grainger JD, Thachil J, Provan D, Evans G, Garg M, et al. The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol*. 2019 May;185(3):410–7.
- 39 Meyer O, Richter H, Lebiada A, Schill M. Treatment patterns in adults with immune thrombocytopenia before, during and after use of thrombopoietin receptor agonists: a longitudinal prescription database study from Germany. *Hematology*. 2021 Dec;26(1):697–708.
- 40 Kubasch AS, Kistro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz HJ, Klausmann M, et al. Disease management of patients with immune thrombocytopenia-results of a representative retrospective survey in Germany. *Ann Hematol*. 2020 Sep;99(9):2085–93.
- 41 Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):885–95.
- 42 An ZY, Wu YJ, He Y, Zhu XL, Shi HX, Wang CC, et al. Tacrolimus plus high-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone as first-line treatment for adult immune thrombocytopenia: the phase 2, open label, randomized trial (TARGET 020). *Blood*. 2021;138(Suppl 1):13. Available from:

- 43 Yu Y, Wang M, Hou Y, Qin P, Zeng Q, Yu W, et al. High-dose dexamethasone plus recombinant human thrombopoietin vs high-dose dexamethasone alone as frontline treatment for newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: a prospective, multicenter, randomized trial. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1542–52.
- 44 Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):369–78.
- 45 Matzdorff A, Binder M, Nimmerjahn F, Meyer O, Rummel MJ, Tesanovic T, et al. A phase II Study to investigate the efficacy and safety of El-trombopag in combination with Dexamethasone as first-line treatment in adult patients with newly diagnosed primary ITP (XPAG-ITP). *Blood*. 2020;136(Suppl 1):36–7.
- 46 Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Hematology*. 2017 Dec 8; 2017(1):400–5.
- 47 Yu Y, Hou Y, Zhao Y, Zhou H, Jing F, Liu Y, et al. Platelet autoantibody specificity and response to rhTPO treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(1):191–4.
- 48 Schoettler ML, Graham D, Tao W, Stack M, Shu E, Kerr L, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5):e26303.
- 49 Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022 May;197(3):359–66.
- 50 Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Apr;46(3):275–88.
- 51 Zaja F, Carpenedo M, Baraté C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real-world recommendations. *Blood Rev*. 2020 May;41:100647.
- 52 Bhatwadekar SS, Deshpande SV, Khadse SV, Jani D, Lakhmapurkar U, Vasoya P, et al. Efficacy and safety of biosimilar Romiplostim in immune thrombocytopenic purpura: single centre retrospective data analysis. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):23.
- 53 Syed YY. Hetrombopag: first approval. *Drugs*. 2021 Sep;81(13):1581–5.
- 54 Cooper N, Hill QA, Grainger J, Westwood JP, Bradbury C, Provan D, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified Delphi panel. *Acta Haematol*. 2021;144(4):418–26.
- 55 Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, Kruse C, Lambert MP, Liebman HA, et al. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(1):69–80.
- 56 Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, Vianelli N, Auteri G, Rossi E, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(2):386–96.
- 57 Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. *Blood*. 2021 May 20;137(20):2736–44.
- 58 Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):933–8.
- 59 Kapur R. Fine-tuning the treatment toolbox of immune thrombocytopenia: fostamatinib as a second-line therapy. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):817–8.
- 60 Dong Y, Yue M, Hu M. The efficacy and safety of different dosages of Rituximab for adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 6;2021:9992086.
- 61 Tjønnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Michel M, et al. Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia: follow-up of the RITP study. *Br J Haematol*. 2020 Nov;191(3):460–5.
- 62 Ghanima W, Bussell JB, Provan D, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, et al. **Patients' reported perceptions on satisfaction with immune thrombocytopenia treatments: results from the ITP world impact survey (i-WISH)**. EHA Library. 2020;294113:EP1631 [cited November 30, 2022]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294113/jens.haenig.patients.reported.perceptions.on.satisfaction.with.immune.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Aarch%3Ditp+world+impact+survey>.
- 63 McGrath LJ, Kilpatrick K, Overman RA, Reams D, Sharma A, Altomare I, et al. Treatment patterns among adults with primary immune thrombocytopenia diagnosed in hematology clinics in the United States. *Clin Epidemiol*. 2020 May 5;12:435–45.
- 64 Miltiados O, Hou M, Bussell JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020 Feb 13;135(7):472–90.
- 65 Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, Carrai V, Baldacci E, Clissa C, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol*. 2022 May;101(5):963–78.
