

Neues aus der ITP-Forschung und Therapie

Rosa Sonja Alesci

IMD Gerinnungszentrum Bad Homburg

Immuntrombozytopenie (ITP)

- Immunologisch vermittelte, **isolierte Thrombozytopenie** aufgrund von **Antikörpern** gegen die körpereigenen Thrombozyten
- **Verstärkte Blutungsneigung** aufgrund des Thrombozytenmangels
- Kann als Folge von anderen Erkrankungen auftreten (Lupus, Leukämie, HIV, HCV³) dies heisst dann sekundäre ITP (20%)
- Erklärungen/Ursachen der ITP sind
 - vermehrten Thrombozytenabbau, vermutlich in Kombination mit
 - insuffizienter Thrombozytenbildung und
 - relativem Thrombopoetinmangel

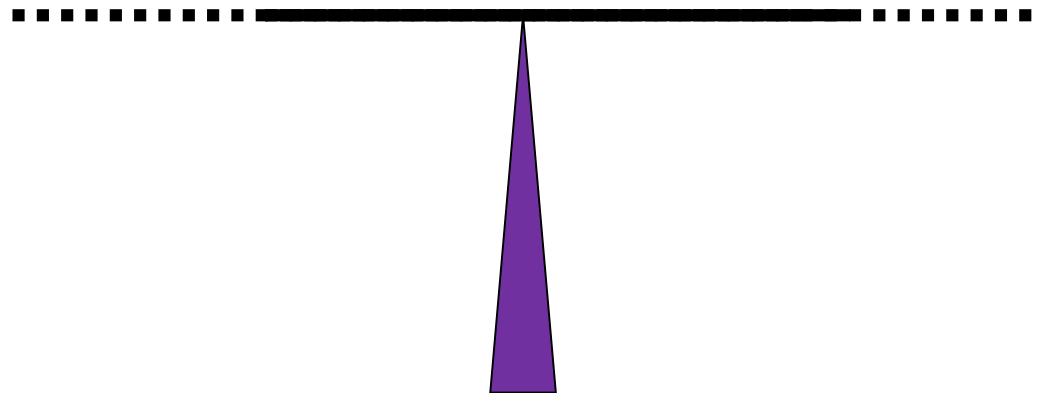
Blut eines ITP-Patienten, fast ohne Thrombozyten

Thrombozytengleichgewicht bei Gesunden

Beim Gesunden:
Thrombozyten-Produktion und –
Abbau im Gleichgewicht

**Thrombozyten-
Produktion**
(im
Knochenmark)

**Thrombozyten-
Abbau**
(in
der Milz)



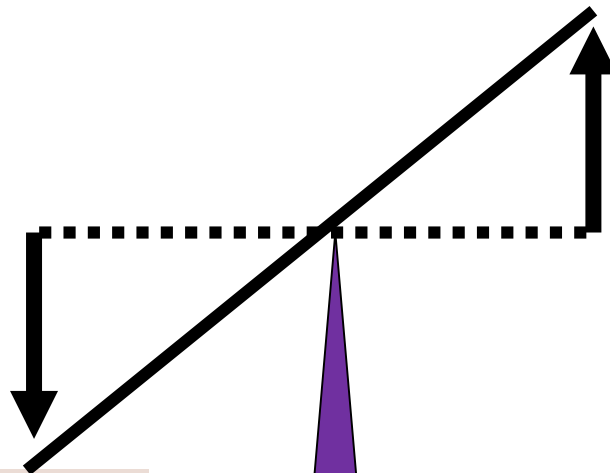
Ursachen des Thrombozytenmangels bei ITP

Autoantikörper
gegen
Megakaryozyten +
Störungen der
regulatorischen T-
und B-Zellen.
Relativer
Thrombopoetin-
Mangel

