Leitlinie

ICD10: D69.3

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen
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 .................................................................................................................. 3
2 Definition .................................................................................................................... 3
3 Epidemiologie ............................................................................................................. 4
4 Pathophysiologie ........................................................................................................ 4
  4.1 Vermehrter Thrombozytenabbau ........................................................................... 4
  4.2 Hemmung der Thrombozytopoese ....................................................................... 4
  4.3 Relativer Thrombopoietinmangel ...................................................................... 4
5 Klinisches Bild ............................................................................................................. 4
6 Schweregrad, Stadieneinteilung und Verlauf ................................................................. 5
  6.1 Schweregrad .......................................................................................................... 5
  6.2 Stadieneinteilung und Verlauf ................................................................................ 6
7 Prognose und Risiko .................................................................................................... 6
8 Diagnostik .................................................................................................................... 7
  8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP .................................................. 7
  8.2 Ausschluss einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie ......................... 9
  8.3 Knochenmarkpunktion .......................................................................................... 9
  8.4 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP .................. 10
    8.4.1 Helicobacter pylori .......................................................................................... 10
    8.4.2 Thrombozyten-Antikörper ............................................................................. 11
9 Therapie ...................................................................................................................... 11
  9.1 Management von ITP Patienten ............................................................................. 12
    9.1.1 Schwere Blutungen ........................................................................................ 12
    9.1.2 Mittelschwere Blutungen ................................................................................ 12
    9.1.3 Keine oder nur leichte Blutungen .................................................................. 13
    9.1.4 Medikamente für die Erstlinientherapie .......................................................... 13
    9.1.5 Thrombozytenschwellenwerte ..................................................................... 14
  9.2 Therapie von Notfällen .......................................................................................... 14
    9.2.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen ....................................... 14
    9.2.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen ................................................. 15
    9.2.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentrat ............................................... 15
  9.3 Zweitlinientherapie bei persistierender oder chronischer ITP ............................... 15
    9.3.1 Splenektomie als Zweitlinientherapie ............................................................. 15
    9.3.2 Splenektomie-aufschiebende Therapien ......................................................... 16
  9.4 Drittlinientherapie nach Splenektomie ................................................................. 17
    9.4.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) ................................................. 18
    9.4.1.1 Therapie ...................................................................................................... 18

1
Immunthrombozytopenie (ITP)

ICD10: D69.3
Stand: November 2013

Autoren: Axel Matzdorff, Wolfgang Eberl, Aristoteles Giagounidis, Paul Imbach, Ingrid Pabinger, Bernhard Josef Wörmann

1 Einleitung


2 Definition

Die primäre ITP ist eine erworbene Thrombozytopenie. Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie, die Bezeichnung idiopathische thrombozytopenische Purpura sollte nicht mehr verwendet werden [7]. Ein weit verbreitetes Eponym ist der Begriff Morbus Werlhof. Man unterscheidet die primären Formen, bei der keine auslösende Ursache für die ITP erkennbar ist, von den sekundären, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe Tabelle 1 [8].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Klassifikation</th>
<th>Ursachen / Krankheitsbilder</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Primäre ITP</td>
<td>keine auslösende Ursache erkennbar</td>
</tr>
<tr>
<td>Thrombozytopenie immunologisch vermittelt, aber nicht als ITP bezeichnet</td>
<td>Thrombozytopenie bei GPIIb/IIa-Inhibitor Therapie Heparin - induzierte Thrombozytopenie (HIT) Posttransfusionelle Purpura Schwangerschaftsanssozierte Thrombozytopenie Neonatale Alloimmunthrombozytopenie</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Weitere Verbrauchs-Thrombozytopenien (nicht immunologisch bedingt)
- Mikroangiopathische Hämolytische Anämien (TTP, HUS).
- Verbrauchskoagulopathie
  - Von Willebrand Syndrom Typ Iib
  - Massive Lungenembolie
  - Grosse Hämangiome

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der primären ITP.
3 Epidemiologie

Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 0,2 und 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz bei ca. 2 chronischen ITP-Patienten pro 10.000 Personen. Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz ebenfalls ca. 0,3 pro 10.000/Jahr. Da die chronische ITP in der Pädiatrie selten ist gibt es dazu keine Prävalenz-Angaben.

4 Pathophysiologie

4.1 Vermehrter Thrombozytenabbau


4.2 Hemmung der Thrombozytopoese

Die Autoantikörper gegen Thrombozyten können sich aber auch gegen ähnliche Antigene auf Megakaryozyten richten und die Thrombozytopoese im Knochenmark hemmen [9, 10]. Deshalb ist bei einigen Patienten nicht nur die Überlebenszeit der zirkulierenden Thrombozyten stark verkürzt, sondern auch die Thrombozytopoese im Knochenmark vermindert.

Was die Autoantikörperbildung initial auslöst ist unbekannt. Studien finden Störungen der T- und B-regulatorischen Lymphozyten im Knochenmark (sog. TREGs, BREGs). Auch ein direkter toxischer Effekt von T-Lymphozyten auf Thrombozyten wird beschrieben [11, 12, 13].

4.3 Relativer Thrombopoietinmangel

Neben der o.g. Immunreaktion gegen Thrombo- und Megakaryozyten wird als weiterer, die Thrombozytopoese hemmender Faktor eine nicht ausreichende Erhöhung der Thrombopoietinspiegel beschrieben. Die Spiegel sind zwar oft höher als bei gesunden Menschen, 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 [14].

5 Klinisches Bild

Typische Blutungssymptome bei ITP:

- Petechien, meist an den Beinen oder/und der Mundschleimhaut, weniger häufig an Rumpf, Armen oder im Gesicht
- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase
- urogenitale Blutungen, verstärkte Menstruationsblutungen
- verstärkte Blutungen bei geringen Verletzungen
- Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen
- selten innere Blutungen (z.B. intrazerebrale Blutung) [15].

Als Folge verstärkten Blutverlustes kann sich eine Eisenmangelanämie entwickeln.
Nicht typisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen.

Fast ein Drittel aller Patienten mit chronischer ITP und Thrombozytenwerten >10-30x10⁹/l hat keine Symptome.

