

Was gibt es Neues? Und Bewährtes---
DR. R. Sonja Alesci, IMD
Gerinnungszentrum Hochtaunus

Immunthrombozytopenie (ITP)

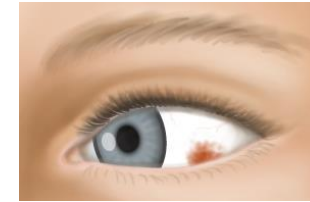
Krankheitsbeschreibung

- 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

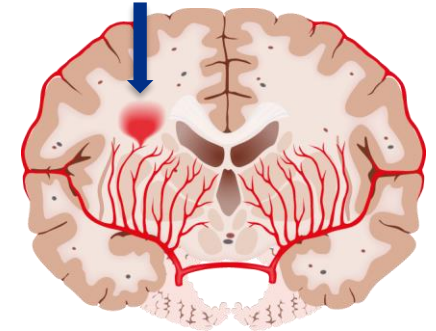
Petechien und Hautblutungen



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 (Fatigue)**
 - ▶ 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
- ▶ Bei Kindern meistens selbstlimitierend, aber auch chronische Fälle vorhanden
- ▶ 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!)



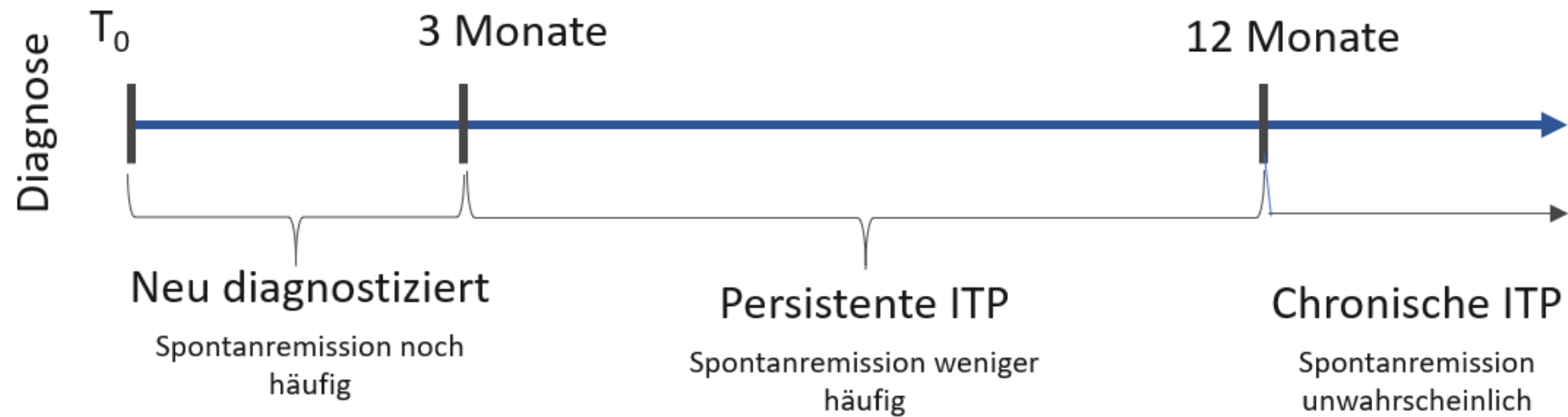
TRAs:
Erhöhung der
Thrombozytenproduktion

