

onkopedia

onkopedia leitlinien

Immunthrombozytopenie (ITP)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	2
2 Definition	2
3 Epidemiologie	3
4 Pathophysiologie	3
5 Klinik	3
6 Verlauf, Schweregrad und Stadieneinteilung	4
7 Prognose und Risiko	6
8 Diagnostik	6
8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP.....	6
8.2 Knochenmarkpunktion	8
8.3 Weiterführende Diagnostik bei persistierender o. chronischer ITP.....	9
8.4 Helicobacter pylori.....	10
8.5 Thrombozyten-Antikörper	10
9 Therapie	11
9.1 1st-Line Therapie der neu-diagnostizierten ITP.....	13
9.1.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen.....	13
9.1.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen	14
9.1.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten	14
9.2 2nd-Line Therapie der persistierenden oder chronischen ITP	14
9.2.1 Steroide und Immunglobuline.....	14
9.2.2 Splenektomie	15
9.2.3 Splenektomie-aufschiebende Therapien.....	15
9.3 3rd-Line Therapie nach Splenektomie	16
9.3.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs).....	16
9.3.2 Rituximab	17
9.3.3 Weitere 3rd-Line Therapien.....	17
9.3.4 Weitere experimentelle Therapieverfahren oder Fallberichte	18
9.3.5 Unwirksame oder nicht indizierte Therapien.....	18
9.3.6 Antifibrinolytika.....	18
9.3.7 Vorgehen bei Operationen und Zahneingriffen	18
9.3.8 Impfungen	19
10 Patienten Selbsthilfe	20
11 Abschließende Stellungnahme	20
12 Literatur	20
13 Autoren	23

Immunthrombozytopenie

Stand: Mai 2010

Autoren: Axel Matzdorff, Aristoteles Giagounidis, Hannes Müller-Beißenhirtz

Autoren früherer Versionen: E. Hiller, A. Matzdorff, M. Rummel, A. Giagounidis, G. Ehninger

1 Einleitung

Diese Leitlinie ist die Kurzfassung von Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zu ‚Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie‘ DOI:10.1159/000290758

2 Definition

Die ITP ist eine erworbene Thrombozytopenie. Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie [siehe Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenien], die Bezeichnung idiopathische thrombozytopenische Purpura sollte nicht mehr verwendet werden [1 , 2]. Ein weit verbreitetes Eponym ist der Begriff Morbus Werlhof.

Primäre ITP Keine auslösende Ursache erkennbar.

Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenien

Klassifikation	Ursachen / Krankheitsbilder
Primäre ITP	<ul style="list-style-type: none">keine auslösende Ursache erkennbar

Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenien

<p>Sekundäre ITP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamentenreaktion • Autoimmunerkrankung (SLE, Rheumatoide Arthritis, u. a.) • Antiphospholipid-Syndrom • Common Variable Immundeficiency Syndrome • Lymphom (CLL, Hodgkin, u. a.) • Evans-Syndrom • Autoimmun-proliferatives Syndrom • Infektionen (HIV; Hep. B, HCV, H. pylori) • nach Impfung • andere
<p>immunologisch vermittelt, aber nicht als ITP bezeichnet</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie bei GPIIb/IIIa - Inhibitor Therapie • Heparin - induzierte Thrombozytopenie (HIT) • Posttransfusionelle Purpura • Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie • Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

3 Epidemiologie

Die Inzidenz liegt bei 0,2-0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz bei ca. 2 chronischen ITP-Patienten pro 10.000 Personen.

4 Pathophysiologie

Vermehrter Thrombozytenabbau: Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung [3]. Autoantikörper gegen Thrombozyten führen dazu, dass diese von Makrophagen und Dendritischen Zellen z.B. in der Milz aufgenommen und abgebaut werden . Verminderte Thrombozytopoese: Bei ITP-Patienten sind die Thrombopoietinspiegel im Vergleich zu gesunden Menschen zwar erhöht, aber nicht so hoch wie bei anderen Erkrankungen, die einen vergleichbaren Thrombozytenmangel aufweisen (z. B. aplastische Anämie oder nach Chemotherapie). Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoietinmangel [4].

5 Klinik

Blutungssymptome bei ITP:

- Petechien an den abhängigen Körperpartien,
- Schleimhautblutungen,
- verstärkte Periodenblutungen,
- verstärkte Blutungen bei geringen Verletzungen,
- Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen,
- Anämie durch chronischen Blutverlust und sekundären Eisenmangel,

Nicht typisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen.

Fast ein Drittel der chronischen ITP Patienten hat überhaupt keine Symptome.

6 Verlauf, Schweregrad und Stadieneinteilung

Verlauf: Man unterscheidet die akute ITP, bei der sich die Thrombozytopenie auch ohne Therapie innerhalb weniger Wochen vollständig zurückbildet von der chronischen Form. Die akute ITP ist der typische Verlauf des Kindesalters (<10 Jahre), bei Erwachsenen ist die ITP dagegen häufig chronisch und verläuft z.T. über mehrere Jahre.

Schweregrad: Diagnostik und Therapie der ITP orientieren sich primär an der klinischen Blutungsneigung gemäss WHO-Blutungsscore [s. Tabelle 2: Blutungsgrade] und erst nachrangig an der Thrombozytenzahl.