6 Schweregrad, Stadieneinteilung und Verlauf

6.1 Schweregrad

Die Behandlung der ITP sollte sich primär an der klinischen Blutungsneigung und nachrangig an der Thrombozytenzahl orientieren.


<table>
<thead>
<tr>
<th>WHO Blutungsgrad</th>
<th>Definition</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>keine Blutungszeichen</td>
</tr>
<tr>
<td>I</td>
<td>Petechien, kleine Hämatome, Ekchymosen (&lt; 10 cm) Schleimhautblutungen (Mund, Nase) Epistaxis (&lt; 1 Std. Dauer, keine ärztliche Intervention notwendig) subkonjunktivale Blutungen vaginal Blutungen (unabhängig von Menstruation, nicht mehr als 2 Binden / Tag notwendig)</td>
</tr>
<tr>
<td>II (nicht transfusionspflichtig)</td>
<td>Hämatome, Ekchymosen (&gt; 10 cm) Epistaxis (&gt; 1 Std. Dauer oder Tamponade notwendig) retinale Blutungen ohne Visusverminderung vaginal Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden / Tag notwendig) Melena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenken</td>
</tr>
<tr>
<td>III (transfusionspflichtig)</td>
<td>Epistaxis, Schleimhautblutungen (Mund, Nase) vaginale Blutungen Melena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenken</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>retinale Blutungen mit Visusverminderung ZNS Blutungen andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe (Gelenken, Muskulatur, Niere, Lunge, etc.) gefährden letale Blutungen (in den NCI CTCAE als Blutungsgrad V bezeichnet)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kürzlich wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe der SMOG-Score vorgeschlagen, der für Blutungen der Haut (Skin), Schleimhäute (Mucosae) und Organe (O) verschiedene Blutungsschweregrade (G) genau definiert [18]. Der große Fortschritt des SMOG-Scores ist, dass er die unterschiedlichen Blutungstypen und Lokalisationen besser als bisherige Scores erfasst. Dies ist gerade für die Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapien in Rahmen von Studien von höchstem Wert. Der SMOG-Score wurde jedoch bisher nicht bezüglich seiner prognostischen Relevanz für klinische Therapieentscheidungen validiert. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Zeitaufwand.
6.2 Stadieneinteilung und Verlauf


Tabelle 3: Stadieneinteilung bei ITP [7]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>Definition</th>
<th>Therapieziel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>neu diagnostiziert</td>
<td>bis zu 3 Monate nach Diagnosestellung</td>
<td>Blutungsstillung und Kuration, bei kurzer Therapiedauer unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen</td>
</tr>
<tr>
<td>persistierend</td>
<td>zwischen 3 und 12 Monaten nach Diagnosestellung</td>
<td>Blutungsstillung, Kuration. Da Therapie häufiger längerfristig, sind Nutzen und Nebenwirkungen stärker gegeneinander abzuwägen.</td>
</tr>
<tr>
<td>chronisch</td>
<td>mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung, eine spontane Remission ist jetzt nicht mehr sehr wahrscheinlich</td>
<td>Lebensqualität, ggf. unter Inkaufnahme einer chronischen Thrombozytopenie, Therapie nur bei schweren Blutungen zwingend, bei oligoo. asymptomatischen Patienten auch „Watch &amp; Wait“ möglich.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Heute sind die Schweregrade und Stadien in der Kinder- und Jugendmedizin genauso definiert wie bei den Erwachsenen [6].

7 Prognose und Risiko


8 Diagnostik

8.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP

Bei Erstvorstellung eines thrombozytopenen Patienten mit Verdacht auf Immunthrombozytopenie wird folgende Basisdiagnostik empfohlen, siehe Tabelle 4 [Empfehlungsgrad A]:

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anamnese</th>
<th>aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, Medikamente, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsannahmese</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Körperliche Untersuchung</td>
<td>Blutungszeichen, Lymphknoten, Leber-, Milzgrösse, etc.</td>
</tr>
<tr>
<td>Blutbild</td>
<td>EDTA und Citrat, zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie</td>
</tr>
<tr>
<td>Blutausstrich</td>
<td>Begutachtung durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt</td>
</tr>
<tr>
<td>Gerinnungsparameter</td>
<td>Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT</td>
</tr>
<tr>
<td>Blutgruppentestung</td>
<td>bei hohem Blutungssiro; auch für Notfall-Pass</td>
</tr>
<tr>
<td>Knochenmarkpunktion</td>
<td>Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen (siehe Tabelle 5) ; bei atypischen Befunden in der Basisdiagnostik empfohlen, insbesondere zu diskutieren bei älteren Patienten (&gt; 60 Jahre)</td>
</tr>
<tr>
<td>Weiteres</td>
<td>• Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie,</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Haemoccut, Urinuntersuchung auf Blut</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Blutzucker / Urinzucker zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Differenzialdiagnosen der ITP sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP

<table>
<thead>
<tr>
<th>Differenzialdiagnose</th>
<th>Anamnese, typische Befunde</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozyto-</td>
<td>1-5% aller Blutproben --&gt; Bestimmung der Thrombozytenzahl in Citrat- oder Heparin-Blut</td>
</tr>
<tr>
<td>penie)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hereditäre Thrombozytopenie</td>
<td>Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV, ob sehr große (Makrothrombozytopenie) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.</td>
</tr>
<tr>
<td>Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie</td>
<td>Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper.</td>
</tr>
<tr>
<td>Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie</td>
<td>Anamnese</td>
</tr>
<tr>
<td>Virustatika-induzierte Thrombozytopenie</td>
<td>Anamnese</td>
</tr>
<tr>
<td>Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)</td>
<td>Anamnese und HIT-Labordiagnostik</td>
</tr>
<tr>
<td>Posttransfusionelle Purpura</td>
<td>Kurz zurückliegende Bluttransfusionen</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwangerschaftsassoziierte-Thrombozytopenie</td>
<td>Nur schwangere Patientinnen, meist über 80x10⁹ Thrombozyten/l</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphome</td>
<td>Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)</td>
<td>Serologie auf HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u.a. Bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei V.a. Sepsis, Blutausstrich, bei V.a. Malaria</td>
</tr>
<tr>
<td>Lebererkrankungen</td>
<td>Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Sonographie ob Splenomegalie, Gaucher-Diagnostik</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**Differenzialdiagnose** | **Anamnese, typische Befunde**
---|---
Alkoholabusus | Muss häufig gezielt erfragt werden.
Sarkoidose | Pneumologische Diagnostik
Schwere Vitaminmangel (B12, Folsäure, auch schwerster Eisenmangel) | Labordiagnostik
Evans-Syndrom | Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test
Hämato logische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelo dysplasie, Plasmozytom, Lymphome, CVID, Auto immu n-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung) | Veränderung auch anderer Blutzel lreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie und Zytogenetik.
Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämatolytisch Üramisches Syndrom | Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc.
von Willebrand Syndrom Typ IIb | Von Willebrand Faktor Analyse incl. Multimeranalyse
Verbrauchskoagulopathie | Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Große Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom) | Klinisches Bild