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



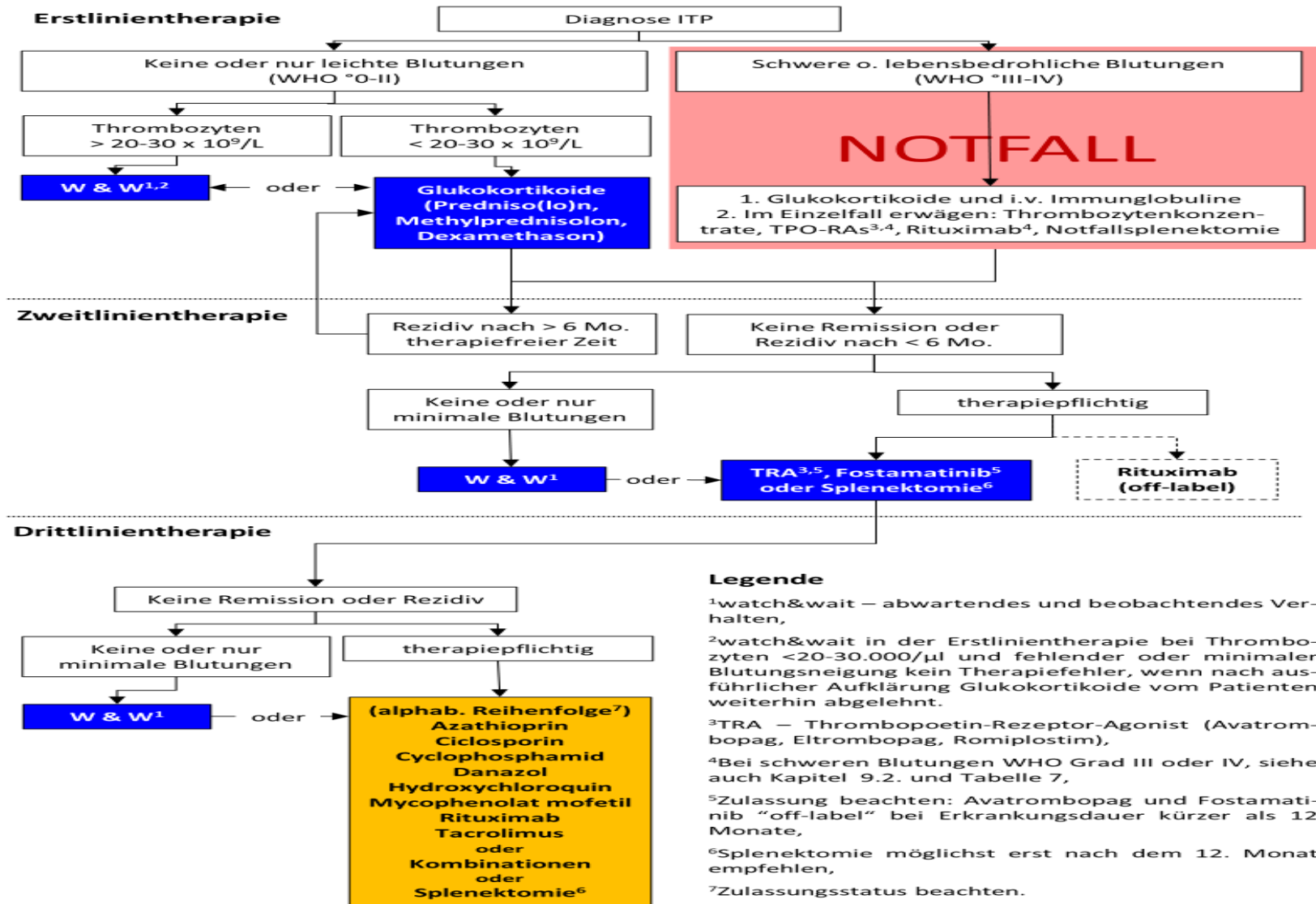
1. Marini J, et al. Hamostaseologie 2019;39:227-37 2. Audia S, et al. Autoimmun Rev 2017;16(6):620-32
3. Zufferey A, et al. J Clin Med 2017;6(2):16