*Tabelle 2: Blutungsgrade analog WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version MedDRA v9.0)**

WHO Blutungsgrad	Definition
0	<ul style="list-style-type: none"> keine Blutungszeichen
I	<ul style="list-style-type: none"> 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 Binden / Tag notwendig)
II (nicht transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> 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

*Tabelle 2: Blutungsgrade analog WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version MedDRA v9.0)**

III (transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Schleimhautblutungen (Mund, Nase) • vaginale Blutungen • Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie • Blutungen aus Punktionsstellen • Blutungen in Muskel und Gelenke
IV	<ul style="list-style-type: none"> • 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)

*Legende: *[30 , 31]*

Stadieneinteilung:

Weil sich Therapie und die Therapieziele mit der Krankheitsdauer und Schwere ändern, wurde kürzlich eine neue Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen [2] vorgeschlagen und von den aktuellen internationalen Konsensus-Leitlinien übernommen [1]:

*Tabelle 3: Stadieneinteilung bei ITP**

Stadium	Definition	Therapieziel
neu diagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> • bis zu 3 Monate nach Diagnosestellung • Zeitraum der Erstlinientherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungsstillung • Kuration • bei kurzer Therapiedauer Inkaufnahme von Nebenwirkungen
persistierend	<ul style="list-style-type: none"> • zwischen 3 und 12 Monaten nach Diagnosestellung • Zeitraum der Zweitlinientherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungsstillung • Kuration • Da Therapie häufiger längerfristig, sind Nutzen und Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen

Tabelle 3: Stadieneinteilung bei ITP*

chronisch	<ul style="list-style-type: none"> • mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung • eine spontane Remission oder das Erreichen einer kompletten Remission mit einer weiteren medikamentösen Therapie ist jetzt nicht mehr sehr wahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität, ggf. unter Inkaufnahme einer chronischen Thrombozytopenie • Therapie nur bei schwereren Blutungen
------------------	---	--

Legende: *[1 , 2]

7 Prognose und Risiko

Bei der chronischen ITP des Erwachsenen sind spontane Remissionen selten. Das Risiko für fatale Blutungen steigt mit dem Lebensalter [5 , 6]. Neben Blutungen sind Infektionen, wahrscheinlich bedingt durch die immunsuppressive Therapie, eine ebenso wichtige Todesursache [7].

8 Diagnostik

8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP

Tabelle 4: Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem V.a. ITP

<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: aktuelle und frühere Blutungen, Medikamente, Infektionen, Alkohol
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung: Blutungszeichen, Lymphknoten, Leber-, Milzgrösse, etc.
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild: EDTA und Citrat, zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie.
<ul style="list-style-type: none"> • Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von Thrombozytopenien erfahrenen Arzt
<ul style="list-style-type: none"> • Gerinnungsparameter: Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT
<ul style="list-style-type: none"> • Blutgruppe und Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie
<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkdiagnostik nur bei atypischen Befunden und bei älteren Patienten (> 60 Jahre)

Tabelle 5: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP

Differenzialdiagnose:	Anamnese, typische Befunde
Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozytopenie)	Häufigste Differenzialdiagnose. Bestimmung der Thrombozytenzahl in Citrat oder Heparin
Hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV ob sehr grosse (Makrothrombozytopenie) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper
Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Virustatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie	Nur schwangere Patientinnen
Lymphom	Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion
Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)	Serologie auf HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u.a. Bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei V.a. Sepsis, Blutausstrich, dicker Tropfen bei V.a. Malaria
Lebererkrankungen	Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Sonographie ob Splenomegalie, Gaucher-Diagnostik
Alkoholabusus	Muss häufig gezielt erfragt werden.
Sarkoidose	Pneumologische Diagnostik

Tabelle 5: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP

Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, auch schwerster Eisenmangel)	Labordiagnostik
Autoimmunerkrankungen	Labordiagnostik für Lupus eryth., Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmun-Syndrome.
Evans-Syndrom	Anämie, positiven direkten Antiglobulin-Test
Hämatologische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, Plasmozytom, Lymphome, CVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung)	Veränderung auch anderer Blutzellreihen, der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie und Zytogenetik.
Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämolytisch Urämisches Syndrom	Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc.
Verbrauchskoagulopathie	Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Grosse Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom)	Klinisches Bild

Eine ITP sollte nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$ liegt [2]. Bei unauffälliger Anamnese ist der Nachweis einer isolierten Thrombozytopenie bei normalen übrigen hämatologischen Parametern (Erythrozyten-, Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, Gerinnungswerte) zunächst ausreichend für die Diagnose ITP.

Zur Erstdiagnostik der ITP gehört zwingend die Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von Thrombozytopenien erfahrenen Arzt. Eine Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura ist eine hämatologische Notfalldiagnose und darf nicht übersehen werden!

8.2 Knochenmarkpunktion

Eine Knochenmarkdiagnostik sollte immer dann zur Basis-Diagnostik gehören, wenn

- neben der Thrombozytenzahl auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert sind,
- atypische anamnestische oder körperliche Untersuchungs-Befunde vorliegen (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Leber, Milz),

- bei Patienten >60 Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, Myelodysplastische Syndrome, Plasmozytom u.a.