Verminderte
**Thrombozyten-
produktion**

Vermehrter
**Thrombozyten-
abbau**

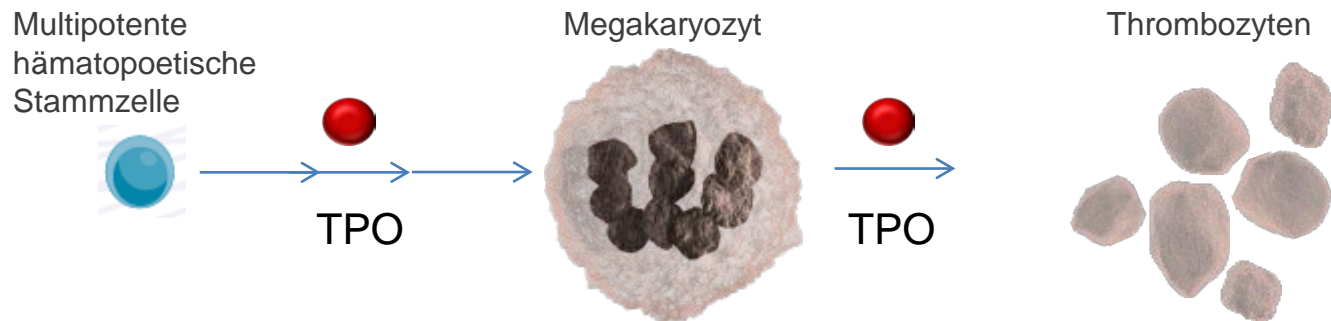
Autoantikörper
gegen
Thrombozyten
+ direkt
toxischer Effekt
von T-Zellen
gegen
Thrombozyten



Rolle von TPO bei der Thrombozytenproduktion

TPO = potenter (wichtig, kräftig) endogener (körpereigener) **Wachstumsfaktor**

- spielt wesentliche Rolle bei Thrombozytenproduktion
- wird hauptsächlich in der Leber gebildet
- beeinflusst Wachstum von Megakaryozyten im Knochenmark



Rolle der Thrombozyten bei der Blutgerinnung

A microscopic view of blood cells, including red blood cells (erythrocytes) and white blood cells (leukocytes), set against a warm, glowing background with light rays and a large, faint circular shape.

Thrombozyten verhindern Blutverlust durch:

- Freisetzung von Substanzen zur Gefäßverengung
- Bildung von Thrombozytenpropfen
- Freisetzung gerinnungsfördernder chemische Stoffe

Bei verminderter Thrombozytenzahl ist die Blutstillung beeinträchtigt

Folge ist das Auftreten von Blutungen

ITP – verminderte Thrombocytenzahl- Klinisches Bild

Variabel, je nach Schweregrad

Meist ohne Symptome

Unspezifische Zeichen können sein:

- Müdigkeit
- Neigung zu Hämatomen (blaue Flecken)

Bei sinkender Thrombozytenzahl werden die Symptome stärker

Es können auftreten:

- Rötlich-violette Hautläsionen
- Hauteinblutungen
- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt
- Hämaturie oder Menorrhagie

Das Risiko für thromboembolische Ereignisse kann erhöht sein

Krankheitsverlauf der ITP

Bei den meisten Patienten chronisch

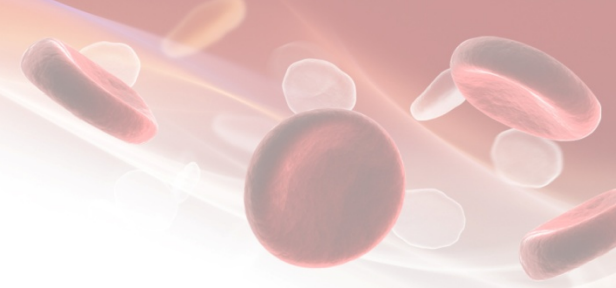
Keine direkte auslösende Erkrankung

Spontane Remission bei $< 10\%$ der Patienten

5 % Lebenszeitrisiko für Tod, hauptsächlich durch Hirnblutung

Zweimal so viele Frauen wie Männer betroffen

Erhöhtes Risiko für Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern (15 % vs. 4 % bei der Allgemeinbevölkerung)



