

# Immunthrombozytopenie (ITP)

## Leitlinie

ICD10: D69.3

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. Michael Hallek

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformation .....	4
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	6
2.3.1 Thrombozytenantikörper .....	6
2.3.2 T-Lymphozyten und Immundysregulation .....	7
2.3.3 Hemmung der Thrombozytopoese .....	7
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>7</b>
4.1 Blutungssymptome .....	8
4.2 Weitere Symptome .....	8
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>8</b>
5.2 Diagnostik .....	8
5.2.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP .....	8
5.2.2 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP .....	9
5.2.2.1 Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper .....	10
5.2.2.2 Knochenmarkpunktion .....	10
5.2.2.3 Helicobacter pylori .....	11
5.3 Klassifikation .....	11
5.3.1 Schweregrad .....	11
5.3.2 Stadieneinteilung und Therapieziele .....	12
5.4 Prognostische Faktoren .....	13
5.5 Differenzialdiagnose .....	13
5.5.1 Übersicht .....	13
5.5.2 Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie .....	14
<b>6 Therapie</b> .....	<b>14</b>
6.1 Therapiestruktur .....	14
6.1.1 Therapieindikation .....	15
6.1.2 Thrombozytenschwellenwert .....	16
6.1.3 Erstlinientherapie .....	16
6.1.3.1 Kortikosteroide .....	16
6.1.3.1.1 Prednison versus Dexamethason .....	17
6.1.3.2 Kinder und Jugendliche .....	17
6.1.3.3 Therapie von Notfällen .....	18
6.1.3.3.1 Intravenöse Immunglobuline .....	18
6.1.3.3.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen .....	18
6.1.3.3.3 Monoklonales Anti-D .....	19

6.1.3.3.4 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten .....	19
6.1.3.3.5 Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TRA) .....	19
6.1.4 Zweitlinientherapie .....	19
6.1.4.1 Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TRA) - Zweitlinientherapie .....	20
6.1.4.2 Splenektomie .....	22
6.1.4.3 Splenektomie-aufschiebende Therapie .....	23
6.1.4.4 Kinder und Jugendliche .....	24
6.1.5 Drittlinientherapie .....	24
6.1.5.1 Rituximab .....	25
6.1.5.2 Kombinationstherapien .....	26
6.1.5.3 Kinder und Jugendliche .....	26
6.1.6 Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden .....	26
6.3 Besondere Situationen .....	27
6.3.1 Operationen und Zahneingriffe .....	27
6.3.2 Impfungen .....	28
6.3.2.1 Impfungen bei Thrombozytopenie .....	28
6.3.2.2 Thrombozytopenie nach Impfungen .....	28
6.3.2.3 Impfungen vor Splenektomie oder Rituximab .....	28
6.3.3 Sekundäre ITP .....	29
6.3.4 Schwangerschaft .....	29
6.3.4.1 Epidemiologie .....	29
6.3.4.2 Blutungs- und andere Risiken .....	29
6.3.4.3 Diagnostik .....	30
6.3.4.4 Therapieindikation .....	30
6.3.4.5 Therapie .....	31
6.3.4.6 Peri- und postpartales Management .....	31
6.3.5 Alte Patienten, Komorbiditäten, Komedikation .....	32
6.3.5.1 Grundlagen .....	32
6.3.5.2 Komorbiditäten .....	32
6.3.5.3 Antikoagulation .....	32
6.3.6 ITP als Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombembolien .....	33
6.3.7 Sport .....	33
<b>7 Rehabilitation</b> .....	<b>34</b>
7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland) .....	34
<b>9 Literatur</b> .....	<b>34</b>
<b>11 Therapieprotokolle</b> .....	<b>44</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>44</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>44</b>
14.1 Selbsthilfegruppen .....	44
14.2 Weitere Informationsseiten: .....	44

<b>15</b>	<b>Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>45</b>
<b>16</b>	<b>Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>46</b>

# Immunthrombozytopenie (ITP)

ICD10: D69.3

Stand: Januar 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Axel Matzdorff, Wolfgang Eberl, Volker Kiefel, Thomas Kühne, Oliver Meyer, Helmut Ostermann, Ingrid Pabinger, Mathias J. Rummel, Bernhard Wörmann  
Autoren früherer Versionen: Aristoteles Giagounidis, Paul Imbach

## 1 Zusammenfassung

Die ITP ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten. Unterschieden wird eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, ausgelöst z. B. durch Medikamente oder andere Erkrankungen. Ca. 80% der ITP sind primär, 20% sekundär.

Die Therapieindikation ist nicht allein von der Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl abhängig, sondern auch von Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weiteren individuellen Faktoren. Zur Erstlinientherapie werden bei Erwachsenen Kortikosteroide eingesetzt. Bei der chronischen ITP stehen sehr unterschiedliche Therapieverfahren wie andere Formen der Immunsuppression, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder die Splenektomie zur Verfügung.

Die pädiatrische ITP unterscheidet sich in Verlauf und Prognose von der ITP des Erwachsenenalters. Je jünger das Kind ist, desto eher findet sich ein akutes Auftreten der Blutungsneigung, häufig nach einem Infekt. Chronische Verläufe sind selten. Bei der neu diagnostizierten ITP im Kindes- und Jugendalter ohne oder mit nur milden Blutungen ist eine Therapie in der Regel verzichtbar.

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine seltene Erkrankung. Die Betreuung gehört in die Hand von Spezialisten.

Zeitgleich wurde eine ausführlichere Übersicht mit zusätzlichen Hinweisen zum Management der ITP-Patienten erstellt [1].

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Ein weit verbreitetes Eponym für die ITP ist der Begriff Morbus Werlhof. Er geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) zurück. Werlhof war königlicher Leibarzt in Hannover und berichtete 1735 über ein 16jähriges Mädchen, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte (Morbus maculosus haemorrhagicus) [2]. Im angloamerikanischen Sprachraum wird außerdem auf Robert Willan (1757-1812) verwiesen, englischer Arzt und Begründer der Dermatologie, der 1802 das charakteristische und gleichzeitige Auftreten von kutaner Purpura mit Schleimhautblutungen beschrieb. Erst 1883 erkannte dann E. Krauss, dass die hämorrhagischen Symptome durch eine Thrombozytopenie hervorgerufen werden [3]

Das Akronym ITP steht für Immunthrombozytopenie und hat nach internationaler Übereinkunft den Begriff Idiopathische Thrombozytopenische Purpura abgelöst, seit die ITP nicht mehr als *idiopathisch* (griech. *ídios páthos* = Erkrankung ohne fassbare Ursache) bezeichnet werden

kann aufgrund der Erkenntnisse zur ursächlichen Dysregulation des Immunsystems [4]. Außerdem zeigt fast ein Drittel der neudiagnostizierten ITP-Patienten keine Purpura, sondern nur niedrige Thrombozytenwerte [5, 6].

Von einer ITP spricht man nur, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter  $100 \times 10^9/L$  liegt [4]. Dies ist niedriger als die übliche untere Normbereichsgrenze für die Thrombozytenzahl (meist um  $150 \times 10^9/L$ ). Das Risiko von Personen mit Thrombozytenwerten zwischen  $100$  und  $150 \times 10^9/L$ , im weiteren Verlauf eine ITP zu entwickeln, ist sehr gering ( $<1\%/Jahr$ ) [7].

In [Tabelle 1](#) sind die Ursachen für eine Thrombozytopenie aufgeführt. Unterschieden wird bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe [Tabelle 1](#) [8, 9]. Ca. 80% der ITP sind primär, 20% sind sekundär.

Ursache für die ITP erkennbar ist, von den sekundären, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Einteilung der Thrombozytopenien**

Verminderte Thrombozytenbildung	Vermehrter Thrombozytenverbrauch
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schädigung des Knochenmarks (Medikamente, Alkohol, Zytostatika, u.a.)</li> <li>Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks (hämatologische Neoplasien, seltener solide Tumoren)</li> <li>Myelofibrose</li> <li>Myelodysplastische Syndrome</li> <li>Knochenmarkshypo-/aplasie, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</li> <li>schwerer Vitamin-, Eisenmangel</li> <li>seltene genetische Defekte: Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, u.a. erbliche Thrombozytopenien</li> <li>auch bei der ITP kann die Thrombozytenbildung im Knochenmark gestört sein</li> </ul>	<p><b>Primäre Immunthrombozytopenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine auslösende Ursache erkennbar</li> </ul> <p><b>Sekundäre Immunthrombozytopenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>medikamentös induzierte Immunreaktion</li> <li>bei Autoimmunerkrankungen</li> <li>bei Antiphospholipid-Syndrom</li> <li>bei Immundefizienz-Syndromen [variables Immundefektsyndrom (engl. Common Variable Immunodeficiency), Autoimmun Lymphoproliferatives Syndrom (Canale-Smith-Syndrom), Wiskott-Aldrich-Syndrom]</li> <li>Evans-Syndrom (u.a. bei Lymphomerkkrankungen z.B. CLL)</li> <li>bei Hepatitis, HIV, u.a. viralen Infektionen</li> <li>nach Impfungen</li> </ul> <p><b>Weitere immunologische Thrombozytopenien (nicht ITP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heparin-induzierte Thrombozytopenie</li> <li>Thrombozytopenie nach GP IIb/IIIa-Inhibitor-Gabe</li> <li>posttransfusionelle Purpura</li> <li>Schwangerschafts-assoziierte Thrombozytopenie</li> <li>neonatale Alloimmunthrombozytopenie</li> </ul> <p><b>Weitere Verbrauchs-Thrombozytopenien (nicht immunologisch)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroangiopathische Hämolytische Anämien (TTP, HUS).</li> <li>Verbrauchskoagulopathie</li> <li>Von Willebrand Syndrom Typ IIB</li> <li>massive Lungenembolie</li> <li>große Hämangiome</li> <li>große Aneurysmen</li> </ul>
<p><b>Andere Thrombozytopenien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozytopenie bei Milzvergrößerung</li> <li>Thrombozytenverlust bei massiver Blutung</li> <li>Thrombozytopenie bei schweren Infektionen</li> </ul>	
<p><b>Probleme der Laboranalytik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozytopenie)</li> </ul>	

## 2.2 Epidemiologie

Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 0,2 - 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr [10, 11] und die Prävalenz bei 0,9 - 2,6 pro 10.000 [10, 12, 13].

Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz 0,2 - 0,7 Neuerkrankungen pro 10.000/ Jahr [11, 14, 15] und die Prävalenz 0,4 - 0,5 pro 10.000 [16]. Die Prävalenz ist bei Kindern deutlich geringer als bei Erwachsenen, weil die pädiatrische ITP nur selten chronisch wird, siehe Kapitel 5.4 .

Das mittlere Alter erwachsener ITP-Patienten liegt bei 50 bis 55 Jahren [13, 17].

Bei der pädiatrischen ITP sind Jungen häufiger als Mädchen betroffen [18, 19]. Im mittleren Alter erkranken häufiger Frauen. Ab dem 60. Lebensjahr überwiegen dann wieder die Männer [9, 13, 20].

Die ITP-Inzidenz ist bei Kindern im Frühjahr bis um das Doppelte höher als im Sommer [18, 19]. Als Grund vermutet man, dass im Winter Infekte, die eine ITP auslösen können, häufiger sind.

Ältere Studien finden eine niedrigere ITP-Inzidenz bei Afroamerikanern. Im Asiatisch-Pazifischen Raum scheint die ITP genauso häufig zu sein wie in Europa.

Ca. 60% der erwachsenen und 20-30% der pädiatrischen ITP-Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf, siehe Kapitel 5.4 . Legt man diese Zahlen zu Grunde, dann können für die Bundesrepublik Deutschland ~2400 Neuerkrankungen pro Jahr und ~16.000 Patienten mit chronischer ITP angenommen werden. Der Anteil der ITP-Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen ( $<30 \times 10^9/L$ ) schwankt je nach Publikation zwischen 30 und 70% [5, 20]. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 5000 und 13.000 potentiell behandlungsbedürftige Patienten.

## 2.3 Pathogenese

Die ITP ist nicht erblich, sie ist eine erworbene Thrombozytopenie. Ursächlich ist eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten [8, 21]. Die Immunreaktion wird von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen getragen, siehe Tabelle 2 Übersicht bei [22, 23, 24]:

**Tabelle 2: Pathomechanismen der ITP**

<b>Autoantikörper gegen Thrombozyten</b> induzieren einen vermehrten Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber induzieren die Bindung geschädigter Thrombozyten an den Aschwell-Morell Rezeptor der Leber mit anschließendem Abbau schädigen Thrombozyten direkt stören die Thrombozytenfunktion.
<b>T-Lymphozyten</b> Verminderung der regulatorischen T- Lymphozyten (TREGs) führt zu Immundysregulation Direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten
<b>Hemmung der Thrombozytopoese</b> Schädigung der Megakaryozyten durch Antikörper verstärkten Abbau von Thrombopoetin verminderte Thrombopoetinbildung

### 2.3.1 Thrombozytenantikörper

Vermehrter Abbau Antikörper-beladener Thrombozyten nach Bindung an Fc-Rezeptoren in Milz und Leber: In den 50er Jahren wurde gezeigt, dass die Übertragung von Plasma eines Patienten mit ITP bei gesunden Probanden eine reversible Thrombozytopenie auslösen kann [25]. Ursächlich sind Antikörper gegen Thrombozyten. Heute findet man mit modernen Untersuchungsmethoden bei ca. 60% aller ITP-Patienten solche Autoantikörper gegen Thrombozytenoberflächenproteine, z.B. Glykoproteinrezeptoren (GP) Ib/IX, GP Iib/IIIa. Die Antikörper-markierten Thrombozyten werden an Fc-Rezeptoren von Makrophagen und Dendritischen Zellen in Milz und Leber gebunden, phagozytiert und abgebaut.

Vermehrter Abbau Antikörper-beladener Thrombozyten nach Bindung an Ashwell-Morell-Rezeptoren in der Leber: Kürzlich wurde ein neuer Abbauweg über die Ashwell-Morell-Rezeptoren in der Leber beschrieben: Wenn Thrombozyten altern oder wenn sie geschädigt werden, werden Sialinsäure-Reste auf der Thrombozytenoberfläche hydrolisiert (Desialylation). Desialylierte Thrombozyten binden an den Ashwell-Morell Rezeptor von Hepatozyten und werden aus dem Blutstrom herausgefiltert. Das stimuliert wiederum die Neubildung von Thrombopoetin in der Leber [26, 27].

Thrombozyten-Apoptose nach direkter Schädigung durch Thrombozytenantikörper: Thrombozytenantikörper können Thrombozyten auch durch Komplementbindung direkt schädigen, unabhängig von der Phagozytose in der Milz.

Thrombozytenfunktionsstörung durch Thrombozytenantikörper: Thrombozytenantikörper können durch Bindung an Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche deren Adhäsions- oder Aggregationsfunktion stören und die Blutungsneigung zusätzlich verstärken (sog. erworbene Thrombasthenie Glanzmann).

### **2.3.2 T-Lymphozyten und Immundysregulation**

Immundysregulation: Eine gegen B-Lymphozyten und die Antikörperbildung gerichtete Therapie erreicht nicht bei allen ITP-Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Es muss also B-Lymphozyten-unabhängige Mechanismen geben. Bei ITP-Patienten findet man ein Ungleichgewicht zwischen aktivierenden und regulatorischen T- Lymphozyten (TREGs).

Direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten: T-Lymphozyten sind nicht nur an einer Immundysregulation beteiligt. Ein direkter toxischer Effekt von T-Lymphozyten auf Thrombozyten und Megakaryozyten wird beschrieben [28].