Eine ITP sollte nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl <100x10^9/l liegt [Empfehlungsgrad B] [7]. Der Zahl ist niedriger als der untere Grenzwert des Normbereichs (meist 150x10^9/l), weich auch bei Gesunden Werte zwischen 100 und 150x10^9/l vorkommen können. Außerdem würde man eine Thrombozytopenie zwischen 100 und 150x10^9/l in der Regel nicht behandeln.

Eine weitere Diagnostik wäre somit ohne therapeutische Konsequenz und sollte deshalb bei Werten in diesem Bereich unterbleiben.

Bei unauffälliger Anamnese ist der Nachweis einer isolierten Thrombozytopenie <100x10^9/l bei normalen übrigen hämatologischen Parametern (Erythrozyten-, Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, Gerinnungswerte) ausreichend für die Diagnose ITP. Zur weiteren Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem Verdacht auf eine ITP, siehe Tabelle 4. Eine Knochenmarkpunktion ist bei typischen Befunden zunächst nicht notwendig.

Zur Erstdiagnostik der ITP gehört bei Erwachsenen wie bei Kindern und Jugendlichen zwingend die Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt. Eine Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura ist eine hämatologische Notfalldiagnose und darf nicht übersehen werden!
8.2 Ausschluss einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie

Diese ist eine wichtigste Differenzialdiagnose der ITP und kann manchmal nur durch wiederholte (!) Anamnese ausgeschlossen werden. Dabei müssen auch naturheilkundliche und nicht-rezeptpflichtige Medikamente erfragt werden, die von Laien häufig nicht als Medikamente im medizinischen Sinne gewertet und bei einer Anamnese nicht genannt werden. Die Inzidenz wird mit 0,1 pro 10.000 pro Jahr angegeben (zum Vergleich ITP 0,2-0,4 pro 10.000 pro Jahr, s.o.) [27]. Ein Medikament kann als Auslöser der Thrombozytopenie betrachtet werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [Empfehlungsgrad B]:

1. Das Medikament wurde eingenommen bevor die Thrombozytopenie auftrat und nach Absetzen des Medikamentes normalisierte sich ihre Zahl wieder.
2. Das Medikament wurde zusammen mit anderen Medikamenten eingenommen als die Thrombozytopenie auftrat. Die Thrombozytopenie erholte sich nach Absetzen des Medikamentes, obgleich die anderen Medikamente weitergeführt wurden.
3. Andere Ursachen einer Thrombozytopenie wurden ausgeschlossen.

Obwohl die Kriterien 1-3 die Diagnose nicht 100%ig sichern, wird man nur in Ausnahmefällen, bei lebenswichtigen Medikamenten einen Re-Expositionsversuch durchführen und damit die Diagnose definitiv sichern.


8.3 Knochenmarkpunktion

Eine Knochenmarkpunktion ist bei typischen Befunden nicht notwendig [Empfehlungsgrad B]. Eine Knochenmarkdiagnostik sollte aber immer erwogen werden,

- wenn neben der Thrombozytenzahl auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert sind,
- wenn atypische anamnestische oder körperliche Untersuchungs-Befunde vorliegen (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Hepatosplenomegalie),
• bei Patienten >60 Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, Myelodysplastische Syndrome, Plasmozytom u.a. (in einer Studie ergaben sich bei bis zu 10% der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf Änderung der ITP-Diagnose) [31],
• vor Splenektomie, um alternative Diagnosen vor diesem irreversiblen Eingriff mit größerer Sicherheit auszuschließen; bei Patienten mit charakteristischem Verlauf, z. B. gutem Ansprechen auf eine vorherige Steroid-Therapie, kann auf die Knochenmarkpunktion verzichtet werden.

8.4 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP

Eine weiterführende Diagnostik ist sinnvoll [Empfehlungsgrad B],

• bei Patienten, deren Thrombozytenwerte unter der Erstlinientherapie (zumeist Steroide) gar nicht oder nur minimal angestiegen sind (primäres Therapieversagen),
• bei Patienten, deren Thrombozytenzahl auf die Erstlinientherapie zunächst angesprochen hat, die dann aber bei der notwendigen Dosisreduktion des Steroids oder im weiteren Krankheitsverlauf einen erneuten Thrombozytenabfall entwickelt haben (sekundäres Therapieversagen).

Diagnostische Maßnahmen und ihre Begründung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Weiterführende Diagnostik

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagnostik</th>
<th>Begründung, Konsequenz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Serum-Elektrophorese oder Serum-Immunoglobuline</td>
<td>Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immunodeficiency), eines Myeloms.</td>
</tr>
<tr>
<td>Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)</td>
<td>Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Thrombozytenglykoproteinspezifische Antoantikörper</td>
<td>Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen; der Wert dieser Diagnostik ist umstritten (nur hilfreich, wenn positiv).</td>
</tr>
<tr>
<td>Multimeren-Analyse</td>
<td>Bei von Willebrand Syndrom Typ IIb können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.</td>
</tr>
<tr>
<td>Schilddrüsendiagnostik</td>
<td>Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>H. pylori-Testung</td>
<td>Mittels Atem- oder Stuhltstest auch nicht-invasiv möglich. Ein Ansprechen der Thrombozytopenie auf eine H. pylori Eradikation ist auch bei Europäern beschrieben, allerdings nicht so häufig wie bei Asiaten.</td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatitis B, C, HIV-Serologie</td>
<td>Falls positiv, erhöhtes Risiko für immunsuppressive Therapie.</td>
</tr>
<tr>
<td>Sonographie, Röntgen</td>
<td>Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

8.4.1 Helicobacter pylori

Eine Helicobacter pylori Infektion kann in Einzelfällen das Auftreten oder Persistieren einer ITP begünstigen. Die Eradikationstherapie ist bei asiatischen Patienten relativ erfolgreicher [32], angesichts der Einfachheit der Diagnostik und der niedrigen Kosten aber auch bei Europäern sinnvoll [Empfehlungsgrad B].
8.4.2 Thrombozyten-Antikörper


Davon muss die Untersuchung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper bei Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie unterschieden werden (s.o.).