Diagnosefindung der ITP

Es gibt keinen aussagekräftigen Test, der eine präzise Diagnose ermöglicht

ITP ist somit eine Ausschlussdiagnose

Basis einer ITP-Diagnose sind folgende Parameter

- Vorgeschichte des Patienten und Familiengeschichte
- Körperliche Untersuchung
- Großes Blutbild
- Peripherer Blutausstrich
- Andere Laborwertuntersuchungen

Die Diagnose einer ITP wird gestellt, wenn diese Parameter auf eine Thrombozytopenie hinweisen und keine andere offensichtliche Ursache vorliegt:

Als Schwellenwert für die Diagnose wurde eine Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/l$ festgelegt

Eine Knochenmarkspunktion muss nicht bei allen Patienten gemacht werden (nur bei bestimmten Patienten)

Eine Helicobacter-pylori Infektion sollte ausgeschlossen werden

Einfluss der chronischen ITP auf die Lebensqualität



Die chronische ITP hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen:

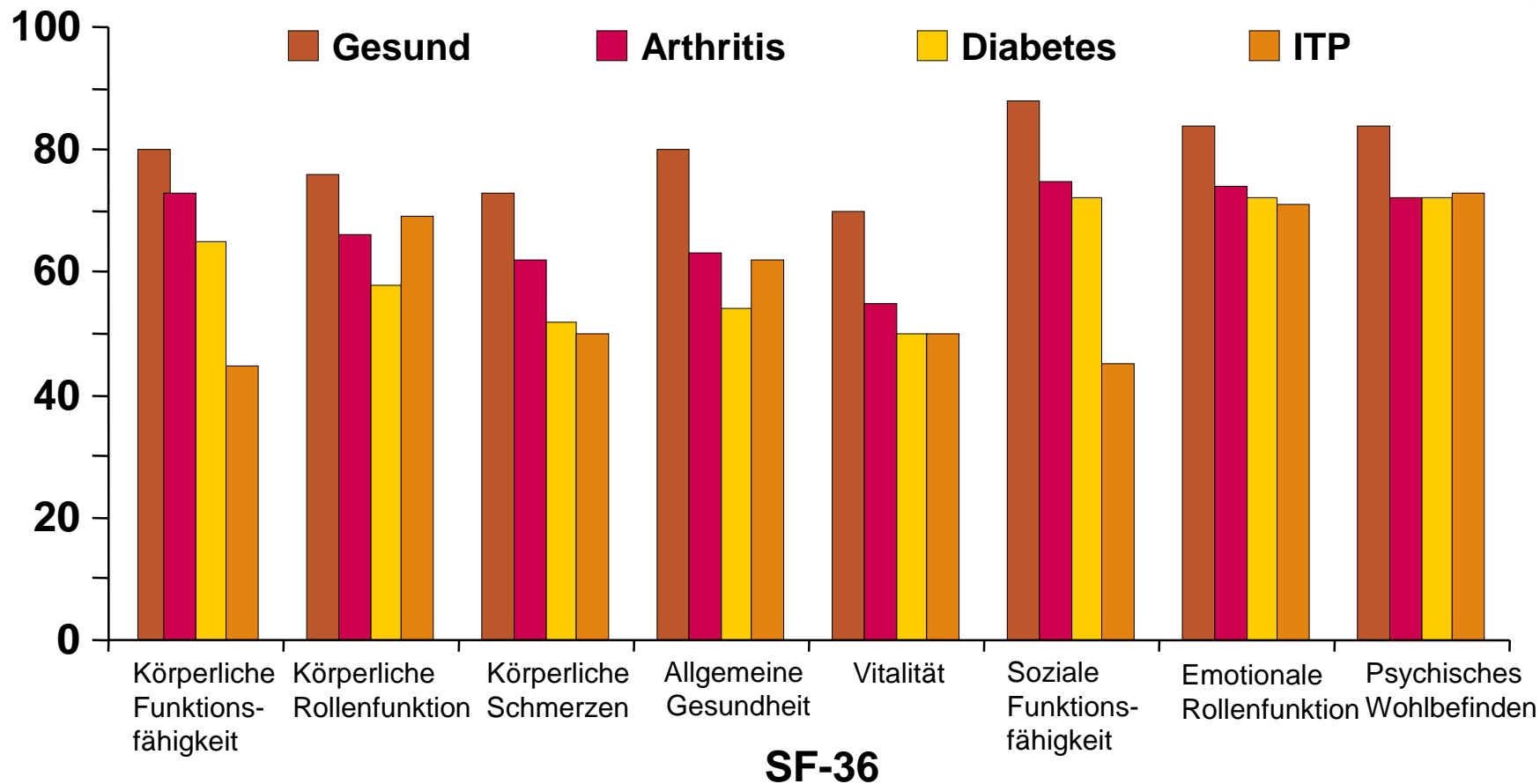
Blutergüsse und Schleimhautblutungen wie Nasenbluten treten auch bei milder Thrombozytopenie auf

