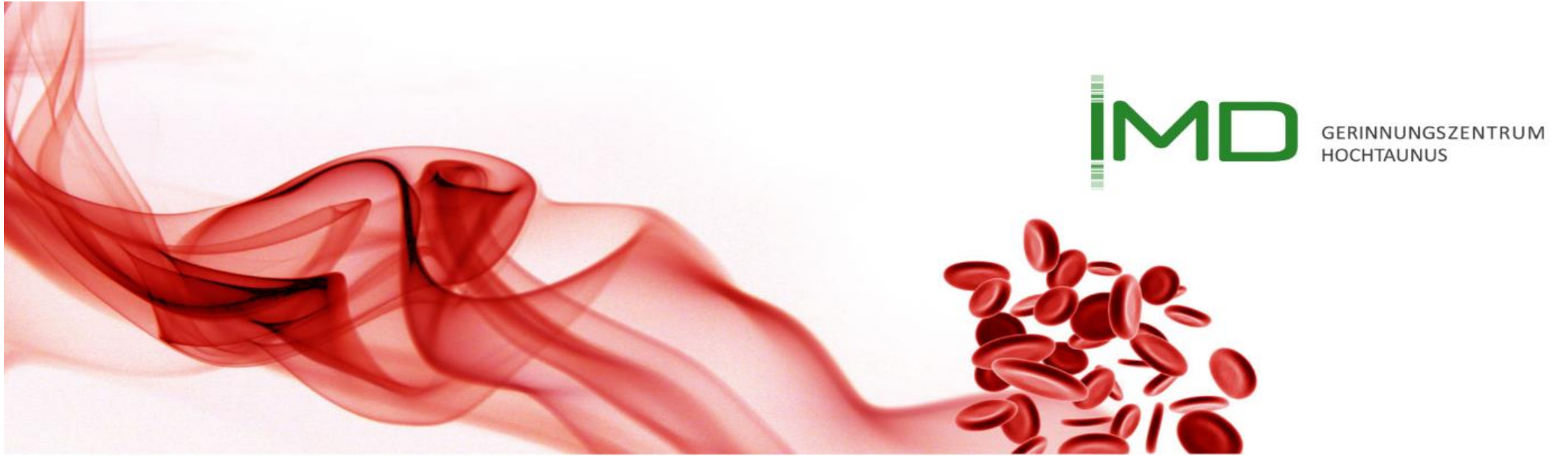


IMD

GERINNUNGSZENTRUM
HOCHTAUNUS

ITP-Patiententag 2023

Herzlich willkommen



Was gibt es neues?

DR. R. Sonja Alesci, IMD

Gerinnungszentrum Hochtaunus

Immunthrombozytopenie (ITP)

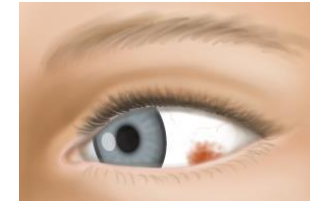
Krankheitsbeschreibung

- Seltene Autoimmunerkrankung, u.a. charakterisiert durch eine immunologische Zerstörung der sonst normalen Thrombozyten
 - niedrige Thrombozytenzahl ($<100 \times 10^9/L$)
 - erhöhtes Blutungsrisiko^{1,2}
- Keine zuverlässigen diagnostischen Tests vorhanden, Ausschlussdiagnose⁵

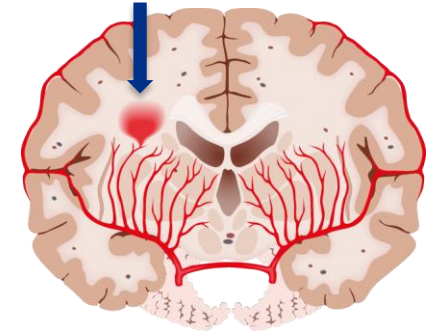
Petechien und Hautblutungen



Blutungen am Auge³



Blutungen im Kopf⁴



Primäre ITP
(80% der Fälle)



Sekundäre ITP³
(20% der Fälle)

1. Neunert C et al. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. 2. Rodeghiero F et al. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
3. Cines DB. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008. 4. Muda Z et al. *Med J Malaysia*. 2014;69(6):288-290
5. Provan D et al. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.