- 66 Engelhardt M, Eber S, Gerding U, Schmutge-Liner M, Rieg S. **Onkopedia Leitlinie: Asplenie und Hyposplenismus (früher: Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie)**. Stand Mai 2020. [cited November 30, 2022]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/asplenie-und-hyposplenismus-frueher-praevention-von-infektionen-und-thrombosen-nach-splenektomie-oder-funktioneller-asplenie/@@guideline/html/index.html>.
- 67 Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouvier O, Orvain C, Gravelleau J, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: new insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022 Jan 1;97(1):10–7.
- 68 Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):199–207.
- 69 Caocci G, Efficace F, Mulas O, Cottone F, Maxia A, Costa A, et al. Health-related quality of life profile of patients with immune thrombocytopenia in the real life is impaired by splenectomy. *Ann Hematol*. 2022 Apr;101(4):749–54.
- 70 Zhou H, Fan J, He J, Hu S. Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2022 May;101(5):953–61.
- 71 Mingot-Castellano ME. New treatments for primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022 Jan 1;33(Suppl 1):S8–11.
- 72 Huang QS, Liu Y, Wang JB, Peng J, Hou M, Liu H, et al. All-trans retinoic acid plus high-dose dexamethasone as first-line treatment for patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Oct;8(10):e688–99.
- 73 Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, Liu Y, Wang JW, Wang WS, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2022 Jan 20;139(3):333–42.
- 74 Colunga-Pedraza PR, Peña-Lozano SP, Sánchez-Rendón E, De la Garza-Salazar F, Colunga-Pedraza JE, Gómez-De León A, et al. Oseltamivir as rescue therapy for persistent, chronic, or refractory immune thrombocytopenia: a case series and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Aug;54(2):360–6.
- 75 Sun L, Wang J, Shao L, Yuan C, Zhao H, Li D, et al. Dexamethasone plus oseltamivir versus dexamethasone in treatment-naive primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Apr;8(4):e289–98.
- 76 Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trněný M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1421–31.
- 77 Kuter DJ, Bussell JB, Cooper N, Gernsheimer T, Lambert MP, Liebman H, et al. LUNA3 phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the oral BTK inhibitor Rilzabrutinib in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1010.

- 78 Yu T, Wang L, Ni X, Hou Y, Liu X, Hou M. Orebrutinib, a selective Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor in the treatment of primary Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2021;138(Suppl 1):3172.
- 79 Crickx E, Audia S, Robbins A, Boutboul D, Comont T, Cheminant M, et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia. *Haematologica*. 2021 Dec 1;106(12):3198–201.
- 80 Tsykunova G, Holme PA, Tuyet Tran HT, Anderson Tvedt TH, et al. Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia: a phase II study with safety run-in (the dart study). In: *EHA Annual Meeting*. Abstracts EHA Library. 2022;359164:PB2313 [cited November 30, 2022]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/359164/galina.tsykunova.daratumumab.as.a.treatment.for.adult.immune.thrombocytopenia.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D907652>.
- 81 Li G, Wang S, Li N, Liu Y, Feng Q, Zuo X, et al. Proteasome inhibition with Bortezomib induces apoptosis of long-lived plasma cells in steroid-resistant or relapsed immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2018 Oct;118(10):1752–64.
- 82 Park SJ, Cheong HI, Shin JI. Antibody depletion by bortezomib through blocking of antigen presentation. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1364–5.
- 83 Han P, Hou Y, Zhao Y, Liu Y, Yu T, Sun Y, et al. Low-dose decitabine modulates T cell homeostasis and restores immune tolerance in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2021 Aug 26;138(8):674–88.
- 84 Ni X, Wang L, Wang H, Yu T, Xie J, Li G, et al. Low-dose decitabine modulates myeloid-derived suppressor cell fitness via LKB1 in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2022 Aug 29;140(26):2818–34. Epub ahead of print
- 85 Zhou H, Qin P, Liu Q, Yuan C, Hao Y, Zhang H, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1374–81.
- 86 Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, Egyed M, Romanyuk N, Godar M, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2020 Feb;95(2):178–87.
- 87 Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, Musteata V, Trelinski J, Cooper N, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4136–46.
- 88 Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, Carpenedo M, Kuter DJ, Al-Samkari H, et al. Efficacy and safety of intravenous Efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia: results of a phase 3, multicenter, double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial (ADVANCE IV). *Blood*. 2022 Nov;140(Suppl 1):1–2. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper167838.html>.
- 89 Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica*. 2021 Sep 1;106(9):2449–57.