ITP-Patienten leiden oft unter Müdigkeit/Fatigue und Muskelschmerzen

Einige Patienten berichten über Depressionen, möglicherweise zurückzuführen auf den Mangel von serotonintransportierenden Thrombozyten zum Gehirn

Die Nebenwirkungen vieler Behandlungen können für einige Patienten schlimmer sein, als die Blutungssymptome selbst

ITP: Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen



Skala reicht von 0 bis 100.
Höhere Werte stehen für bessere HRQoL

übernommen aus: Bussell J et al. Presented at:
45th ASH Meeting; Dec 69, 2003; San Diego, Calif
Data on file, Amgen
McMillan R. Am J Hematol 2008;83:150-54



Behandlung für ITP

Die ITP ist in ihrer Schwere und ihrem klinischen Verlauf heterogen und das Ansprechen auf eine Therapie lässt sich nicht voraussagen¹

- Ganz aktuell sind dagegen in Deutschland die neuen Empfehlungen der DGHO (Onkopedia, 2018)⁴

Die Entscheidung zur Behandlung von ITP

A decorative background image showing a microscopic view of blood cells, including red blood cells and platelets, with a soft, glowing light effect.

- Bestehende aktive Blutungen
- Thrombozytenzahl
- Alter des Patienten
- Lebensstil des Patienten – in Bezug auf das Blutungsrisiko
- Bestehende zusätzliche Risikofaktoren für Blutungen (z.B. Urämie, chronische Lebererkrankung)
- Vorhersehbare Nebenwirkungen der angebotenen Behandlung
- Präferenz des Patienten

Die Behandlung sollte immer auf den individuellen Patienten zugeschnitten sein

Notfallbehandlung

A decorative background image showing a microscopic view of blood cells, including red blood cells and platelets, with a glowing orange and yellow light effect.

Bei manchen ITP-Patienten ist eine dringende Steigerung der Thrombozytenzahl indiziert:

- Bedarf einer Operation
- Hohes Blutungsrisiko
- Aktive Blutungen im zentralen Nervensystem, GI- oder Urogenitaltrakt

Leitlinien empfehlen eine Notfallbehandlung von schweren Blutungen bei Erwachsenen mit ITP:

- Hochdosierte parenterale Corticosteroide (z.B. Methylprednisolon)
- IVIg allein oder in Kombination mit Corticosteroiden (z.B. Prednison)
- Thrombozytentransfusion, ggf. in Kombination mit Immunglobulin

Einfache Maßnahmen können genauso wichtig sein:

- Absetzen von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen
- Blutdruckkontrolle
- Menstruationsblutung unterdrücken
- Versuchen, das Trauma zu minimieren

TPO-R-Agonisten

TPO-R-Agonisten

- TPO-nicht-peptidische Agonisten (z.B. *Revolade*[®] [Eltrombopag])
- TPO-peptidische Agonisten (z.B. *Nplate*[®] [Romiplostim])

Binden an den TPO-Rezeptor, aktivieren ihn und stimulieren die Thrombozytenproduktion