ITP – verminderte Thrombozytenzahl – Klinisches Bild

- ▶ Variabel, je nach Schweregrad
- ▶ Durchaus auch ohne Symptome
- ▶ Unspezifische Zeichen können sein:
 - ▶ **Müdigkeit**
 - ▶ Neigung zu blauen Flecken
 - ▶ Bei sinkender Thrombozytenzahl werden die Symptome stärker
- ▶ Es können auftreten:
 - ▶ Rötlich-violette Hautläsionen
 - ▶ Hauteinblutungen
 - ▶ Nasenbluten
 - ▶ Zahnfleischbluten oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt
 - ▶ Blut im Urin, verstärkte Menstruationsblutung
- ▶ Das Risiko für thromboembolische Ereignisse kann erhöht sein

Krankheitsverlauf der ITP

- ▶ Bei den meisten erwachsenen Patienten chronisch
- ▶ Oft KEINE direkte auslösende Erkrankung bekannt
- ▶ Spontane Remission bei < 10 % der Patient:innen
- ▶ Zweimal so viele Frauen wie Männer betroffen
- ▶ Erhöhtes Risiko für Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern (15 % vs. 4 % bei der Allgemeinbevölkerung)

Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(6):1213-1221.

Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. . Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. Br J Haematol. 2009;145(2):235-244.

ITP Pathophysiologie: wie kommt es dazu?

Anti-Megakaryozyten-Immunität
(Antikörper und T-Zellen)

Vermehrter
Thrombozytenabbau
(z. B. in der Milz)



Anti-Thrombozyten-Immunität
(Antikörper und T-Zellen)

Verminderte
Thrombozytenproduktion
(Knochenmark)

1. Marini I, et al. Hamostaseologie 2019;39:227-37
2. Audia S, et al. Autoimmun Rev 2017;16(6):620-32
3. Zufferey A, et al. J Clin Med 2017;6(2):16

ITP: wo wirken die Medikamente

Anti-Megakaryozyten-Immunität
(Antikörper und T-Zellen)

Fostamatinib:
Verhinderung des
Thrombozytenabbaus

Splenektomie:
Chirurgische Entfernung
der Milz (irreversibel!)



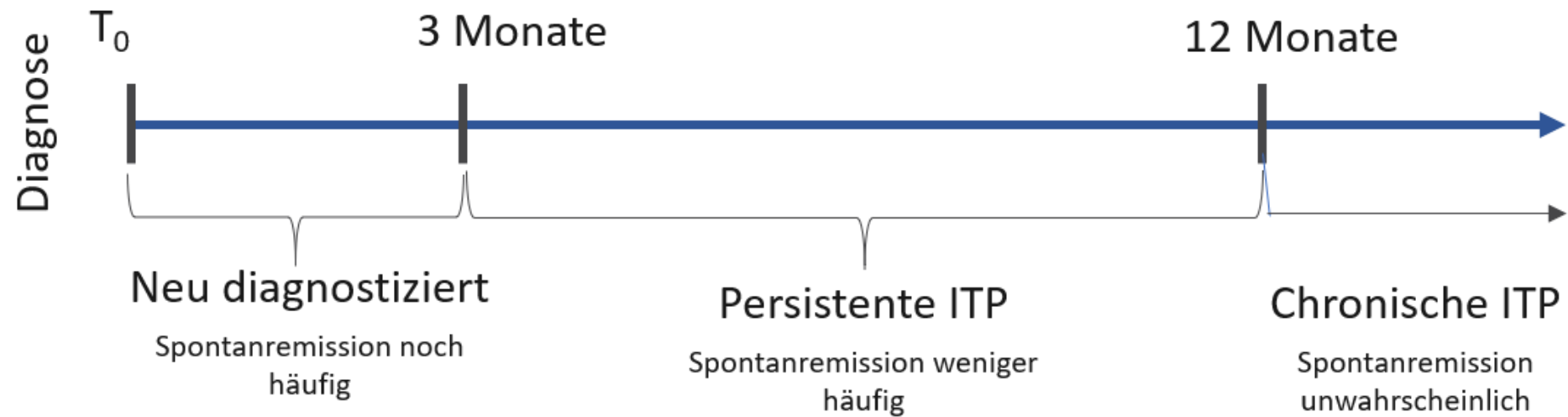
TRAs:
Erhöhung der
Thrombozytenproduktion