Krankheitsphasen der primären ITP

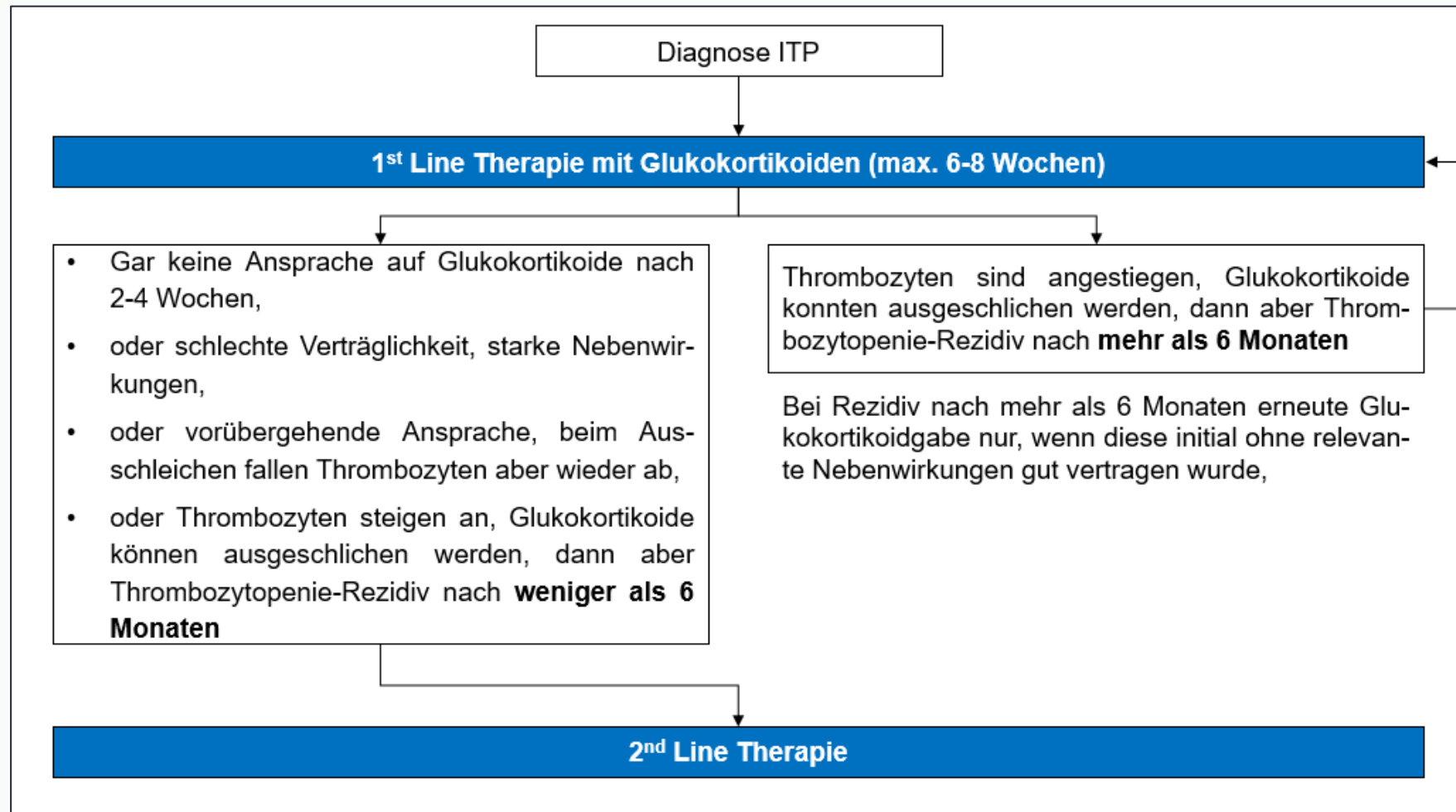


1. Rodeghiero F et al. *Semin Hematol.* 2015;52(1):16-24. 2. Onkopedia Leitlinie Immunthrombozytopenie. März 2021, Veröffentlicht durch DGHO