9 Therapie

Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immunthrombozytopenie

Legende:
Zulassungsbedingungen, siehe Anhang Immunthrombozytopenie Zulassungsstatus;
1 w&w - watch and wait;
2 TRAs - Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (Eltrombopag, Romiplostim);

Arzneimittel, und Dosierungen der medikamentösen Therapie sind im Anhang Immunthrombozytopenie Medikamentöse Therapie aufgeführt. Informationen zum Zulassungsstatus finden sich im Anhang Immunthrombozytopenie Zulassungsstatus.

9.1 Management von ITP Patienten

Die Indikation zur Erstlinientherapie orientiert sich primär an der Blutungsneigung und nur nachrangig an der Thrombozytenzahl.

9.1.1 Schwere Blutungen

Bei allen Patienten mit ITP und WHO °III oder °IV-Blutungen (siehe Tabelle 2) besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl [Empfehlungsgrad A]. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

9.1.2 Mittelschwere Blutungen

Bei neu diagnostizierten Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) wird man sich in der Regel ebenfalls zu einer Erstlinientherapie entschließen [Empfehlungsgrad B]. Eine „Watch & Wait“ Strategie ist in begründeten Einzelfällen (schwer einstellbarer Diabetes,
Ablehnung von Corticosteroiden, mangelnde Compliance, Wunsch des Patienten) aber auch vertretbar. Die Indikation zur stationären Aufnahme sollte großzügig gestellt werden.

9.1.3 Keine oder nur leichte Blutungen

Bei neu diagnostizierten Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung (WHO °0 und I) wird man meist auch eine Erstlinientherapie anbieten, schon allein weil der Patient beunruhigt und ein Therapieverzicht kaum zu vermitteln ist [Empfehlungsgrad B]. Außerdem ist beim neu diagnostizierten Patienten der weitere Krankheitsverlauf nicht absehbar, ob die Blutungsneigung „blande“ bleibt oder sich verschlimmert wird. Allerdings ist die Therapie-Notwendigkeit bei oligo- oder asymptomatischen Patienten, insbesondere bei jungen Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen nicht gesichert. Nutzen und Risiken (z.B. berufliches Verletzungsrisiko, Komorbiditäten) müssen individuell abgewogen werden. Das Register der Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group zeigt aber auch, dass fast 30% der Erwachsenen mit neu diagnostizierter ITP zunächst mit einer „Watch & Wait“ Strategie erfolgreich betreut wurden [34].

Es ist zu überlegen, ob man beim neu diagnostizierten aber asymptomatischen ITP-Patienten einen Therapieversuch anbietet, um zu sehen, ob Steroide oder i.v. Immunglobuline im Blutungs-/Operationsfall ausreichend und schnell genug wirksam sind [Empfehlungsgrad C]. Eine stationäre Aufnahme ist bei fehlender Blutungsneigung in der Regel nicht notwendig.

In der Kinder- und Jugendmedizin soll die Therapieindikation ausschließlich durch klinische Symptome ausgelöst werden. Die Thrombozytenzahlen sind kein Entscheidungskriterium bei der neu diagnostizierten ITP. Individuelle Gesichtspunkte wie Alter, Verletzungsanfälligkeit oder psychosoziale Aspekte können eine Rolle spielen.


9.1.4 Medikamente für die Erstlinientherapie


9.1.5 Thrombozytensschwellenwerte


Die Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGH+SSH und GPOH haben sich von der strikten Fixierung auf die Thrombozytenzahl gelöst [1, 2, 3, 6]. Das Blutungs- und Mortalitätsrisikorisiko steigt, wenn eine Thrombozytenzahl von 30x10^9/l unterschritten wird, jedoch bestehen große individuelle Schwankungen. Man wird beim erstmaligen Auftreten der Krankheit und bei Thrombozytenwerten unter 20-30 x10^9/l in der Regel eine Behandlung anbieten. Die Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den Nutzen abgewogen werden. Insbesondere in späteren Therapielinien wäre es somit kein Fehler, auch bei sehr niedrigen Werten eine „Watch & Wait“ Strategie zu folgen, solange der Patient nicht oder nur minimal blutet.

9.2 Therapie von Notfällen

9.2.1 Notfalltherapie mit intravenösen Immunglobulinen

Intravenös applizierte Immunglobuline führen meist zu einem raschen, oft kurzfristigen Thrombozytenanstieg für 2-4 Wochen, danach fallen die Werte aber in der Regel wieder auf das Ausgangsniveau. Eine dauerhafte Remission wird selten erreicht. Dadurch beschränkt sich ihre Indikation auf Situationen, in denen ein schneller Thrombozytenanstieg erreicht werden muss (Blutungen, nicht aufschiebbare Operationen) oder wenn höher-dosierte Steroide vermieden werden sollen (z.B. Schwangerschaft).


Die Notfalltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist identisch.
9.2.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen

Als erstes und bisher einziges anti-D-Immunglobulin zur Behandlung der ITP wurde in den 90er Jahren das Präparat WinRho™ in den USA und später auch in Europa zugelassen. 2009 wurde WinRho™ jedoch wegen seltener Hämolyse und Gerinnungsveränderungen in Europa wieder vom Markt genommen, ist in den USA und einigen anderen Ländern aber noch erhältlich. Die Zulassung der in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlichen Anti-D-Präparate (Rhophylac®, Rhesonativ®, u.a.) ist auf die Prophylaxe des M. haemolyticus neonatorum beschränkt. Neue Anti-D Präparate (Rozrolimupab) sind in der Entwicklung.

9.2.3 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten

Bei schweren Blutungen (WHO °III, VI) kann mit Thrombozytenkonzentraten bei manchen Patienten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden [37] [Empfehlungsgrad B]. Gleichzeitig sollten immer Steroide und Immunglobuline verabreicht werden. Eine Stimulation der Thrombozyten-Antikörper-Bildung durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet.