Anti-Thrombozyten-Immunität
(Antikörper und T-Zellen)



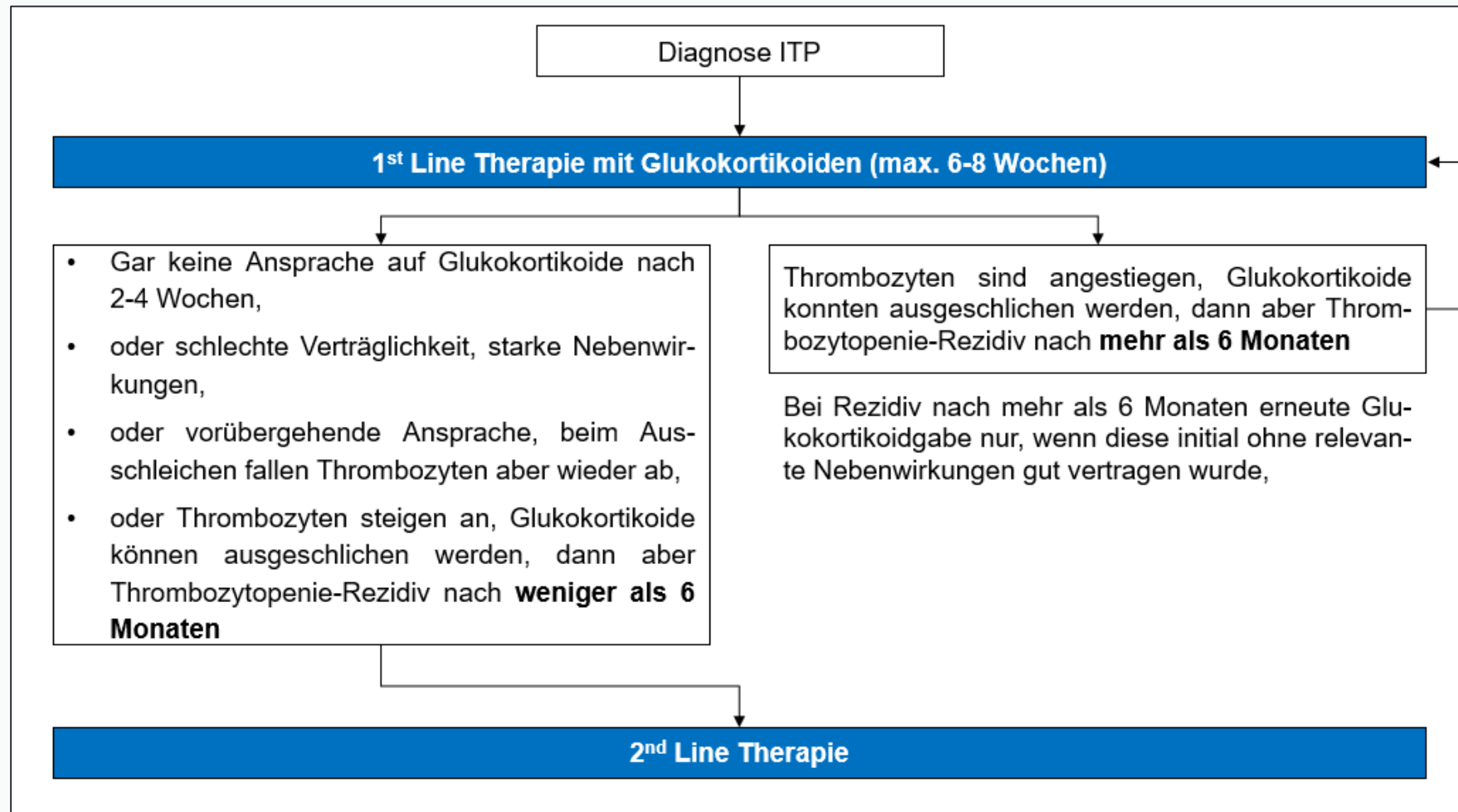
1. Marini J, et al. Hamostaseologie 2019;39:227-37 2. Audia S, et al. Autoimmun Rev 2017;16(6):620-32
3. Zufferey A, et al. J Clin Med 2017;6(2):16