8.3 Weiterführende Diagnostik bei persistierender o. chronischer ITP

Eine weiterführende Diagnostik ist sinnvoll,

- bei Patienten, deren Thrombozytenwerte unter der 1st-Line Therapie (zumeist Steroide) gar nicht oder nur minimal ansteigen.
- bei Patienten, deren Thrombozytenzahl auf die 1st-Line Therapie zunächst angesprochen hat, die bei der notwendigen Dosisreduktion des Steroids dann aber einen erneuten Thrombozytenabfall entwickelt haben.

Tabelle 6: weiterführende Diagnostik bei persistierender und chronischer ITP

Blutgruppe	Für Notfall-Pass, vor Therapie mit anti-D, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko.
Knochenmarkpunktion	Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen.
Blutzucker/Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter/fortgesetzter Steroid-Therapie.
Serum-Elektrophorese oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immunodeficiency), eines Myeloms
Autoimmundiagnostik (Rheumafaktor, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen von Immunerkrankungen
Thrombozytenglykoprotein-spezifische Antikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.
H. pylori-Testung	Mittels Stuhltest auch nicht-invasiv möglich, gute Ansprechraten auch bei Europäern beschrieben.
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, erhöhtes Risiko für immunsuppressive Therapie
Sonographie, Röntgen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung

8.4 Helicobacter pylori

Eine Helicobacter pylori Infektion kann in Einzelfällen das Auftreten oder Persistieren einer ITP begünstigen. Die Eradikationstherapie ist bei asiatischen Patienten relativ erfolgreicher [8], angesichts der Einfachheit der Diagnostik und der niedrigen Kosten aber auch bei Europäern sinnvoll [Empfehlungsgrad D].

8.5 Thrombozyten-Antikörper

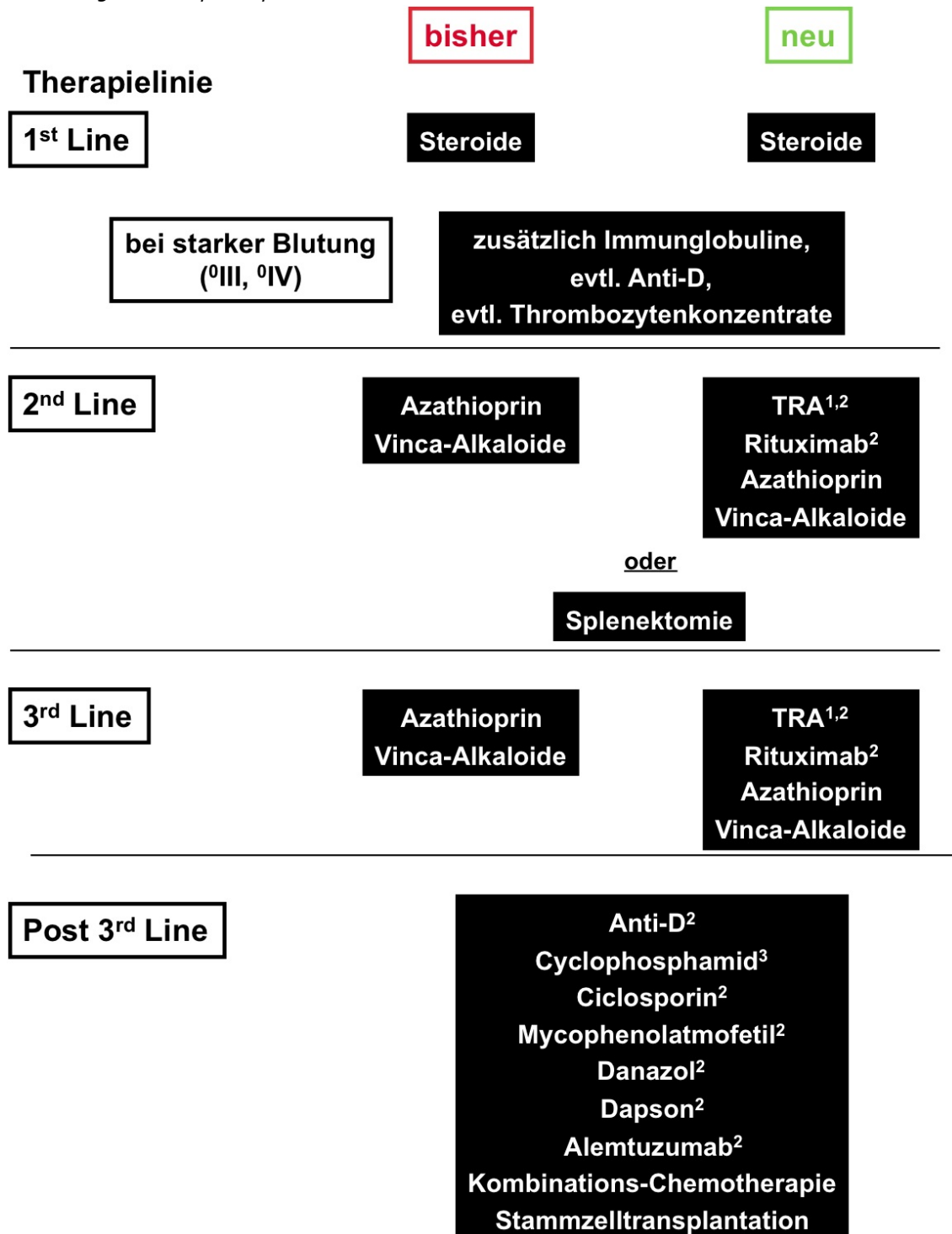
Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie und atypischen Befunden erlaubt der Nachweis von Thrombozytenantikörpern die Diagnose ITP zu sichern, bzw. andere Differentialdiagnosen weitestgehend auszuschließen. Atypische Befunde sind (Liste nicht vollständig):

- fehlende Ansprache auf Steroide,
- fehlender Ansprache auf i.v. Immunglobuline oder anti-D,
- Verdacht auf Alkohol oder medikamentös-toxische Knochenmarkschädigung,
- Verdacht auf hereditäre Thrombozytopenie,
- Lebererkrankung,
- Splenomegalie.