### **2.3.3 Hemmung der Thrombozytopoese**

Schädigung der Megakaryozyten durch Autoantikörper gegen Glykoproteine: Autoantikörper gegen Thrombozytenmembranproteine greifen auch die Megakaryozyten im Knochenmark an und stören die Thrombozytopoese.

Verstärkter Abbau von Thrombopoetin: ITP-Patienten haben häufig einen relativen Thrombopoetinmangel. Darunter versteht man, dass bei ITP-Patienten die Thrombopoetin-Spiegel zwar höher als bei gesunden Menschen sind, aber nicht so hoch wie man sie bei anderen Erkrankungen, die einen vergleichbaren Thrombozytenmangel aufweisen, findet (z. B. aplastische Anämie oder nach Chemotherapie) [29]. Ein Grund scheint darin zu liegen, dass Thrombopoetin an Thrombozyten bindet und mit diesen zusammen in Leber und Milz abgebaut wird [30]. Außerdem ist bei ITP-Patienten in der Regel die Zahl der Megakaryozyten im Knochenmark erhöht, die auch Thrombopoetin binden und den Mangel verstärken.

Verminderte Thrombopoetinbildung: Ein weiterer Mechanismus, der die Thrombopoetin-Spiegel relativ niedrig hält, sind die Thrombozytenantikörper selber. Neben dem Ashwell-Morell Rezeptor reguliert auch Glykoprotein Ib die Thrombopoetinbildung in der Leber. Antikörper gegen GP Ib hemmen die Thrombopoetinbildung.

## **4 Klinisches Bild**

Typische Blutungssymptome sind Petechien und Schleimhautblutungen. Viele ITP-Patienten klagen zusätzlich zur Blutungsneigung über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen.

## 4.1 Blutungssymptome

Typische Blutungssymptome sind

- Petechien an den Beinen, weniger häufig an Rumpf und Armen
- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase
- urogenitale Blutungen, verstärkte Menstruationsblutungen
- verstärkte Blutungen und Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen
- selten innere Blutungen, z.B. intrazerebrale Blutung.

Petechien sind typischerweise nicht palpabel. Eine palpable Purpura spricht eher für eine vaskulitischen Purpura. Ebenfalls untypisch für die ITP sind flächenhafte Hämatome (kleinflächig: Ekchymosen, großflächig: Sugillationen) und Gelenkblutungen, diese findet man eher bei plasmatischen Gerinnungsstörungen, z.B. Hämophilie A und B.

Bei der neu-diagnostizierten ITP haben 10% aller pädiatrischen und 20-30% aller Erwachsenen Patienten gar keine Blutungssymptome [5, 31, 32]. Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patienten ohne jegliche Blutungssymptome bei 30-40% [31, 33, 34].

Die Blutungsneigung bei ITP-Patienten ist geringer, als bei Patienten mit einer vergleichbaren Thrombozytopenie anderer Ursache, z.B. nach Chemotherapie oder bei Myelodysplasien, Leukämien. Man vermutet, dass ITP-Thrombozyten „jünger“ und z.T. stärker reagibel sind als Thrombozyten bei den anderen genannten Erkrankungen. Die verstärkte Reagibilität der ITP-Thrombozyten erklärt nicht nur die relativ geringere Blutungsneigung, sondern auch das vermehrte Auftreten von Thrombosen bei ITP-Patienten, siehe Kapitel 6.3.6. Viele Patienten sind asymptomatische, es findet sich nur die verminderte Thrombozytenzahl.

## 4.2 Weitere Symptome

ITP-Patienten haben durch immunsuppressive Therapien oder Splenektomie ein erhöhtes Infektionsrisiko. In den letzten Jahren vermutet man aber auch, dass die ITP per se ein Infektionsrisiko darstellt [35]. Man hat erkannt, dass Thrombozyten nicht nur eine Rolle bei der Gerinnung, sondern auch bei der Infektabwehr spielen [36].

Als Folge verstärkten Blutverlustes kann sich eine Eisenmangelanämie entwickeln. Eine mikrozytäre Eisenmangelanämie wäre also mit einer ITP vereinbar, makrozytäre Anämien nicht.

Viele ITP-Patienten klagen zusätzlich zur Blutungsneigung über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit („Fatigue“), bis hin zu depressiven Störungen. Auch ein Zusammenhang zwischen ITP und kognitiven Funktionseinschränkungen wird beschrieben [37, 38].

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf ITP

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP „beweist“. Die Diagnostik und Differenzialdiagnostik erfolgt in der Regel in mehreren Schritten, siehe [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#).

**Tabelle 3: Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem Verdacht auf ITP**

Diagnostik	Anmerkungen
<b>Anamnese</b>	aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, Medikamente (Gerinnungshemmer!), Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
<b>Körperliche Untersuchung</b>	Blutungszeichen insbes. auch der Schleimhäute, Lymphknoten, Leber-, Milzgrösse, Exantheme, etc.
<b>Blutbild</b>	EDTA und Citrat zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie; bei Aggregaten im Citratblut Verwendung von Spezialmonovetten (ThromboExact)
<b>Blutausstrich (immer!)</b>	Begutachtung durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt
<b>Gerinnungsparameter</b>	Thromboplastinzeit (Quick-Wert), INR, aPTT, Fibrinogen
<b>Weiteres</b>	Blutgruppe und Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie, Stuhl- und Urinuntersuchung auf Blut
<b>Knochenmarkdiagnostik</b>	Immer bei atypischen Befunden, siehe <a href="#">Tabelle 6</a> Auch ohne atypische Befunde bei älteren Patienten ( $\geq 60$ Jahre). In der Regel mit gleichzeitiger Molekular- und Zytogenetik (V.a. Myelodysplastisches Syndrom oder Idiopathischen Zytopenie Unbestimmter Signifikanz), um dem Patienten eine zweite Punktion zu ersparen.
<b>Weiteres</b>	Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie, Haemoccult, Urinuntersuchung auf Blut Blutzucker / Urinzucker zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus

Zur Erstdiagnostik nicht nur der ITP, sondern grundsätzlich jeder Thrombozytopenie, 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 wichtige Differenzialdiagnose und ein hämatologischer Notfall, der nicht übersehen werden darf!

### 5.2.2 Weiterführende Diagnostik bei persistierender oder chronischer ITP

Bei persistierender oder chronischer ITP müssen weitere Differenzialdiagnosen erwogen werden, siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Weiterführende Diagnostik**

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Blutgruppentestung	Für Notfall-Pass, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko.
Knochenmarkpunktion	siehe <a href="#">Tabelle 6</a>
Blutzucker/Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter/fortgesetzter Steroid-Therapie.
Serum-Elektrophorese und/oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immundeficiency), eines Myeloms.
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen.
Thrombozytenglykoprotein-spezifische Autoantikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen (nur hilfreich, wenn positiv).
von Willebrand-Faktor Multimer-Analyse	Bei von Willebrand Syndrom Typ IIb können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.
H. pylori-Testung	siehe Kapitel <a href="#">5.2.2.3</a>

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, Erkrankungs- bzw. Reaktivierungs-Risiko im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder vor Splenektomie
Sonographie, Röntgen, CT erwägen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung. Bei vergrößerter Milz an M. Gaucher denken.

Der Nachweis von ANA, Antiphospholipid-Antikörpern und Lupus Antikoagulanz ist von prognostischer Relevanz, weil bei diesen Patienten Thrombosen häufiger auftreten, siehe Kapitel 6.3.6. Der Nachweis von Schilddrüsen-Antikörpern hat keine Auswirkungen auf die Therapie der ITP. Eine Autoimmunthyreoiditis sollte jedoch erkannt und behandelt werden.

Bei einigen Patienten zeigt die Sonographie eine vergrößerte Milz. Dann muss neben Erkrankungen der Leber und Lymphomen (Haarzelleukämie, Marginalzonenlymphom u.a.) auch an die seltene Differentialdiagnose eines M. Gaucher gedacht werden. Hinweisend sind erhöhtes Ferritin und erhöhtes Angiotensin-Converting-Enzym, beweisend ist erniedrigte  $\beta$ -Glukozerebrosidaseaktivität im Trockenbluttest.

### 5.2.2.1 Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper

Die Untersuchung auf Thrombozyten-Antikörper gehört nicht zur Diagnostik der neu-diagnostizierten ITP, sondern sollte Patienten mit persistierender bzw. chronischer ITP und atypischem Krankheitsverlauf vorbehalten bleiben.

Relevant sind nur Antikörper gegen Glykoproteinrezeptoren der Thrombozyten, nicht gegen HLA-Antigene. Bei 60-80% der Patienten kann man mit modernen, glykoprotein-spezifischen Untersuchungsmethoden Autoantikörper gegen Epitope auf den Glykoproteinrezeptoren Ib und IIb/IIIa, im Serum bei etwa 20% der Patienten. Die Bestimmung von Thrombozyten-Antikörpern kann nicht als Routine-Untersuchung empfohlen werden. Bei Patienten mit persistierender bzw. chronischer ITP und atypischen Befunden kann ihr Nachweis in Einzelfällen jedoch beitragen, die Diagnose ITP zu sichern, bzw. andere Differenzialdiagnosen auszuschließen, siehe Tabelle 5.

Nur Autoantikörper gegen Glykoproteinrezeptor-Antigene unterstützen die Diagnose einer primären oder sekundären ITP. Antikörper gegen HLA-Antigene auf Thrombozyten sind im klinischen Alltag viel häufiger (z.B. nach Thrombozytentransfusion) und haben nichts mit der ITP zu tun.

**Tabelle 5: Indikation für Untersuchung auf Thrombozytenantikörper**

Minimale oder völlig fehlende Ansprache auf Kortikosteroide oder i.v. Immunglobuline
Differentialdiagnose ITP vs. medikamentös-toxische Knochenmarkschädigung (z.B. bei chron. Alkohol-Abusus).
Differentialdiagnose ITP vs. hereditäre Thrombozytopenie
Sicherung der Diagnose ITP bei gleichzeitiger Lebererkrankungen, Splenomegalie

### 5.2.2.2 Knochenmarkpunktion

Die ITP-Diagnose kann durch eine Knochenmarkpunktion nicht belegt werden. Die Aufgabe der Knochenmarkpunktion ist es, alternative Diagnosen auszuschließen. Bei typischen klinischen Befunden, kann eine Knochenmarkpunktion in der Regel entfallen. Dies ist gerade für pädiatrische Patienten eine grosse Erleichterung.

Myelodysplastische Syndrome und Idiopathische Zytopenien unbestimmter Signifikanz können leicht mit einer ITP verwechselt werden. Die Inzidenzen von MDS und ITP sind bei über 60jährigen ungefähr gleich [39].

Die Punktion ist nach Aufklärung in der Regel am selben Tag möglich und der Patient braucht nicht ein zweites Mal einbestellt zu werden. Der Patient sollte vor der Knochenmarkpunktion über das Risiko von Blutungen, lokalen Schmerzen, lokalen Infektionen und das sehr seltene Risiko von Organ- und Nervenschädigungen, aufgeklärt werden. Ein Absetzen von Antikoagulanzen (ASS, Vitamin K-Antagonisten) ist vor einer KM-Punktion nicht notwendig. NOAKs erreichen nach 2-4 Std. ihre höchste Plasmakonzentration und sollten deshalb nicht unmittelbar vor, sondern nach der Punktion genommen werden. Bei schwerer Thrombozytopenie muss vor der Punktion kein Thrombozytenkonzentrat gegeben werden. Auch bei niedrigsten Thrombozytenwerten sind Blutungen sehr selten und können in der Regel durch verlängerte Kompression kontrolliert werden.

**Tabelle 6: Indikation zur Knochenmarkpunktion**

Neben der Thrombozytenzahl sind auch andere Laborwerte, insbesondere Leukozyten- und Erythrozyten-Parameter verändert sind.
Anamnese (z.B. B-Symptome, Gew.-Verlust) und körperliche Untersuchungsbefunde (z.B. vergrößerte Lymphknoten, Hepatosplenomegalie) sind nicht typisch für eine ITP.
Patienten $\geq 60$ Jahre wegen der zunehmenden Häufigkeit alternativer Diagnosen: Lymphome, Myelodysplastische Syndrome, Idiopathische Zytopenie Unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom u.a.
Vor Splenektomie, um vor diesem irreversiblen Eingriff alternative Diagnosen mit größter Sicherheit auszuschließen.

### 5.2.2.3 Helicobacter pylori

Alle erwachsenen Patienten mit ITP, insbesondere bei persistierendem oder chronischem Verlauf, sollen auf H. pylori untersucht und bei positivem Nachweis eradiziert werden.

Zahlreiche Publikationen beschreiben eine Assoziation zwischen ITP und H. pylori Infektionen der Magenschleimhaut [40]. Diese scheint in Asien klinisch wesentlich relevanter zu sein als in Europa und Nordamerika. Aktuelle Leitlinien empfehlen bei erwachsenen ITP-Patienten, aber nicht bei Kindern, die Prüfung auf eine H. pylori Infektion und im positiven Fall die Eradikation [41, 42]. Dies ist schon allein wegen der bei ITP-Patienten häufigen Kortison-Therapie und dem damit verbundenen Ulcus-Risiko sinnvoll. Außerdem ist die Therapie einfach und preiswert. Mit einem H. pylori Atem- oder Stuhltest kann man den Patienten die potentiell blutungsgefährdete Gastroskopie und Biopsie ersparen.

## 5.3 Klassifikation

Die Klassifikation der ITP erfolgt nach Schweregrad und Verlauf.

### 5.3.1 Schweregrad

Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der klinischen Blutungsneigung. Zur Einschätzung der Blutungsschwere wurden in der Vergangenheit zahlreiche Blutungs-Scores entwickelt Übersicht bei [43]. Der Nachteil dieser Scores ist der hohe Zeitaufwand, der ihre Anwendung im "eng getakteten" Praxisalltag begrenzt. Deshalb wird weiter eine Orientierung an den WHO Blutungsgraden oder den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events empfohlen [44, 45, 46], siehe Tabelle 7. Sie sind in der klinischen Praxis etabliert, den meisten Ärzten nicht-hämatologischer Fachrichtungen geläufig und haben sich auch bei ITP-Patienten bewährt.

**Tabelle 7: Blutungsgrade entsprechend WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) [44, 45, 46]**

WHO Blutungsgrad	Definition
WHO Blutungsgrade	Definition

WHO Blutungsgrad	Definition
<b>0</b>	keine Blutungszeichen
<b>I</b>	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 2 Binden / Tag notwendig)
<b>II</b> (nicht transfusionspflichtig)	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
<b>III</b> (transfusionspflichtig)	Epistaxis Schleimhautblutungen (Mund, Nase) vaginale Blutungen Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenke
<b>IV</b> (Gefahr von Dauerschäden, lebensbedrohlich)	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)

### 5.3.2 Stadieneinteilung und Therapieziele

Weil sich Therapie und Therapieziele mit der Krankheitsdauer und Schwere ändern, wurde die traditionelle Zweiteilung in „akute“ und „chronische“ ITP verlassen, eine neue Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen entwickelt und von den Leitlinien übernommen, siehe [Tabelle 8 \[4\]](#).

**Tabelle 8: Stadieneinteilung und Therapieziele [4]**

Stadium	Definition	Therapieziel
neu diagnostiziert	bis zu 3 Monate nach Diagnosestellung Spontanremission häufig	Blutungsstillung und Kuration, bei kurzer Therapiedauer unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen
persistierend	zwischen 3 und 12 Monaten nach Diagnosestellung Spontanremission weniger häufig	Blutungsstillung und Kuration, Da Therapie häufiger längerfristig, sind Nutzen und Nebenwirkungen stärker gegeneinander abzuwägen.
chronisch	mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung, eine spontane Remission ist jetzt nicht mehr wahrscheinlich	Blutungsstillung und Kuration Lebensqualität, ggf. unter Inkaufnahme einer chronischen Thrombozytopenie. Therapie nur bei schwereren Blutungen zwingend, bei oligo- o. asymptomatischen Patienten auch „Watch&Wait“ möglich.