9.3 Zweitlinientherapie bei persistierender oder chronischer ITP

Eine Zweitlinientherapie ist indiziert, wenn der Patient auf die Erstlinientherapie mit Steroiden nur partiell oder gar nicht anspricht oder wenn er nach initialer Therapieansprache einen erneuten Thrombozytenabfall entwickelt [Empfehlungsgrad B]. Die Indikation zur Zweitlinientherapie orientiert sich dabei primär an der Blutungsneigung und weniger an der Thrombozytenzahl.


9.3.1 Splenektomie als Zweitlinientherapie

Die Splenektomie ist die Zweitlinientherapie mit der höchsten Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist (zwei Drittel partielle oder komplette Remissionen). Thrombopoetin Rezeptor Agonisten erreichen zwar noch höhere Remissionsraten, wenn man nur das Ansprechen der Thrombozytenzahl betrachtet. Wenn man sie dann aber absetzt, fallen in der Regel die Thrombozyten wieder ab.

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patienten mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III, IV [Empfehlungsgrad A], die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapie (z.B. lebensbedrohliche Blutung, die nicht auf i.v. Immunglobuline anspricht!) ist die Splenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von Thrombopoietin Rezeptor Agonisten oder Rituximab Zeit braucht (häufig > 1 Woche). Das Operationsrisiko ist in dieser Situation erhöht.
Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer ITP, deren Thrombozytenzahlen < 30\times 10^9/l liegen und die keine, leichte oder mittelschwere Blutungen (WHO °0, I, II) haben. Hier muss individuell entschieden werden [Empfehlungsgrad B].


Anmerkung: Meningokokken-Konjugat impfstoff sollte nur i.m. gegeben werden, was bei schwerer Thrombozytopenie ein Problem sein kann. Dann wären die älteren Meningokokken-Polysaccharid impfstoffe, die man auch s.c. geben kann, vorzuziehen.


Da Spontanremissionen der ITP bis 12 Monate nach Diagnosestellung relativ häufig vorkommen [18] - danach sind sie eher selten - sollte versucht werden, die Splenektomie bis zu diesem Zeitpunkt hinauszuschieben. Gegebenenfalls kann eine sog. „Splenektomie-aufschiebende“ medikamentöse Therapie angeboten werden [Empfehlungsgrad 0] [21].

Risiken und Komplikation der Splenektomie sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

### Tabelle 7: Risiken und Komplikationen nach Splenektomie

- Post-operative Morbidität ca. 10% (Wundinfektionen, Pneumonien)
- Post-operative Mortalität <1% [40] (bei älteren Patienten durchaus höher, [44, 45])
- Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI, Sepsis-Risiko 3x erhöht, [46])
- Postoperative Thrombozytose (bei > 1 Mio. ASS oder niedermolekulares Heparin erwägen)
- Venöse Thromboembolien [46]
- Pulmonale Hypertonie
- Erhöhtes Infektionsrisiko bei Aufenthalt in Gebieten mit Malaria und Babesiose

### 9.3.2 Splenektomie-aufschiebende Therapien

Aufgrund der bis zum Ablauf des ersten Erkrankungsjahres häufigen spontanen Remissionen ist das Hinausschieben der Operation aber auch medizinisch sinnvoll und wird von vielen Leitlinien empfohlen [Empfehlungsgrad B] [21]. Wenn es nach dieser Zeit jedoch nicht zu einer Remission gekommen ist und der Patient eine relevante Blutungssneigung hat, dann macht eine Splenektomie durchaus Sinn. Spontane Remissionen sind zwar auch noch später möglich, aber nicht so häufig, dass man dies zur Grundlage von Therapieentscheidungen machen könnte.

Die Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (TRAs) Romiplostim und Eltrombopag sind in der EU seit 2009 bzw. 2010 für die Behandlung splenektomierter Patienten mit chronischer ITP zugelassen. Romiplostim und Eltrombopag können als Zweitlinientherapie für nicht splenektomierte Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine Operation kontraindiziert ist. In den USA und der CH sind TRAs vor Splenektomie nicht „off-label“. Rituximab hat keine arzneimittelrechtliche Zulassung für die chronische ITP, wird aber dennoch häufig als Splenektomie-aufschiebende Therapie eingesetzt [Empfehlungsgrad B] [47, 48].

Der Internationale Consensus-Report gibt TRAs eine höhere Empfehlung (Grad A*) als der Splenektomie (Grad C*) [4]. Die ASH-Leitlinie wertet dagegen die Splenektomie höher (Empfehlungsgrad Ib*) als TRAs (I c*) [5] (*die Graduierungssysteme sind in den verschiedenen Leitlinien unterschiedlich, siehe dazu die jeweiligen Publikationen). Die höhere Bewertung der Splenektomie in der ASH Leitlinie wird damit begründet, dass allein die Splenektomie eine hohe Zahl dauerhafter Remissionen erreicht. Mit TRAs gelingt dies nicht. Unter TRAs werden die Thrombozyten zwar angehoben, aber nur solange wie man diese Medikamente gibt. Wenn man TRAs absetzt, fallen auch die Thrombozytenzahlen in der Regel wieder ab. Eine dauerhafte Remission ohne ständige Einnahme dieser Medikamente ist die Ausnahme, siehe dazu auch Kapitel 9.4.1.


9.4 Drittlinientherapie nach Splenektomie

Ein Drittel der Patienten erleidet nach Splenektomie einen Rückfall, der eine erneute Therapie notwendig macht [39, 40, 41]. Dann sollte mit Sonographie, CT und Szintigraphie zunächst eine akzessorische Milz ausgeschlossen werden.
9.4.1 Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRAs)

9.4.1.1 Therapie


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

Bei splenektomierten und weiterhin thrombozytopenen Patienten mit WHO °II oder IV-Blutungen besteht eine klare Indikation für die Therapie mit TRAs [Empfehlungsgrad A].