- 90 Castelli R, Lambertenghi Delilliers G, Gidaro A, Cicardi M, Bergamaschini L. Complement activation in patients with immune thrombocytopenic purpura according to phases of disease course. *Clin Exp Immunol*. 2020 Sep;201(3):258–65.
- 91 Cheloff AZ, Kuter DJ, Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jun 21;4(5):807–12.
- 92 Broome CM, Röth A, Kuter DJ, Scully M, Smith R, Wang J, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with Sutinlimab in chronic immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022 Aug 16:bloodadvances.2021006864.
- 93 Roth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Complement C1s inhibition with sutinlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow-up results. *Haematologica*. 2022 Jul 1;107(7):1698–702.
- 94 Qian J, Shen Q, Yan CX, Yin H, Cao X, Lin ZH, et al. Atorvastatin improves bone marrow endothelial progenitor cell function from patients with immune-related hemocytopenia. *Ann Transl Med*. 2021 Jul;9(14):1142.
- 95 Ritter CA. Arzneimittelinteraktionen zwischen oralen TKI und pflanzlichen Präparaten. *InFo Hamatol Onkol*. 2021 Feb;24(1–2):18–24.
- 96 Michel M, Lega JC, Terriou L. Les purpuras thrombopéniques immunologiques secondaires de l'adulte [Secondary ITP in adults]. *Rev Med Interne*. 2021 Jan;42(1):50–7.
- 97 Schifferli A, Heiri A, Imbach P, Holzhauer S, Seidel MG, Nugent D, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the pediatric and adult registry on chronic ITP. *Blood Adv*. 2021 Mar 23;5(6):1617–26.
- 98 Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017 Nov 28;1(25):2414–20.
- 99 Patwardhan P, Landsteiner A, Lal LS, Geervarghese L, Le L, Nandal S, et al. Eltrombopag treatment of patients with secondary immune thrombocytopenia: retrospective EHR analysis. *Ann Hematol*. 2022 Jan;101(1):11–19.
- 100 Raadsen M, Du Toit J, Langerak T, van Busse B, van Gorp E, Goeyjenbier M. Thrombocytopenia in virus infections. *J Clin Med*. 2021 Feb 20;10(4):877.
- 101 Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1469–72.
- 102 Mellema RA, Crandell J, Petrey AC. Platelet dysregulation in the pathobiology of COVID-19. *Hamostaseologie*. 2022 Aug;42(4):221–28.
- 103 Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1205–8.
- 104 Pantic N, Suvajdzic-Vukovic N, Virijevic M, Pravic Z, Sabljic N, Adzic-Vukicevic T, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with chronic immune thrombocytopenia on thrombopoietin receptor agonists: new perspectives and old challenges. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022 Jan 1;33(1):51–5.
- 105 Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, Horgan C, Giles H, Jobanputra S, et al. Thrombocytopenia as an initial manifestation of COVID-19: case series and literature review. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1057–8.
- 106 Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(2):e61–4.
- 107 Lévesque V, Millaire É, Corsilli D, Rioux-Massé B, Carrier FM. Severe immune thrombocytopenic purpura in critical COVID-19. *Int J Hematol*. 2020 Nov;112(5):746–50.
- 108 Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):e224–9.
- 109 Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune thrombocytopenic Purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):e43.
- 110 Lee EJ, Liu X, Hou M, Bussel JB. Immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2021 Jun;193(6):1093–5.
- 111 Merli M, Ageno W, Sessa F, Salvini M, Caramazza D, Mora B, et al. Recurrence of immune thrombocytopenia at the time of SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1951–2.
- 112 Weiner M, Rodriguez-Vigouroux R, Masouridi-Levrat S, Samii K. Very severe immune thrombocytopenia following SARS-CoV-2 vaccination requiring splenectomy: a case report. *Thromb J*. 2022 Aug 23;20(1):45.
- 113 Boehm BA, Packer CD. Persistent relapsing immune thrombocytopenia following COVID-19 infection. *Cureus*. 2022 Jul 22;14(7):e27133.
- 114 Frankel AE, Wylie D, Peters B, Marrama D, Ahn C. Bioinformatic analysis underpinning the frequent occurrence of immune thrombocytopenic Purpura in COVID-19 patients. *Isr Med Assoc J*. 2022 May;24(5):320–6.

- 115 Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020 Jul; 190(2):179–84.
- 116 de la Cruz-Benito B, Rivas-Pollmar MI, Álvarez Román MT, Trelles-Martínez R, Martín-Salces M, Lázaro-Del Campo P, et al. Paradoxical effect of SARS-CoV-2 infection in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(6):973–7.
- 117 Beltrami-Moreira M, Bussel JB. A narrative review of anti-SARS-CoV-2 vaccines and immune thrombocytopenia: be aware, but reassured. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022 Sep;20(9):572–8.
- 118 Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):534–7.
- 119 Lee EJ, Beltrami-Moreira M, Al-Samkari H, Cuker A, DiRaimo J, Gernsheimer T, et al. SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. *Blood*. 2022 Mar 10;139(10):1564–74.
- 120 Kuter DJ. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol*. 2021 Nov;195(3):365–70.
- 121 Saluja P, Amisha F, Gautam N, Goraya H. A systematic review of reported cases of immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Vaccines*. 2022 Sep 1;10(9):1444.
- 122 Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1290–7.
- 123 Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2021 Jun 8;39(25):3329–32.
- 124 Moulis G, Crickx E, Thomas L, Massy N, Mahévas M, Valnet-Rabier MB, et al. De novo and relapsed immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccines: results of French safety monitoring. *Blood*. 2022 Apr 21;139(16):2561–5.
- 125 Crickx E, Moulis G, Ebbo M, Terriou L, Briantais A, Languille L, et al. Safety of anti-SARS-CoV-2 vaccination for patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2021 Dec;195(5):703–5.
- 126 Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, Croles FN, Noordzij-Nooteboom HS, Eefting M, et al. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1637–44.
- 127 Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatici D, Dixon S, Khunti K, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021 Aug 26;374:n1931.
- 128 Matzdorff A, Sachs UJ. Immunthrombozytopenie (ITP) und andere Thrombozytopenien in der Schwangerschaft. *Transfusionsmedizin*. 2020;10(02):97–112.
- 129 Habas ESr, Rayani A, Alfitori G, Eldin Ahmed G, Elzouki ANY. Gestational Thrombocytopenia: a review on recent updates. *Cureus*. 2022 Mar 16;14(3):e23204.
- 130 Guillet S, Loustau V, Boutin E, Zarour A, Comont T, Souchaud-Debouverie O, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/non-exposed cohort study. *Blood*. 2022 Sep 2;blood.2022017277.
- 131 Zhu XL, Feng R, Huang QS, Liang MY, Jiang M, Liu H, et al. Prednisone plus IVIg compared with prednisone or IVIg for immune thrombocytopenia in pregnancy: a national retrospective cohort study. *Ther Adv Hematol*. 2022 Apr 29;13:20406207221095226.
- 132 Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, Michel M, Vander Haar E, Wang K, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2023; 98(1):31–40.
- 133 Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, Alkindi S, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3056–61.
- 134 Point F, Terriou L, Rakza T, Drumez E, Aluin G, Garabedian C, et al. Risk factors for severe neonatal thrombocytopenia in cases of maternal immune thrombocytopenia. *Acta Paediatr*. 2022 May;111(5):985–91.
- 135 Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Alvarez RM, González-López TJ, et al. A decade of changes in management of immune thrombocytopenia, with special focus on elderly patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Feb;86:102505.
- 136 Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia: current status and future perspectives. *Br J Haematol*. 2021 Sep;194(5):822–34.
- 137 Voigtlaender M, Langer F. Management of vascular thrombosis in patients with thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2022 Feb; 42(1):19–28.
- 138 Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *Hemasphere*. 2022 Jul 13;6(8):e750.
- 139 Scharf RE. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1530.
- 140 Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Ann Blood*. 2021 March;6:9.
- 141 Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISH): patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):188–98.
- 142 Lassandro G, Palmieri VV, Barone A, Farruggia P, Giona F, Licciardello M, et al. Fatigue perception in a cohort of children with chronic immune thrombocytopenia and their caregivers using the PedsQL MFS: real-life multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Mar;68(3):e28840.
- 143 Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussel JB, et al. Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Oct; 191(1):98–106.
- 144 Meyer O, Schlag R, Stauch T, Fleischmann B, Reiser M, Kämpfe D, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) with eltrombopag: results of the 4th interim analysis of the German non-interventional trial RISA. Focusing on steroid-pretreatment and fatigue. *DGHO Jahrestagung 2021, Abstr. Ep48. Oncol Res Treat*. 2021 Oct;44(Suppl 4):173.
- 145 Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: Cause for concern. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Aug 25;5(6):e12592.
- 146 Neunert C. Looking long-term: an unmet need in immune thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2021 Apr;8(4):e245–6.