Krankheitsphasen der primären ITP

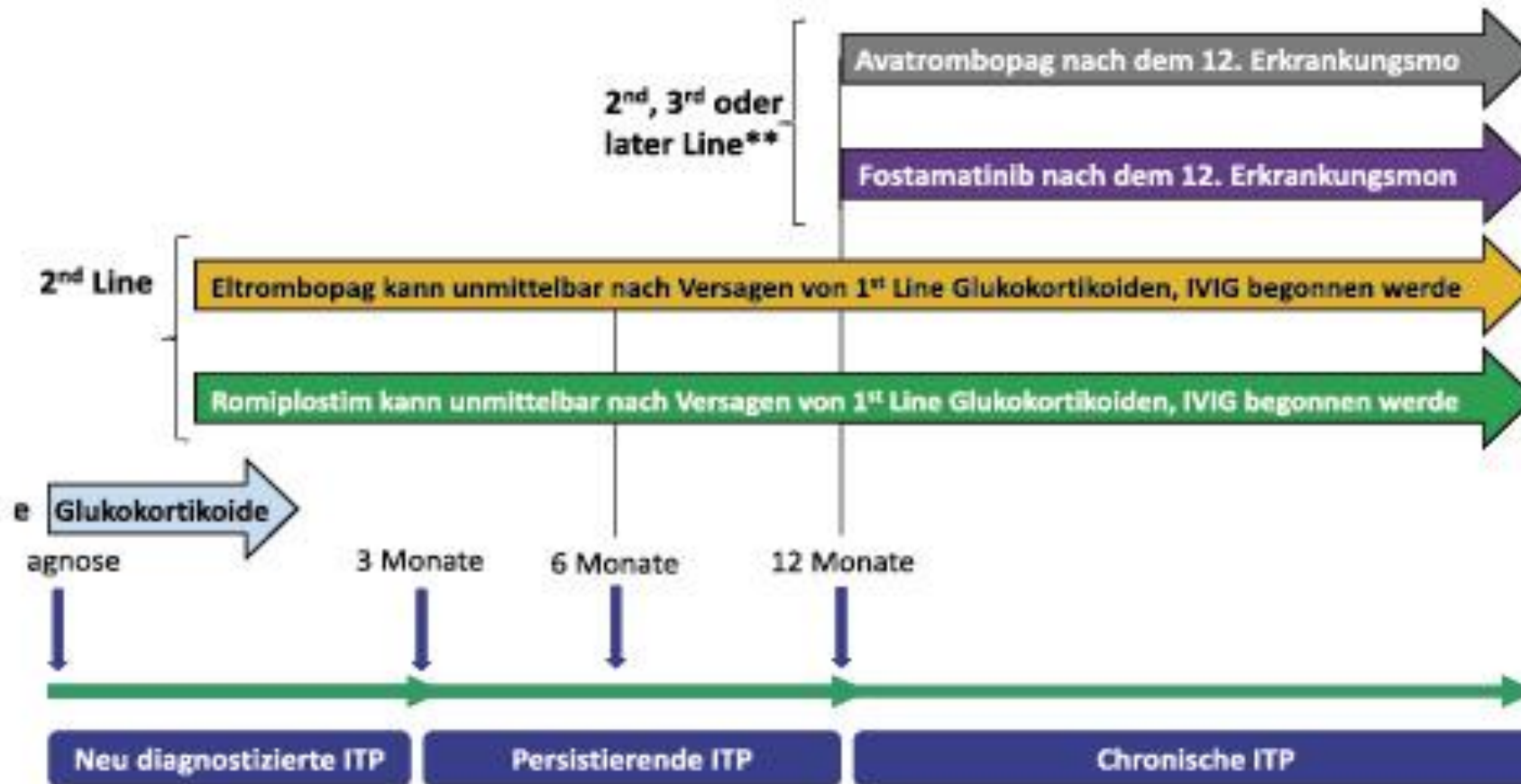


1. Rodeghiero F et al. *Semin Hematol.* 2015;52(1):16-24. 2. Onkopedia Leitlinie Immunthrombozytopenie. März 2021, Veröffentlicht durch DGHO