Die TRAs Romiplostim und Eltrombopag erreichen bei ca. 80% der bisher therapieresistenten Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl über 50x10⁹/l. Ernsthafte Blutungen treten unter TRAs seltener auf [49, 50]. Die meisten Patienten können ihre bisherige immunsuppressive Medikation, zumeist Steroide, reduzieren oder ganz absetzen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von TRAs sind Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen und Magenbeschwerden. Wichtige weitere Nebenwirkungen von TRAs:

• Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (z.B. Zirrhose) wurden Portalvenen thrombosen beschrieben.

• Bei Eltrombopag werden Leberwerterhöhungen berichtet. Während der Behandlung mit Eltrombopag sollten regelmäßig die Leberwerte kontrolliert werden.

• Bei Eltrombopag wurden Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem) beschrieben [54]. Dann kann alternativ Romiplostim gegeben werden.

• Im Tierversuch unter Eltrombopag vermehrt Katarakte beobachtet. Beim Menschen treten sowohl unter Eltrombopag als auch mit Plazebo Katarakte auf. Es könnte durchaus sein, dass dies auf andere Ursachen, z.B. Steroide zurückzuführen ist [55]. Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Verordnung und auch regelmäßig im weiteren Verlauf augenärztlich untersuchen lassen.

• Bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen, die Romiplostim erhalten haben, wurde eine Blastenvermehrung beschrieben. Deshalb sollte gerade bei älteren Patienten vor Gabe von Romiplostim eine Knochenmarkpunktion erwogen werden, um ein MDS auszuschließen.

• Es liegen Einzelbeispiele vor, bei denen einige wenige Patienten eine leichtgradige Retikulinfaser-Vermehrung im Knochenmark zeigen. Aufgrund der bisher nur sehr begrenzten Daten ist es nicht möglich abzuschätzen, wie häufig die Dauertherapie mit Thrombozyten-Wachstumsfaktoren eine klinisch relevante Knochenmarkfibrose auslösen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutausstriches auf Veränderungen, die auf eine beginnende Knochenmarkfibrose hinweisen könnten (Normoblasten, „Tear-Drop“-Zellen), wird empfohlen [56, 57]. Bei auffälligen Befunden wird eine Knochenmarkpunktion empfohlen.

• Bei drei Patienten mit Romiplostim wurden bisher neutralisierende Anti-Romiplostim-Antikörper beobachtet, die nach dem Absetzen von Romiplostim wieder verschwanden [58, 59]. Für Eltrombopag ist dergleichen bisher nicht beschrieben [60, 61].

• Die bisherigen Langzeitbeobachtungsstudien finden keine neuen, unerwarteten Sicherheitsrisiken [61, 62, 63, 64].

9.4.1.2 Remissionen unter TRAs

Es wurden Einzelfälle beschrieben, bei denen nach dem Absetzen von TRAs die Thrombozytenzahl nicht wieder abgefallen ist [49, 65, 66]. Es muss offen bleiben, ob durch die erhöhte Thrombozytenzahl unter TRAs eine Desensibilisierung und Herunterregulierung des gegen sie gerichteten Immunprozesses erreicht wurde oder ob es sich nur um zufällige Spontanremissionen handelt, die auch ohne TRA-Therapie aufgetreten wären.

9.4.2 Rituximab

Rituximab ist in keinem Land der Welt zur Behandlung der ITP zugelassen, dennoch wird es allgemein als eine wirksame Therapie bei chronischer ITP betrachtet und in den Leitlinien empfohlen [1, 2, 3, 4, 5] [Empfehlungsgrad B]. Rituximab erreicht bei ca. 30% der chronischen ITP-Patienten langfristige - definiert als über 12 Monate anhaltende - Remissionen [48, 67]. 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 [68]. Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Es wurden aber auch ernste Nebenwirkungen berichtet, insbesondere Infektionen und Einzelfälle von Progressiver Multi-
fokaler Leukoenzephalopathie [69]. Es muss offen bleiben, inwieweit diese auf Rituximab oder die immunsuppressive Vor- und Begleittherapie zurückzuführen waren. Vor der Gabe von Rituximab sollte eine Virushepatitis ausgeschlossen werden [Empfehlungsgrad B].

9.4.3 Weitere Drittlinientherapien

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

- Azathioprin
- Cyclophosphamid
- Ciclosporin A
- Danazol
- Dapson
- Mycophenolat-Mofetil
- Vincristin/Vinblastin


9.5 Weitere experimentelle Therapieverfahren oder Fallberichte

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

9.6 Unwirksame oder nicht indizierte Therapien

Folgende Therapien sind unwirksam und sollten nicht mehr eingesetzt werden [4]:

- Colchicin
- Interferon α (Ausnahme: zur Therapie einer Virushepatitis mit sekundärer ITP)
- Protein A Immunadsorption,
- alleinige Plasmapherese,
- Vitamin C.
9.7 Antifibrinolytika

Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure [Cyklokapron® Fimtbl. à 500 mg, 20-25 mg/kg alle 8 Std. p.o., Inj.-Lsg. 0,5-1 g (Amp. à 5 o. 10 ml) alle 8-12 Std. langsam i.v., 5%ige Tranexam-Mundspüllösung 4x tgl. (Cyklokapron® Inj.-Lsg. ist ~10%ig, → Verdünnung mit gleichem Volumen ergibt 5%ige Lsg.)] kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden [Empfehlungsgrad B]. Bei Blutungen in das Auge, ZNS oder bei Organblutungen sind Antifibrinolytika nicht ausreichend wirksam.

9.8 Zweit- und Drittlinientherapien in der Kinder- und Jugendmedizin


In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt.