*Legende:*

*Anmerkung: Vor 2009 wurde nur zwischen „akuter“ und „chronischer“ ITP unterschieden und die Grenze bei 6 bis 12 Monaten gezogen.*

Viele erwachsene ITP-Patienten haben jedoch, wenn man älterer Blutbilder habhaft werden kann, schon Monate, z.T. auch Jahre vorher leicht erniedrigte Thrombozytenwerte oder die Patienten berichten, dass sie schon längere Zeit vermehrte Hämatome beobachten, dem aber zunächst keine Bedeutung beigemessen haben. Die Definition „neu-diagnostiziert“, „persistie-

rend“ und „chronisch“ sollte jedoch weiterhin nicht an der Symptom-Dauer, sondern vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig gemacht werden.

## 5.4 Prognostische Faktoren

Bei der ITP des Erwachsenen hat man bisher einen langfristigen, chronischen Verlauf über mehrere Jahre oder sogar lebenslang postuliert. In der ASH-Leitlinie von 1996 steht noch, dass nur ~5% eine Remission erreichen [47]. Heute weiß man, dass ein Drittel bis zwei Drittel der chronischen ITP-Patienten zum Teil noch nach mehreren Jahren eine partielle oder komplette Remission erreichen [31, 48]. Dies hat Auswirkungen auf die Therapiewahl, z.B. auf die Entscheidung, eine Splenektomie zu empfehlen oder noch abzuwarten, siehe Kapitel 6.1.4.2. Es gibt keinen Marker, der verlässlich einen chronischen Verlauf vorhersagen könnte.

Noch vor etwas mehr als 10 Jahren wurde das Risiko schwerer Blutungen mit 3% bei Kindern und über 70% bei älteren Erwachsenen (>60 Jahre) angegeben, das Risiko tödlicher Blutungen mit 0% bzw. 13% [49, 50, 51]. Durch Zurückhaltung bei der Steroidtherapie und die neuen Thrombopoetinrezeptor-Agonisten ist die Prognose in den letzten Jahren deutlich besser geworden. Die Mortalität liegt in aktuellen pädiatrischen Studien unverändert bei 0%, bei Erwachsenen hat sie sich halbiert auf 0-7% [52, 53, 54, 55, 56, 57]. Prognostische Faktoren und Risikoindikatoren sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9: Prognose und Risikoindikatoren [54, 58, 59, 60, 61, 62]**

Eher selbstlimitierender Verlauf	Eher chronischer Verlauf	Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen
Kinder, Jugendliche	Erwachsene, insbes. > 60. LJ	Thrombozyten < 20 - 30 x 10 <sup>9</sup> /L Multiple Hämatome Schleimhautblutungen („Wet Purpura“) Anamnestisch schwere Blutungen Hämaturie Fehlende Ansprache auf Steroide Infektion, Fieber Alter > 60 Jahre
Beginn nach Infekt	Keine vorausgehende Erkrankung eruierbar	
Plötzlicher Beginn, klinisch ausgeprägte Blutungsneigung	Schleichender Beginn, geringe Blutungsneigung oder Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten	

## 5.5 Differenzialdiagnose

### 5.5.1 Übersicht

Bei persistierender oder chronischer ITP müssen weitere Differenzialdiagnosen erwogen werden, siehe Tabelle 10.

**Tabelle 10: Differenzialdiagnose bei V.a. ITP**

Differenzialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Wurde eine Pseudothrombozytopenie bereits ausgeschlossen?	1-5% aller Blutproben
Hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV, ob sehr große (Bernard-Soulier-Syndrom, MYH9-assoziierte Syndrome, u.a.) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper.
Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese (nicht nur auf „klassische“ Zytostatika, auch moderne molekulare und immunologische Anti-Tumor-Wirkstoffe, z.B. Immun-Checkpoint-Inhibitoren)
Virustatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	Anamnese und HIT-Labordiagnostik

Differenzialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie	Nur schwangere Patientinnen, meist über $80 \times 10^9$ Thrombozyten/L
Lymphome	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, Blutausschich, bei V.a. Malaria
Lebererkrankungen	Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Sonographie ob Splenomegalie, Goucher-Diagnostik
Alkoholabusus	Muss häufig gezielt erfragt werden.
Sarkoidose	Insbes. bei Milzvergrößerung, Knochenmarkbefall
Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, auch selten bei schwerem Eisenmangel)	Labordiagnostik
Andere Autoimmunerkrankungen	Labordiagnostik für Lupus eryth., Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmun-Syndrome.
Evans-Syndrom	Anämie, positiver direkter Antiglobulin-Test
Hämatologische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, Idiopathischen Zytopenie Unbestimmter Signifikanz, Plasmozytom, Lymphome, CVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung)	Veränderung auch anderer Blutzellreihen und/oder der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik. Bei Kindern ist die ALL die wichtigste DD der neu-diagnostizierten ITP!
Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämolytisch Urämisches 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), große Aneurysmen	Klinisches Bild

## 5.5.2 Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie

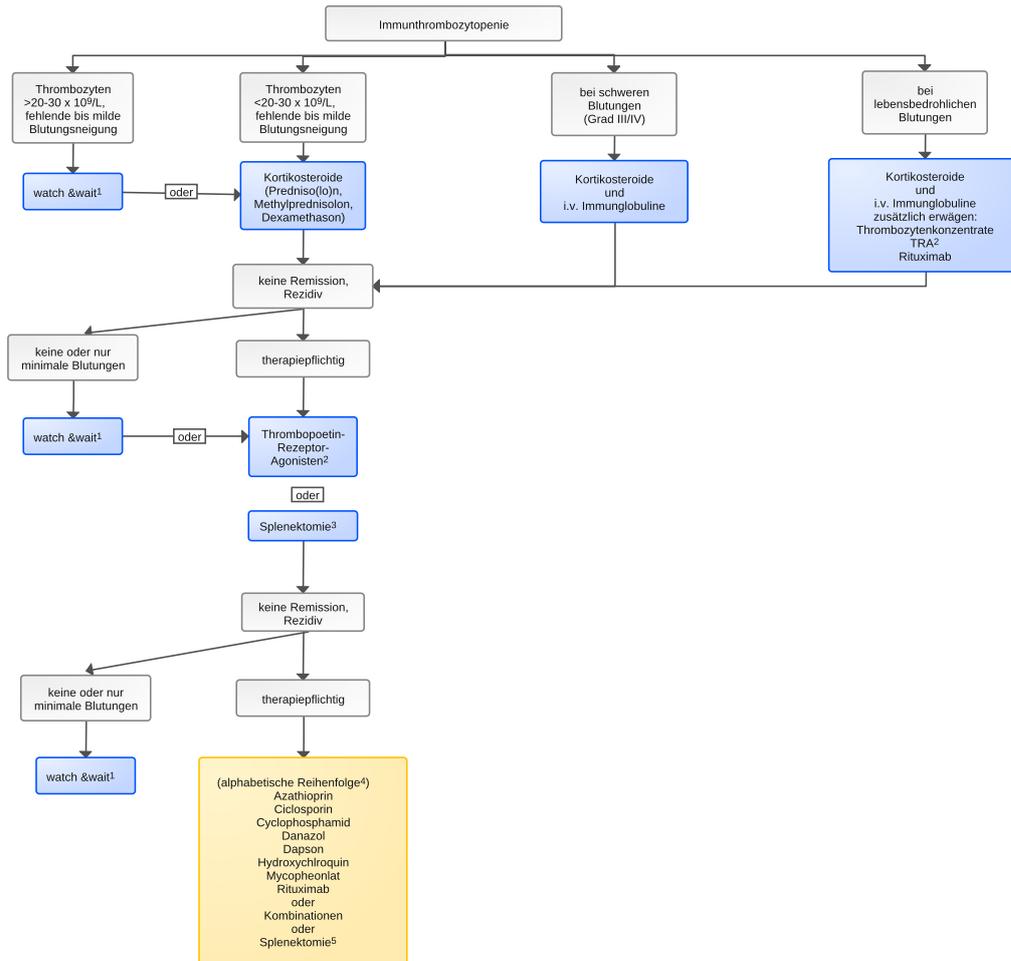
Diese ist die wichtigste Differenzialdiagnose der ITP und kann manchmal nur durch wiederholte Anamnese ausgeschlossen werden. Dabei müssen auch naturheilkundliche und nicht-rezeptpflichtige Medikamente erfragt werden, die von Laien häufig nicht als Medikamente gewertet und bei einer Anamnese nicht genannt werden. Die Inzidenz wird mit 0,1 pro 10.000 pro Jahr angegeben [63]. In der Regel hat die medikamenteninduzierte ITP einen akuten Verlauf. Nach Absetzen des Medikamentes erholt sich die Thrombozytenzahl rasch wieder. Eine aktuelle Liste von Arzneistoffen, für die medikamenteninduzierte Thrombozytopenien beschrieben wurden, findet sich unter <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Die Therapieindikation soll nicht allein von der Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden. Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren sind zu berücksichtigen. Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patienten mit Immunthrombozytopenie ist in **Abbildung 1** dargestellt.

**Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immunthrombozytopenie**



**Legende:**

<sup>1</sup> w&w - watch and wait

<sup>2</sup> TRAs - Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (Eltrombopag, Romiplostim)

<sup>3</sup> bei schweren Blutungen WHO Grad III oder IV, siehe auch Kapitel 6.1.4.2

<sup>4</sup> Zulassungsstatus siehe ITP Zulassung

<sup>5</sup> Splenektomie möglichst nicht vor dem 12. Monate empfehlen

Arzneimittel und Dosierungen finden sich im Anhang [ITP Therapieprotokolle](#), Informationen zum Zulassungsstatus in [ITP Zulassungsstatus](#).

**6.1.1 Therapieindikation**

Bei der Entscheidung zur Behandlung müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden:

- die klinische Blutungsneigung
- Thrombozytenzahl
- Krankheitsstadium (neu-diagnostizierte vs. persistierende vs. chronische ITP)
- bisheriger Krankheitsverlauf und Blutungsanamnese
- Therapienebenwirkungen
- Konsequenzen für Ausbildung und Beruf (Berufsunfähigkeit vermeiden)
- Patientenalter, Nebenerkrankungen, Begleitmedikation (insbes. Antikoagulanzen)
- Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung
- Erfahrung des betreuenden Arztes / der Klinik in der Therapie der ITP

- Patientenpräferenz, Gesundheitskompetenz, Psychosoziale Situation
- bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten

Die Auflistung bedeutet keine Rangfolge, grundsätzlich sind alle Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie zu berücksichtigen.

## 6.1.2 Thrombozytenschwellenwert

Das Blutungs- und Mortalitätsrisiko steigt, wenn eine Thrombozytenzahl von  $30 \times 10^9/L$  unterschritten wird, jedoch bestehen große individuelle Schwankungen. Die traditionelle Annahme eines Thrombozytenschwellenwertes, bei dessen Unterschreiten jeder Patient behandelt werden muss und bei dessen Überschreiten keine Therapieindikation mehr besteht, ist nicht evidenzbasiert.

Die Indikationsstellung allein nach der Thrombozytenzahl ohne Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren ist heute obsolet.

Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

Bei neu-diagnostizierter ITP, bei fehlender bis milder Blutungsneigung (WHO °0 bis °II, siehe [Tabelle 7](#)) und bei Thrombozytenwerten unter  $20-30 \times 10^9/L$  wird man in der Regel eine Behandlung anbieten, schon allein weil der Patient verunsichert und ein Therapieverzicht in der Regel nicht vermittelbar ist.

Bei neu-diagnostizierter ITP, bei fehlender bis milder Blutungsneigung (WHO °0 bis °II) und bei Thrombozytenwerten über  $20-30 \times 10^9/L$  wäre eine „Watch & Wait“ Strategie kein Behandlungsfehler; wenn der Patient aber die Behandlung wünscht, sollte sie ihm nicht verwehrt werden. Die im Kapitel Therapieindikation genannten Faktoren sollen bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit berücksichtigt werden.

Bei neu-diagnostizierter ITP und schweren Blutungen (WHO °III/IV) besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

Je länger die Krankheit andauert, desto weniger relevant werden die Thrombozytenzahlen bei der Indikationsstellung. Die Nebenwirkungen der Therapie müssen gegen den Nutzen abgewogen werden. In späteren Therapielinien wird zwar in der Regel eine Therapie angeboten, es wäre aber auch kein Fehler, selbst bei niedrigsten Werten eine „Watch & Wait“ Strategie zu folgen, solange der Patient nicht oder nur gering blutet und wenn er nach umfassender Aufklärung mit diesem Vorgehen einverstanden ist. Im umgekehrten Fall, wenn der Patient eine Therapie wünscht, dann sollte ein Konflikt unbedingt vermieden werden.

## 6.1.3 Erstlinientherapie

### 6.1.3.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken immunsuppressiv und die gängige Vorstellung ist, dass sie die Bildung von Thrombozytenantikörpern hemmen, siehe auch [ITP Therapieprotokolle](#). Zahlreiche ältere Studien zeigten, dass bei den allermeisten Erwachsenen mit Kortikosteroiden ein Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht werden kann. Nach Absetzen der Kortikosteroide fallen die Thrombozyten bei Erwachsenen jedoch in der Regel wieder ab; dauerhafte Remissionen sind selten. In älteren Publikationen werden sie mit 5-6% angegeben [47, 64, 65]. Die hohe Rezidivrate spricht

dafür, dass Kortikosteroide nur die Krankheitsschwere abmildern, den Krankheitsverlauf aber nicht abkürzen.

Die Therapiedauer mit Kortikosteroiden sollte einerseits nicht zu kurz sein, d. h. nicht unter 3 Wochen [66]. Deutlich längere Steroidtherapien erreichen aber auch keine Verbesserung der Ansprechrate, Dosierung siehe [ITP Therapieprotokolle](#). Eine Prednison-Erstlinientherapie erstreckt sich häufig über mehrere Monate, wenn man den empfohlenen Dosierungen wie dem McMillan-Schema folgt [67]. Es gibt praktisch keinen Patienten, der in dieser Zeit nicht belastende Nebenwirkungen entwickelt, siehe [Tabelle 11](#).

**Tabelle 11: Nebenwirkungen von Kortikosteroiden und vorbeugende Maßnahmen**

Nebenwirkungen	Vorbeugende Maßnahmen
Allgemein Akne Blutdruckerhöhung Cushingoider Habitus (Mondgesicht) Dünne, atrophische Haut, Striae Erhöhungen der Blutzuckerwerte Gewichtszunahme Infektionen Magenbeschwerden Muskelschwund Osteoporose Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen	Aufklärung über Nebenwirkungen und Therapiefahrplan mit Dauer und Dosis  Ernährungsberatung Ernährungsberatung, Sport Antibiotikagabe zur Infektprophylaxe in der Regel nicht indiziert Protektion Protonenpumpenhemmern Sport Prophylaxe: 600-1.000 E Vitamin D3/Tag und 1.000 mg Kalzium/Tag

### 6.1.3.1.1 Prednison versus Dexamethason

Dexamethason wurde erstmals in den 90er Jahren in der 2<sup>nd</sup>-Line Therapie der therapierefraktären, chronischen ITP eingesetzt [68]. Mehrere nicht-randomisierte Studien zeigten in den Folgejahren, dass Dexamethason auch bei neu-diagnostizierter ITP gut wirksam ist. Spezifische Effekte auf T-Regulatorische Lymphozyten und Myeloide Suppressorzellen wurden beschrieben. Zwei randomisierte Studien mit 95 bzw. 22 Patienten zeigten höhere Langzeitremissionsraten bei der Erstlinientherapie mit Dexamethason im Vergleich zu Prednison [69, 70], zur Dosierung, siehe [ITP Therapieprotokolle](#). Eine weitere randomisierte Studie mit 117 Patienten erbrachte keinen Unterschied in der Gesamtansprechrate [71], allerdings brauchten 19% der Dexamethason-Patienten nur einen Kurs zum Erreichen einer langfristigen Remission. Andere vergleichende Studien ergaben uneinheitliche Ergebnisse [72, 73]. Cushingoide Veränderungen sind unter Dexamethason nicht so häufig wie mit Prednison [69]. Die Entscheidung zwischen Predniso(lo)n und Dexamethason sollte der Expertise des Arztes vorbehalten bleiben.