Wenn Thrombozyten-Antikörper nicht nachgewiesen werden können, widerlegt dies nicht die Diagnose ITP.

9 Therapie

Abbildung 1: Therapiesequenz bei ITP



Legende: TRA= Thrombopoietin Rezeptor Agonist; ¹ im Vergleich zu Rituximab, Azathioprin, u.a. 2nd und 3rd-Line Therapien haben TRAs die bessere Evidenzstärke [Stärke Ia] und den höheren Empfehlungsgrad [Grad B]; ² keine Arzneimittelrechtliche Zulassung ("off-label"); ³ Cyclophosphamid ist nur zugelassen für bedrohlich verlaufende Immunerkrankungen;

Tabelle 7: Häufig eingesetzte Medikamente und Dosierungen bei ITP

Prednisolon	1-4mg/kg p.o. tgl. für 1-2 Wochen, dann langsame Dosisreduktion, nach 2-3 Monaten sollte die Steroid-Therapie beendet sein
Dexamethason	40 mg p.o. tgl. x 4 Tage, 4-6 Zyklen alle 14-28 Tage
i.v. Immunglobuline	0,4-1 g/kg/Tag, evtl. über mehrere Tage
Azathioprin	2 mg/kg p.o. tgl., Ansprechen z.T. erst nach Monaten
Vincristin	1-2 mg 1 x pro Woche, 4-6 Gaben
Vinblastin	5-10 mg 1x pro Woche, 4-6 Gaben
Romiplostim	1-10 µg/kg s.c. 1 x pro Woche, Dauertherapie, nach Splenektomie oder bei Kontraindikationen gegen Splenektomie
Eltrombopag	25-75 mg p.o. tgl., Dauertherapie, nach Splenektomie oder bei Kontraindikationen gegen Splenektomie
anti-D ⁵	50-75 µg/kg i.v. für 1-3 Tage (Dosierungsangabe für WinRho® SDF nach der amerikanischen ‚Prescribing Information‘, Stand Dez. 2009)
Rituximab ¹	375 mg/m ² 1 x pro Woche i.v. für 4 Wochen
Cyclophosphamid ¹	1-2 mg/kg p.o. tgl
Ciclosporin ¹	Dosierung nach Blutspiegel, Ziel 100-400 ng/ml

Tabelle 7: Häufig eingesetzte Medikamente und Dosierungen bei ITP

Danazol ¹	400-800 mg p.o. tgl.
Dapson ¹	75-100 mg p.o. tgl.
Myclophenolat ¹	2x 250 bis 2x 1000 mg p.o. tgl.
Alemtuzumab ¹	10 mg/d i.v. für 10 Tage

Legende: ¹ keine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung der ITP in der Bundesrepublik. Bei nichtzugelassenen Therapien sollte vorher eine ausführliche Patienten-Aufklärung erfolgen und in der Krankenakte dokumentiert werden.

9.1 1st-Line Therapie der neu-diagnostizierten ITP

Die Indikation zur 1st-Line Therapie orientiert sich primär an der Blutungsneigung.

Bei allen Patienten mit erstmalig diagnostizierter ITP und WHO °III oder IV-Blutungen (s. Tabelle 2, S. 16) besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl.

Bei neu diagnostizierten Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) wird man sich, auch wenn diese Blutungen eigentlich nicht bedrohlich sind, in den meisten Fällen ebenfalls zu einer 1st-Line Therapie entschließen, weil der weitere Verlauf bei diesen Patienten nicht absehbar ist. Eine „watch and wait“ Strategie ist im Einzelfall aber auch vertretbar.

Bei neu diagnostizierten Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0 und I) ist die Therapienotwendigkeit nicht gesichert. Hier müssen Nutzen und Risiken (z.B. berufliches Verletzungsrisiko, Komorbiditäten) individuell abgewogen werden.

Als 1st-Line Therapie soll eine Behandlung mit Corticosteroiden angeboten werden, außer es bestehen Kontraindikationen gegen Corticosteroide [Empfehlungsgrad A]. Die initial hohe Steroid-Dosis sollte nach 1-2 Wochen reduziert und dann ausgeschlichen, eine maximale Therapiedauer von 2-3 Monaten nicht überschritten werden.

9.1.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen

Die Gabe von i.v. Immunglobulinen ist bei ITP-Patienten mit °III oder °IV Blutungen (s. Tabelle 2, S. 16) indiziert, unabhängig von der Thrombozytenzahl [Empfehlungsgrad A].

Die Gabe von i.v. Immunglobulinen sollte bei blutenden ITP-Patienten mit einer Steroid-Therapie kombiniert werden.