10 Vorgehen bei Operationen und Zahneingriffen

Wenn bei Patienten mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff geplant wird, dann stellt sich die Frage nach den präoperativ anzustrebenden Thrombozytenwerten, siehe Tabelle 8 [70, 71]. Bei Notfalloperationen wird man in der Regel Steroide mit intravenös applizierten Immunglobulinen kombinieren. In allen anderen Fällen, insbesondere bei elektiven Operationen, erreichen Kortikosteroide meist innerhalb von 1-2 Wochen eine ausreichende Thrombozytenzahl.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 8: Anzustrebende Thrombozytenwerte vor operativen Eingriffen [Empfehlungsgrad B]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung</td>
</tr>
<tr>
<td>Zahnextraktion (einfach)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zahnextraktion (komplex, z.B. molar)</td>
</tr>
<tr>
<td>Leitungsanästhesie bei Zahneingriff</td>
</tr>
<tr>
<td>Lumbalpunktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Spinalanästhesie</td>
</tr>
<tr>
<td>Epiduralanästhesie</td>
</tr>
<tr>
<td>Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich</td>
</tr>
<tr>
<td>Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie</td>
</tr>
<tr>
<td>Bronchoskopie/Bronchiallavage</td>
</tr>
<tr>
<td>-------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie</td>
</tr>
<tr>
<td>Andere Organpunktionen/Biopsien</td>
</tr>
<tr>
<td>Kleine Operation¹</td>
</tr>
<tr>
<td>Größere Operation¹</td>
</tr>
<tr>
<td>Neurochirurgischer Eingriff</td>
</tr>
<tr>
<td>Eingriffe am hinteren Augenabschnitt</td>
</tr>
<tr>
<td>Knochenmarkbiopsie auch bei sehr niedrigen Werten möglich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

11 Impfungen


Es gibt keine Untersuchungen, ob bei Patienten, die eine ITP in der Anamnese haben und die jetzt in Remission sind oder bei Patienten die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, eine Impfung einen Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytenzahlen hervorrufen kann. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient dann an der Infektion erkrankt, hat er möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytenzahlen verschlimmert [73]. Jeder Patient sollte zur Grippe- und Pneumovax-Impfung ermutigt werden.


ITP-Patienten, bei denen aufgrund häufiger oder schwerer Blutungen bzw. bei Therapieresistenz eine baldige Splenektomie zu den näherliegenden Therapieoptionen zählt, sollten frühzeitig gegen Pneumo-, Meningokokken und Haemophilus influenzae B geimpft werden.

Bei allen ITP-Patienten empfiehlt sich eine Hepatitis B-Impfung, weil eine Bluttransfusion oder die Gabe von anderen Blutprodukten und das damit verbundene Infektionsrisiko für die Zukunft nie ganz ausgeschlossen werden können.

12 ITP und Schwangerschaft

Die Häufigkeit einer ITP in der Schwangerschaft beträgt ca. 1:1000-10.000 [4, 5, 74]. Das ungeborene Kind einer Schwangeren mit ITP hat ein geringes Risiko durch den plazentaren...
Übertritt von Thrombozyten-Antikörpern selber eine Thrombozytopenie zu entwickeln. Das Risiko einer Thrombozytopenie beim Neugeborenen liegt bei ca. 5-10%. 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 in der Regel perinatal.


Tabelle 9: Differenzialdiagnose der Thrombozytopenien in der Schwangerschaft

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schwangerschaftsspezifische Thrombozytopenien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Schwangerschaftsassoziierte Thrombozytopenie, Gestations-Thrombozytopenie</td>
</tr>
<tr>
<td>• HELLP-Syndrom</td>
</tr>
<tr>
<td>• Verbrauchskoagulopathie</td>
</tr>
<tr>
<td>• Akute Schwangerschaftsfettleber</td>
</tr>
<tr>
<td>• Eklampsie</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nicht Schwangerschafts-spezifische Thrombozytopenien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• ITP</td>
</tr>
<tr>
<td>• SLE</td>
</tr>
<tr>
<td>• TTP/HUS</td>
</tr>
<tr>
<td>• Virusinfektionen</td>
</tr>
<tr>
<td>• Knochenmarkserkrankungen, hämatologische Neoplasien</td>
</tr>
<tr>
<td>• Medikamente</td>
</tr>
<tr>
<td>• Hypersplenismus bei Lebererkrankungen, u.a.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Therapie einer ITP in der Schwangerschaft bereitet besondere Probleme, da die notwendigen Medikamente Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft und den Fetus haben können.

12.1 Therapieindikation in der Schwangerschaft

Eine Therapieindikation besteht

- bei Blutungen,
- zur Vorbereitung invasiver Eingriffe (z.B. Sectio, Periduralanästhesie),
- bei Thrombozyten unter 20-30x10⁹/l im ersten und zweiten Trimenon,
- bei Werten unter 50x10⁹/l im letzten Trimenon. Für eine Sectio wird eine Thrombozytenzahl über 50x10⁹/l als ausreichend angesehen, für eine Periduralanästhesie Werte von 80-100x10⁹/l.

23
12.2 Therapieoptionen


- Wenn höhere Steroid-Dosen notwendig sind oder wenn Nebenwirkungen auftreten (Hypertonie, diabetische Stoffwechselsklerose, Osteoporose, starker Gewichtsanstieg, Psychose, etc.) sollte man alternativ i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur Vorbereitung der Entbindung gegeben werden. [Empfehlungsgrad B]

- Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer Thrombozytopenie und Blutungen ist die Splenektomie indiziert. Wenn möglich sollte die Splenektomie laparoskopisch im 2. Trimester durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]

- Azathioprin kann in der Schwangerschaft eingesetzt werden. [Empfehlungsgrad 0]

- Ciclosporin wurde bei Patientinnen mit anderen Immunerkrankungen (M. Crohn, Colitis) in der Schwangerschaft eingesetzt, es gibt keine Daten zur ITP.

- Vincristin, Cyclophosphamid und Danazol sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

- TRAs sind kontraindiziert, da es kaum Erfahrungen in der Schwangerschaft gibt. Den Autoren sind bisher nur zwei Fallberichte bekannt [76, 77]. Eine Schädigung des Feten ist nicht auszuschließen. Auch während der Stillzeit sollten TRAs nicht genommen werden (ggf. abstellen). Bei ITP-Patientinnen mit starkem Kinderwunsch, die noch nicht splenektomiert wurde und die bisher nur auf TRAs ansprechen, muss die Möglichkeit der Milzentfernung vor der Schwangerschaft diskutiert werden.

12.3 Peri- und postpartales Management

Früher wurde ITP-Patientinnen die Sectio empfohlen unter der Annahme, dass dadurch das Geburstrauma und das Blutungsrisiko für das Kind unter der Geburt geringer seien als bei einer vaginalen Entbindung. Es gibt jedoch keinerlei Daten, die dies unterstützen. Die Entscheidung sollte nicht durch die ITP, sondern allein durch die geburtshilfliche Situation der Mutter bestimmt werden. Dies spricht jedoch nicht gegen eine aktive Einleitung der Geburt aus organisatorischen Gründen, um das peripartale Monitoring und die hämatologisch-hämostaseologische Mitbetreuung optimal zu gewährleisten (Entbindung wenn die Thrombozyten nach vorbereitender i.v. Immunglobulingabe am höchsten sind, keine Entbindung freitags oder am Wochenende).