### 6.1.3.2 Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische ITP unterscheidet sich in Verlauf und Prognose von der ITP des Erwachsenenalters. Bisher kann kein Standard zur Therapie der chronischen ITP bei Kindern und Jugendlichen definiert werden. Deshalb sollten die Patienten in Zentren mit pädiatrisch-hämatologischer Expertise betreut werden.

Je jünger das Kind ist, desto eher findet sich ein akutes Auftreten der Blutungsneigung, häufig nach einem Infekt. Meist ist die Thrombozytopenie aber nur vorübergehend und chronische Verläufe sind selten. Je älter das Kind desto eher ähnelt der Verlauf dem des Erwachsenenalters („schleichendes“ Auftreten, keine Infektanamnese, häufig chronischer Verlauf mit leichteren Blutungen) [5, 74, 75].

Zur Erstlinientherapie sollen Kortikosteroide eingesetzt werden, Bei der neu diagnostizierten ITP im Kindes- und Jugendalter ist eine Therapie in den allermeisten Fällen verzichtbar [76]. Hämatome und Sugillationen stellen keine Therapieindikation dar. Schleimhautblutungen, die nicht mit lokalen Mitteln nicht kontrollierbar sind, können jedoch zur Therapie führen. Die Thrombozytenzahlen sind grundsätzlich kein Entscheidungskriterium für die Behandlung der neu diagnostizierten pädiatrischen ITP [76, 77]. Individuelle Gesichtspunkte wie Alter, Verletzungsanfälligkeit oder psychosoziale Aspekte sollen mit berücksichtigt werden.

Retrospektive Studien und Registerdaten, die sowohl behandelte als auch unbehandelte Kinder umfassen, beschreiben eine Inzidenz von ~3% für schwere bis lebensbedrohliche Blutungen [51]. Besonders gefürchtet sind intrakranielle Blutungen. Deren Inzidenz beträgt <1% [78, 79, 80]. In der Regel liegen die Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Blutung  $<20 \times 10^9/L$ . Die betroffenen Kinder haben im Vorfeld häufig Blutungen aus Mund und Nase.

Bei schweren Blutungen sollten bevorzugt i.v. Immunglobuline, bei sehr schweren Blutungen auch Thrombozytenkonzentrate, gegeben werden, weil dies schneller als Kortikosteroide die Thrombozytenzahl anhebt [80].

Bei geringer oder fehlender Therapieansprache sollte die Diagnose hinterfragt und der Patient – wenn noch nicht erfolgt – in einem Zentrum mit ausgewiesener hämatologischer Expertise vorgestellt werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose der neu-diagnostizierten ITP im Kindesalter ist die Akute Lymphatische Leukämie.

### **6.1.3.3 Therapie von Notfällen**

Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren Operationen sollen neben Steroiden zusätzlich i.v. Immunglobuline zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl gegeben werden, siehe Kapitel [6.1.3.3.1](#) .

Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollen zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollte, wenn die o.g. Maßnahmen keine Blutstillung erreichen, die zeitnahe Gabe von Rituximab und Thrombopoetinrezeptor-Agonisten erwogen werden.

#### **6.1.3.3.1 Intravenöse Immunglobuline**

Intravenös applizierte Immunglobuline blockieren die Phagozytose von antikörperbeladenen Thrombozyten und führen zu einem raschen, aber meist nur kurzfristigen Thrombozytenanstieg. Sie erreichen keine anhaltenden Remissionen. Nach 2-4 Wochen fallen die Werte in der Regel wieder auf das Ausgangsniveau. Dadurch beschränkt sich die Indikation von IVIG 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, siehe Kapitel [6.3.4](#)

#### **6.1.3.3.2 Notfalltherapie mit Anti-D-Immunglobulinen**

Seit den 80er Jahren wird Anti-D-Immunglobulin zur Behandlung der chronischen ITP eingesetzt [81]. Anti-D bindet an Rh-positive Erythrozyten. Die Antikörper-beladenen Erythrozyten werden in der Milz phagozytiert. Bei ITP-Patienten wird dadurch der Abbau von Antikörper-beladenen Thrombozyten kompetitiv gehemmt und die Thrombozytenzahl steigt. Deshalb ist Anti-D nur

bei Rh-positiven Patienten wirksam und auch nur, wenn die Milz noch nicht entfernt wurde. Eine klinisch relevante Nebenwirkung sind intravasale Hämolysen.

Die in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlichen Anti-D-Präparate (Rhophylac®, Rhesonativ®, u.a.) wurden zwar in der Vergangenheit auch schon bei ITP eingesetzt, die arzneimittelrechtliche Zulassung ist jedoch auf die Prophylaxe des *M. haemolyticus neonatorum* beschränkt.

#### **6.1.3.3.3 Monoklonales Anti-D**

Aufgrund der Infektionsrisiken von Plasmaprodukten hat man versucht, rekombinantes Anti-D-Immunglobulin herzustellen. Rozrolimupab ist eine Mischung aus 25 verschiedenen, rekombinant hergestellten Anti-D Antikörpern. Erste Ergebnisse zeigen eine gute Wirksamkeit bei ITP [82]. Die arzneimittelrechtliche Zulassung wird erwartet.

#### **6.1.3.3.4 Notfalltherapie mit Thrombozytenkonzentraten**

Bei schweren Blutungen (WHO °III, VI) kann mit Thrombozytenkonzentraten ein kurzfristiger Anstieg der Thrombozytenzahl und ein Sistieren der Blutung erreicht werden. Meist reichen dazu nicht die üblichen 1-2 Konzentrate. Bei diesen zum Glück seltenen Notfällen beginnt man gleichzeitig auch mit Steroiden und Immunglobulinen. Bei schwersten Blutungen kann auch der zusätzliche Einsatz von Rituximab und die frühzeitige Gabe von Thrombopoetinrezeptor-Agonisten erwogen werden. Eine Stimulation der Thrombozytenantikörper-Bildung durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet.

#### **6.1.3.3.5 Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TRA)**

Thrombopoetinrezeptor-Agonisten sind formal nur für die chronische ITP, d.h. für Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 12 Monaten zugelassen. Dennoch ergibt sich immer wieder die Situation, dass neu-diagnostizierte Patienten oder Patienten mit persistierender ITP auf die Therapie nicht adäquat ansprechen und klinisch relevant bluten. Für diese Patienten mit neu-diagnostizierter ITP und nicht beherrschbarer Thrombozytopenie werden in Fallberichten zunehmend auch Thrombopoetinrezeptor-Agonisten eingesetzt, meist in Kombination mit anderen ITP-Medikamenten.

Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Eingrenzung des Begriffes *chronische ITP* auf Verläufe von länger als 12 Monaten [4], erst nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung der TRAs erfolgte. In den TRA-Zulassungsstudien waren auch viele Patienten mit deutlich kürzeren Krankheitsverläufen. Deshalb kann die Anwendung von TRAs bei Patienten, die auf eine 1<sup>st</sup>-Line Therapie nicht ansprechen auch dann indiziert sein, wenn die Gesamterkrankungsdauer noch kein ganzes Jahr beträgt und das formale Kriterium der chronischen ITP nach heutiger Definition nicht erfüllt ist.

### **6.1.4 Zweitlinientherapie**

Es gibt keinen Thrombozytenschwellenwert, bei dessen Unterschreitung eine Zweitlinientherapie angeboten werden muss, bzw. bei dessen Überschreitung auf eine Therapie grundsätzlich verzichtet werden kann. Die Indikation zur Behandlung ist immer eine individuelle Entscheidung.

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. Wie bei der Erstlinientherapie gilt, dass es keinen Thrombozytenschwellenwert gibt, bei dessen Unterschreitung behandelt werden muss, bzw. bei dessen Überschreitung auf eine Therapie grundsätzlich verzichtet werden kann. Die Indikation zur Behandlung ist immer eine individuelle Entscheidung. Dabei sind die gleichen Faktoren zu berücksichtigen, wie bei der Indikation zur Erstlinientherapie, siehe Kapitel [6.1.1](#)

Im Unterschied zur Erstlinientherapie tritt bei der Zweitlinientherapie und auch bei den weiteren Therapielinien die Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen immer mehr in den Vordergrund. Während bei neu-diagnostizierter ITP alle Therapieversuche darauf ausgerichtet sein sollten, eine Kuration zu erreichen, ist mit zunehmender Krankheitsdauer eine dauerhafte Remission immer unwahrscheinlicher und der potentielle Nutzen einer Therapie muss gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden.

Grundsätzlich sollten alle Behandlungsoptionen incl. einer „Watch & Wait“ Strategie angeboten werden. Die Patientenpräferenz ist zu berücksichtigen.

Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

Bei Patienten mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 bis °1) (siehe [Tabelle 7](#)) kann man nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie anbieten. Ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie wäre aber auch möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden. Wenn der Patient jedoch mit einer „Watch & Wait“ Strategie einverstanden ist, dann wäre diese selbst bei niedrigsten Werten kein Behandlungsfehler

Bei Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden. Die individuelle Belastung durch die Blutungssymptome muss berücksichtigt werden. Auch hier werden sich viele Patienten für eine Therapie entscheiden. Ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie wäre aber ebenfalls kein Behandlungsfehler.

Bei Patienten mit WHO °III oder °IV-Blutungen besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

ITP Patienten haben eine Lebensqualität, die der von Krebspatienten nahekommmt, z.T. sogar schlechter ist [[83](#), [84](#)]. Dies gilt besonders zu Anfang der Erkrankung, wenn Blutungssymptome noch häufig sind und wenn der Patient bzw. seine Angehörigen erst lernen müssen, mit der Thrombozytopenie umzugehen [[85](#)]. Es wird der Situation von ITP-Patienten deshalb nicht gerecht, wenn man den Therapieerfolg allein an der Blutungsneigung und Thrombozytenzahl festmacht.

#### **6.1.4.1 Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TRA) - Zweitlinientherapie**

Bis Anfang der 90er Jahre war man der Meinung, dass es keinen Sinn mache, bei einer Erkrankung mit erhöhtem Thrombozytenumsatz wie der ITP die Thrombozytopoese noch weiter zu stimulieren. Dann fand man jedoch, dass bei ITP-Patienten die Thrombopoetinspiegel im Vergleich zu gesunden Menschen zwar erhöht, aber nicht so hoch sind, wie bei anderen Erkrankungen mit vergleichbarem Thrombozytenmangel. Man spricht deshalb von einem relativen Thrombopoetinmangel [[29](#), [86](#)]. Ausgehend von dieser Beobachtung wurden die TRAs Romiplostim und Eltrombopag entwickelt. Romiplostim (Nplate®) ist seit 2009 in der EU zugelassen, Eltrombopag seit 2010 (in der EU unter dem Handelsnamen Revolade®, in den USA und anderen Ländern heißt das Präparat Promacta™). Beide Wirkstoffe haben in umfangreichen Studien gezeigt, dass sie bei vielen Patienten mit chronischer ITP die Thrombozytenzahl in einen siche-

ren Bereich steigern können. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Bei über 90% der Patienten wird ein kurzfristiges Ansprechen erreicht.

Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist  $50-150 \times 10^9/L$ , d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt.

Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%. Dabei ist zu berücksichtigen, Patientenkollektive und Definitionen in den Standard-setzenden Studien z.T. stark unterschieden [87, 88, 89, 90, 91, 92].

TRAs sind bei Patienten mit und ohne Splenektomie wirksam [93].

TRAs sind bei alten und jungen Patienten gleich gut wirksam [94]

Die beiden TRAs Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TRA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen [95, 96].

Die Thrombozytenzahl sollte unter Romiplostim nicht über  $250 \times 10^9/L$  ansteigen.

Die Thrombozytenzahl sollte anfangs wöchentlich, dann alle 4 Wochen kontrolliert werden.

Bei erhöhten Serum-Thrombopoetinspiegeln scheint Romiplostim weniger gut wirksam zu sein [97].

Ca. die Hälfte der Patienten können unter TRAs alle andere ITP-Medikamente (z.B. Steroide) absetzen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Einzelfälle berichtet, bei denen nach dem Absetzen von TRAs die Thrombozytenzahl nicht wieder abgefallen ist. Übersichtsarbeiten nennen Remissionszahlen von 13% bis 30% [98, 99]. Wenn die Thrombozyten längere Zeit im Zielbereich sind, kann ein Absetzversuch unternommen werden. Wichtig ist, dass TRAs nicht abrupt, sondern langsam über viele Monate ausgeschlichen werden.

TRAs sind deutlich besser verträglich als Kortikosteroide oder andere ITP-Therapien. Weitere Daten zu den TRAs sind in [Tabelle 12](#) zusammengefasst:

**Tabelle 12: Applikation und Nebenwirkungen von TRAs**

Arzneimittel	Eltrombopag	Romiplostim
Applikation	oral	subkutan
Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen	X	X
Magenbeschwerden	X	X
Symptome der oberen Luftwege (10-26%)	X	X
Arterielle und venöse Thrombosen [100]	X	X
Portalvenenthrombose	X	X
Leberwerterhöhung	X	
Gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation, Nausea, Übelkeit, Diarrhoe) [101]	X	(X)
Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, makulopapulöses Exanthem)	X	
Überschießender Abfall der Thrombozyten nach Absetzen von TRA	X	X

Arzneimittel	Eltrombopag	Romiplostim
Blastenvermehrung bei MDS [102].	X	X
Knochenmarksfibrose bei ca. 2%-11% der Patienten [103, 104, 105]	X	X
Antikörperbildung		X
Interaktion mit HMG-CoA-Reduktasehemmern	X	

Weitere relevante Medikamenten- und Krankheitsinteraktionen können z.B. in der Online-Datenbank [Drugs.com](http://www.drugs.com) nachgeschlagen werden (Stand 7/2017).

Beim abrupten Absetzen von Romiplostim oder Eltrombopag kann es zu einem überschießenden Abfall der Thrombozytenzahl unter die Ausgangswerte kommen. Deshalb soll nach dem Absetzen die Thrombozytenzahl noch für mindestens 4 Wochen nachkontrolliert werden, siehe [ITP Therapieprotokolle](#)

TPIAO ist ein rekombinantes Thrombopoetin-Molekül, das seit 2005 in China zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Thrombozytopenie und seit 2010 zur 2<sup>nd</sup>-Line Therapie der Immunthrombozytopenie zugelassen ist [<http://www.3sbio.com/en/products/oncology/tpiao>]. Während Romiplostim und Eltrombopag bei Schwangeren nicht empfohlen bzw. sogar kontraindiziert sind, scheint TPIAO bei diesen Patientinnen wirksam und sicher zu sein [106].