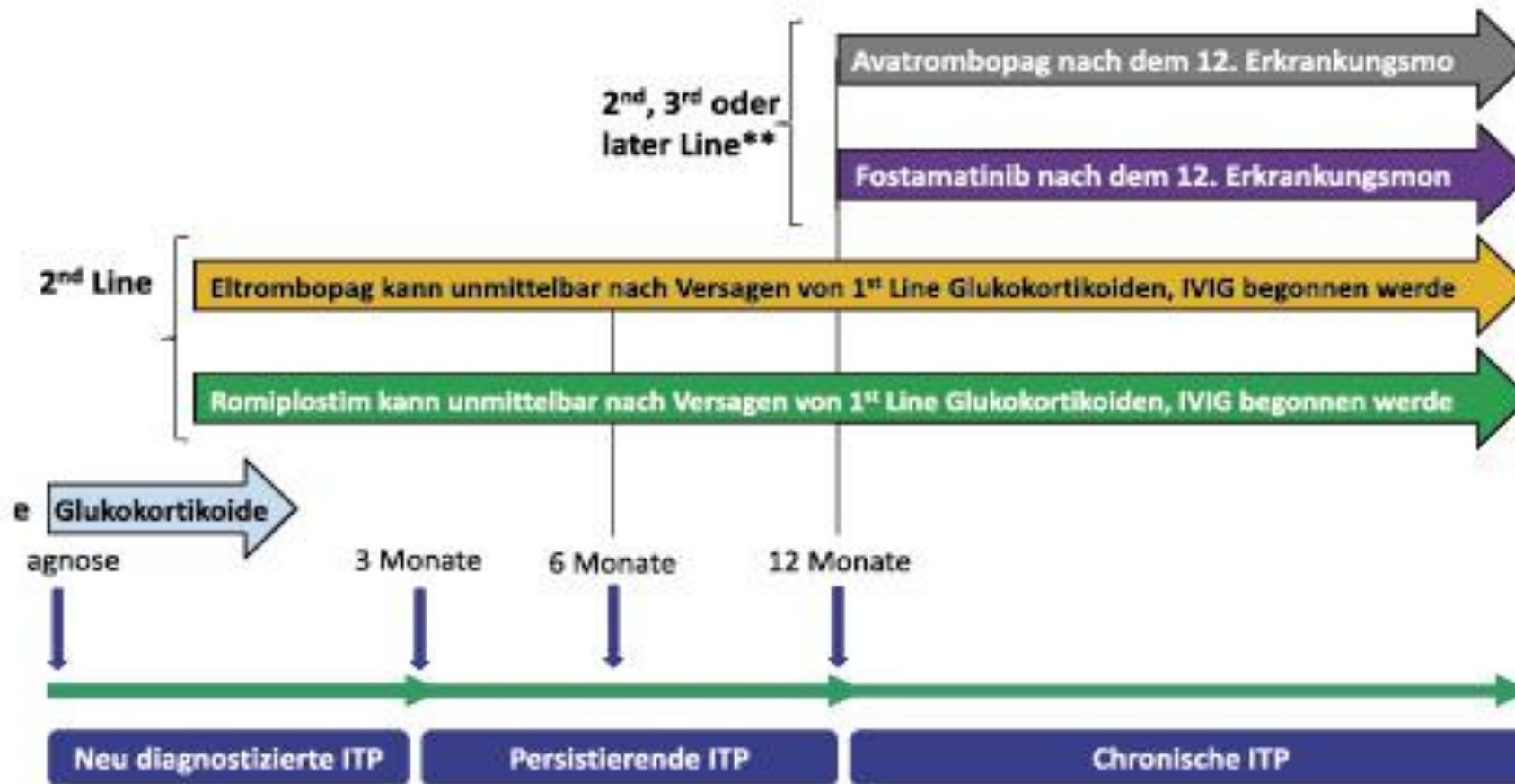
Therapie nach Onkopedia



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

Neu: Therapie der multiresistenten/multipel rezidierten ITP

- TPO-RA + Fostamatinib
- TPO-RA + Azathioprin (Imurek) oder Glukokortikoid

Medikamente in der Pipeline

- Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitoren: Rilzabrutinib: Phase III beendet, Fatigue gebessert, als Tablette, Mechanismus: weniger Zerstörung der Thrombocyten
- BAFF (B-Cell Activating Factor)-Rezeptor monoklonale Antikörper, die sich zugleich durch eine B-Zell-Depletion auszeichnen: Ianalumab, in Phase III
- Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors: Efgartigimod alfa (Vyvgart[®]) Phase III läuft in Deutschland demnächst an:
 - Efgartigimod alfa ist ein Fc-Fragment des humanen rekombinanten Immunglobulins G1 (IgG1), weniger Antikörper, deshalb weniger Zerstörung, als Spritze

Medikamente in der Pipeline

- Neuraminidaseinhibitor Oseltamivir: ein paar Studien (Liu LY, Zhang B, Song CD, Li PF, Yang M, Ren XQ, Ding Y. Successful treatment with oseltamivir phosphate in children with ITP who failed first-line therapy: a case series report. Ann Hematol. 2024 Feb;103(2):405-408. doi: 10.1007/s00277-023-05581-z. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38095655.
- Atorvastatin- bei einem Patienten gegeben, nicht gut funktioniert, ein Fettsenker...
- Bortezomib/Daratumumab: kommt aus der Tumorthherapie, Protease-Inhibitor
- All-trans-Retinsäure...
- Sutimlimab.....
- Decitabin,,,,,
- Kombinationen als First-line
- Diabetes-medikamente.....

Derzeitige Studien eine Auswahl

Studienidentifizier	Titel	Akronym
-	Deutsches Immunthrombocytopenie-Register Kontakt: https://d-ity.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 26 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	LNPO23
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 BIV020 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

Kinder- Kurzversion

- Bei neu diagnostizierter ITP wird die Indikation zur Therapie prinzipiell ZURÜCKHALTEND gestellt.
- Als Erstlinientherapie werden Glukokortikoide oder IVIG empfohlen.
- Die TRA Eltrombopag und Romiplostim sind etablierte Zweitlinientherapien bei Kindern und Jugendlichen mit ITP.
- Eine kürzlich erst abgeschlossene Phase IIIb Studie zeigte die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit
- von Avatrombopag bei Kindern ab dem 1 Lebensjahr. Die Zulassung der Substanz in dieser
- Altersgruppe wird erwartet.
- Unter Eltrombopag wird insbesondere bei hohen Dosierungen ein Anstieg der Leberwerte beobachtet.
- Generell ist das Nebenwirkungsprofil vergleichbar zu beschriebenen Nebenwirkungen bei Erwachsenen.
- Die Indikation zur Milzentfernung sollte bei Kindern sehr streng gestellt werden.
- Unterstützend kann, insbesondere zur Behandlung von Schleimhautblutungen, eine Therapie mit Tranexamsäure erfolgen.