Die Gabe von i.v. Immunglobulinen ist bei ITP Patienten ohne klinische Blutungsneigung auch bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen nicht indiziert.

Die Gabe von i.v. Immunglobulinen vor Operationen ist indiziert, wenn eine Steroidtherapie kontraindiziert oder nicht schnell genug wirksam ist.

9.1.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen

Als erstes und bisher einziges anti-D-Immunglobulin wurde das Präparat WinRhoTM in den USA und einigen anderen Ländern zur Behandlung der ITP zugelassen. In der Bundesrepublik hat WinRho keine arzneimittelrechtliche Zulassung. In der Hand erfahrener Therapeuten können anti-D Präparate im Einzelfall als Therapioption genutzt werden.

9.1.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten

Bei schweren Blutungen (WHO °III, VI) kann mit Thrombozytenkonzentraten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden [9] [Empfehlungsgrad B]. Gleichzeitig sollten immer Steroide und Immunglobuline verabreicht werden. Eine Stimulation der Thrombozyten-Antikörper-Bildung wurde bisher nicht beobachtet.

9.2 2nd-Line Therapie der persistierenden oder chronischen ITP

Eine 2nd-Line Therapie ist indiziert, wenn der Patient auf die 1st-Line Therapie mit Steroiden nur partiell oder gar nicht anspricht und weiter blutet oder wenn er nach initialer Therapieansprache einen erneuten Thrombozytenabfall mit Blutungen entwickelt [Empfehlungsgrad B].

Die Indikation zur 2nd-Line Therapie orientiert sich allein an der Blutungsneigung und nicht an der Thrombozytenzahl.

Bei allen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP und WHO °III oder IV-Blutungen (s. Tabelle 2, S. 16) besteht eine Therapieindikation. Bei chronischen ITP-Patienten ohne (WHO °0) oder mit leichten Blutungen (WHO °I/II) besteht unabhängig von der Schwere der Thrombozytopenie keine zwingende Therapieindikation. Genauso kann eine „watch and wait“ Strategie verfolgt werden.

9.2.1 Steroide und Immunglobuline

Die Gabe von Steroiden ist zur Vorbereitung von operativen Eingriffen und zur Therapie akuter Blutungsepisoden (dann meist kombiniert mit i.v. Immunglobulinen) indiziert. Eine langfristige Steroidbehandlung sollte unbedingt vermieden werden.

9.2.2 Splenektomie

Die Splenektomie ist die 2nd-Line Therapie mit der höchsten Rate an dauerhaften Remissionen.

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patienten mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III, IV.

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer ITP, deren Thrombozytenzahlen $< 30.000/\mu\text{l}$ liegen und die keine oder nur leichte Blutungen (WHO °0, I, II) haben. Hier muss individuell entschieden werden.

Es wird empfohlen, vor der Splenektomie mit einer Knochenmarkpunktion die Diagnose zusätzlich abzusichern [Empfehlungsgrad C]. Alle Patienten sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae b und Meningokokken geimpft werden [1 , 10]. Eine Hepatitis B-Impfung empfiehlt sich ebenfalls bei allen ITP-Patienten, weil eine Bluttransfusion oder die Gabe von anderen Blutprodukten und das damit verbundene Infektionsrisiko für die Zukunft nie ausgeschlossen werden können.

1/3 der Patienten erleidet nach Splenektomie kurzfristig oder auch nach Jahren einen therapiewürdigen Rückfall [11 , 12]. Es ist bisher nicht möglich vorherzusagen, welcher Patient auf eine Splenektomie ansprechen wird und welcher nicht. Die neue internationale Konsensus-Leitlinie empfiehlt die Splenektomie, wenn der Abbau radioaktiv markierter Thrombozyten vorwiegend in der Milz erfolgt [1 , 13]. Diese Empfehlung kann jedoch aufgrund der widersprüchlichen Datenlage bisher nicht als verbindlich betrachtet werden.

Da auch bei Erwachsenen Spontanremissionen der ITP noch bis 12 Monate nach Diagnosestellung vorkommen können [14] - danach sind sie außerordentlich selten - sollte versucht werden, die Splenektomie bis zu diesem Zeitpunkt hinauszuschieben. Gegebenenfalls kann eine sog. „Splenektomie-aufschiebende“ medikamentöse Therapie angeboten werden.

9.2.3 Splenektomie-aufschiebende Therapien

Die Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (TRAs) Romiplostim und Eltrombopag sind in der Bundesrepublik für die Behandlung splenektomierter Patienten mit chronischer ITP zugelassen. Romiplostim und Eltrombopag können als 2nd - Line-Therapie für nicht splenektomierte Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation kontraindiziert. Auch Rituximab wird häufig als „Splenektomie-aufschiebende“ Therapie eingesetzt [15 , 16], ohne dafür zugelassen zu sein. Die medikamentöse 2nd-Line Therapie mit Romiplostim, Eltrombopag oder Rituximab vor Splenektomie sollte mit dem Patienten besprochen werden. Dabei muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass sich die Erfahrung mit diesen Therapien im Vergleich zur Splenektomie auf kleinere Patientenzahlen und einen noch relativ kurzen Beobachtungszeitraum beschränken, so dass möglicherweise bisher nicht alle Nebenwirkungen bekannt sind. Die Patienten sind auf den fehlenden Zulassungs-Status für TRAs und Rituximab vor

Splenektomie hinzuweisen und über die Nebenwirkungsrisiken ausführlich aufzuklären.

9.3 3rd-Line Therapie nach Splenektomie

Ein Drittel der Patienten erleidet nach Splenektomie einen therapiewürdigen Rückfall [7 , 9 , 12]. Dann sollte zunächst eine akzessorische Milz ausgeschlossen werden.

9.3.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs)

Bei ITP-Patienten sind die Thrombopoietinspiegel im Vergleich zu gesunden Menschen zwar häufig erhöht, aber nicht so hoch wie bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarem Thrombozytenmangel. Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoietinmangel [4]. Romiplostim (Nplate®) ist seit Februar 2009 in der Bundesrepublik zugelassen, Eltrombopag (Handelsname in den USA Promacta™, Handelsname in Europa Revolade®) seit März 2010.

Die Entscheidung zur Therapie mit TRAs sollte sich primär an der Blutungsneigung, nicht an der Thrombozytenzahl orientieren.

Bei splenektomierten und weiterhin thrombozytopenen Patienten mit WHO °III oder IV-Blutungen (s. Tabelle 2, S. 16) besteht eine Indikation für die Therapie mit TRAs [Empfehlungsgrad A].

Die Indikation zur Therapie mit TRAs bei splenektomierten, thrombozytopenen Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0, I und II) ist nicht gesichert. Hier sollen Nutzen und Risiken mit dem Patienten besprochen und eine individuelle Entscheidung gefunden werden.

Romiplostim wird als s.c. Injektion einmal pro Woche, Eltrombopag täglich oral verabreicht. Der Hersteller empfiehlt Eltrombopag erst 4 h nach einer kalzium-, magnesium-, aluminium- oder eisenhaltigen Mahlzeit (Antazida, Milchprodukte, Vitamintabletten, Eisensubstitution bei Anämie) einzunehmen. Die Einnahme auf nüchternen Magen oder zur Nacht, vor dem Zubettgehen, erscheint für viele Patienten am besten praktikabel. Patienten asiatischer Herkunft sprechen stärker auf Eltrombopag an, hier muß eine niedrigere Anfangsdosierung gewählt werden. (zur Applikation und Dosierung von Romiplostim und Eltrombopag s. Fachinformation).

Die TRAs Romiplostim und Eltrombopag erreichen bei ca. 80% der bisher therapierefraktären Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl über 50.000/ μ l. Ernsthafte Blutungen treten unter TRAs wesentlich seltener auf [17 , 18 , 19 , 20]. Die meisten Patienten können ihre bisherige immunsuppressive Medikation, zumeist Steroide, reduzieren oder ganz absetzen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von TRAs sind Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen.

Wichtige weitere Nebenwirkungen von TRAs:

1. Beim abrupten Absetzen von Romiplostim kann es zu einem überschießender Abfall der Thrombozytenzahl unter die Ausgangswerte kommen. Dies wird bei Eltrombopag bisher nicht als medikamentenspezifischer Effekt beschrieben.
2. Bei Eltrombopag werden Leberwerterhöhungen berichtet. Während der Behandlung mit Eltrombopag sollten regelmässig die Leberwerte kontrolliert werden.
3. Sowohl unter der Behandlung mit Romiplostim als auch mit Eltrombopag wurden Thrombosen beobachtet [18 , 20 , 21]. Retrospektive Studien haben jedoch gezeigt, dass ITP-Patienten auch ohne TRAs ein erhöhtes Thrombose-Risiko tragen [22]. Insofern muss der Kausalzusammenhang offen bleiben. Bei Patienten mit Thrombophilie oder Thrombosen in der Anamnese sollte die Indikation zur Gabe von TRAs kritisch gestellt werden.
4. Es liegen Einzelbefunde vor, die bei einigen wenigen Patienten eine leichtgradige Retikulinfaser-Vermehrung im Knochenmark zeigen. Aufgrund der bisher nur sehr begrenzten Daten ist es nicht möglich abzuschätzen, ob die Dauertherapie mit Thrombozyten-Wachstumsfaktoren einer Knochenmarksfibrose auslösen kann. Eine regelmässige Kontrolle des Blutausstriches auf Veränderungen, die auf eine beginnende Knochenmarksfibrose hinweisen könnten (Normoblasten, „Tear-Drop“-Zellen), wird empfohlen, ebenso eine Knochenmark-Punktion mit zusätzlicher Retikulinfaserfärbung vor Beginn der Therapie und eine erneute Punktion nach einem Jahr.
5. Bei zwei Patienten mit Romiplostim wurden bisher neutralisierende Anti-Romiplostim-Antikörper beobachtet, die nach dem Absetzen von Romiplostim wieder verschwanden [23]. Für Eltrombopag ist dergleichen bisher nicht beschrieben [20].

9.3.2 Rituximab

Rituximab ist in keinem Land der Welt zur Behandlung der ITP zugelassen, dennoch wird es in Fachkreisen als eine etablierte Therapie bei chronischer ITP betrachtet [Empfehlungsgrad B]. Rituximab erreicht bei ca. 30-50% der chronischen ITP-Patienten langfristige - definiert als über 12 Monate anhaltende - Remissionen [16 , 24]. Die übliche Dosis liegt bei 375 mg/m² 1 x pro Woche für 4 aufeinander folgende Wochen. Es ist bisher nicht geklärt, ob niedrigere Dosen gleich wirksam sind [25]. Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Es wurden aber auch ernste Nebenwirkungen berichtet, insbesondere Infektionen [26]. Es muss offen bleiben, inwieweit diese auf Rituximab oder die immunsuppressive Vor- und Begleittherapie zurückzuführen waren.

9.3.3 Weitere 3rd-Line Therapien

Die weiteren Therapieoptionen kommen in der Regel nur dann in Frage, wenn Splenektomie, TRAs und evtl. auch Rituximab kein ausreichendes Ansprechen der Blutungsneigung erreichen:

- Azathioprin
- Cyclophosphamid
- Ciclosporin A

- Danazol
- Dapson
- Mycophenolat-Mofetil
- Vincristin/Vinblastin

Bei der Auswahl der Therapie besteht keine Präferenz, die Entscheidung muss individuell getroffen werden [s. Tabelle 7, S. 21]. Man sollte hier beachten, dass Azathioprin und Vinca-Alkaloide nur eine sog. „Altzulassung“ zur Behandlung der ITP haben. Der Anteil dauerhafter Remissionen ist nicht sehr hoch und die Nebenwirkungen sind z.T. erheblich. Auch ohne Vergleichsstudien lassen die Daten für den anti-CD20 Antikörper Rituximab im Vergleich zu den „Altpräparaten“ eine deutlich bessere Wirksamkeit und geringere Toxizität erwarten.

9.3.4 Weitere experimentelle Therapieverfahren oder Fallberichte

1. Alemtuzumab/Campath 1H,
2. Kombination mehrerer Zytostatika oder Immunsuppressiva,
3. Stammzelltransplantation.

9.3.5 Unwirksame oder nicht indizierte Therapien

Folgende Therapie sind unwirksam und sollten nicht mehr eingesetzt werden [1]:

- Colchicin,
- Interferon α ,
- Protein A Immunadsorption,
- alleinige Plasmapherese,
- Vitamin C.

9.3.6 Antifibrinolytika

Durch die Gabe der Fibrinolyseinhibitoren Tranexamsäure (Cyklokapron® Fimtbl. à 500 mg, 20-25 mg/kg alle 8 Std. p.o., Inj.-Lsg. 0,5-1 g alle 8-12 Std. langsam i.v.) kann bei leichten Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden [Empfehlungsgrad D]. Bei Blutungen in das Auge, ZNS oder bei Organblutungen sind Antifibrinolytika nicht ausreichend wirksam.

9.3.7 Vorgehen bei Operationen und Zahneingriffen

Wenn bei Patienten mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff elektiv geplant werden können, dann sollte durch eine vorbereitende Therapie folgende Thrombozytenwerte erreicht werden siehe Tabelle 8 [27 , 28] [Empfehlungsgrad D]:

*Tabelle 8: Anzustrebende Throbozytenwerte vor operativen Eingriffen**

Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung	> 20.000-30.000/ μ l
--	--------------------------------

Tabelle 8: Anzustrebende Thrombozytenwerte vor operativen Eingriffen*

Zahnextraktion (einfach)	> 30.000/ μ l
Zahnextraktion (komplex, z.B. Molar)	> 50.000/ μ l
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	> 30.000/ μ l
Lumbalpunktion	> 50.000/ μ l
Spinalanästhesie	> 50.000/ μ l
Epiduralanästhesie	> 80.000/ μ l
Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich	
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	> 20.000/ μ l
Bronchoskopie/Bronchiallavage	> 20.000/ μ l
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	> 50.000/ μ l
Andere Organpunktionen/Biopsien	> 50.000/ μ l
Kleine Operation ¹	> 50.000/ μ l
Größere Operation ¹	> 80.000/ μ l
Neurochirurgischer Eingriff	70.000-100.000/ μ l
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	70.000-100.000/ μ l
Knochenmarkbiopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich	

Legende: *Anmerkung: Diese Zahlen wurden für Patienten mit Bildungsstörung erhoben. Für ITP-Patienten gibt es keine entsprechenden Daten. Hier muss auch die individuelle Blutungsanamnese berücksichtigt werden, ob ein Patient auch schon bei höheren Thrombozytenzahlen geblutet hat.

¹ Größere Operationen sind z.B. abdominelle o. thoraxchirurgische Eingriffe und Operationen in Regionen, die im Falle einer postoperativen Blutung nicht komprimiert werden können.

9.3.8 Impfungen

Es gibt keine Untersuchungen, ob bei Patienten, die früher eine ITP hatten und die jetzt in Remission sind oder bei Patienten die aktuell eine chronische ITP haben, eine Impfung einen Rückfall oder eine Verschlimmerung der Erkrankung hervorrufen kann. Wenn keine Impfungen erfolgen und die Patienten dann an einer Virusinfektion erkranken, besteht ebenfalls und möglicherweise sogar ein höheres Risiko, dass diese Infektion eine Verminderung der Thrombozytenzahl herbeiführt [29]. Nur wenn die chronische ITP ursprünglich nach einer Impfung aufgetreten war - solche Fälle wurden beschrieben - dann sollten weitere Impfungen mit diesem oder anderen Impfstoffen, die ähnliche Bestandteile enthalten, vermieden werden. Lebendimpfungen sind bei immunsupprimierten Patienten in der Regel kontraindiziert.