#### 6.1.4.2 Splenektomie

Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patienten erreichen eine partielle oder komplette Remission. Thrombopoetinrezeptor-Agonisten erreichen zwar noch höhere Remissionsraten, wenn man nur das Ansprechen der Thrombozytenzahl betrachtet. Wenn sie dann abgesetzt werden, 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 der IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v. Immunglobuline anspricht, ist die Splenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von Thrombopoetin Rezeptor Agonisten oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig > 1 Woche).

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder mittelschwere Blutungen (WHO °0, I, II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen < 30 x 10<sup>9</sup>/L liegen. Hier muss individuell entschieden werden.

Vor der Splenektomie wird zur zusätzlichen Diagnosesicherung eine Knochenmarkpunktion empfohlen, siehe Kapitel 2. 2. Dies gilt insbesondere bei atypischem Verlauf, z.B. fehlendes Ansprechen auf Kortikosteroide und Immunglobuline, und/oder bei Patienten > 60 Jahre. Alle Patienten sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden, siehe auch [Onkopedia Leitlinie Prävention von Infektionen und-Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie](#) und die Empfehlungen von ‚Asplenie-Net‘ (<https://asplenie-net.org/>). Risiken und Kontraindikationen der Splenektomie sind in [Tabelle 13](#) zusammengefasst [107].

**Tabelle 13: Splenektomie: Risiken und Kontraindikationen [107]**

Risiken	Faktoren und Anmerkungen
Post-operative Morbidität	ca. 10%, vor allem Wundinfektionen, Pneumonien
Post-operative Mortalität	<1%, bei älteren Patienten durchaus höher
Overwhelming Post Splenectomy Infection (OPSI)	3fach erhöht
Postoperative Thrombozytose	bei $>1000 \times 10^9$ Thrombozyten/L ASS oder niedermolekulares Heparin erwägen
Venöse Thromboembolien	
Pulmonale Hypertonie	
Aktive Infektionen	insbes. Tuberkulose

Heute wird nur noch bei wenigen ITP-Patienten eine Splenektomie durchgeführt. Dafür ist nur zum Teil die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Nebenwirkungen verantwortlich. Weitere wichtige Gründe sind:

Nur ~60% der Patienten erreichen eine dauerhafte Remission [108, 109], d.h. der Rest erleidet kurz oder im längeren Verlauf nach Splenektomie einen Rückfall der Erkrankung [110, 111]. Diese Zahlen stammen überwiegend aus der Zeit vor Einführung der TRAs. Es ist deshalb nicht klar, ob die heutigen ITP-Patienten, die einer Splenektomie bedürfen weil sie auf TRAs nicht ansprechen, nicht als therapieresistenter zu werten sind und möglicherweise eine geringere Ansprechrate als 60% haben.

Es ist bisher nicht möglich vorherzusagen, welcher Patient auf eine Splenektomie ansprechen wird und welcher nicht. Eine Versagensrate von 40% oder mehr ist für viele Patienten nicht akzeptabel. Der Internationale Consensus-Report empfiehlt die Splenektomie auch nur, wenn der Abbau radioaktiv markierter Thrombozyten vorwiegend in der Milz erfolgt [64]. Diese Empfehlung kann jedoch aufgrund widersprüchlicher Daten bisher nicht als verbindlich betrachtet werden. Auch wenn die Szintigraphie zeigt, dass die Thrombozyten primär nicht in der Milz abgebaut werden, hat die Splenektomie immer noch eine Erfolgsrate von 35-40% [112, 113]. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es nur noch wenige nuklearmedizinische Abteilungen, die eine Thrombozytenszintigraphie anbieten.

Es scheint keinen Unterschied zu machen, ob die Splenektomie laparoskopisch oder mit Laparotomie durchgeführt wird. Hier kommt es primär auf die Expertise des Operateurs an. Zur Anhebung der Thrombozytenzahl im Vorfeld der Splenektomie werden IVIG, Steroide und ggf. auch Thrombozytenkonzentrate gegeben.

#### 6.1.4.3 Splenektomie-aufschiebende Therapie

Viele Patienten lehnen die Splenektomie ab und fragen nach sog. Splenektomie-aufschiebenden oder Splenektomie-ersetzenden medikamentösen Therapien. Dies ist z.T. damit begründet, dass in anderen Ländern medikamentöse Therapiealternativen wie Rituximab vor der Splenektomie eingesetzt werden können. 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 [42, 64]. Die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit Rituximab vor Splenektomie sollte mit dem Patienten besprochen werden, siehe auch Kapitel 6.1.5.1

#### 6.1.4.4 Kinder und Jugendliche

Eltrombopag und Romiplostim sind auch bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer ITP wirksam [53, 54, 57, 114, 115]. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Beschwerden im Hals und Rachenbereich. Bisher wurden keine schweren Nebenwirkungen wie neutralisierende Antikörper oder Myelodysplasien berichtet. Bei einigen Kindern fand sich eine leichte Retikulin-faservermehrung Grad 1-2.

Die Splenektomie sollte bei Kindern vermieden werden. Sie kann jedoch bei therapieresistenter ITP und ständigen Blutungen als Ultima Ratio diskutiert werden.

In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt. Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden [116].

#### 6.1.5 Drittlinientherapie

Für zahlreiche Arzneimittel wurde eine Wirksamkeit bei der ITP nachgewiesen, in der Regel in Fallserien. Optionen sind in [Tabelle 14](#) zusammengestellt [117, 118].

**Tabelle 14: Arzneimittel in der Drittlinientherapie der ITP**

Arzneimittel	Anmerkungen
Azathioprin	Üblicherweise kombiniert man initial Azathioprin und Steroide, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“). Neutropenien sind häufig (ca. 30%), die Leukozytenzahl muss regelmäßig (zu Beginn z.B. alle 2-4 Wochen) kontrolliert werden. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 3-4 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt. Azathioprin muss während einer Schwangerschaft nicht abgesetzt werden.
Ciclosporin	Ciclosporin A wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt. Die niedrigeren Dosen scheinen besser verträglich und nicht weniger wirksam zu sein. Ein CSA-Zielspiegel von 150 bis 400 ng/ml wird angestrebt. Häufige Nebenwirkungen sind Erschöpfung, Schwäche, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Neuropathie. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt.
Cyclophosphamid	Cyclophosphamid wird als Monotherapie oder in Kombination mit Prednison eingesetzt. Die Dosis muss an die Leukozytenzahl angepasst werden. Neben den hämatologischen Nebenwirkungen sowie Übelkeit und Erbrechen wurden seltene Fälle von Blasenkrebs und sekundärer Leukämie beschrieben. Die Fertilität kann eingeschränkt sein.
Danazol	Danazol ist ein modifiziertes Androgen und bei längerfristiger Therapie muss auf die Leberfunktion geachtet werden. Bei Frauen sollte es nicht gegeben werden (Virilisierung). Weitere Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Myalgien, Haarverlust. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt.
Dapson	Dapson ist ein vor über 100 Jahren synthetisiertes Sulfon. Bei Patienten aus mediterranen Ländern und besonders bei Afrikanern und Afroamerikanern muss ein Mangel oder Defekt der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase vorher ausgeschlossen werden. Die Therapie spricht langsam an und ist in der Regel erst nach 4-6 Wochen zu erwarten. Danach sollte versucht werden, die Dosis zu reduzieren.
Hydrochloroquin	Hydroxychloroquin hat multiple Wirkungen auf das Immunsystem. Es wurde in Studien bei ITP Patienten gegeben, die einen positiven Nachweis von ANA oder einen gesicherten SLE hatten. Die Therapie spricht langsam an und sollte mindestens 2-3 Monate gegeben werden, bevor man die Wirksamkeit beurteilt. Meist kombiniert man Hydroxychloroquin zunächst mit Steroiden, um nach einigen Wochen die Steroid-Dosis langsam zu reduzieren („Steroid-Sparing Agent“).
Mycophenolat-Mofetil	Zur besseren Verträglichkeit beginnt man in der Regel mit einer niedrigen Dosis und steigert dann langsam.

Arzneimittel	Anmerkungen
	Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen
Rituximab	Rituximab ist vor und nach Splenektomie wirksam, siehe auch Kapitel <a href="#">6.1.5.1</a> Kinder scheinen etwas besser anzusprechen als Erwachsene. Rückfälle treten bei Kindern nur in den ersten Jahren auf, bei Erwachsenen auch später. Frauen und Mädchen scheinen auf Rituximab besser anzusprechen als Männer und Jungen. Dies mag am unterschiedlichen Metabolismus von Rituximab liegen. ITP-Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht so lange besteht, scheinen auch besser anzusprechen. Wichtige Nebenwirkungen sind Infusionsreaktion mit Schwäche, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind häufig (ca. 60%), in der Regel mild und meist nur während der ersten Infusion (deshalb Prämedikation mit Kortikosteroid); erhöhtes Infektionsrisiko

Die Reihenfolge der o.g. Therapien impliziert keine Präferenz. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden. Zusätzliche Informationen zur Dosierung finden sich in [ITP Therapieprotokolle](#) und in [ITP Zulassung](#).

Man muss berücksichtigen, dass Azathioprin, Cyclophosphamid und Vinca-Alkaloide nur „Altzulassungen“ zur Behandlung der ITP haben. Das bedeutet, dass diese Präparate nicht nach heutigen „Good-Clinical-Practice“- und „Evidence-Based-Medicine“ Standards untersucht wurden und dass ihre Zulassung eher auf Tradition als auf Studiendaten beruht. Sie sollten deshalb nur gegeben werden, wenn modernere, besser untersuchte Wirkstoffe wie TRAs und Rituximab nicht wirksam sind. Auch ist der Anteil dauerhafter Remissionen nicht sehr hoch, dafür sind die Nebenwirkungen z.T. erheblich.

### 6.1.5.1 Rituximab

Rituximab induziert eine selektive Depletion CD20-positiver B-Lymphozyten. Dadurch werden bei der ITP weniger Anti-Thrombozyten-Antikörper gebildet. 1998 wurde Rituximab erstmals bei einem Patienten mit chronischer, therapierefraktärer ITP erfolgreich eingesetzt [119]. Seither sind zahlreiche Fallberichte und Studien publiziert [120, 121, 122, 123, 124, 125]. Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patienten eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven. Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 10-40%.

Es scheint zwei Formen des Ansprechens zu geben. Manche Patienten zeigen eine Besserung bereits nach den ersten Infusionen („Early Responder“), bei anderen tritt der Thrombozytenanstieg erst Wochen nach Therapieende ein („Late Responder“) [126]. Bei fehlendem Ansprechen in den ersten 4 Wochen sollte man nicht gleich von einer Unwirksamkeit ausgehen. Als Erklärung für dieses unterschiedliche Ansprechen wird vermutet, dass bei den Early-Respondern Antikörperbeladene B-Lymphozyten das Retikuloendotheliale System sättigen und blockieren während bei den Late-Respondern die verminderte Neubildung von Thrombozytenantikörpern zum Tragen kommt. Aus den publizierten Studien lassen sich folgende Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit ziehen:

Rituximab ist vor und nach Splenektomie wirksam.

Kinder scheinen etwas besser anzusprechen als Erwachsene. Rückfälle treten bei Kindern nur in den ersten Jahren auf, bei Erwachsenen auch später.

Frauen und Mädchen scheinen auf Rituximab besser anzusprechen als Männer und Jungen. Dies mag am unterschiedlichen Metabolismus von Rituximab liegen.

ITP-Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht so lange besteht, scheinen auch besser anzusprechen.

Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Wichtige Nebenwirkungen, auf die man achten sollte:

Infusionsreaktion mit Schwäche, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen sind häufig (ca. 60%), in der Regel mild und meist nur während der ersten Infusion (deshalb Prämedikation mit Kortikosteroid)

Anaphylaktische Reaktionen sind selten (nicht zu verwechseln mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom bei Lymphomen)

Das Infektionsrisiko ist erhöht (bei Fieber umgehende Vorstellung beim Arzt, auch am Wochenende)

Impfungen sind bis zu 6 Monate nach Rituximab wenig oder gar nicht wirksam [127]

Bei Patienten mit rezidivierender/therapieresistenter ITP und klinisch relevanten Blutungen wird Rituximab häufig als „Rescue“ Therapie eingesetzt, wenn Kortikosteroide und IVIG nicht ausreichend wirksam sind. Für diese Indikation gibt es keine randomisierten Daten, zahlreiche Fallberichte sprechen jedoch für die Wirksamkeit.

Etwas anderes ist die Gabe von Rituximab als Drittlinientherapie (nach Kortikosteroiden und TRAs) vor Splenektomie. Rituximab kann vor Splenektomie angeboten werden, wenn der Patient dies wünscht, um die Chance einer Remission und Vermeidung der Operation zu nutzen, siehe auch Kapitel [6.1.4.3](#)

### **6.1.5.2 Kombinationstherapien**

Eine ITP, die auf multiple Vortherapien nicht anspricht und bei der die Patienten immer wieder klinisch relevant bluten, ist eine ernsthafte Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität [128, 129]. In dieser Situation werden meist Kombinationen mehrerer ITP-Wirkstoffe eingesetzt, z.B. Rituximab mit Steroiden und TRAs [130, 131, 132].

### **6.1.5.3 Kinder und Jugendliche**

Eltrombopag und Romiplostim sind auch bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer ITP wirksam [53, 54, 57, 114, 115]. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Beschwerden im Hals- und Rachenbereich. Bisher wurden keine schweren Nebenwirkungen wie neutralisierende Antikörper oder Myelodysplasien berichtet. Bei einigen Kindern fand sich eine leichte Retikulinfaservermehrung  $^{\circ}1$ - $^{\circ}2$ .

Die Splenektomie sollte bei Kindern vermieden werden. Sie kann jedoch bei therapieresistenter ITP und ständigen Blutungen als Ultima Ratio diskutiert werden.

In der Pädiatrie hat sich die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure insbesondere bei Schleimhautblutungen bewährt. Durch die Gabe des Fibrinolyseinhibitors Tranexamsäure kann bei leichten oralen Schleimhautblutungen, bei Menorrhagien und im Rahmen von Zahneingriffen häufig eine ausreichende Blutstillung erreicht werden [116].

### **6.1.6 Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden**

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit chronischer ITP nutzt alternative oder komplementäre Behandlungsformen ein, siehe auch [Onkopedia Komplementäre und alternative Therapieverfahren](#). Evidenz für die Wirksamkeit spezifischer Verfahren bei der ITP gibt es nicht. Der Arzt sollte aktiv und empathisch danach fragen. Es ist nicht auszuschließen, dass komplementär eingesetzte Präparate Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten haben. Deshalb sollte die Thrombozytenzahl beim Einsatz solcher Therapieverfahren häufiger kontrolliert werden.

## 6.3 Besondere Situationen

### 6.3.1 Operationen und Zahneingriffe

Wenn bei Patienten mit ITP eine Operation oder ein invasiver diagnostischer Eingriff geplant wird, stellt sich die Frage nach den präoperativ anzustrebenden Thrombozytenwerten, siehe [Tabelle 15](#) [134, 135]. Bei Notfalloperationen wird man in der Regel Steroide mit intravenös applizierten Immunglobulinen und ggf. auch Thrombozytenkonzentraten kombinieren. In allen anderen Fällen, insbesondere bei elektiven Operationen, sollte präoperativ eine Anhebung der Thrombozytenzahl mit Kortikosteroide, TRAs oder anderen bei dem Patienten als wirksam erkannten Maßnahmen erreicht werden.