Zugelassene Anwendungsgebiete

- Eltrombopag: für Patienten mit chronische ITP ≥ 1 Jahr die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind
- Romiplostim: für die Anwendung bei Erwachsenen mit chronischer ITP
- Sowie neue Zulassung bei Kindern

TPO-R-Agonisten in der Therapie (Zweitlinienbehandlung) der chronischen ITP bei Erwachsenen

TPO-R-Agonisten sind für die Zweitlinientherapie der ITP zugelassen
Neue Informationen deuten darauf hin, dass einige Patienten auch nach dem Absetzen des TPO-R-Agonisten das Ansprechen weiterhin aufrechterhalten
Der dahinter stehende, immunologische Wirkmechanismus bedarf weiterer Klärung

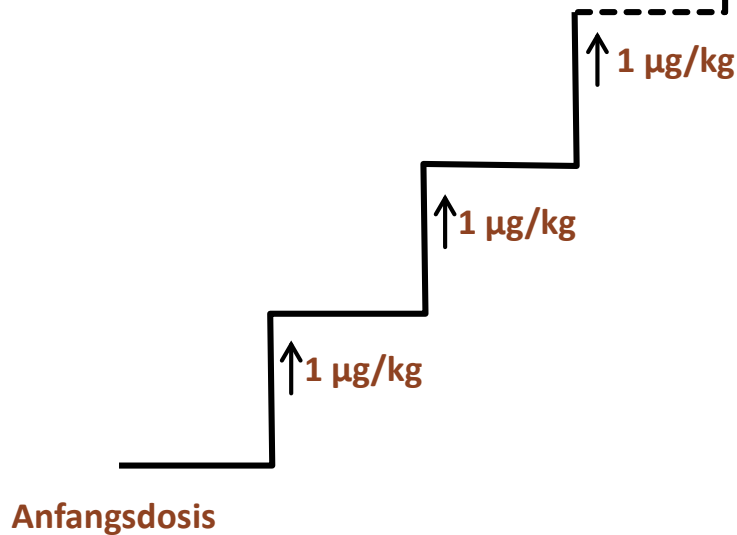
Es ist keine Splenektomie mehr erforderlich

Revolade: Einnahme als tägliche Tablette

Nplate: als Spritze ins Unterhautfettgewebe

Dosisanpassungen

Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$



- Die **einmal pro Woche anzuwendende Dosis** von Romiplostim sollte so lange **in Schritten von 1 µg/kg** erhöht werden, bis der Patient eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hat.
- Die Thrombozytenzahlen sollten so lange **wöchentlich bestimmt** werden, bis eine stabile Thrombozytenzahl ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 4 Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wurde.
- Danach sollten die Thrombozytenzahlen **monatlich überprüft** werden.
- Eine **maximale einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg** darf nicht überschritten werden.

Dosisanpassungen

Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	Maßnahme
< 50	Erhöhung der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 150 während 2 aufeinander folgenden Wochen	Reduktion der einmal pro Woche anzuwendenden Dosis um 1 µg/kg
> 250	Aussetzen der Therapie, weiterhin wöchentliche Bestimmung der Thrombozytenzahl. Sobald die Thrombozytenzahl auf < 150×10 ⁹ /l gefallen ist, Fortsetzung der Behandlung mit einer um 1 µg/kg verminderten, einmal pro Woche anzuwendenden Dosis

- Ein Verlust des Ansprechens oder das Versagen, ein Ansprechen der Thrombozyten mit Romiplostim innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches aufrecht zu erhalten, sollte eine Suche nach den ursächlichen Faktoren nach sich ziehen.
- Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit Romiplostim mit der höchsten wöchentlichen Dosis von 10 µg/kg nicht auf einen Wert steigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

Was ist noch neu



Monoklonales Anti-D: gentechnisch hergestelltes Anti-D-Immunglobulin

Mechanismus: der Abbau von Thrombocyten wird gehemmt

Zulassung wird erwartet

Vorteil: Sicher virusfrei

Nachteil: wirkt nur bei Patienten ohne Milzentfernung

Kann schwere Nebenwirkung machen (intravasale Hämolyse)