Eine Blutentnahme aus der Nabelschnur (Cordozentese) vor der Entbindung, um die Thrombozytenzahl des Fetus zu bestimmen, ist bei Patientinnen mit chronischer ITP nicht sinnvoll. Die betroffenen Kinder erleiden ihre Blutungen - im Gegensatz zur neonatalen Alloimmun-thrombozytopenie - nicht während der Schwangerschaft, sondern fast ausschließlich nach der Geburt. Unmittelbar nach der Entbindung sollte die kindliche Thrombozytenzahl bestimmt und ein transkranialer Ultraschall durchgeführt werden. Hat das Neugeborene <20x10^9 Thrombozyten/l oder bei Blutungszeichen, dann kann mit i.v.-Immunglobulinen und Steroiden behandelt werden. Der ThrombozytenAdder kann auch erst nach einigen Tagen auftreten (bis zu 1 Woche nach der Geburt), entsprechend lange sollte die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.
Postpartal hat die Mutter durch die präpartale ITP-Therapie meist Thrombozyten >50x10⁹/l oder sogar Werte im Normbereich. Da die ITP eine „thrombophile“ Erkrankung ist [51], sollte bei diesen Werten und Immobilität der Wöchnerin eine Thromboseprophylaxe erwogen werden (Kompressionsstrümpfe, niedermolekulares Heparin).

13 ITP und Antikoagulation

Die Hälfte aller ITP-Patienten sind älter als 50 Jahre. Nebenerkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern (Thromboembolen, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, PTCA mit Stent, Cerebrovaskuläre und peripher-arterielle Ereignisse, etc.) treten dann häufiger auf. Antikoagulanzien sind bei Thrombozytopenie in der Regel kontraindiziert. Für diese klinisch immer häufiger auftretenden Situationen gibt es nur Fallberichte, die keine evidenzbasierte Empfehlung erlauben [78, 79, 80, 81].

Wenn eine dringende Indikation zur therapeutischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, z. B. bei einer venösen Thrombembolie besteht, empfehlen die Autoren folgendes Vorgehen, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus zur Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei Immunthrombozytopenie**

Kernpunkte der Empfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden [Empfehlungsgrad 0]:

- Eine Antikoagulation ist bei thrombozytopenen Patienten mit ITP kontraindiziert, wenn diese bedrohlich bluten (WHO °II-IV). Bei venösen Thromboembolien kann alternativ ein Cavafilter erwogen werden.
Eine Antikoagulation ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit ITP, die nicht oder nur mild bluten (WHO °0-I).
- Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$: volldosierte Antikoagulation
- Thrombozyten < $50 \times 10^9/l$: Verminderung des Dosis, z.B. halb-therapeutische Antikoagulation

Parallel zur notwendigen Antikoagulation bei niedrigen Thrombozytenwerten Anhebung der Thrombozytenzahl mit Steroiden und i.v. Immunglobulinen über $50 \times 10^9/l$.

Gleichzeitig Start von TRAs, die für ihren Wirkungseintritt meist >1 Woche brauchen.

Sobald die Thrombozyten > $50 \times 10^9/l$ angestiegen sind, Ausschleichen der Steroide und Anpassung der TRA-Dosis.

Weitere Anpassung der Antikoagulationsdosis entsprechend des Anstiegs der Thrombozytenzahl und der klinischen Blutungsneigung.

Man kann statt mit einem Niedermolekularen Heparin (NMH) auch mit Unfraktioniertem Heparin (UFH) beginnen, z.B. in Form eines Heparin-Perfusors. UFH hat eine kürzere Halbwertszeit, es kann mit der aPTT gut überwacht, bei Überdosierung schnell gestoppt und ggf. sogar antagonisiert werden. Wenn unter UFH keine Blutungen auftreten, kann man im weiteren Verlauf auf ein NMH umstellen.

14 Links

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)

15 Literatur


14. 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;87:4068-71. [Evidenzstärke IIb] PMID:8639762

15. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kühne T; Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. for the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and


16 Systemtherapie-Protokolle

- Immunthrombozytopenie – medikamentöse Therapie

17 Zulassungsstatus

- Immunthrombozytopenie - Schweiz - Zulassungsstatus von Medikamenten
- Immunthrombozytopenie - Zulassungsstatus von Medikamenten - Deutschland/Österreich

18 Evidenzgraduierung und Empfehlungsgrade


Die Festlegung der Empfehlungsgrade A, B oder 0 folgt den Empfehlungen des Nationalen Programms für die Versorgungsleitlinien.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrade</th>
<th>Starke Empfehlung</th>
<th>soll</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Empfehlung</td>
<td>sollte</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>Empfehlung offen</td>
<td>kann</td>
</tr>
</tbody>
</table>

19 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff
Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin
Auguststraße 23
16303 Schwedt
Tel: 03332 5346-20
Fax: 03332 5346-29
a.matzdorff@asklepios.com

Dr. med. Wolfgang Eberl
Klinikum Braunschweig
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Holwedestraße
38118 Braunschweig
Tel: 0531 5951222
Fax: 0531 5951400
w.eberl@klinikum-braunschweig.de
Prof. Dr. med. Aristoteles Giagounidis
Marienhospital Düsseldorf
Internistisches Onkologisches Zentrum
Klinik f. Onkologie, Hämatologie u. Palliativmedizin
Rochusstr. 2
40479 Düsseldorf
Tel: 0211 4400-2501
Fax: 0211 4400-2210
aristoteles.giagounidis@vkkd-kliniken.de

Prof. Dr. med. Paul Imbach
Universitätskinderspital Basel
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
P.O.Box
CH-4005 Basel
Tel: 0041 31 8292212
Fax: 0041 31 8292214
paul.imbach@unibas.ch

Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger
Klin. Abteilung für Onkologie
Allgemeines Krankenhaus Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel: 0043 1 40400-4952
Fax: 0043 1 40400-4451
ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann
Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de