**Tabelle 15: Anzustrebende Thrombozytenwerte bei Operationen und anderen invasiven Verfahren**

Eingriff	Schwellenwert
Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung	> 20-30 x 10 <sup>9</sup> /L
Zahnextraktion (einfach)	> 30 x 10 <sup>9</sup> /L
Zahnextraktion (komplex, z.B. molar)	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	> 30 x 10 <sup>9</sup> /L
Lumbalpunktion (elektiv).	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Lumbalpunktion (vitale Indikation)	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Spinalanästhesie	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Epiduralanästhesie	> 80 x 10 <sup>9</sup> /L
Anlage eines zentralen Venenkatheters	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Gastrointestinale Endoskopie ohne Biopsie	kein Schwellenwert
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Bronchoskopie/Bronchiallavage	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Gelenkpunktion	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Leberpunktion bei transjugulärem Zugang (bevorzugt)	> 10 x 10 <sup>9</sup> /L
Leberpunktion bei transkutanem Zugang	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Beckenkammbiopsie	kein Schwellenwert
Andere Organpunktionen/Biopsien	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Kleine Operation <sup>1</sup>	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Kleine Operationen, bei denen durch Kompression eine Blutstillung erreicht werden kann	> 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Größere Operation <sup>2</sup>	> 80 x 10 <sup>9</sup> /L
Neurochirurgischer Eingriff	>70-100 x 10 <sup>9</sup> /L
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	>70-100 x 10 <sup>9</sup> /L

Legende:

<sup>1</sup> Kleine Operationen sind operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, zu denen die Mehrzahl der peripheren Eingriffe zählt.

<sup>2</sup> Größere Operationen sind z.B. abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe und Operationen in Regionen, die im Falle einer postoperativen Blutung nicht komprimiert werden können.

**Anmerkung:** Diese Zahlen wurden für Patienten mit Thrombozytenbildungsstörungen erhoben. Für ITP-Patienten gibt es keine entsprechenden Daten. Hier muss auch die individuelle Blutungsanamnese berücksichtigt werden, ob ein Patient in seiner Vorgeschichte bereits bei den angegebenen Thrombozytenzahlen geblutet hat.

## 6.3.2 Impfungen

### 6.3.2.1 Impfungen bei Thrombozytopenie

ITP-Patienten können alle Standardimpfungen erhalten, die von den nationalen Gesundheitsbehörden empfohlen werden. Nur bei ITP-Patienten mit immunsuppressiver Therapie wie z. B. Kortison, Rituximab, etc. sind Lebendimpfungen kontraindiziert. Diese Einschränkung trifft nicht auf die Therapie mit Thrombopoetinrezeptor-Agonisten zu. Intravenöse Immunglobuline können die Wirkung von Lebendimpfstoffen beeinträchtigen. Die Hersteller empfehlen daher Abstände von mindestens drei Monaten, bzw. bis zu einem Jahr bei Masernimpfungen, zwischen Gabe der Immunglobuline und einer Lebendimpfung einzuhalten. Viele Impfungen können bei ITP Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen s.c. statt i.m. verabreicht werden, um eine Muskelblutung zu vermeiden, analog dem Vorgehen bei Patienten mit therapeutischer Antikoagulation.

Bei Patienten, die eine ITP in der Anamnese haben und jetzt in Remission sind, oder bei Patienten, die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, scheinen Impfungen keinen Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytopenie zu induzieren. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient dann an der Infektion erkrankt, hat er möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytopenie verschlimmert [136]. Deshalb sollte auch die „Thrombozytopenie-behaftete“ MMR Impfung allen bisher nicht geimpften Kindern mit ITP angeboten werden.

ITP-Patienten gehören außerdem zu dem Personenkreis, bei denen im Falle einer Hepatitis-B Infektion und bei einer aktuellen oder zukünftigen Therapie-induzierten Immundefizienz ein schwerer Verlauf zu erwarten wäre. Bei Reisen in Länder, deren medizinische Versorgung nicht den europäischen Standards entspricht, wäre im Fall einer Gabe von Blutprodukten außerdem eine Infektion nicht ausgeschlossen. Deshalb wird auch eine Hepatitis B-Impfung empfohlen.

### 6.3.2.2 Thrombozytopenie nach Impfungen

Kurzfristige Thrombozytopenien in Assoziation mit Impfungen wurden beschrieben. Nach Masern-Röteln-Mumps Impfung ist die Inzidenz 1:40.000. Studien finden aber keine Häufung chronischer ITP-Erkrankungen nach Impfungen [136]. Bei den seltenen Patienten, bei denen ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ITP und einer vorhergehenden Impfung vermutet wird, sollten der Nutzen weiterer Impfungen mit diesem oder anderen Impfstoffen, die ähnliche Bestandteile enthalten, gegen die Risiken abgewogen werden.

### 6.3.2.3 Impfungen vor Splenektomie oder Rituximab

ITP-Patienten, bei denen aufgrund häufiger oder schwerer Blutungen bzw. bei Therapieresistenz eine baldige Splenektomie zu den näherliegenden Therapieoptionen zählt, sollten frühzeitig gegen Pneumo- und Meningokokken sowie Haemophilus influenzae B geimpft werden, siehe Kapitel 6.1.4.2 Das gleiche gilt für Patienten, die Rituximab erhalten sollen.

### 6.3.3 Sekundäre ITP

Man unterscheidet bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache für die erkennbar ist, von sekundären, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird, siehe [Tabelle 1](#). Ca. 20% der ITP-Erkrankungen sind sekundär [[8](#), [137](#)]. Folgende Auslöser werden häufiger genannt:

- Autoimmunerkrankungen (Sjögren Syndrom, SLE, Rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, u.a.)
- Autoimmune entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn)
- Immundefektsyndrome (z.B. CVID)
- Hämatologische Neoplasien: Myelodysplastische Syndrome und Lymphome (2-5% der CLL-Pat. haben eine sekundäre ITP)
- Nach allogener Stammzelltransplantation
- Solide Tumoren
- Virusinfektionen (CMV, Hepatitis B und C, HIV)
- Medikamente, siehe Kapitel [5.5.2](#)

Besonders bei älteren Patienten sollte man an eine sekundäre ITP denken. Die Splenektomie hat bei sekundärer ITP niedrigere Langzeitremissionsraten als bei primärer ITP. Die Milzentfernung verstärkt außerdem eine bereits vorbestehende Immunsuppression und erhöht das Risiko für Infekte. Sie sollte deshalb vermieden werden. In der Regel steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

### 6.3.4 Schwangerschaft

#### 6.3.4.1 Epidemiologie

6-12% aller Schwangerschaften zeigen eine Thrombozytopenie [[42](#), [64](#), [138](#)]. Die häufigsten Ursachen sind Gestations-Thrombozytopenie, Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP Syndrom. Die dritthäufigste Thrombozytopenie in der Schwangerschaft ist dann schon die ITP mit 1-4%. Die absolute Häufigkeit in der Schwangerschaft beträgt 1 ITP auf ca. 1000-10.000 [[138](#)]. Nur  $\frac{1}{3}$  der ITP-Erkrankungen sind vorbekannt,  $\frac{2}{3}$  werden erst in der Schwangerschaft diagnostiziert.

#### 6.3.4.2 Blutungs- und andere Risiken

Das Blutungsrisiko für Schwangere mit ITP wird mit 16-22% angegeben und ist damit geringer als bei Nicht-Schwangeren mit ITP. Möglicherweise spielt die prokoagulatorische Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft für die geringere Blutungsneigung eine Rolle.

Auch das ungeborene Kind ist durch die ITP der Mutter betroffen, weil durch den plazentaren Übertritt von Thrombozyten-Antikörpern eine Thrombozytopenie beim Neugeborenen ausgelöst werden kann. Das Risiko 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 peri- und bis ca. 1 Woche postnatal [[139](#), [140](#)].

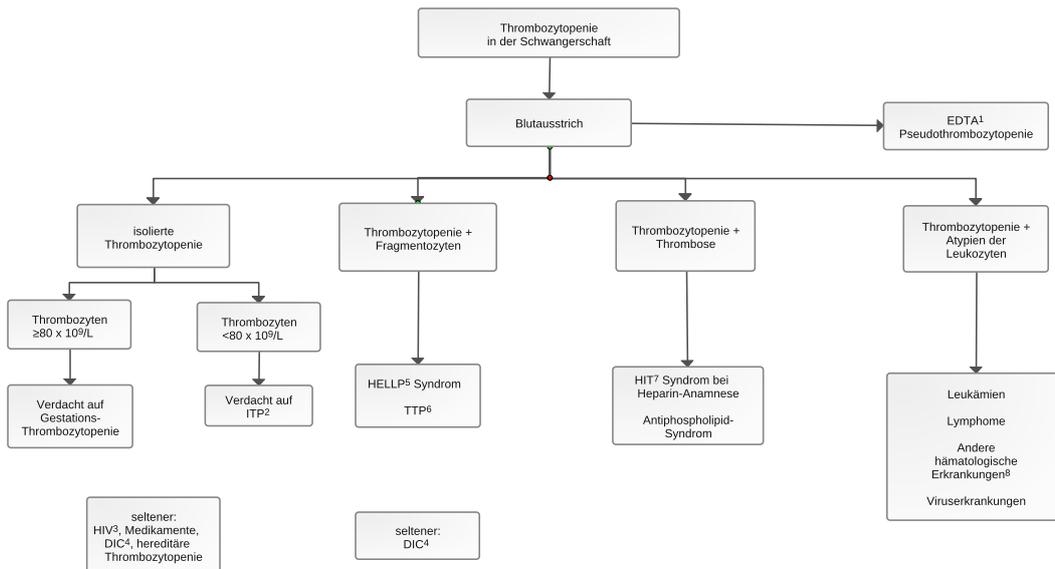
Die mütterlichen Thrombozytenwerte korrelieren nicht mit denen des Kindes. Dies ist insbesondere bei splenektomierten Frauen zu beachten. Dann können die Thrombozytenwerte der Mutter gering erniedrigt oder sogar normal sein, während der Antikörper, der durch die Sple-

nektomie nicht verschwunden ist, beim Kind eine viel stärkere Thrombozytopenie verursacht. Der einzige prädiktive Marker ist, ob bereits bei einer vorhergehenden Geburt eine Thrombozytopenie des Neugeborenen aufgetreten war [139]. Dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich dies bei der nächsten Geburt wiederholt.

### 6.3.4.3 Diagnostik

Die Diagnostik orientiert sich an der Differenzialdiagnose, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft**



Legende:

<sup>1</sup> EDTA - Ethylendiamintetraessigsäure

<sup>2</sup> ITP - Immunthrombozytopenie

<sup>3</sup> HIV - humaner Immundefizienzvirus

<sup>4</sup> DIC - disseminierte intravasale Gerinnung

<sup>5</sup> HELLP - Syndrom (hämolytische Anämie, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie)

<sup>6</sup> TTP - Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura

<sup>7</sup> HIT - Heparin-induzierte Thrombozytopenie

<sup>8</sup> z. B. myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Neoplasien

Bei einer in der Schwangerschaft neu diagnostizierten Thrombozytopenie  $> 100 \times 10^9/L$  ist in der Regel keine weitere Diagnostik notwendig. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass es sich um eine harmlose Schwangerschaftsthrombozytopenie handelt. Bei Werten von  $< 100 \times 10^9/L$  wird eine Basisdiagnostik analog dem Vorgehen bei nicht-schwangeren ITP-Patienten empfohlen, siehe Kapitel [5.2.1](#)

### 6.3.4.4 Therapieindikation

Die Therapie einer ITP in der Schwangerschaft bereitet besondere Probleme, da die notwendigen Medikamente Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft und den Fetus haben können. Glücklicherweise sind die Thrombozytenwerte meist nicht sehr niedrig, so dass nur ca. die Hälfte aller Schwangeren eine Therapie benötigt.

Eine Therapieindikation besteht

- bei klinisch relevanten Blutungen,
- zur Vorbereitung invasiver Eingriffe (z.B. Sectio, Periduralanästhesie),
- bei Thrombozyten unter  $20-30 \times 10^9/L$  im ersten und zweiten Trimenon,

- bei Werten unter  $50 \times 10^9/L$  im letzten Trimenon. Für eine Sectio wird eine Thrombozytenzahl über  $50 \times 10^9/L$  als ausreichend angesehen, für eine Periduralanästhesie Werte über  $80 \times 10^9/L$ .

#### 6.3.4.5 Therapie [138]

Steroide [Predniso(lo)n]: Man wird – wenn kein Notfall die Verwendung höherer Dosen erforderlich macht – mit einer Dosis von 20-30 mg/d beginnen und versuchen, diese rasch soweit zu reduzieren, dass eine Thrombozytenzahl von  $20-30 \times 10^9/L$  gehalten werden kann (meist reichen 10-20 mg/d). Für Dexamethason in der Schwangerschaft gibt es keine Daten, Störungen der Fötalentwicklung sind möglich. Neben den bekannten Kortison-Nebenwirkungen auf die Mutter wie Hochdruck, Diabetes, Osteoporose, Cushing, etc. wurde in den letzten Jahren auch ein vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen beim Neugeborenen diskutiert (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten). Diese sind jedoch insgesamt so selten, dass ein Therapieverzicht allein aus Furcht vor diesem Risiko nicht gerechtfertigt erscheint.

i.v. Immunglobuline: Wenn höhere Steroid-Dosen notwendig sind oder wenn Therapie-begrenzende Nebenwirkungen wie Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Osteoporose, starker Gewichtsanstieg, Psychose, etc. auftreten, kann man alternativ i.v. Immunglobuline anwenden. Immunglobuline können wiederholt und besonders zum Ende der Schwangerschaft zur Vorbereitung der Entbindung gegeben werden.

Splenektomie: Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer Thrombozytopenie und Blutungen ist die Splenektomie indiziert. Wenn möglich sollte die Splenektomie laparoskopisch im 2. Trimester durchgeführt werden.

Weitere Therapien

- Thrombozytenkonzentrate: können bei nicht beherrschbarer Thrombozytopenie und klinisch relevanten Blutungen gegeben werden, siehe Kapitel 6. 1. 3. 3. 4.
- Thrompoetinrezeptor-Agonisten: sind in der Schwangerschaft kontraindiziert
- Vor kurzem wurde über die erfolgreiche Gabe von TPIAO bei Schwangeren berichtet, siehe Kapitel 6. 1. 4. 1. TPIAO ist aktuell in Deutschland nicht erhältlich.

#### 6.3.4.6 Peri- und postpartales Management

Früher wurde ITP-Patientinnen die Sectio empfohlen unter der Annahme, dass dadurch das Geburtstrauma und das Blutungsrisiko für das Kind unter der Geburt geringer seien als bei einer vaginalen Entbindung. Die Entscheidung zur Sectio sollte nicht durch die ITP, sondern allein durch die geburtshilfliche Situation der Mutter bestimmt werden [141].

Unmittelbar nach der Entbindung kann die kindliche Thrombozytenzahl z.B. aus Nabelschnurblut bestimmt und ein transkranieller Ultraschall durchgeführt werden. Hat das Neugeborene  $<20 \times 10^9$  Thrombozyten/L oder bei Blutungszeichen, dann soll mit i.v.-Immunglobulinen und Steroiden behandelt werden. Da der Thrombozytennadir z.T. auch erst nach einigen Tagen auftritt (bis zu 1 Woche nach der Geburt), sollte entsprechend lange kontrolliert werden.

Postpartal hat die Mutter durch die präpartale ITP-Therapie meist Thrombozyten  $>50 \times 10^9/L$  oder sogar Werte im Normbereich. Da die ITP eine „thrombophile“ Erkrankung ist, siehe Kapitel 6.3.6 sollte bei diesen Werten und Immobilität der Wöchnerin eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erwogen werden.