Erstlinientherapie



Expertenreport Immunthrombozytopenie – Aktuelle Diagnostik und Therapie



Zweitlinientherapien im Vergleich

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Applikation & Dosis	Nachteile & Komplikationen
Avatrombopag	TRA	Als Tablette 20-40 mg/Tag	Kosten, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Durchfall, Thromboembolien*
Eltrombopag	TRA	Als Tablette 20-75 mg/Tag	Kosten, Diätetische Einschränkungen, Magen-Darm- Symptome, Kontrolle der Leberwerte, Kopfschmerzen, Thromboembolien*, Knochenmarksfibrose
Fostamatinib	Kinase-Inhibitor	Als Tablette 100 mg 150 mg	Durchfall, Bluthochdruck und Übelkeit, Kontrolle der Leberwerte
Romiplostim	TRA	spritzen 1-10 mg/kg/Woche	Kosten, Kopfschmerzen, Knochen- und Muskelschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Thromboembolien*, Knochenmarksfibrose
Splenektomie	-	Chirurgisch	Chirurgische Komplikationen, Thromboembolien, Infektion mit eingekapselten Bakterien, Sepsis

Drittlinie

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 1. Linie, 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

Neu: Therapie der multiresistenten/multipel rezidierten ITP

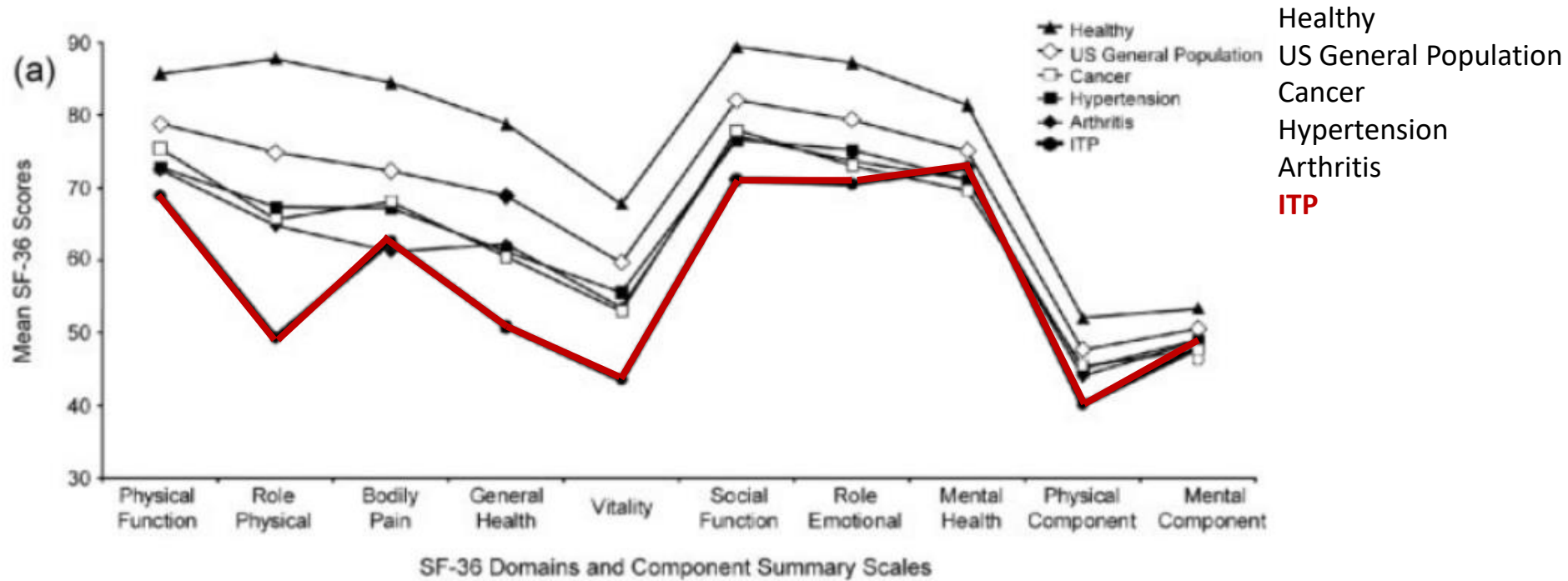
- TPO-RA + Fostamatinib
- TPO-RA + Azathioprin oder Glukokortikoid
- TPO-RA + Azathioprin, Cyclosporin, Everolimus oder Cyclophosphamid

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



Das Thema wird in den aktualisierten Leitlinien in Kapitel 5 berücksichtigt: Behandlungsziele bei Patient:innen und Ärzt:innen

- ITP ist eine langfristige Erkrankung
- Die Symptombewertung ändert sich im Verlauf der Erkrankung (durch Erfahrung/Coping)
- Angst vor Blutungen
- Fatigue
- Fokus Patient:innen: Schwankende Thrombozytenzahlen
- Fokus Ärzt:innen: Vermeidung Blutungen als primäres Ziel

Thema Zufriedenheit der Patient:innen

- **Verträglichkeit** einer Therapie in der langfristigen Behandlung
- Die **verschiedenen** Therapien werden dabei unterschiedlich bewertet
- Das Erreichen einer **therapiefreien** Remission
(derzeit Paradigmenwechsel in Zulassungsstudien: Bradbury 2021, An 2021)
- Verzögerung der Zweitlinientherapie,
- Vermeidung einer Splenektomie,
- Langfristige Verbesserung von gesundheitsbezogener **Lebensqualität**

Unterstützungsmöglichkeiten für Patient:innen

ITP-Informationen für Patient:innen

- Informationsbroschüren:
 - ITP – auf den Punkt gebracht
 - Für mehr Lebensqualität mit ITP
 - Tipps für die Vorbereitung auf das Gespräch mit Ärzt:innen
 - Inkl. Gesprächsnotizen mit Symptom-Checkliste
- Symptom-Tagebuch (Thrombozytenwerte)
- ITP- Fragebogen zur Vorbereitung auf das Gespräch mit Ärzt:innen
- Selbsthilfegruppen !!!!!!!1

Meine-itp.de



ITP-Fragebogen

ITP-Fragebogen
zur Vorbereitung
auf das
Gespräch mit
Ärzt:innen
– ein Beispiel

ITP FRAGEBOGEN

Dieser Fragebogen soll Sie bei der Vorbereitung auf Ihr nächstes Gespräch mit Ihrem Arzt* unterstützen.

Datum: _____

Datum des nächsten Arzttermins: _____



Beeinflusst die ITP Ihren Alltag?

Ja Nein

Müssen Sie sich aufgrund der ITP häufig einen Tag freinehmen (z.B. Krankmeldung beim Arbeitgeber)?

Ja Nein



Listen Sie die Aktivitäten in Ihrer Freizeit auf, denen Sie nachgehen: (z.B. soziale Kontakte, Hobbys, Freizeit, Urlaub)



Wirkt sich die ITP auf Ihre allgemeine Lebensqualität und psychische Gesundheit aus?

Ja Nein



Weitere Punkte/Sonstiges:



Listen Sie die Fragen oder Sorgen auf, die Sie bezüglich der ITP und Ihrer Behandlung haben:



Sind Sie mit der Häufigkeit Ihrer Einnahme bzw. dem Aufwand und der Häufigkeit Ihrer Verabreichung zufrieden?

Ja Nein



Geht es Ihnen durch Ihre ITP-Therapie besser?

Ja Nein



Sind Sie mit Ihrer ITP-Behandlung vollständig zufrieden?

Ja Nein

Wenn nein, was stört Sie?

Haben Sie Symptome durch Ihre ITP?

Ja

Nein

Wenn ja, welche: _____

Haben sich die folgenden Symptome nach Ihrem letzten Arztbesuch in der Häufigkeit verändert?

Blutungssymptome:

Ja

Nein

Petechien: Ja, häufiger geworden

Ja, weniger geworden

Nein

Schleimhautblutung:

Ja

Nein

Urogenitale Blutungen/starke Menstruationsblutungen:

Ja

Nein

Hämatome (Blutergüsse):

Ja

Nein

Ermüdung (Fatigue):

Ja

Nein

Weitere Symptome: _____

Dieses Merkblatt wurde gemeinsam mit medizinischem Fachpersonal erstellt.

Alle medizinischen Informationen dienen nur zu Informationszwecken und ersetzen nicht die Beratung durch einen Arzt oder andere medizinische Fachkräfte.

* Der besseren Lesbarkeit halber verwenden wir nur die männliche Form von „Patient“, „Arzt“, „Behandler“ usw. Selbstverständlich sind damit immer auch weibliche Personen und Menschen mit weiteren Geschlechtsidentitäten gemeint.

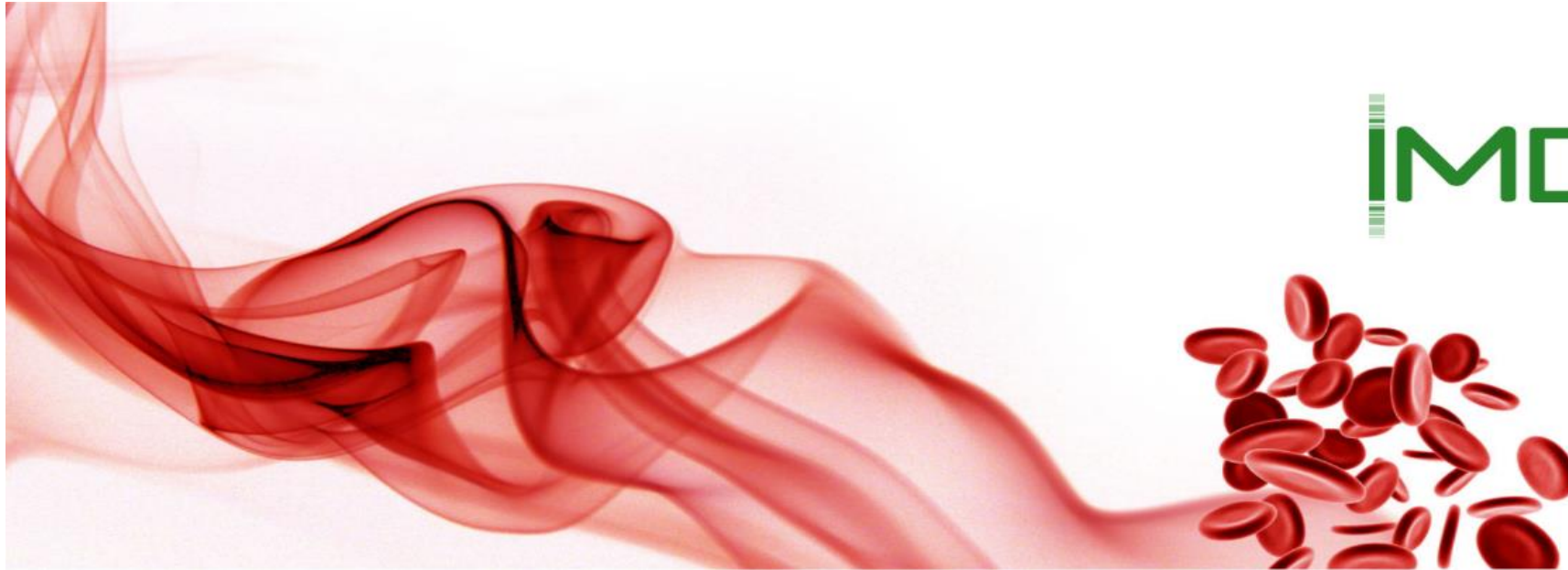


QR-Code zum
Fragebogen



Medikamente in der Pipeline

- Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir
- All-trans-Retinsäure
- Atorvastatin
- Bortezomib
- Daratumumab
- Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitoren
- Sutimlimab
- B-Zell-aktivierender Faktor Inhibitoren
- Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors
- Decitabin



IMD

GERINNUNGSZENTRUM
HOCHTAUNUS

ITP-Patiententag 2023

Vielen DANK für Ihre
Aufmerksamkeit