10 Patienten Selbsthilfe

ITP-SHG Berlin:

Kontakt: Fr. Plonka (n.plonka@gmx.de)

ITP-SHG Giessen:

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

Kontakt: Fr. Arnold (über Homepage)

ITP-SHG Hamburg:

<http://www.morbus-werlhof.de>

Kontakt: Fr. Hass (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>

11 Abschließende Stellungnahme

Die Autoren haben versucht, den aktuellen Kenntnisstand in diesem Manuskript wiederzugeben. Sämtliche Aussagen sind als Empfehlungen zu verstehen und rechtlich nicht bindend. Sie haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

12 Literatur

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186 DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood* 2009;113:2386-2393 DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503
3. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL: The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6221 DOI: 10.1182/blood-2009-01-129155

4. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, Shulman NR: Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-4071 [Evidenzstärke III] PMID: 8639762
5. Djulbegovic B, Cohen Y: The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:2282-2283 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1182/blood.V98.7.2282
6. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B: The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-1638 [Evidenzstärke III] PMID: 10847256
7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1182/blood.V97.9.2549
8. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA: Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94:850-856 DOI: 10.3324/haematol.2008.005348
9. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O: Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;100:762-765 [Evidenzstärke IIa] DOI: 10.1160/TH08-06-0418
10. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force: Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434 PMID: 8601117
11. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S: Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001;86:504-509 [Evidenzstärke III] PMID: 11410414
12. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-2634 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1182/blood-2004-03-1168
13. Sarpatwari A, Provan D, Sobnack R, Erqou S, Tai FWD, Sanderson S, Newland A: Autologous 111In-labeled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a report from the United Kingdom Registry. *Blood* 2009;114:950, Abstr. #2406 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x
14. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I: The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006;91:1041-1045 [Evidenzstärke III] PMID: 16885043
15. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R: Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:642-646 [Evidenzstärke IV] PMID: 17898569
16. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid MP, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B,

- Leporrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura – results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004 [Evidenzstärke IIa] DOI: 10.1182/blood-2008-01-131029
17. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovic FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viillard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403 [Evidenzstärke Ib] DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2
 18. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, de Wolf JTM, Wasser J, Chang P, Nie K, Berger D: Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. *Blood* 2009;114:285, Abstr. #681 [Evidenzstärke IIa] Link
 19. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648 [Evidenzstärke Ib] DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5
 20. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meddeb B, Mayer B, Bailey C, Aivado M: Long-Term Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Oral Eltrombopag: Results From the EXTEND Study. *Blood* 2009;114:285, Abstr. #682 [Evidenzstärke IIa] Link
 21. Tarantino M, Sunkara U, George J, Aledort LM, Guo M, Berger D, Gernsheimer T: Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:1177, Abstr. #3422 [Evidenzstärke IIb] Link
 22. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland A, Sanderson S, Provan D: Thromboembolic events among adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in the united kingdom general practice research database. *Haematologica* 2010 Feb 9. [Epub ahead of print] [Evidenzstärke III] DOI: 10.3324/haematol.2009.018390
 23. Jawa V, Hokom M, Hu Z, El-Abaadi N, Zhuang Y, Berger D, Gupta S, Swanson SJ, Chirmule N: Low immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol* 2010 Feb 13. [Epub ahead of print] [Evidenzstärke III] DOI: 10.1007/s00277-010-0908-2
 24. Penalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, Alvarez-Larrán A, Rodríguez L, Casado M, Gallur L, Giraldo P, Hernández R, Menor D, Rodríguez MJ, Caballero D, González R, Mayans J, Millán I, Cabrera JF, on behalf of the Multi-institutional Retrospective Spanish Study on the use of rituximab in refractory ITP: Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol* 2006;85:400-406 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1007/s00277-006-0123-3

25. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R: Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007;92:1695-1698 [Evidenzstärke III] DOI: 10.3324/haematol.11709
26. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1182/blood-2008-10-186999
27. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzteverlag 2009. Die Leitlinien sind abrufbar unter <http://www.baek.de/haemotherapie>
28. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H: Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 2006;33:528-543 DOI: 10.1159/000096293
29. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S; NOPHO ITP working group and five national study groups: Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838-1340 [Evidenzstärke III] DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.10.054
30. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214 PMID: 7459811
31. National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE, version MedDRA v9.0. <http://www.cancer.gov> (überprüft Jan 2010)

13 Autoren

Prof. Dr. med. A. Matzdorff

Caritasklinik St. Theresia
 Rheinstraße 2
 66113 Saarbrücken
 Tel.: 0681 / 406 - 1101
a.matzdorff@caritasklinik.de

PD Dr. med. A. Giagounidis

Medizinische Klinik II
 St. Johannes Hospital
 An der Abtei 7-11
 47166 Duisburg
 Tel.: 0203 / 546-2481
gia@krebs-duisburg.de

Dr. med. H. Müller-Beisshirtz

Abt. f. Hämatologie

Medizinische Klinik

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstrasse 55

45122 Essen

Tel.: 0201/723-2489

m-beisshirtz@uni-essen.de