## 6.3.5 Alte Patienten, Komorbiditäten, Komedikation

### 6.3.5.1 Grundlagen

Zwischen 20 und 40% aller ITP Patienten sind >60 Jahre [142, 143]. Bei älteren Patienten ist die ITP-Inzidenz fast doppelt so hoch ist wie bei jüngeren. Die ITP des älteren Patienten unterscheidet sich von der des jüngeren:

- Blutungen sind bei älteren Patienten häufiger.
- Ältere Patienten nehmen mehr Medikamenten und haben eine erhöhte Inzidenz Medikamenten-induzierter Thrombozytopenien.
- Ältere Patienten sprechen nicht so gut auf die Therapie an wie jüngere. Auch Nebenwirkungen der Therapie sind häufiger.
- Bei älteren Patienten werden andere Erkrankungen, die mit einer isolierten Thrombozytopenie einhergehen können, z.B. ein MDS, eher als ITP fehldiagnostiziert.
- Viele ältere Patienten haben Komorbiditäten.

### 6.3.5.2 Komorbiditäten

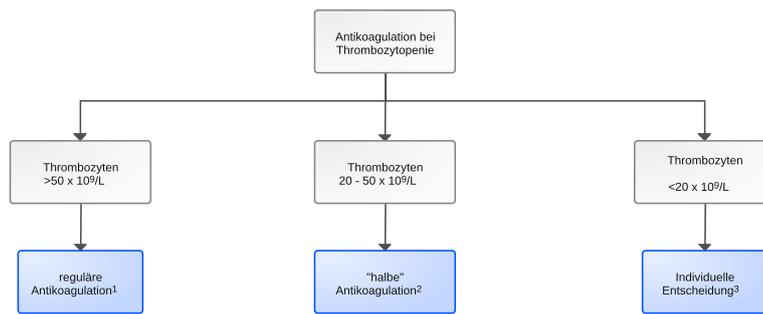
Fast 2/3 aller ITP-Patienten über 60 Jahre hat Komorbiditäten, die den Verlauf und die Therapie der ITP beeinflussen. Häufig sind: Hypertonie, Diabetes, Koronare Herzkrankheit, Neuropsychiatrische Erkrankungen, Pneumonien, Anämie und Katarakte.

ITP Patienten haben ein ca. 3x höheres Risiko, an einem Malignom, insbesondere einem Lymphom zu erkranken, im Vergleich mit Nicht-ITP-Patienten [144, 145].

### 6.3.5.3 Antikoagulation

Schon allein aufgrund ihres Alters haben viele ITP-Patienten kardiale oder vaskuläre Nebenerkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern. Andererseits sind Antikoagulanzen bei Thrombozytopenie in der Regel formal kontraindiziert. Für diese Situationen gibt es nur Fallberichte, die keine evidenzbasierte Empfehlung erlauben. [Abbildung 3](#) fasst die Empfehlungen zum Vorgehen bei Thrombozytopenie und gleichzeitig dringender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation zusammen.

**Abbildung 3: Antikoagulation bei Thrombozytopenie**



Legende:

<sup>1</sup> wenn es dennoch zu Blutungen kommt: Dosis reduzieren

<sup>2</sup> z.B. Heparin in halbtherapeutischer Dosierung oder Thrombozytenhemmer jeden 2. Tag;  
wenn es dennoch zu Blutungen kommt: Dosis reduzieren

wenn es zu Beschwerden durch erneute Gefäßverschlüsse kommt: Dosis erhöhen

<sup>3</sup> wenn Blutungen durch die Thrombozytopenie klinisch im Vordergrund stehen: möglichst keine Antikoagulation,

wenn die Beschwerden durch Gefäßverschlüsse im Vordergrund stehen: entweder Antikoagulation mit halber Dosis und je nachdem, ob dann Blutungen auftreten oder nicht, Dosis anpassen – oder Gabe von Thrombozyten bis  $>50.000/\mu\text{l}$  und dann voll dosierte Antikoagulation

### 6.3.6 ITP als Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombembolien

Die ITP schützt nicht vor Herzinfarkten, Schlaganfällen oder Thrombosen [146, 147]. Im Gegenteil scheint das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien bei ITP-Patienten ca. 2x höher zu sein als bei einer vergleichbaren Gruppe von Nicht-ITP Patienten. Bei entsprechenden Symptomen sollten diese Differenzialdiagnosen nicht hinten gestellt werden.

- Das Risiko ist nicht nur nach Diagnosestellung und unter Therapie erhöht, sondern auch schon vorher, wenn noch gar keine ITP-spezifische Therapie gegeben wurde.
- Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl ( $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ) sind von dem Risiko nicht ausgenommen.
- Das Risiko ist besonders hoch
  - nach Splenektomie,
  - bei schnellem Thrombozytenanstieg unter Therapie,
  - bei älteren Patienten,
  - bei ITP mit Antiphospholipid-Antikörpern oder Lupus Antikoagulans [148].

Der Grund für die erhöhte venöse und arterielle Thromboembolieneigung bei ITP ist unklar. Veränderungen von Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren und die vermehrte Freisetzung von Mikropartikeln werden diskutiert.

Als Konsequenz sollten alle ITP Patienten darüber aufgeklärt werden, dass ihre Erkrankung nicht nur das Blutungsrisiko, sondern auch das Risiko venöser und arterieller Thrombembolien erhöht. Sie sollten über die Symptome informiert sein und wissen, wo sie sich außerhalb der Dienstzeit und an Wochenenden vorstellen können. Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bluthochdruck, Blutfettwerte, etc.) sind anzugehen und ggf. in fachärztliche Mitbetreuung zu geben.

### 6.3.7 Sport

ITP Patienten können Sport machen. Das gilt ganz besonders für Kinder und Jugendliche. Bei niedrigen Thrombozytenzahlen ( $<50 \times 10^9/\text{L}$ ) sollten Kampf- und Kontaktsportarten wie Rugby,

Fußball, Eishockey o. ä. vermieden werden. Problemlos sind Schwimmen, Fahrradfahren, Leichtathletik [149].

## 7 Rehabilitation

### 7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland)

Die Einschätzung des Grades der Behinderung (GdB) gem. Sozialgesetzbuch Neun (SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen) richtet sich nach den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen (VMG) Teil B [150, 151]. Darin gibt es keine spezifischen Vorgaben für Patienten mit Thrombozytopenien. Die ITP wird unter die Gruppe der sonstigen Blutungsleiden subsumiert; nach Nr. 16.10 der VMG sind folgende Grade der Behinderungen vorgesehen, siehe [Tabelle 16](#).

**Tabelle 16: Grade der Behinderung**

Blutungsneigung	GdB
ohne wesentliche Auswirkungen	10
mäßige Auswirkungen	20-40
Starke Auswirkungen (starke Blutungen bereits bei leichten Traumen)	50-70
ständige klinisch manifeste Blutungsneigung (Spontanblutungen, Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen)	80-100

Nach Auffassung der Rechtsprechung ist für die Einschätzung allein die tatsächliche Blutungsneigung ausschlaggebend und nicht die abstrakte Möglichkeit, dass es aufgrund niedriger Thrombozytenwerte in der Zukunft zu starken Blutungen kommen könnte.

## 9 Literatur

1. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al.: Immunthrombozytopenie – Aktuelle Diagnostik und Therapie. Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH + SSH und GPOH. *Oncol Res Treat*, 2017
2. Werlhof PG: *Disquisitio Medica Et Philologica De Variolis Et Anthracibu*. Hannoverae: Sumptibus haeredum Nicolai Foersteri et filii, 1735. Online verfügbar unter: <https://catalog.hathitrust.org/Record/009272744>
3. Imbach P, Kühne T, Signer E: Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 119:894-900, 2002. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03755.x
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood* 113:2386-2393, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-07-162503
5. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA et al.: Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96:1831-1837, 2011. DOI:10.3324/haematol.2011.050799 [PDF]
6. Frederiksen H, Lund Maegbaek M, Nørgaard M: Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 166:260-267, 2014. DOI: /bjh.12869 [PDF]

7. Stasi R, Amadori S, Osborn J et al.: Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 3:e24, 2006. DOI: [10.1371/journal.pmed.0030024](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030024)
8. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL: The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 113:6511-6521, 2009. DOI: [/blood-2009-01-129155](https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155)
9. Moulis G, Germain J, Comont T et al.: CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol* 92:493-500, 2017. DOI:[10.1002/ajh.24702](https://doi.org/10.1002/ajh.24702)
10. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M et al.: The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 83:83-89, 2009. DOI: [/j.1600-0609.2009.01247.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x)
11. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK et al.: The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 85:174-180, 2010. DOI: [/ajh.21616](https://doi.org/10.1002/ajh.21616)
12. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D: Prevalence Estimates of Adult Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. *J Thromb Haemost* 6:711-712, 2008. DOI: [/j.1538-7836.2008.02911.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02911.x)
13. Segal JB, Powe NR: Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 4:2377-2383, 2006. DOI: [/j.1538-7836.2006.02147.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x)
14. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J et al.: NOPHO ITP Working Group. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 143:302-307, 2003. DOI: [10.1067/S0022-3476\(03\)00245-2](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00245-2)
15. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, Kolmannskog S et al.: Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol* 17:551-558, 2000. DOI: [/08880010050122816](https://doi.org/10.1088/0010050122816)
16. Hedman A, Henter JI, Hedlund I, Elinder G: Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr* 86:226-227, 1997. DOI:[10.1111/j.1651-2227.1997.tb08876.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08876.x)
17. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V et al.: Outpatient management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) by hematologists 1995-2014. *Oncol Res Treat* 39:41-44, 2016. DOI: [/000442769](https://doi.org/10.1159/000442769)
18. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH et al.: Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 358:2122-2125, 2001. DOI:[10.1016/S0140-6736\(01\)07219-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07219-1)
19. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I et al.: Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94:178-184. PMID:15981751 DOI: [/j.1651-2227.2005.tb01887.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01887.x)
20. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J et al.: Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 145:235-244, 2009. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x)
21. Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346:995-1008, 2002. DOI: [/NEJMra010501](https://doi.org/10.1056/NEJMra010501)
22. Audia S, Mahévas M, Samson M et al.: Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmunity Reviews* 16:620-632, 2017. DOI:[10.1016/j.autrev.2017.04.012](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.012)
23. Cines DB, Cuker A, Semple JW: Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 43(4 Pt 2):e49-e59, 2014. DOI:[10.1016/j.lpm.2014.01.010](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.01.010)

24. Zufferey A, Kapur R, Semple JW: Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 6.pii:E16, 2017. DOI:[10.3390/jcm6020016](https://doi.org/10.3390/jcm6020016)
25. Harrington WJ, Minnich V, Holingsworth JW, Moore CV: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38:1-10, 1951. PMID: [14850832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14850832/)
26. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K et al.: The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med* 21:47-54, 2015. DOI: [10.1038/nm.3770](https://doi.org/10.1038/nm.3770)
27. Grozovsky R, Giannini S, Falet H, Hoffmeister KM: Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond. *Blood* 126:1877-1884, 2015. DOI:[10.1182/blood-2015-01-569129](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-569129)
28. Olsson B, Andersson PO, Jernås M et al.: T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpur. *Nat Med* 9:1123-1124, 2003. DOI:[10.1038/nm921](https://doi.org/10.1038/nm921)
29. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL et al.: Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 87:4068-4071, 1996. PMID: [8639762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8639762/)
30. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E et al.: Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 87:2154-2161, 1996. PMID: [8630374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630374/)
31. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M et al.: Group for the PGRx-ITP Study. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 101:1039-1045, 2016. DOI: [/haematol.2016.146373](https://doi.org/haematol.2016.146373)
32. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:2549-2554, 2001. DOI: [/blood.V97.9.2549](https://doi.org/blood.V97.9.2549)
33. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648, 2009. DOI: [/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/S0140-6736(09)60402-5)
34. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM et al.: Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* 8:1372-1382, 2010. DOI:[10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x)
35. Ekstrand C, Linder M, Cherif H et al.: Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 14:807-814, 2016. DOI:[10.1111/jth.13267](https://doi.org/10.1111/jth.13267)
36. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J: Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 11:264-274, 2011. DOI:[10.1038/nri2956](https://doi.org/10.1038/nri2956)
37. Ahn YS, Horstman LL, Jy W et al.: Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 107:337-344, 2002. DOI: [/S0049-3848\(02\)00337-7](https://doi.org/S0049-3848(02)00337-7)
38. Frith J, Watson S, Bolton Maggs PH, Newton JL: Cognitive symptoms are common in immune thrombocytopenia and associate with autonomic symptom burden. *Eur J Haematol* 88:224-228, 2012. DOI:[10.1111/j.1600-0609.2011.01730.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01730.x)
39. Ma X: Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 125(7 Suppl):S2-S5, 2012. DOI:[10.1016/j.amjmed.2012.04.014](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.014)
40. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB et al.: Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 113:1231-1240, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-07-167155](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-167155)

41. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF: ACG Clinical Guideline: Treatment of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 112:212-239, 2017. DOI:[10.1038/ajg.2016.563](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563)
42. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A et al.: American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-4207, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984)
43. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al.: Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 121:2596-2606, 2013. DOI: [/blood-2012-07-442392](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392)
44. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-214, 1981. PMID: [7459811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7459811/)
45. Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A et al.: Study Investigators of the BEST Collaborative. A Randomized Controlled Trial Comparing Standard and Lowdose Strategies for Transfusion of Platelets (SToP) to Patients With Thrombocytopenia. *Blood* 113:1564-1573, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-09-178236](https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-178236)
46. National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) [PDF]
47. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88:3-40. PMID:[8704187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8704187/).
48. Sailer T, Lechner K, Panzer S et al.: The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 91:1041-1045, 2006. PMID: [16885043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885043/)
49. 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* 160:1630-1638, 2000. DOI: [/archinte.160.11.1630](https://doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630)
50. Djulbegovic B, Cohen Y: The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 98:2282-2283, 2001. DOI: [/blood.V98.7.2282](https://doi.org/10.1182/blood.V98.7.2282)
51. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P et al.: Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 112:4003-4008, 2008. DOI:[10.1182/blood-2008-03-138487](https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-138487)
52. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648, 2009. DOI: [/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60402-5)
53. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM et al.: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2:e315-e325, 2015. DOI: [/S2352-3026\(15\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00114-3)
54. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al.: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1649-1658, 2015. DOI: [/S0140-6736\(15\)61107-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61107-2)
55. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371:395-403, 2008. DOI: [/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)

56. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P et al.: Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 121:4457-4462, 2013. DOI: [/blood-2012-12-466375](#)
57. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al.: Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 388:45-54, 2016. DOI: [/S0140-6736\(16\)00279-8](#)
58. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M et al.: High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 77:31-33, 1991. PMID: [1984800](#)
59. Iyori H, Bessho F, Ookawa H et al.: Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol* 79:691-695, 2000. DOI: [/s002770000219](#)
60. Melboucy-Belkhir S, Khellaf M, Augier A et al.: [Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases](#). *Am J Hematol* 91:E499-E501, 2016. DOI:[10.1002/ajh.24529](#)
61. Moulis G, Sailler L, Lapeyre-Mestre M: Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: comment. *J Thromb Haemost* 13:1521-1522, 2015. DOI:[10.1111/jth.12984](#)
62. Neunert C, Noroozi N, Norman G et al.: Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 13:457-464, 2015. DOI:[10.1111/jth.12813](#)
63. George JN, Aster RH: Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 153-158, 2009. DOI:[10.1182/asheducation-2009.1.153](#)
64. Provan D, Stasi R, Newland AC et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-186, 2010. DOI: [10.1182/blood-2009-06-225565](#)
65. Pizzuto J, Ambriz R: Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 64:1179-1183, 1984. PMID: [6388663](#)
66. Godeau B, Chevret S, Varet B et al.: French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 359:23-29, 2002. DOI:[10.1016/S0140-6736\(02\)07275-6](#)
67. McMillan R: Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 126:307-317, 1997. PMID:[9036803](#)
68. Andersen JC: Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 330:1560-1564, 1994. DOI: [/NEJM199406023302203](#)
69. Matschke J, Müller-Beissenhertz H, Novotny J et al.: A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta Haematol* 136:101-107, 2016. DOI: [/000445420](#)
70. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX et al.: High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial ([NCT01356511](#)). *Blood* 127:296-302, 2016. DOI: [/blood-2015-07-659656](#)
71. Bae SH, Ryoo HM, Lee WS et al.: High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. ASH Annual Meeting Abstract, *Blood* 2010;116:[Abstr.#3687 NCT00451594](#)