Entscheidung zur Behandlung

- die klinische Blutungsneigung,
- Thrombozytenzahl,
- Krankheitsstadium (neu-diagnostizierte vs. persistierende vs. chronische ITP), bisheriger Krankheitsverlauf und Blutungsanamnese,
- Therapienebenwirkungen, Konsequenzen für Ausbildung und Beruf (Berufsunfähigkeit vermeiden), Pat.alter, Nebenerkrankungen, Begleitmedikation (insbes. Antikoagulanzen),
- Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung,
- Erfahrung des betreuenden Arztes / der Klinik in der Therapie der ITP,
- Pat.-präferenz, Gesundheitskompetenz,
- psychosoziale Situation, bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten.

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**

Was gehört noch zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

- Reisen
- Freizeitgestaltung
- Depressionen
- Schmerzmitteleinnahme
- Wechselwirkung der Medikamente

Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, Holzhauer S, Hütter-Krönke ML, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger I, Rummel M, Sachs UJ, Stauch T, Trautmann-Grill K, Wörmann B. Expertenreport Immunthrombozytopenie - Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Oncol Res Treat.* 2022 Dec 26. doi: 10.1159/000528819. Epub ahead of print. PMID: 36572012.

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)
- APP
- ITP- Fragebogen zur Vorbereitung auf das Gespräch mit Ärzt:innen
- Selbsthilfegruppen !!!!!

Blutverdünner

- Es ist nicht per se verboten, sondern kommt auf die Thrombocytenzahlen an
- Über 50/nl: sicher
- 25-50/nl: halbe Dosis, kommt auf die Umstände an
- Unter 25/nl: Einzelfallentscheidung
- Aber nicht einfach nicht nehmen!

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 → Vorhoffohr-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 Vorhoffohr-Verschluss erwägen	

Was muss ich noch wissen? Z. b. OP

- Ein **Notfallausweis** sollte vorhanden sein
- Vor geplanten Eingriffen ist es sinnvoll, sich im Zentrum vorzustellen

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

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. ^b Größere 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.

Schmerzmittel!?

- Vor allem bei Aspirinhaltigen Schmerzmitteln besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko
- Deshalb ist es sinnvoll, diese nicht oder nur sehr zurückhaltend einzunehmen, insbesondere über einen längeren Zeitraum, dies gilt auch für Novaminsulfon
- Sollten Sie dies aufgrund eines Schlaganfalls brauchen, ist es nicht per se verboten
- Fragen Sie bei Mischpräparaten unbedingt nach, ob ASS enthalten ist
- Es gibt sehr viele Alternativen, so dass Sie nicht die Schmerzen ertragen müssen
-

Darf ich in Urlaub fahren?

- Ja
- Das Risiko für spontane Blutungen ist gering und es ist wichtig, das Leben zu genießen
- Infos wie eben besprochen
- Ggf. vorab Vorstellung im Zentrum und Rezept für Notfallreserve und ausreichend Medikation/Tranexamsäure etc besorgen
- Stichwort Reiserücktritt
- Stichwort medizinische Versorgung vor Ort- planen und informieren

Darf ich Sport machen

- Ja, gerne
- Einige Sportarten sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden: sollten Sie deutlich verminderte Thrombozytenzahlen haben, ist ein Gespräch mit Ihrem Zentrum sinnvoll
- 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 ($<50 \times 10^9/L$) 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.

Impfen

- Ja, es besteht keine Kontraindikation (Verbot) für Impfungen
- Sehr viele Impfungen können auch ins Unterhautfettgewebe gespritzt werden
- mit immunsuppressiver Therapie wie z. B. Glukokortikoide, Rituximab, 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.
- Dies gilt auch für die Covid-Impfung
- auch die „Thrombozytopenie-behaftete“ Masern-Mumps-Röteln (MMR)- und Windpocken-Impfung allen bisher nicht geimpften Kindern mit ITP angeboten werden.
- Blutbildkontrolle sinnvoll