72. Din B, Wang X, Shi Y, Li Y: Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 133:124-128, 2015. DOI:[10.1159/000362529](https://doi.org/10.1159/000362529)
73. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J et al.: High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 3:e489-e496, 2016. DOI:[10.1016/S2352-3026\(16\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30109-0)
74. Kühne T, Schifferli A: A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *ASH Annual Meeting Abstract, Blood* 128: Abstract 3741, 2016. [Abstr.#3741](#),
75. Kühne T: Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hämostaseologie* 37:36-44, 2017. DOI:[10.5482/HAMO-16-06-0017](https://doi.org/10.5482/HAMO-16-06-0017)
76. Dickerhoff R, Eberl W: Leitlinie „Immunthrombozytopenie (ITP) im Kindes- und Jugendalter“ Stand 8/2011, AWMF-Register Nr. 086/001 Klasse: S2k. [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-001.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-001.html)
77. Schoettler ML, Graham D, Tao W et al.: Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP® ). *Pediatr Blood Cancer* 64:e26303, 2017. DOI:[10.1002/pbc.26303](https://doi.org/10.1002/pbc.26303)
78. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol* 2014;165:756-767. PMID: [24761791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24761791/), DOI:[10.1111/bjh.12889](https://doi.org/10.1111/bjh.12889) [PDF]
79. Grainger JD, Harrison L, Bolton-Maggs PHB. United Kingdom Experience of Intracranial Bleeds in Childhood Immune Thrombocytopenia. *ASH Annual Meeting Abstract, Blood* 2016a;128:[Abstr.#1380](#), [PDF]
80. Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Pearce E. Response to First Line Treatment in Childhood ITP. *ASH Annual Meeting Abstract, Blood* 2016b;128:[Abstr.#1372](#). [PDF]
81. Salama A, Kiefel V, Amberg R, Mueller-Eckhardt C. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rhesus antibodies (anti-Rho [D]). *Blut* 1984;49:29-35, 1984. PMID: [6430368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6430368/)
82. Robak T, Windyga J, Trelinski J et al.: Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 120:3670-3676, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-06-438804](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-438804)
83. McMillan R, Bussel JB, George JN et al.: Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 83:150-154, 2008. DOI: / [ajh.20992](https://doi.org/10.1002/ajh.20992)
84. Brown TM, Horblyuk RV, Grotzinger KM et al.: Patient-reported treatment burden of chronic immune thrombocytopenia therapies. *BMC Blood Disord* 12:2, 2012. DOI: / [1471-2326-12-2](https://doi.org/10.1186/1471-2326-12-2)
85. Flores A, Klaassen RJ, Buchanan GR, Neunert CE: Patterns and influences in health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia: A study from the Dallas ITP Cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26045. DOI:[10.1002/pbc.26405](https://doi.org/10.1002/pbc.26405)
86. Porcelijn L, Folman CC, Bossers B et al.: The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 79:1101-1105, 1998. PMID: [9657431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9657431/)
87. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al.: Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113:2161-2171, 2009. DOI:[10.1182/blood-2008-04-150078](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150078)

88. Bussel JB, Tarantino MD, Blanchette VS et al.: Safety and Efficacy of Long-Term Open-Label Dosing of Subcutaneous (SC) Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP). ASH Annual Meeting Abstract, Blood 2016;128:Abstr.#[3738](#)
89. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377:393-402, 2011. DOI:[10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](#)
90. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371:395-403, 2008. DOI:[10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](#)
91. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al.: Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 161:411-423, 2013. DOI:[10.1111/bjh.12260](#)
92. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G et al.: EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 121:537-545, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-04-425512](#)
93. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al.: Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 102:1342-1351, 2017. DOI:[10.3324/haematol.2016.161968](#)
94. Michel M, Wasser J, Godeau B et al.: Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged  $\geq 65$  years with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 94:1973-1980, 2015. DOI: [/s00277-015-2485-x](#)
95. D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G et al.: No cross-resistance after sequential use of romiplostim and el-trombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 121:1240-1242, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-11-465575](#)
96. Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M et al.: A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 98:881-887, 2013. DOI:[10.3324/haematol.2012.074633](#)
97. Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ: Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol* 88:1041-1044, 2013. DOI:[10.1002/ajh.23562](#)
98. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM: Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013;53:2807-12 PMID: [23451917](#), DOI:[10.1111/trf.12139](#)
99. Mahévas M, Fain O, Ebbo M et al.: The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 165:865-869, 2014. DOI:[10.1111/bjh.12888](#)
100. Saleh MN, Bussel JB, Wong RSM et al.: Hepatobiliary and thromboembolic events during long-term E.X.T.E.N.Ded treatment with eltrombopag in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2016;128:Abstr.#[1368](#)
101. Moulis G, Bagheri H, Sailler L et al.: French Association of PharmacoVigilance Centers. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009-2013 French PharmacoVigilance assessment *European Journal of Internal Medicine* 25:777-780, 2014. DOI:[10.1016/j.ejim.2014.09.006](#)
102. Prica A, Sholzberg M, Buckstein R: Safety and efficacy of thrombopoietin-receptor agonists in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 167:626-638, 2014. DOI:[10.1111/bjh.13088](#)

103. Brynes RK, Orazi A, Theodore D et al.: Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol* 90:598-601, 2015. DOI:[10.1002/ajh.24011](https://doi.org/10.1002/ajh.24011)
104. Brynes RK, Wong RS, Thein MM et al.: A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia. *Acta Haematol* 137:66-72, 2017. DOI:[10.1159/000452992](https://doi.org/10.1159/000452992)
105. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D et al.: Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 95:1077-1087, 2016. DOI:[10.1007/s00277-016-2682-2](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2682-2)
106. Kong Z, Qin P, Xiao S et al.: A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 130:1097-1103, 2017. DOI:[10.1182/blood-2017-01-761262](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761262)
107. Rodeghiero F, Ruggeri M: Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol* 158:16-29, 2012. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x)
108. Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A: Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 81:312-319, 2002. DOI:[10.1007/s00277-002-0461-8](https://doi.org/10.1007/s00277-002-0461-8)
109. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A et al.: Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol* 95:1429-1434, 2016. DOI:[10.1007/s00277-016-2738-3](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2738-3)
110. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M et al.: Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 86:504-409, 2001. PMID:[11410414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410414/)
111. 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* 104:2623-2634, 2004. DOI:[10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168)
112. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S et al.: Autologous 111In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol* 151:477-487, 2010. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x)
113. Cuker A, Cines DB: Evidence-based mini-review: Is indium-labeled autologous platelet scanning predictive of response to splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:385-386. DOI:[10.1182/asheducation-2010.1.385](https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.385)
114. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ et al.: A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 118:28-36, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-10-313908](https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-313908)
115. Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR et al.: Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 62:208-213, 2015. DOI:[10.1002/pbc.25136](https://doi.org/10.1002/pbc.25136)
116. Mannucci PM: Hemostatic Drugs. *N Engl J Med* 339:245-253, 1998. DOI:[10.1056/NEJM199807233390407](https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390407)
117. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA et al.: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 140:112-120, 2004. DOI: [/0003-4819-140-3-200402030-00012](https://doi.org/10.003-4819-140-3-200402030-00012)

118. Audia S, Godeau B, Bonnotte B: Is there still a place for "old therapies" in the management of immune thrombocytopenia? *Rev Med Interne* 37:43-49, 2016. DOI:[10.1016/j.revmed.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.08.007)
119. Perotta A, Sunneberg TA, Scott J et al.: Rituxan® in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP). ASH Annual Meeting Abstract, *Blood* 1999;94 (Suppl. 1, Part 1):14a, Abstr. #49
120. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA et al.: Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 146:25-33, 2007. DOI:[10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006)
121. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J et al.: A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 119:1356-1362, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-08-374777](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-374777)
122. Ghanima W, Khelif A, Waage A et al.: RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1653-1661, 2015. DOI:[10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)
123. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H et al.: Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 121:1976-1981, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-09-455691](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-455691)
124. Li Z, Mou W, Lu G, Cao J et al.: Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 93:91-98, 2011. DOI:[10.1007/s12185-010-0753-z](https://doi.org/10.1007/s12185-010-0753-z)
125. Zaja F, Bacarani M, Mazza P, Bocchia M et al.: Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:2755-2762, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-07-229815](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-229815)
126. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S: Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 99:3872-3873, 2002. DOI: [/blood-2002-02-0392](https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0392)
127. Nazi I, Kelton JG, Larché M et al.: The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 122:1946-1953, 2013. DOI:[10.1182/blood-2013-04-494096](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-494096)
128. Cuker A, Neunert CE: How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 128:1547-1554, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-03-603365](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-603365)
129. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G et al.: Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 128:1625-1630, 2016. DOI:[10.1182/blood-2016-03-704734](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-704734)
130. Choi PY, Roncolato F, Badoux X et al.: A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood* 126:500-503, 2015. DOI: [/blood-2015-03-631937](https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631937)
131. Veneri D, Soligo L, Pizzolo G, Ambrosetti A: The association of rituximab and a thrombopoietin receptor agonist in high-risk refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 13:694-695, 2015. DOI:[10.2450/2015.0325-14](https://doi.org/10.2450/2015.0325-14)
132. Rashidi A, Blinder MA: Combination therapy in relapsed or refractory chronic immune thrombocytopenia: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 41:453-458, 2016. DOI:[10.1111/jcpt.12421](https://doi.org/10.1111/jcpt.12421)
133. Mannucci PM: Hemostatic Drugs. *N Engl J Med* 339:245-253, 1998. DOI:[10.1056/NEJM199807233390407](https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390407)

134. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. Die Leitlinien sind abrufbar über <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/> (überprüft 6/2017)
135. Wandt H, Schäfer-Eckart K, Greinacher A: Platelet transfusion in hematology, oncology and surgery. *Dtsch Arztebl* 111:809–815, 2014. DOI:10.3238/arztebl.2014.0809
136. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E et al.: PGRx Immune Thrombocytopenia Study Group. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* 120:4938-4944, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-05-431098
137. Moulis G, Germain J, Comont T et al.: CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol* 92:493-500, 2017. DOI:10.1002/ajh.24702
138. Gernsheimer T, James AH, Stasi R: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 121:38-47, 2013. DOI:10.1182/blood-2012-08-448944
139. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T et al.: Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 87:15-21, 2012. DOI:10.1002/ajh.22178
140. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ et al.: Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 105:236-243, 2013. DOI:10.1111/vox.12036
141. Myers B: Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 158:3-15, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x
142. Mahévas M, Michel M, Godeau B: How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol* 173:844-856, 2016. DOI:10.1111/bjh.14067
143. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR et al.: Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 86:980-984, 2011. DOI:10.1002/ajh.22170
144. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M et al.: Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111:4029-4038, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-10-119974
145. Feudjo-Tepie MA, Le Roux G, Beach KJ et al.: Comorbidities of idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based study. *Adv Hematol* 2009:963506. DOI: /2009/963506
146. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D et al.: Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 97:321-330, 2016. DOI:10.1111/ejh.12777
147. Langeberg WJ, Schoonen WM, Eisen M et al.: Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *Int J Hematol* 103:655-664, 2016. DOI:10.1007/s12185-016-1974-6
148. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L et al.: Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 15:203-209, 2016. DOI:10.1016/j.autrev.2015.11.001
149. Kumar M, Lambert MP, Breakey V et al.: ITP Consortium of North America. Sports Participation in Children and Adolescents with Immune Thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 62:2223-2225, 2015. DOI:10.1002/pbc.25644
150. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [PDF]

151. Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008. Quelle: Anlageband zum BGBl. I Nr. 57 vom 15. Dezember 2008

## **11 Therapieprotokolle**

- [Immunthrombozytopenie – medikamentöse Therapie](#)

## **13 Zulassungsstatus**

- [Immunthrombozytopenie - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## **14 Links**

### **14.1 Selbsthilfegruppen**

#### **ITP-SHG Giessen:**

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

Kontakt: Fr. Arnold (über Homepage)

#### **ITP-SHG Sömmerda:**

Kontakt: Fr. Riese ( [s-riese@t-online.de](mailto:s-riese@t-online.de) )

#### **USA: Platelet Disorder Support Organisation**

[www.pdsa.org](http://www.pdsa.org)

#### **Großbritannien: ITP Support Association**

<http://www.itpsupport.org.uk>

### **14.2 Weitere Informationsseiten:**

#### **International ITP Alliance**

<http://www.globalitp.org/>

#### **ITP-Foundation , USA**

<http://www.itpfoundation.org/itpdefined.htm>

#### **European Society for Blood and Marrow Transplantation**

<https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/Forms/AllItems.aspx>

Über diese Webseite sind zahlreiche Informationen herunterladbar, z.B. ITP Handbuch auf Deutsch und [Englisch](#) für Pflegekräfte und andere Gesundheitsberufe.

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Axel Matzdorff**

Asklepios Klinikum Uckermark  
Klinik für Innere Medizin II  
Auguststr. 23  
16303 Schwedt  
Tel: 03332 5346-20  
Fax: 03332 5346-29  
[a.matzdorff@asklepios.com](mailto:a.matzdorff@asklepios.com)

### **Dr. med. Wolfgang Eberl**

Klinikum Braunschweig  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Holwedestr.  
38118 Braunschweig  
Tel: 0531 5951222  
Fax: 0531 5951400  
[w.eberl@klinikum-braunschweig.de](mailto:w.eberl@klinikum-braunschweig.de)

### **Prof. Dr. Volker Kiefel**

Universität Rostock  
Klinik für Innere Medizin  
Abt. für Transfusionsmedizin  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock  
Tel: 0381 494 7680  
Fax: 0381 494 7694  
[volker.kiefel@med.uni-rostock.de](mailto:volker.kiefel@med.uni-rostock.de)

### **Prof. Dr. med. Thomas Kühne**

Universitäts-Kinderspital beider Basel  
Spitalstr. 33  
CH-4056 Basel  
Tel: 0041 (0)61 704-1212  
Fax: 0041 (0)61 704-1213  
[thomas.kuehne@ukbb.ch](mailto:thomas.kuehne@ukbb.ch)

### **PD Dr. med. Oliver Meyer**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Institut für Transfusionsmedizin  
Campus Benjamin Franklin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Tel: 030 450 553-268  
Fax: 030 450 7553-268  
[oliver.meyer@charite.de](mailto:oliver.meyer@charite.de)

**Prof. Dr. med. Helmut Ostermann**

Klinikum der Universität München  
Der Vorstand  
Stabstelle Strategische Unternehmenssteuerung  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel: 089 4400-0  
Fax: 089 7095-6039  
[helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de](mailto:helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de)

**Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
Klin. Abteilung für Onkologie  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
Tel: 0043 1 40400-4952  
Fax: 0043 1 40400-4451  
[ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel**

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Medizinische Klinik IV  
StiL-Studienzentrale  
Klinikstr. 36  
35392 Gießen  
Tel: 0641 985-42600  
Fax: 0641 985-42609  
[Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de](mailto:Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen