

Immun- thrombozytopenie

Ein praxisnaher Leitfaden für
medizinisches Fachpersonal

Inhalt

Kapitel 1: Überblick über die Immunthrombozytopenie	3
Kapitel 2: Erkennen einer Immunthrombozytopenie	7
Kapitel 3: Behandlung von Patienten mit Immunthrombozytopenie	11
Kapitel 4: Immunthrombozytopenie – Patientenerwägungen	19
Glossar	23
Quellenangabe	25
Zusätzliche Quellen	27
Anhang: Fallbeispiele	28

Kapitel 1. Überblick über die Immunthrombozytopenie

Die **Immunthrombozytopenie** (nachfolgend ITP) ist eine hämatologische **Autoimmunerkrankung**, welche die Thrombozyten angreift. Das Immunsystem des Patienten produziert **Antikörper** gegen Antigene der Thrombozyten, wodurch diese Blutplättchen zerstört werden und die Produktion im **Knochenmark** gehemmt wird. Aus diesem Grund besteht bei Patienten mit einer ITP ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Kindern tritt die ITP in den meisten Fällen plötzlich auf, wobei bei dieser Patientengruppe meistens ein spontaner Rückgang beobachtet wird. Bei Erwachsenen ist die ITP meistens chronisch und erfordert eine individuelle Überwachung und Behandlung. Das Ziel der Behandlung ist, eine ausreichende Thrombozytenzahl zu gewährleisten, um schwerwiegende Blutungen zu verhindern.

Die Geschichte der ITP

Die ITP wurde 1735 vom deutschen Arzt Paul Gottlieb Werlhof erstmals beschrieben. Daher ist die ITP auch als "Morbus Werlhof" bekannt. ¹ 1916 berichtete Paul Kaznelson über die erste erfolgreiche Behandlung mit einer **Splenektomie (Milzentfernung)**.² Ab diesem Zeitpunkt bis 1950 war die Splenektomie die Therapie der ersten Wahl und sie wird auch heute noch angewandt. Im Jahr 1951 stellten William J. Harrington und James W. Hollingsworth fest, dass es sich bei der ITP um eine Autoimmunerkrankung handelt.³ Sie postulierten einen zirkulierenden Faktor im Blutkreislauf als Ursache für die Zerstörung der Blutplättchen. Im Selbstversuch erhielt Harrington Blut von einem an einer ITP erkrankten

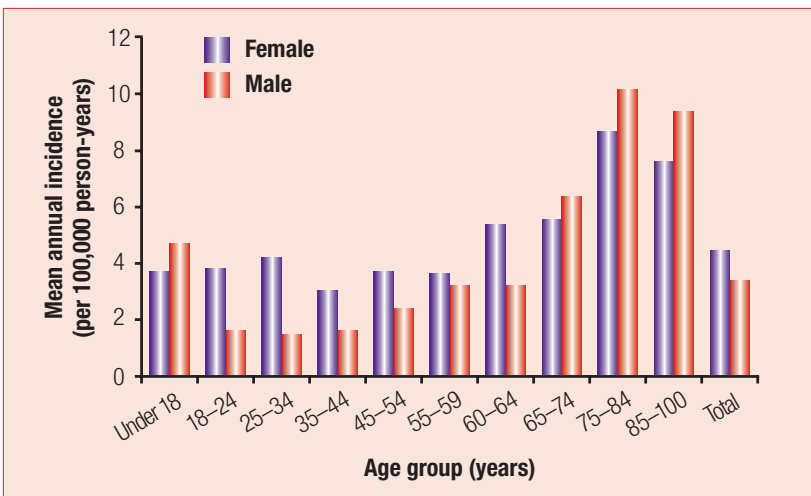
Patienten, worauf seine eigene **Thrombozytenzahl** stark sank und er einen Krampfanfall erlitt. Es dauerte fünf Tage, bis die Zahl der Thrombozyten wieder in den normalen Bereich anstieg.⁴⁻⁸

Antikörper, meistens vom Typ Immunglobulin G, die gegen Glykoproteine an der Oberfläche der Thrombozyten gerichtet sind (am häufigsten gegen den GPIIb-IIIa-Komplex), wurden seither als Faktor identifiziert, der an der Zerstörung der Thrombozyten beteiligt ist.⁹

Epidemiologie

An ITP erkranken Menschen beider Geschlechter und jeden Alters. Den typischen ITP-Patienten gibt es nicht (siehe Anhang der Fallbeispiele). Es wird geschätzt, dass jährlich 3.3/100'000 Erwachsene und 1.9 bis 6.4/100'000 Kinder erkranken.¹⁰ Die Häufigkeit der Neuerkrankungen nimmt mit dem Alter zu und ist bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren höher bei Frauen als bei Männern. **(Bild 1)**.¹¹⁻¹³ Die Häufigkeit der Erkrankungen ist in den letzten Jahren angestiegen, was teilweise der automatischen Thrombozytenzählung zugeschrieben wird. Über 20% der ITP-Patienten leiden zusätzlich an einer anderen Immunerkrankung (z.B. Lupus erythematodes, Autoimmunerkrankung der Schilddrüse) oder chronischen Infektionen.^{14,15}

Bild 1. Häufigkeit der ITP in Bezug auf Geschlecht und Alter



ITP, Immunthrombozytopenie. Nachgebildet mit Genehmigung des *British Journal of Haematology*.¹²

Pathophysiologie

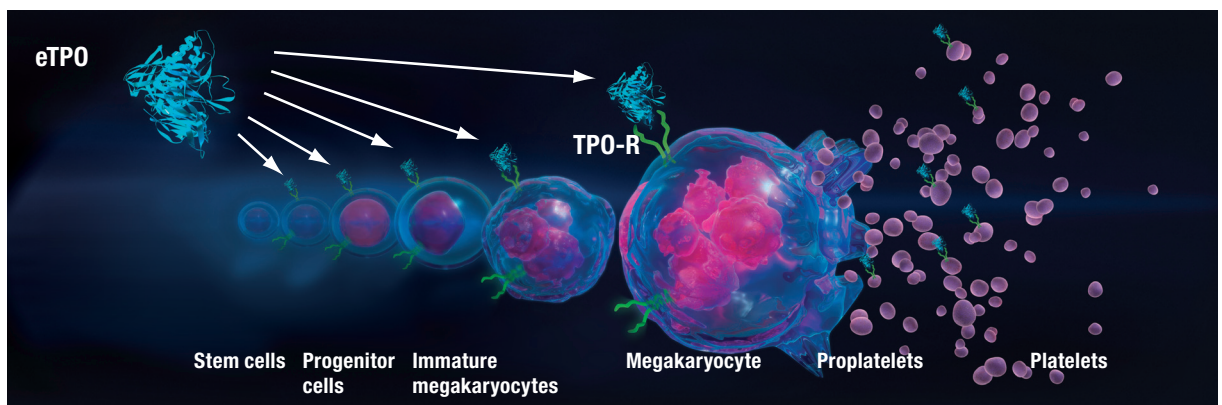
Warum das Immunsystem Autoantikörper gegen Thrombozyten produziert ist zurzeit noch unklar. Klar dagegen ist, dass das Hormon **Thrombopoetin** die Produktion der Thrombozyten stimuliert.¹⁶ Endogenes Thrombopoetin bindet an Rezeptoren auf **Megakaryozyten** im Knochenmark und stimuliert diese zur Produktion von Thrombozyten (**Bild 2**). Die Thrombozyten werden normalerweise in der **Milz** abgebaut (**Bild 3**). Wenn die Thrombozytenzahl absinkt, steigt der Spiegel von Thrombopoietin im Blut an. Bei der ITP hingegen besteht ein funktioneller Mangel an Thrombopoietin, der zusätzlich die Thrombozytopenie verstärkt.¹⁷

Ursprünglich ging man davon aus, dass die ITP ausschliesslich durch die Antikörper-vermittelte Zerstörung der Thrombozyten verursacht wird. Neuerdings weist jedoch immer mehr darauf hin, dass pathophysiologisch auch andere Mechanismen eine Rolle spielen, wie z.B. die Zerstörung der Thrombozyten durch

T-Zellen und die suboptimale Produktion der Thrombozyten im Knochenmark.¹⁸ Antikörper gegen Thrombozyten können auch an Megakaryozyten binden und diese schädigen, wodurch sie unreifer und weniger produktiv werden (**Bild 4**). Bei bis zu 50% der Patienten lässt sich kein ursächlicher Antikörper im Blut nachweisen.¹⁹ In diesen Fällen werden zell-vermittelte Mechanismen mit Zerstörung der Plättchen durch reaktive zytotoxische CD8(+) oder andere regulatorische T-Zellen vermutet.^{20,21} Bei Kindern kann eine ITP durch eine virale Infektion (z. B. Windpocken, Röteln, Mumps) oder durch Impfungen mit abgeschwächten lebenden Viren ausgelöst werden.^{15,22}

ITP Patienten können weitere Antikörper gegen andere Gewebe und Organe entwickeln, am häufigsten wird die Schilddrüse betroffen.²³ Etwa 40% der Patienten haben einen nachweisbaren Antikörper gegen die Schilddrüse und ca. ein Viertel davon entwickeln eine symptomatische oder subklinische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse.^{2,23}

Bild 2. Natürliche Thrombozytenproduktion

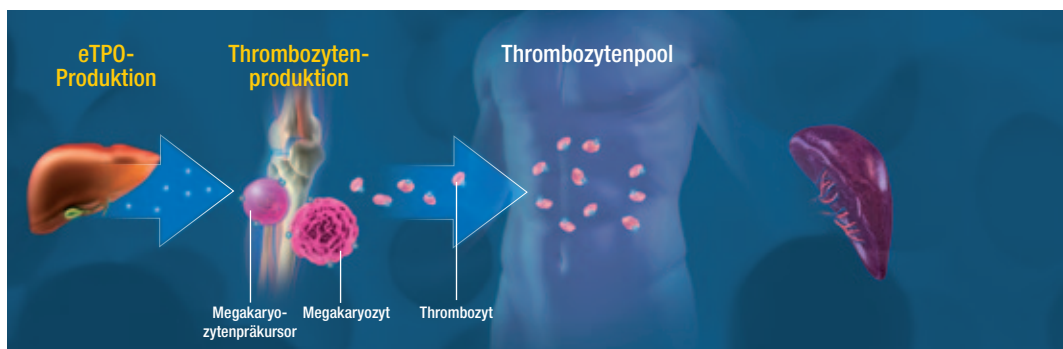


eTPO, endogenes Thrombopoietin; TPO-R, Thrombopoetin-Rezeptor. Mit freundlicher Genehmigung von Amgen.

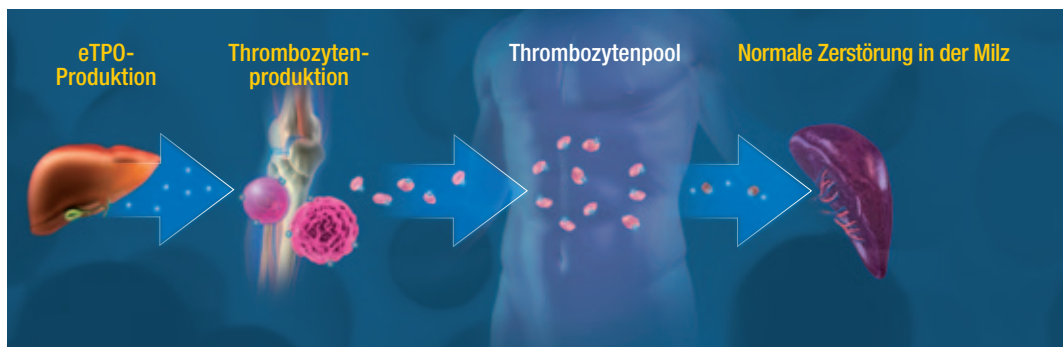
Bild 3. Normale Thrombozyten-Homöostase



Thrombopoetin ist der Hauptregulator der Thrombozytenproduktion. Es ist ein Hormon, das gleichmässig in einer bestimmten Menge in der Leber produziert wird.

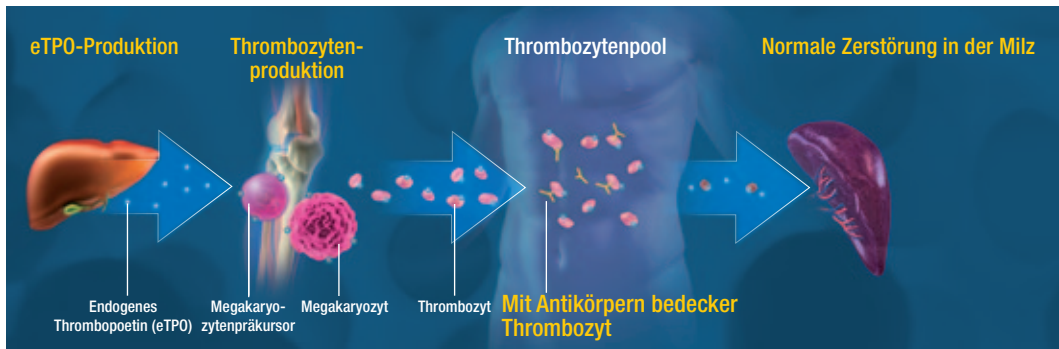


Endogenes Thrombopoetin stimuliert Knochenmark-Megakaryozyten über den Thrombopoetinrezeptor, um Thrombozyten zu produzieren. Die Thrombozyten gelangen in den Blutkreislauf und haben eine Lebensdauer von ca. 10 Tagen.

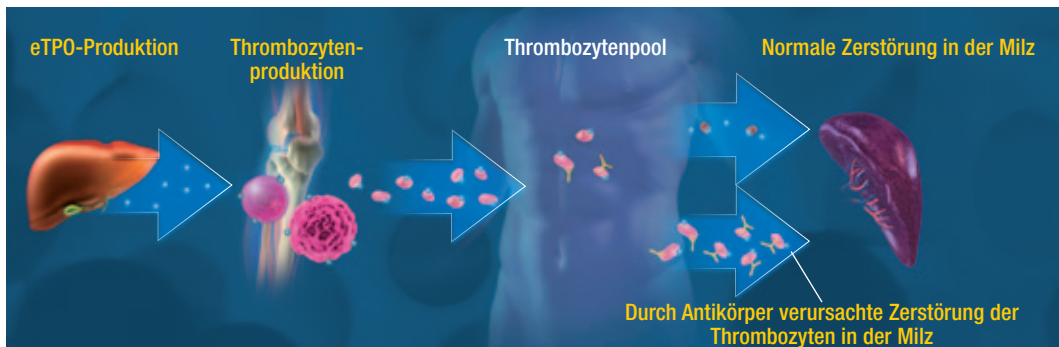


Alternde Thrombozyten werden aus dem Blutkreislauf entfernt. Sie werden von Makrophagen phagozytiert; hauptsächlich in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark.

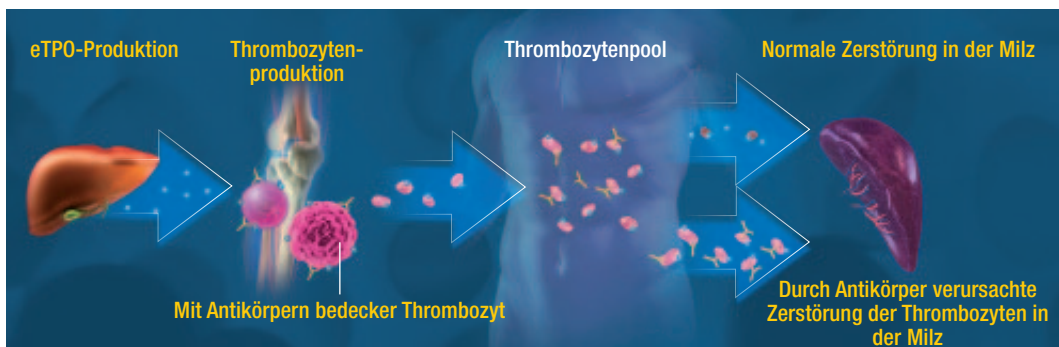
Bild 4: Darstellung einer ITP – erhöhte Zerstörung von Thrombozyten und mangelnde Produktion von Thrombozyten



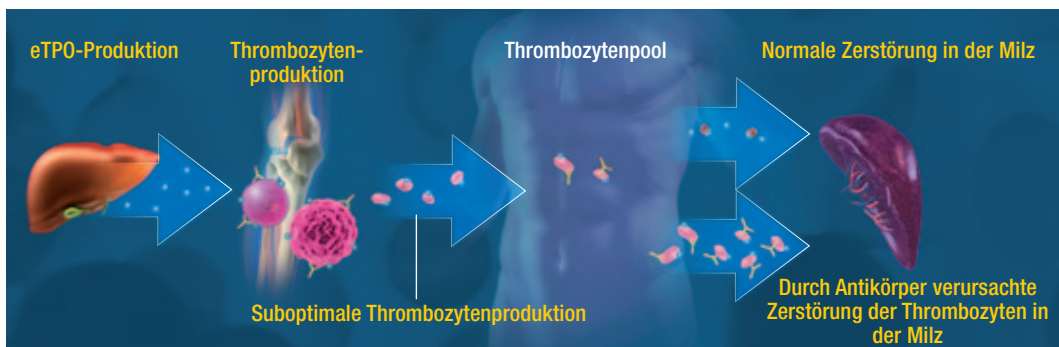
Bei ITP binden sich die Antikörper an die Glykoproteine gesunder Thrombozyten



Mit Antikörpern bedeckte Thrombozyten werden von Makrophagen hauptsächlich in der Milz erkannt und zerstört



Antikörper können sich auch an Megakaryozyten im Knochenmark binden, wodurch diese unreif und weniger produktiv werden



Weniger Megakaryozyten und ein unangemessen tiefer endogener Thrombopoetinspiegel führen zu einer suboptimalen Thrombozytenproduktion

Kapitel 2. Erkennen einer Immunthrombozytopenie

Definition

Die ITP ist als isolierte **Thrombozytopenie** (Thrombozytenzahl $<100 \times 10^9/l$) ohne erkennbare andere Ursache oder Erkrankung definiert.⁹ Die normale Thrombozytenzahl liegt bei gesunden Menschen zwischen 140 und $450 \times 10^9/l$. Ursprünglich wurde die ITP als akut (plötzlicher Ausbruch, weniger als sechs Monate andauernd), chronisch (länger als sechs Monate andauernd) oder refraktär (persistierend niedrige Plättchenzahl trotz angemessener Behandlung oder Splenektomie) klassifiziert. 2009 wurde eine neue Nomenklatur der Phasen der ITP aufgestellt, basierend auf die Zeit ab Diagnosestellung (**Tabelle 1**).⁹

Tabelle 1. Klassifizierung der ITP-Krankheitsstadien

ITP-Stadium	Definition
Neu diagnostiziert	Innerhalb von 3 Monaten ab Diagnose
Persistent	Zwischen 3 und 12 Monaten ab Diagnose
Chronisch	Länger als 12 Monate ab Diagnose

ITP, Immunthrombozytopenie. Angaben bezogen von Rodeghiero et al. Blood 2009.⁹

Befunde und Symptome

Die Symptome und klinischen Befunde der ITP sind sehr unterschiedlich. Bei Erwachsenen bricht die Erkrankung oft plötzlich, ohne vorhergehende Krankheitssymptome aus. Bei ca. einem Viertel der Patienten wird die Diagnose ITP bei einer Routineuntersuchung des Blutes gestellt, ohne dass sich Symptome der Erkrankung erkennen lassen.²⁴ Folgende Symptome können auftreten:²⁵

- **Petechien** oder Purpura (**Bild 5**)
- Ungewöhnlich oder schnell auftretende Blutergüsse (**Hämatome**)
- Persistierende Blutungen bei Schnitt- oder anderen Verletzungen
- Schleimhautblutungen (**Bild 5**)
- Häufiges oder starkes Nasenbluten (Epistaxis)
- Blutungen an anderen Lokalisationen (meist am Zahnfleisch oder **Menorrhagien** bei Frauen)

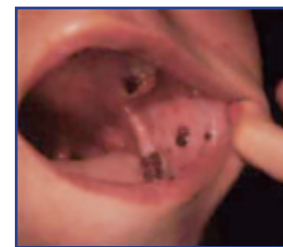
Bild 5. Zeichen von ITP



Purpura und Hämatome



Bindehautblutungen



Schleimhautblutungen



Petechien

Purpura und Hämatome und Bindehautblutungen Bilder mit freundlicher Genehmigung von Douglas Cines und James Bussel. Mukosale Blutungen und Petechien Bilder mit freundlicher Genehmigung von Drew Provan.

Die Thrombozytenzahl ist ein Surrogatmarker für die Blutungsneigung. In den meisten Fällen liegt eine gute Korrelation zwischen dem Schweregrad der Blutungen und der Höhe der Thrombozytenzahl vor. Allerdings gibt es Patienten, die trotz niedriger Plättchenzahl nur leichte Blutungen aufweisen.²⁶ Wichtig ist, dass bei der Behandlung bzw. Nachbehandlung der ITP andere Faktoren, die zur Blutungsneigung beitragen können, mitberücksichtigt werden: Begleiterkrankungen, die vermehrt mit Blutungen einhergehen, Komplikationen von Therapien, Aktivitäten und Lebensstil, potenzielle Interventionen, die Blutungen verursachen können.

Müdigkeit ist ein Symptom, das bei der ITP häufig übersehen wird und bis vor kurzem vor allem als Folge der Behandlung mit Steroiden und weniger als direkte Krankheitsfolge angesehen wurde. Eine hohe Prozentzahl (90%) der Patienten berichten über Müdigkeit, was bedeutende Auswirkungen auf ihre Lebensqualität hat.²⁷ Andere von Patienten geschilderte Symptome sind: Schlaflosigkeit, Sodbrennen, Appetitslosigkeit, Haarausfall und vor allem bei Erwachsenen die Angst vor unkontrollierten Blutungen.²⁸

Diagnose

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose, zur Zeit gibt es keinen Standardtest für die Diagnosesicherung.^{25,29} Oft basiert die Diagnose auf die Krankheitsgeschichte der Patienten, der körperlichen Untersuchung und der Blutuntersuchungen, hier insbesondere **Blutbild** und **Blutausstriche (Tabelle 2)**. Meistens sind weitere diagnostische Untersuchungen notwendig, um häufige Ursachen einer sekundären ITP auszuschliessen (z. B. Hepatitis C, systemischer Lupus erythematodes, HIV, etc.). Mit Hilfe der Anamnese und dem klinischen Status werden Typ, Schweregrad und Dauer der Blutung charakterisiert. Im Blutbild liegen sämtliche Werte im Normbereich mit Ausnahme der Thrombozytenzahl, sofern nicht kürzlich eine schwere Blutung aufgetreten ist. Um eine Pseudothrombozytopenie auszuschliessen ist ein Blutausstrich erforderlich. Eine Pseudothrombozytopenie ist ein Laborartefakt, das durch das Verklumpen der Thrombozyten im Proberöhrchen eine falsche Auswertung bei der automatischen Zellzählung ergibt.

Tabelle 2. Empfohlene Diagnostik bei ITP

Grundschtzung	Tests möglichen Nutzens	Tests unbewiesenen Nutzens
Persönliche Anamnese	Glycoprotein-spezifischer Antikörper	Thrombopoetin
Familienanamnese	Antiphospholipid-Antikörper (inkl. Anticardiolipin und Lupus antikoagulans)	Retikuläre Thrombozyten
Körperliche Untersuchung	Anti-Schilddrüsen Antikörper und Schilddrüsenfunktion	Zu Thrombozyten gehörendes Immunglobulin G (PalgG)
Blutbild und Retikulozytenzahl	Schwangerschaftstest bei Frauen, die ein Kind erwarten könnten	Blutungszeit
Blutausstrich	Antinukleäre Antikörper	Thrombozyten-Überlebensstudie
Mengenbezogene Messung des Immunglobulinspiegels*	Virale Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für Parvovirus und Zytomegalievirus (CMV)	Serum-Komplement
Knochenmarkuntersuchung (bei ausgewählten Patienten)		
Blutgruppe (Rhesus)		
Direkter Antiglobulintest		
Helicobacter pylori [†]		
Human immunodeficiency virus (HIV) [†]		
Hepatitis C Virus (HCV) [†]		

*Die quantitative Messung des Immunglobulinspiegels sollte bei Kindern mit Immunthrombozytopenie erwogen werden und wird bei Kindern mit persistenter oder chronischer ITP empfohlen als Teil der Neueinschätzung. [†]Empfohlen bei der Mehrheit des Panels für erwachsene Patienten, unabhängig vom geographischen Lage. Abgebildet mit Genehmigung von *Blood*.²⁵

Die **Knochenmarkpunktion** dient zum Ausschluss anderer Diagnosen und ist indiziert bei älteren Menschen (besonderes bei Alter über 60 Jahren zum Ausschluss eines Myelodysplastischen Syndroms), bei atypischer Präsentation (z.B. Abnormitäten im peripheren Blutaussstrich, die eine andere hämatologische Erkrankung vermuten lassen), bei schlechtem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und vor Splenektomie.²⁵ Das Knochenmark zeigt bei ITP-Patienten eine normale Morphologie, wobei eine leicht erhöhte Anzahl von Megakaryozyten mit einer verminderten Freisetzung von Thrombozyten vorkommen kann.

Ein HIV-Test sollte bei allen Patienten mit einem HIV-Risiko durchgeführt werden, um eine HIV-assoziierte Thrombozytopenie auszuschliessen.²⁵

Weitere Ursachen einer Thrombozytopenie, die ausgeschlossen werden sollten: Nebenwirkungen von Medikamenten, Kräutern, Nahrungsmitteln und anderen Substanzen wie Chinin; Riesen-Thrombozyten; hereditäre Thrombozytopenie und Krankheiten, die mit einer sekundären ITP assoziiert sind (**Bild 6**).^{11,15}

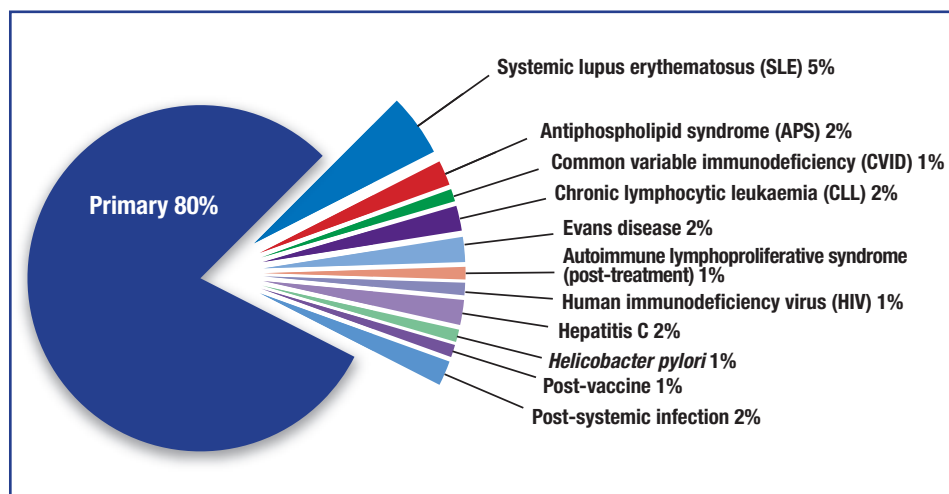
Prognose

Der Verlauf der ITP ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und schwer einschätzbar. Erwachsene entwickeln häufig eine chronische ITP, eine Spontanheilung ist eher ungewöhnlich.²⁷ Allerdings leiden erwachsene ITP Patienten häufig an einer milden und stabilen Form der ITP, die oft keine Behandlung erfordert.

Im Gegensatz dazu erkranken Kinder in den meisten Fällen akut, besonders im Alter unter 10 Jahren. Meistens kommt es zu einer Erholung sogar nach mehreren Wochen bis Monaten mit einer schweren Thrombozytopenie. Rund 80% der Kinder erholen sich spontan innerhalb von 6 Monaten mit oder ohne Behandlung.³⁰ 15-20% der Kinder entwickeln jedoch eine chronische ITP.³⁰

Die Sterblichkeit der ITP Patienten, die auf die eingeleitete Behandlung ansprechen, ist ähnlich wie die Sterblichkeit in der Normalbevölkerung.³¹ Eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität liegt bei den Patienten vor, die in den ersten Monaten nicht auf die Therapie ansprechen.³¹⁻³³ Todesfälle sind selten, aber bei Patienten mit refraktärer ITP kann die Sterblichkeit bis zu 3% pro Jahr erreichen und hängt in den meisten Fällen mit **Hirnblutungen** oder Infektionen zusammen.^{28,31,33}

Bild 6. Geschätztes Verhältnis der verschiedenen Ursachen sekundärer ITP



Abgebildet mit Erlaubnis von *Blood*.¹⁵

Konsequenzen der ITP

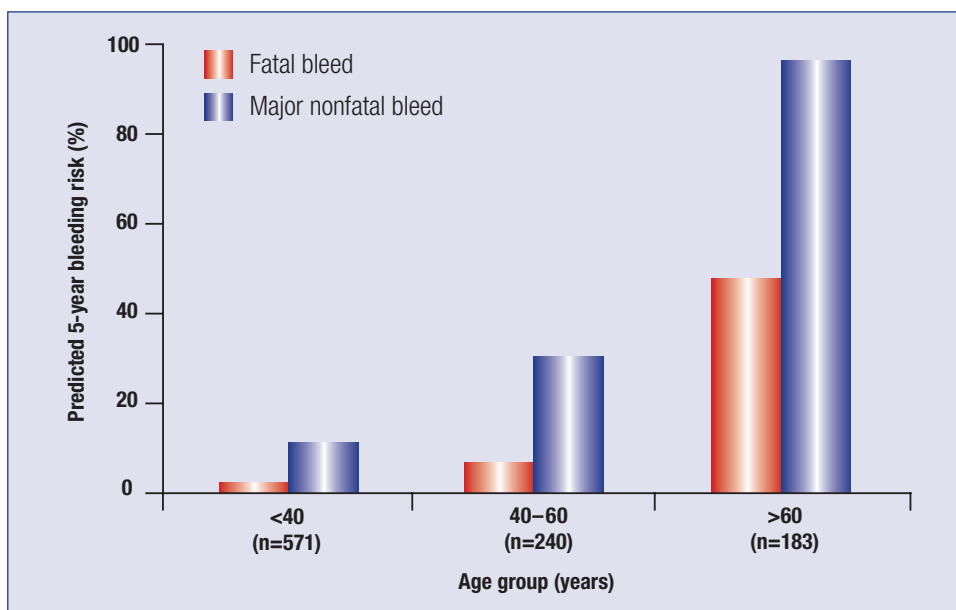
Patienten mit ITP haben ein erhöhtes Risiko für Blutergüsse und spontane Blutungen (**Tabelle 3**).^{34,35} Patienten, deren Thrombozytenzahl tiefer als $30 \times 10^9/l$ liegt, haben ein erhöhtes Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Schleimhautblutungen, Blutungen im Verdauungstrakt, sonstige innere Blutungen und Menorrhagie). Lebensbedrohliche Blutungen treten bei Patienten, deren Thrombozytenzahl über $10 \times 10^9/l$ ist, hingegen selten auf.³⁶ Das Alter der Patienten scheint ein unabhängiger Risikofaktor für schwere und/oder tödliche Blutungen zu sein, wobei das Risiko bei älteren Patienten höher ist (**Bild 7**).^{33,37}

Tabelle 3. Konsequenzen einer tiefen Thrombozytenzahl

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Symptome
>50	Keine
30–50	Überhöhte Blutergüsse mit kleineren Wunden
10–30	Plötzliche Blutergüsse oder Petechien
<10	Risiko für innere Blutungen

Angaben von Cines & Blanchette. *N Engl J Med* 2002.³⁵

Bild 7. Blutungsrisiko steigt mit dem Alter



Angepasst mit der Erlaubnis von *Archives of Internal Medicine*.³³

Kapitel 3. Behandlung von Patienten mit Immunthrombozytopenie

Behandlungsleitfaden - Empfehlungen

Die Britische Gesellschaft für Hämatologie³⁰ und die Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie (ASH)³⁸ haben Behandlungsleitfäden für die ITP erarbeitet. Eine internationale Konsensgruppe veröffentlichte im Januar 2010 neue Empfehlungen für die Untersuchung und Behandlung der ITP.²⁵ Diese berücksichtigen neue Behandlungen, das bessere Verständnis über die Erkrankung sowie neu verfügbare Daten.

Es gibt unterschiedliche Behandlungsansätze bei der ITP. Allerdings beruhen diese mehrheitlich auf Expertenmeinungen und sind oft nicht Evidenz-basiert, da nur wenige randomisierte kontrollierte Studien der Standardtherapien bei erwachsenen ITP-Patienten vorliegen. Die Behandlung(en) werden individuell eingeleitet und sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Symptome, klinische Befunde, Komorbiditäten, Verträglichkeit, Lebensstil und individuelle Vorlieben.²⁵

Wer und wann soll behandelt werden

Patienten mit einer Thrombozytenzahl von über $50 \times 10^9/l$ benötigen in der Regel keine Behandlung.²⁵ Patienten mit einer niedrigeren Thrombozytenzahl sollten nach Symptomen und Blutungsrisiko behandelt werden (**Tabelle 4**).^{25,39}

Tabelle 4. Wann soll behandelt werden

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	Behandlung
>50	Keine Behandlung
30–50	Keine Behandlung oder Prednison (1–1.5 mg/kg/Tag) für Patienten mit höherem Blutungsrisiko (z.B. blutdrucksteigernde Lebensstilfaktoren, Begleitmedikamente, Schädeltrauma oder bevorstehende Operation)
<30	Prednison (0.5–2 mg/kg/Tag)
Schwere oder lebensbedrohliche Blutung	Notfallbehandlung: Thrombozytentransfusion Intravenöses Immunglobulin (IVg; 1 g/kg/Tag für 2–3 Tage) Methylprednisolon (1 g/Tag für 3 Tage)

Angaben von Stasi. *Eur J Haematol* 2009.³⁹

Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten

Erstlinienbehandlung

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind die Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der ITP (**Tabelle 5**). Sie verhindern die Zerstörung der Plättchen durch Makrophagen im Knochenmark und steigern so die Thrombozytenzahl.³⁵ Als erste Behandlungsoption wird Prednison 0.5–3 mg/kg/Tag verabreicht, bis die Thrombozytenzahl über $30–50 \times 10^9/l$ ansteigen. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann meistens innerhalb weniger Tage bis Wochen beobachtet werden. Wenn die Wirkung nach 4 Wochen vollständig ausbleibt wird das Medikament gestoppt.²⁵ Oftmals werden Cortisonpräparate nur als kurz dauernde Behandlung verschrieben (3–4 Wochen), da eine Langzeitbehandlung häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen führt.²⁵ Wenn die Cortisonbehandlung gestoppt wird, soll das Medikament langsam ausgeschlichen werden. Patienten, die sich einer länger andauernden Cortisonbehandlung (über 6 Monate) unterziehen, benötigen eine Überwachung der Knochendichte bzw. eine prophylaktische Osteoporosebehandlung, besonders bei Patienten im Alter über 60 Jahre.¹¹ Andere Nebenwirkungen wie Diabetes, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen treten bereits bei kurzzeitiger Behandlung auf und sollten mit dem Patienten besprochen werden.

Immunglobuline

Immunglobuline werden zur Desensibilisierung des Immunsystems eingesetzt. Zur Herstellung werden Antikörper aus menschlichem Plasma gesammelt, womit potenziell ein Risiko zur Übertragung ansteckender Krankheiten besteht.⁴⁰ Zwei Typen von Immunglobulinen sind erhältlich: intravenöses Immunglobulin (IVg) und intravenöses anti-D Immunglobulin (IV anti-D Ig). Das letztere wurde aus Sicherheitsgründen vom europäischen Markt genommen, steht aber zumeist noch in den aktuellen Empfehlungen.²⁵ IVg ist bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen indiziert um die Thrombozytenzahl zu steigern. Es wird bei Patienten gegeben, die nicht oder nur schlecht auf Cortison ansprechen oder wenn Cortison kontraindiziert ist. Immunglobuline haben eine rasche Wirkung, die aber normalerweise nur zwischen 2–4 Wochen anhält - bei einigen Patienten auch länger.³⁰ Oft werden Immunglobulinen in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt gegeben, um die Thrombozytenzahl auf einem sicheren Niveau zu halten. Die Kombination mit Cortison kann die Wirkung verstärken. Bei Immunglobulinen wurde ein Zusammenhang mit seltenen schweren Nebenwirkungen wie z.B. Nierenversagen und Thrombosen beobachtet.²⁵

Tabelle 5. Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen

Art der Behandlung		Anfängliche Wirkungsrate (Zeit bis zur Wirkung)	Toxizitäten	Dauer der anhaltenden Wirkung
Kortikosteroide	Dexamethason 40 mg täglich für 4 Tage alle 2–4 Wochen für 1–4 Zyklen	Bis zu 90% (einige Tage bis Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Variieren je nach Dauer der Gabe: Stimmungsschwankungen, Gewichtszunahme, Ärger, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Vollmondgesicht, Rückenwirbelfett, Diabetes, Flüssigkeitsretention, Osteoporose, Hautveränderungen (z. B. Verdünnungen), Haar ausfall, Hirsutismus, Hypertonie, Beschwerden und Geschwüre im Darmtrakt, avaskuläre Knochennekrose, Immunsuppression, Psychose, Katarakt, opportunistische Erreger, Nebenniereninsuffizienz • Verträglichkeit sinkt bei wiederholter Gabe • Wenn es als kurzzeitige Bolus-Therapie verwendet wird, tieferes Risiko für ungünstige Zwischenfälle möglich 	50–80% während 2–5 Jahren Nachbehandlung
	Methylprednis(ol)on 30 mg/kg/Tag für 7 Tage	Bis zu 95% (4.7 vs. 8.4 Tage, HDMP vs. Prednison)		23% bei 39 Monaten
	Prednis(ol)on 0.5–2 mg/kg/Tag für 2–4 Wochen	70–80% (einige Tage bis Wochen)		Ungewiss – geschätzt 10-jährig krankheitsfrei Überleben kann über Monate andauern (13–15%)
Intravenöses anti-D* 50–75 µg/kg		Ähnlich wie IVIg – Dosis abhängig (4–5 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> • Häufig: Hämolytische Anämie (Dosis-limitierend), Fieber/Schüttelfrost • Selten: Intravaskuläre Hämolyse, Disseminierte intravasale Koagulopathie, Nierenversagen, selten Tod 	Meistens 3–4 Wochen aber kann Monate andauern
IVIg 0.4 g/kg/Tag für 5 Tage oder Infusionen von 1 g/kg/Tag für 1–2 Tage		Bis 80%, die Hälfte erreicht normale Thrombozytenzahl (schnell, oft Wirkung innerhalb von 24 Stunden, meistens 2–4 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen sind üblich (meistens mässig aber manchmal stark) • Vorübergehend: Neutropenie, Niereninsuffizienz, aseptische Meningitis, Thrombose, plötzliche Gesichtsrötung, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Änderung des Blutdrucks und Tachykardie • Gelegentlich: Anaphylaktische Reaktionen bei Patienten mit IgA Defizienz 	Meistens vorübergehend, Rückkehr zum Niveau vor der Behandlung 2-4 Wochen nach Behandlungsbeginn, kann aber gelegentlich über Monate andauern

*Anm.: Intravenöses anti-D wurde im August 2009 aus Sicherheitsgründen freiwillig vom Europäischen Markt genommen. HDMP, hochdosiertes Methylprednis(ol)on; IVIg, intravenöses Immunglobulin; IgA, Immunglobulin A. Angepasst mit Erlaubnis von with *Blood*.²⁵

Zweitlinientherapie

Es gibt viele Behandlungen, die in zweiter Wahl eingesetzt werden, unterschiedliche Wirkprinzipien aufweisen (**Tabelle 6**) und die meistens keine Zulassung zur Behandlung der ITP erhalten haben (EMA: Europäische Arzneimittelagentur und FDA: Food and Drug Administration). Das Hauptziel der Zweitlinientherapie ist die Sicherung der Thrombozyten (>50 x 10⁹/L) bei Patienten mit ITP um das Blutungsrisiko zu minimieren.²⁵

Immunsuppressiva

Eine intensivere Immunsuppression kann bei Patienten mit einer schweren symptomatischen ITP notwendig sein.²⁵ Beispielsweise werden Medikamente, wie Azathioprin, Ciclosporin A und Mycophenolat mofetil eingesetzt, die bei Gewebe- und Organtransplantation verwendet werden, sowie Cyclophosphamid, das bei Krebserkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen gebraucht wird.²⁵

Azathioprin hat eine langsames Ansprechen und sollte mindestens 4 Monate gegeben werden, bevor es als nicht

wirksam gewertet wird.³⁸ Eine anhaltende Wirkung von wenigen Monaten bis Jahren nach Absetzen von Azathioprin wurde bei etwa 20% der Patienten beobachtet.³⁸ Bei einer Dauerbehandlung sollte wegen möglichen toxischen Wirkungen eine regelmässige Kontrolle erfolgen. Es kann zu Leberfunktionsstörungen, Unterdrückung der Blutbildung im Knochenmark und sekundären bösartigen Tumoren z. B. lymphoide Neoplasien kommen.⁴¹

Ciclosporin A kann alleine oder in der Kombination mit Cortison gegeben werden. Es ist zu beachten, dass insbesondere bei Langzeitanwendung eine Schädigung der Nieren auftreten kann. Daher wird es nicht für ältere Patienten oder für Patienten mit einer bekannter Niereninsuffizienz empfohlen.²⁵

Mycophenolat mofetil ist ein antiproliferatives **Immunsuppressivum**, das in begrenzter Zahl bei Studienpatienten eingesetzt wurde.²⁵ Ansprechraten von 39–78% wurden berichtet, wobei eine anhaltende Wirkung noch nicht nachgewiesen ist.²⁵ Brechreiz und Leukopenien sind häufige Nebenwirkungen. Sekundäre bösartige Tumore wurden beschrieben, besonders Hautkrebs.

Tabelle 6. Sekundäre Behandlungsoptionen für erwachsene ITP-Patienten

Art der Behandlung	Ungefähre Ansprechrate (Zeit bis zur Wirkung)	Toxizitäten	anhaltende Wirkung
Azathioprin 1–2 mg/kg (maximum 150 mg/Tag)	Bis zu 65%; 40% in Einzelfällen (langsam - muss vielleicht 3–6 Monate dauern)	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Inzidenz und allgemein mild: Schwäche, Schweissausbrüche, Transaminasenerhöhung, schwere Neutropenie mit Infektion, Pankreatitis 	Bis zu 25%
Ciclosporin A 5 mg/kg/Tag für 6 Tage, dann 2.5–3 mg/kg/Tag	~50–80% in langsamen Abläufen – Dosisabhängig (3–4 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Mässig, aber vorübergehend: Anstieg des Serum-Kreatinins, Bluthochdruck, Müdigkeit, Parästhesien, Gingivahyperplasie, Myalgie, Verdauungsstörungen, Hypertrichose, Tremor 	>50% der ansprechenden Patienten erhalten geringe Gaben (≥ 2 Jahre)
Cyclophosphamid 1–2 mg/kg oral täglich für mindestens 16 Wochen oder 0.3–1 g/m ² intravenös für 1–3 Tage alle 2–4 Wochen	24–85% (1–16 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Meistens mild bis mässig: Neutropenie, akute tiefe venöse Thrombose, Übelkeit, Erbrechen 	Bis zu 50%
Danazol 200 mg 2–4 mal täglich	67% komplette oder teilweise Wirkung; 40% in Einzelfällen (3–6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> • Häufige Nebenwirkungen: Akne, erhöhte Gesichtsbehaarung, erhöhter Cholesterinspiegel, Amenorrhoe, Transaminitis 	46% blieben in Remission bei einem Median von 119±45 Monaten (Durchschnittliche Dauer 37 Monate)
Dapson 75–100 mg	Bis zu 50% (3 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Selten und behandelbar/aufhebbar: Blähungen des Bauches, Anorexie, Übelkeit, Methämoglobinämie, hämolytische Anämie bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-labilen Patienten • Schwer: Hautausschlag kann Medikamente benötigen 	Anhaltende Wirkung bei bis zu 2/3 der ansprechenden Patienten
Mycophenolat mofetil 1000 mg 2 mal täglich für mindestens 3–4 Wochen	Bis zu 75% – Komplette Wirkung bei bis zu 45% (4–6 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Mild und selten: Kopfschmerzen (am häufigsten und Dosisbegrenzt), Rückenschmerzen, Blähungen des Bauches, Anorexie, Übelkeit 	Für kurze Zeit anhaltend
Rituximab 375 mg/m ² wöchentlich x4	60% – Komplette Wirkung bei 40% (1–8 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Rate, meistens mild bis mässig • Schwer: Serumkrankheit und (selten) Bronchospasmus, Anaphylaxie, Lungenembolie, Netzhautarterienthrombose, Infektion, Entwicklung fulminanter Hepatitis durch Reaktivierung von Hepatitis B • Selten Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie 	Anhaltende Wirkung >3–5 Jahre bei 15–20% der Ansprechenden, können aber Monate bis Jahre später Behandlung benötigen
Splenektomie	80% – wobei ~65% eine dauerhafte Wirkung erreichen (1–24 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> • Blutung, Peripankreatische Hämatome, subphrenischer Abszess, Wundeninfektion, Tod, Infektion durch Pneumokokken, Fieber, Postsplenektomie-Syndrom, Thrombose 	Anhaltende Wirkung ohne zusätzliche Behandlung bei ~65% über 5–10 Jahre
Thrombopoetin-Rezeptoragonist – Eltrombopag 25–75 mg oral täglich	Bei 50-mg Dosis hatten 70%, bei 75-mg Dosis 81% eine Thrombozytenzahl >50 x 10 ⁹ /l am Tag 43 (Am Tag 15 hatten >80% der Patienten auf 50 mg o. 75 mg Eltrombopag eine tägliche höhere Thrombozytenzahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Ungünstige Ereignisse bei ≥20% der Patienten: Kopfschmerzen • Mit der Behandlung zusammenhängende, schwere und ungünstige Ereignisse: Erhöhtes Knochenmark-Retikulin, schlimmere Thrombozytopenie bei Einstellung, Thrombose, Anomalie der Leberfunktion (bei 13%) 	Bis zu 1.5 Jahre*
Thrombopoetin-Rezeptoragonist – Romiplostim 1–10 µg/kg subkutan wöchentlich	Nicht splenektomiert: 88% Splenektomiert: 79% (1–4 Wochen um eine Thrombozytenzahl >50 x 10 ⁹ /l von <30 x 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> • Ungünstige Ereignisse bei ≥20% der Patienten: Kopfweh, Müdigkeit, Nasenbluten, Arthralgie und Prellungen (ähnliche Inzidenz bei Plazebogruppe) • Mit der Behandlung zusammenhängende, schwere und ungünstige Ereignisse: Erhöhtes Knochenmark-Retikulin, schlimmere Thrombozytopenie bei Einstellung, Thrombose 	Bis zu 4 Jahre*
Vincaalkaloid-Therapien	Sehr unterschiedliche vorübergehende Wirkung bei 10–75% (5–7 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie, vor allem bei wiederholter Dosis und bei älteren Patienten, Neutropenie, Fieber, Entzündung/Thrombophlebitis an der Infusionsstelle 	Im Schnitt 10 Monate

 *Bei fortgesetzter Anwendung des Medikaments. Angepasst mit Erlaubnis von *Blood*.²⁵

Ciclophosphamid kann als tägliche orale Dosis oder periodische intravenöse Dosis gegeben werden. Es kann schwere Nebenwirkungen haben (z.B. Myelotoxizität, Blasenkrebs, Leukämie, Unfruchtbarkeit bei Kindern) und wird deswegen nur Patienten mit schwerer ITP, sehr tiefer Thrombozytenzahl und aktiver Blutung empfohlen.^{25,42}

Kortikosteroid-sparende Substanzen

Danazol ist ein abgeschwächtes Androgen, welches ursprünglich zu Behandlung der Endometriose entwickelt wurde.²⁵ Die Wirkungsrate bei ITP Patienten liegt etwas bei 60%, wobei es scheint, dass das Medikament bei älteren Patienten besser wirkt.²⁵ Nebenwirkungen wie Akne und vermehrte Gesichtshaarung sind nach Abbruch der Behandlung reversibel. Leber-, Herz- und Nierenerkrankungen sind Kontraindikationen.⁴³

Dapson hat entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkungen. Ansprechraten um 50% wurden beobachtet.³⁰ Dapson ist hilfreich bei älteren Patienten oder wenn eine Splenektomie kontraindiziert ist.²⁵

Monoklonale Antikörper

Rituximab ist ein für die ITP noch nicht zugelassener chimärer **monoklonaler Antikörper**, der an das Oberflächen-Antigen CD20-Oberfläche auf B-Zellen bindet und so immunsuppressiv wirkt. Die optimale Dosierung ist zurzeit nicht bekannt.²⁵ Bis zu 60% der Patienten sprechen auf die Behandlung an,²⁵ ein Drittel davon haben ein komplettes Ansprechen für mindestens ein Jahr.⁴⁴ Rituximab ist bei einer aktiven Hepatitis-B-Infektion kontraindiziert. Einige schwere hämatologischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen sind bekannt (z.B. progressive multifokale Leukencephalopathie [PML], spät auftretende Neutropenie). Zur genaueren Beurteilung der Anwendungssicherheit sind mehr Langzeitdaten erforderlich.²⁵

Splenektomie

Die Splenektomie wird bei Patienten mit refraktärer ITP oder bei Kortikosteroidunverträglichkeit und schwerer Thrombozytopenie und/ oder Blutungen angewandt. Bevor eine Splenektomie durchgeführt wird, sollte nach Diagnosestellung mindestens 6 Monate zugewartet werden um eine mögliche Spontanheilung nicht zu verpassen.²⁵ Mit einer Splenektomie wird bei ca. 66% der Patienten eine anhaltende Remission erreicht.^{45,46} Allerdings erleiden auch nach Splenektomie 20% der Patienten innerhalb von Wochen, Monaten oder Jahren einen Rückfall.²⁵ Alle Patienten sollten sich der Vorteile und Risiken einer Splenektomie bewusst sein, bevor sie sich zu diesem Eingriff entscheiden. Sie sollten wissen, dass nach dem Eingriff ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht, dass eine Antibiotikaphylaxe vor chirurgischen Zahnarztbehandlungen begonnen werden muss und dass teilweise eine aggressivere Behandlung bei Infektionen erfolgen muss. Impfungen mit einem polyvalenten Pneumokokken-Impfstoff, Meningokokken C Konjugat und gegen *Haemophilus influenzae b* sind empfohlen; sie sollten frühestens 4 Wochen vor und spätestens 2 Wochen nach dem Eingriff erfolgen.²⁵ Bei Patienten, die in der letzten 6 Monaten vor Splenektomie Rituximab erhalten haben, können Impfungen unwirksam sein. Die Durchführung und der Bedarf an Impfungen sollte sich nach der Erholung der B-Zellen richten.

Thrombopoetin-Rezeptoragonisten

Thrombopoetin-Rezeptoragonisten imitieren die Funktion des körpereigenen Thrombopoetin und stimulieren die Thrombozytenproduktion. Anders als andere Behandlungen sind sie nicht immunsuppressiv.²⁵ Im Moment sind zwei Thrombopoetin-Rezeptoragonisten erhältlich: Eltrombopag, ein orales Medikament zur täglichen Einnahme, und Romiplostim, eine subkutane Injektion einmal wöchentlich. Beide sind indiziert bei erwachsenen splenektomierten Patienten mit einer ITP, die auf andere Behandlungen wie Kortikosteroide und Immunglobuline refraktär sind, oder als Zweitlinienbehandlung für Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist.^{47,48} Thrombopoetin-Rezeptoragonisten müssen kontinuierlich angewandt werden, um die Thrombozytenwerte über $50 \times 10^9/l$ zu halten.²⁵ Eine Wirkung (Erhöhung der Thrombozytenzahl) zeigt sich meistens innerhalb von 1–2 Wochen nach Beginn der Behandlung sowohl bei splenektomierten als auch bei nicht-splenektomierten Patienten.^{47,48} Wenn nach 4 Wochen mit der höchsten Dosis keine Wirkung eintritt, ist kein Ansprechen auf die diese Therapie zu erwarten.^{47,48} Eine Behandlung mit Eltrombopag oder Romiplostim ermöglicht es einigen Patienten, ihre bisherige Therapie zu reduzieren oder ganz abzusetzen.^{47,48} Patienten, die Eltrombopag erhalten, sollten Antazida, Milchprodukte oder mehrwertige Kationen enthaltende Mineralstoff- oder Vitamingergänzungsmittel (z.B. Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen, Zink) über mindestens vier Stunden vor und nach der Anwendung vermeiden, um eine signifikante Reduktion der Eltrombopag-Resorption zu verhindern.⁴⁷ Bis heute ist keine Essens- oder Medikamentenwechselwirkung mit Romiplostim bekannt.⁴⁸

Die Nebenwirkungen von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten sind meistens mild; am häufigsten sind Kopfschmerzen.^{47,48} Wegen erhöhtem **Retikulingehalt** im Knochenmark gab es Bedenken, allerdings ist bisher nicht klar, welche Bedeutung diese Beobachtung hat.²⁵ Patienten sollten einen Blutaussstrich und ein Blutbild haben, bevor sie mit der Behandlung beginnen, danach sollten sie beides wöchentlich wiederholen bis sich die Thrombozytenzahl stabilisiert hat, danach monatlich. Falls zelluläre morphologische Anomalitäten auftreten, sollte die Behandlung beendet und eine Knochenmarksbiopsie mit einer Färbung für Retikulinfasern durchgeführt werden.^{47,48} Eine Überwachung ist auch nötig, um ein Übersteigen des Normbereichs der Thrombozytenzahl zu verhindern, da eine übermäßige Thrombozytenzahl im Blutkreislauf das Risiko thrombotischer und thromboembolischer Komplikationen wie Blutgerinnsel und Schlaganfällen erhöht.^{47,48}

Vincaalkaloide

Vincaalkaloide wie Vincristin und Vinblastin werden bei Krebs zur Hemmung des Wachstums der Tumorzellen verwendet. Bei der ITP können Vincaalkaloide die Zellfunktion der Phagozyten hemmen, indem sie sich an die Mikrotubuli der Thrombozyten binden, was eine lokale Behandlung an Plättchen-zerstörenden Phagozyten ermöglicht.⁴⁹ Die Wirkung der Behandlung ist nicht dauerhaft und Vincaalkaloide können eher nützlich sein, um die Thrombozytenzahl kurzzeitig zu erhöhen.²⁵ Es gibt eine Obergrenze für die kumulative Dosis und Neurotoxizität ist eine häufige Nebenwirkung.

Notfallbehandlungen und Krankenhausaufenthalte

Eine sofortige Erhöhung der Thrombozytenzahl ist z.B. vor einem chirurgischen Eingriff mit einem hohen Risiko für Blutungen oder nach kürzlich erlittenen Blutungen im zentralen Nervensystems, im Magen-Darm-Trakt oder im urogenitalen Bereich.²⁵ Die schnelle Erhöhung der Thrombozytenzahl kann durch die Gabe von IVIg alleine oder in Kombination mit Kortikosteroiden erreicht werden (**Tabelle 7**). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist bei Patienten mit schweren Blutungen oder kurz vor einer Operationen zur kurzfristigen Erhöhung der Thrombozyten indiziert.²⁵ Antifibrinolytika (z.B. Tranexamsäure) kann verwendet werden, um immer wiederkehrende Blutungen bei Patienten mit schweren Thrombozytopenien zu verhindern, allerdings gibt es keine randomisierten Studien zur Wirksamkeit bei der ITP.²⁵

Tabelle 7. Notfallbehandlungen

- Kombination einer Erstbehandlung, z.B. hohe Dosis intravenöser Kortikosteroide und IVIg
- Thrombozytentransfusionen mit oder ohne IVIg
- Vincaalkaloide
- Splenektomie
- Antifibrinolytika

IVIg, intravenöses Immunglobulin. Angaben von Provan *et al. Blood* 2010.²⁵

Für die meisten Patienten mit ITP ist ein Krankenhausaufenthalt nicht erforderlich. Indikationen zur Hospitalisation sind: schwere Schleimhaut- oder innere Blutungen, eine Thrombozytenzahl unter $20 \times 10^9/l$ bei einer Vorgeschichte mit signifikanten Blutungen, schlechte Adhärenz oder kein Ansprechen auf die Behandlung bei gleichzeitigen Komorbiditäten.¹¹

Nichtansprechen auf Erst- und Zweitlinientherapie

Ca. 20% der ITP Patienten erreichen nach Erst- und Zweitlinientherapie oder Splenektomie keine stabilen Thrombozytenwerte.²⁵ Der überwiegende Teil dieser Patienten lernt mit den niedrigen Thrombozytenzahlen zu leben. Für jene die weiterhin symptomatisch sind und ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, sind die Therapieoptionen begrenzt (**Tabelle 8**).²⁵ Für diese Gruppe von Patienten ist der Thrombopoetin-Rezeptoragonist die effektivste Möglichkeit der Behandlung. Es ist ein Ansprechen von ca. 80% bei splenektomierten Patienten zu verzeichnen und die Verträglichkeit ist gut.²⁵ Thrombopoetin-Rezeptoragonisten wurden zwar eingehenden kontrollierten Studien unterzogen, es bedarf aber einer anhaltenden kontinuierlichen Behandlung um eine stabile Thrombozytenzahl aufrecht zu erhalten. Alle anderen Behandlungsoptionen sind nicht ausreichend untersucht und sind mit erheblicher Toxizität verbunden.

Tabelle 8. Behandlung von ITP Patienten nach fehlgeschlagener Erst- und Zweitlinientherapie

Art der Behandlung	Ungefähre Ansprechrate (Zeit bis zur Wirkung)	Toxizitäten	Anhaltende Wirkung
Kategorie A: Behandlungsoptionen mit ausreichenden Angaben			
Thrombopoetin-Rezeptoragonist - Eltrombopag 25-75 mg oral täglich	Bei 50-mg Dosis 70%, bei 75-mg Dosis hatten 81% Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/l$ am Tag 43 (Am Tag 15 hatten $>80\%$ der Patienten mit 50 mg oder 75 mg Eltrombopag täglich eine erhöhte Thrombozytenzahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 20\%$ der Patienten: Kopfschmerzen • Mit der Behandlung zusammenhängende, schwere und unerwünschte Ereignisse: Erhöhtes Knochenmark-Retikulin, schlimmere Thrombozytopenie bei Einstellung, Thrombose, Anomalie der Leberfunktion (bei 13%) 	Bis zu 1.5 Jahre*
Thrombopoetin-Rezeptoragonist – Romiplostim 1–10 µg/kg subkutan wöchentlich	Nicht splenektomiert: 88% Splenektomiert: 79% (1–4 Wochen um Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/l$ von $<30 \times 10^9/l$ zu erreichen)	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse bei $\geq 20\%$ der Patienten: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Epistaxis, Arthralgie und Prellungen (ähnliche Inzidenz wie Placebo-Gruppe) • Therapie-assoziierte, schwere unerwünschte Ereignisse: Erhöhtes Knochenmark-Retikulin, Verschlechterung der Thrombozytopenie nach Therapieabbruch, Thrombose 	Bis zu 4 Jahre*
Kategorie B: Möglichkeiten mit minimalen Angaben, wird mit beachtlichen Toxizitäten in Verbindung gebracht			
Campath-1H	Anfängliche Wirkung 67% der Patienten (1 Woche–9 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber, Schüttelfrost, Hirnblutung, Blutung, Hirnvenenthrombose, schwere intravaskuläre Hämolyse, Tod, Infektion, GvHD durch Transfusion 	Alle Patienten ausser einem wurden innerhalb von 24 Monaten rückfällig
Kombination Chemotherapie: verschiedene Kuren	Wirkung bei $>65\%$ (2–3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko sekundärer maligner Neoplasien wie akute Leukämie, leichte Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Akne, hämorrhagische Zystitis, Neuropathie, Panzytopenie 	Anhaltendes Ansprechen bei zwei Drittel der Patienten mit kompletter Remission (~40% der Patienten)
Autologe Stammzelltransplantation (A SZT)	Von 14 Patienten erreichten 6 Remission (5 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Häufig gemeldete schwere Toxizitäten während und nach der Transplantation: Infektion, Schleimhautblutung, Myelosuppression, Tod 	Langzeitige komplette Remission bei einem Drittel der Patienten

*Bei fortgesetzter Anwendung des Medikaments. Angepasst mit Erlaubnis von Blood.²⁵

Spezielle Überlegungen

Schwangerschaft

Im letzten Drittel einer Schwangerschaft kann die Thrombozytenzahl natürlicherweise um 10% abnehmen.²⁵ In den meisten Fällen hat diese Senkung der Thrombozyten keine negativen Auswirkungen auf die Patientin. In schwerwiegenden Fällen kann es zu einer schwangerschaftsassozierten Thrombozytopenie führen. 2 Monate nach Entbindung normalisiert sich in den meisten Fällen die Thrombozytenzahl. Bei einer Patientin mit bekannter ITP kann die Thrombozytopenie jedoch verstärkt werden.²⁵ Das klinische Bild und die Diagnosestellung der ITP bei einer schwangeren Frau ist ähnlich wie bei nicht schwangeren Personen. Allerdings müssen andere schwangerschaftsbedingte Thrombozytopenien ausgeschlossen werden (z.B. Präeklampsie; Hämolyse, erhöhte Leberwerte und tiefe Thrombozytenzahlen [HELLP: Hemolysis, Elevated Liver test Low Platelet count]; schwangerschaftsassozierte Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura [TTP]).⁵⁰

Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Grund, warum eine Patientin mit ITP nicht schwanger werden sollte, obschon gewisse Faktoren, wie Thrombozytenzahl, Symptome und allgemeiner Gesundheitszustand, berücksichtigt werden müssen.⁵⁰

Frauen mit einer milden stabilen ITP benötigen in der Schwangerschaft meistens keine Behandlung. Bei Frauen mit symptomatischer ITP ist die Behandlung von der Thrombozytenzahl sowie dem Risiko der Blutungen mütterlicherseits abhängig (**Tabelle 9**).²⁵ Eine kontinuierliche Überwachung während der gesamten Schwangerschaft ist erforderlich: zu Beginn monatlich, ab der 28.

Schwangerschaftswoche alle 2 Wochen und nach der 36. Schwangerschaftswoche wöchentlich. Ein früher Besuch beim Geburtshelfer wird dringend empfohlen.⁵⁰ Frauen mit einer ITP wird empfohlen in einem Krankenhaus zu entbinden, da eine erhöhte Blutungsgefahr jederzeit besteht. Aktuelle Leitfäden empfehlen während den ersten beiden Trimenon die Thrombozytenzahl über $20 \times 10^9/l$ zu halten. Gegen den Geburtstermin zu oder vor einem Kaiserschnitt sollten die Thrombozyten über $50 \times 10^9/l$ liegen.²⁵ Falls eine Patientin eine Spinal- oder Epiduralanästhesie benötigt, sollte die Thrombozytenzahl über $75 \times 10^9/l$ liegen.²⁵

Tabelle 9. ITP während der Schwangerschaft behandeln

Erstbehandlung	Bei Fehlschlag	Zu vermeidende Behandlungen
Kortikosteroide Tiefe Dosis Prednison (10–20 mg/Tag) IVlg	Kombination eines Kortikosteroide und IVlg Kombination von IVlg mit Azathioprine	Danazol Immunsuppressiva (ausser Azathioprin) Rituximab Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Vincaalkaloide

IVlg, intravenöses Immunglobulin. Angaben von Provan *et al.* *Blood* 2010.²⁵

Die ITP hat in den meisten Fällen keinen Einfluss auf den Fötus, obschon manche Säuglinge mit tiefen Thrombozytenzahlen geboren werden oder dies in kurzer Zeit nach der Entbindung entwickeln (innerhalb von 2 - 5 Tagen).²⁵ Häufig normalisiert sich die Thrombozytenzahl ohne weitere Behandlung wieder. In 5–10% der Fälle entwickelt sich eine schwere Thrombozytopenie; die Inzidenz der Hirnblutung ist allerdings gering.⁵⁰ Invasive Eingriffe, um die Thrombozytenzahl beim Fötus zu bestimmen, sind mit einem höheren Risiko verbunden als das Risiko einer intrakraniellen Blutungen beim Fötus durch die Thrombozytopenie.⁵⁰ Für das Risiko einer

Tabelle 10. Hauptaufgaben von Mitarbeitern bei der Betreuung von ITP Patienten

Stadium	Bildungsmöglichkeit
Bei der Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Generelle Übersicht über die ITP geben (z.B. was ist eine ITP?) • Die Auswirkungen der Krankheit erklären und allgemeine Prognose erstellen • Häufige Mythen ausräumen und Patienten beruhigen (z.B. ITP ist nicht ansteckend, angeboren oder vererbbar) • Beratung über Änderungen des Lebensstils (z.B. Aktivitäten, die man meiden sollte) • Alle Behandlungsoptionen anschauen, vor allem Erstbehandlungen - Vorteile, Nebenwirkungen • Überblick über die routinemässigen Laboruntersuchungen geben (z.B. Thrombozytenzahl) • Quellen abgrenzen, um Patienten psychosozial zu unterstützen und mit Wirkungsmechanismen umgehen
Symptomatische Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis, Anwendung und Dauer der Behandlung beschreiben • Nebenwirkungen der Therapie behandeln • Beratung bei Zweitlinienbehandlung, vor allem Splenektomie (Prozedur, Vorteile, Risiken, langzeitige Folgen) • Das Risiko von Komplikationen verringern (z.B. ausführlich beschreiben, welche Medikamente man meiden soll) • Patienten, bei denen Erst- und Zweitbehandlungen fehlgeschlagen sind, weitere Optionen anbieten
Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Sicherheitsbedenken für Mutter und Fötus genau beschreiben • Die Folgen schlimmerer Krankheit mütterlicherseits erklären • Das Risiko der Schwangerschaft selber beschreiben
Andauernde Behandlung und Nachbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Terminkalender bieten • Erklären, wie man die Zeichen und Symptome einer sinkenden Thrombozytenzahl aufzeigt • Klar machen, wann man ärztlichen Rat suchen sollte • Patienten ermutigen, eine Selbsthilfegruppe aufzusuchen

ITP, Immunthrombozytopenie.

Hirnblutung beim Säugling scheint es zwischen vaginaler Geburt und Kaiserschnitt keinen Unterschied zu geben.²⁵

Hauptaufgabe von Mitarbeitern bei der Betreuung von ITP Patienten

Zwei der Hauptaufgaben von Pflegenden beinhalten:

1. Patientenschulung (**Tabelle 10**) – insbesondere

erklären was eine ITP ist, wie die ITP den Patienten betrifft und welche Behandlungsoptionen es gibt (inklusive Nutzen, Dosis, Anwendung und Dauer der Behandlung, sowie Umgang mit möglichen Nebenwirkungen) (**Tabelle 11**).

2. Unterstützung geben – um Patienten und ihre Familien den Umgang mit den physiologischen und psychosoziale Folgen der ITP zu erleichtern.

Tabelle 11. Nebenwirkungen der Behandlung behandeln*

Behandlung	Nebenwirkung	Behandlungsmöglichkeiten
Corticosteroide	Gewichtszunahme (kann schnell sein und zu Vollmondgesicht führen)	<ul style="list-style-type: none"> • Salz vermeiden um die Einlagerung von Flüssigkeit zu reduzieren • Essen mit viel Fett und Zucker vermeiden • Komplexe Kohlenhydrate essen
	Muskelschwund	<ul style="list-style-type: none"> • Mehr Training
	Magen/Darm	<ul style="list-style-type: none"> • Am Anfang des Tages nach dem Essen einnehmen • Protonpumpenhemmer können nötig sein
	Oedeme	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretika verwenden • Übermäßig viel Speisesalz vermeiden • Kompressionsstrümpfe tragen
	Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten vorsichtig angehen • Einnahmezeit einteilen - entweder morgens früh oder abends spät einnehmen • Sicherstellen, dass der Patient genug Schlaf hat
	Hypoglykämie/Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Ernährung umstellen • Kohlenhydrate und Zucker vermeiden • Geordnete Überwachung des Glukosespiegels • Orales hypoglykämisches oder subkutanen Inulin kann nötig sein
	Akneiformer Ausschlag	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht reizende Seifen verwenden • Zeitgemässe oder orale Antibiotika müssen evtl. verschrieben werden
	Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Auf Infektionen untersuchen • Dem Patienten erklären, Zeichen und Symptome zu melden
	Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Den Patienten über mögliche Stimmungsschwankungen beraten • Blutdruck messen • Auf Zeichen von Osteoporose untersuchen
IVIg	Infusionsreaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Langsame Infusionsgeschwindigkeit, vor allem bei den ersten zwei Gaben • Patienten über mögliche allergische Reaktionen beraten
Immunsuppressiva	Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Auf Infektionen untersuchen • Dem Patienten erklären, Zeichen und Symptome zu melden
	Störungen der Leberfunktion (bei Azathioprin)	<ul style="list-style-type: none"> • Leberenzyme die ersten 8 Wochen wöchentlich überprüfen, dann monatlich
	Knochenmarksuppression (bei Azathioprin)	<ul style="list-style-type: none"> • Thiopurin-Methyltransferasespiegel überprüfen
Splenektomie	Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika müssen evtl. verschrieben werden • Vor der Splenektomie und alle 5 Jahre danach, Impfungen gegen Pneumokokken und Hämophilie • Sicherstellen, dass Impfungen aktuell sind, wenn ins Ausland reisend
Thrombopoetin-Rezeptoragonisten	Kopfschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Eher Paracetamol als Aspirin oder entzündungshemmende Mittel verwenden, weil diese die Thrombozytenfunktion beeinflussen können

*Empfehlungen basieren auf Expertenmeinung.



Kapitel 4. Immunthrombozytopenie – Patientenerwägungen

Die Reise des ITP Patienten

ITP Patienten erleben eine Vielzahl an Gefühlen, die abhängig vom Verlauf der Erkrankung und dem jeweiligen Lebensabschnitt sehr unterschiedlich sein können. Diese Gefühle können als direkte Folge der Erkrankung, wegen der Behandlung oder durch den individuellen Umgang mit der Erkrankung hervorgerufen werden. 10–20% der Kinder, die eine chronische ITP entwickeln, können Mühe haben mit der Krankheitslast und den Nebenwirkung der Behandlung. Kinder neigen stärker dazu, über das Erscheinungsbild und die Einschränkungen im Alltag besorgt zu sein.³⁶ Beispielsweise haben einige Kinder unter der Behandlung eine deutliche Gewichtszunahme, was oftmals zu Depressionen führt. Kinder können sich ausgegrenzt fühlen, wenn es ihnen nicht möglich ist, an Alltagsaktivitäten mit ihren Freunden teilzunehmen. Bei Erwachsenen besteht häufiger die Besorgnis über unkontrollierte Blutungen und über die Folgen der Behandlung, z. B. einer Splenektomie.²⁸ Die Symptome der ITP können die

Lebensqualität und die Arbeitseffektivität beeinflussen.⁵¹ Eine an die Situation angepasste Beratung und Unterstützung ist essenziell, um Patienten und ihren Familien im Umgang mit der ITP zu helfen.

Mit der ITP leben

Die ITP ist behandelbar und auch die Patienten können ihren Teil dazu beitragen, um Komplikationen zu verhindern (**Tabelle 12**).⁵² Das erste Ziel der Behandlung ist, eine stabile und sichere Thrombozytenzahl ($>50 \times 10^9/l$) zu erreichen und aufrecht zu erhalten, um das Risiko von schweren Blutungen zu minimieren unter Verwendung der Therapie, die mit den wenigsten Nebenwirkungen verbunden ist. Grundsätzlich soll die Behandlung individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden.²⁵ Wichtig ist, dass Patienten mit erniedrigter Thrombozytenzahl, die eine Behandlung benötigen, die Medikamente wie verordnet einnehmen und die Thrombozytenzahl regelmässig kontrolliert wird.

Tabelle 12. Empfehlungen für Patienten*

Medikamente	Medikamente, welche die Thrombozytenfunktion beeinflusst, vermeiden: <ul style="list-style-type: none"> • Blutverdünnende Arzneimittel - Aspirin, Marcoumar, Sintrom, Warfarin • Nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel – Ibuprofen, Naproxen • Thrombozytenaggregationshemmer – Guaifenesin Bei Schmerzen und Fieber Medikamente, die Paracetamol enthalten, verwenden Wenn Aspirin, NSAIDS, Warfarin oder andere Antithrombotika nötig sind, Thrombozytenzahl auf $40\text{--}50 \times 10^9/l$ halten ¹¹
Aktivitäten	Die meisten Aktivitäten sind möglich Sexuelle Aktivität ist nicht begrenzt, obwohl bei tiefer Thrombozytenzahl und aktiver Blutung Achtsamkeit nötig ist. Aktivitäten mit hohem Verletzungsrisiko meiden: Kopf, Hals und Genick – auch Kontaktsportarten (Football, Rugby, Boxen) Beim Arbeiten mit Messern oder anderen Werkzeugen Handschuhe tragen Wenn angebracht, schützende Kleidung wie Helm, Knie-, Ellbogen- oder Handgelenkschoner tragen Bei Kindern für weiche Unterlagen auf Spielplätzen sorgen
Persönliche Hygiene	Zähne mit einer weichen Zahnbürste putzen Wenn die Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/l$ ist, Zahnseide vermeiden Regelmässige Zahnarztbesuche, um blutendes Zahnfleisch und Zahnfleischkrankheiten zu vermeiden Eher einen Rasierapparat als eine Rasierklinge benutzen
Reisen	Sicherstellen, dass der Patient eine ausreichende Reiseversicherung hat Bei Flugreisen: <ul style="list-style-type: none"> • Während des Fluges die empfohlenen Übungen durchführen, um tiefe Venenthrombose zu verhindern • Stützstrümpfe tragen • Alkohol vermeiden und reichlich Wasser trinken
Andere	Elektronische Gesundheitskarte oder Armband tragen, um dem medizinischem Fachpersonal im Falle eines Notfalls sein Leiden zu signalisieren vor allem wenn der Patient splenektomiert ist Personalausweis oder Gesundheitskarte tragen, auf dem die Krankheit, die Medikamente und Dosierungen stehen

NSAIDS, nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente. *Empfehlungen basieren auf Expertenmeinung.

Bei Frauen kann die Menstruation zu einem Problem werden. Häufig leiden diese ITP-Patientinnen unter schweren und verlängerten Blutungen, die zu einer Anämie führen können. Hier können Ovulationshemmern oder Intrauterinpressare, die Progesteron enthalten und zur Atrophie des Endometriums führen, Abhilfe schaffen.³⁹ Antifibrinolytika (z.B. Tranexamsäure) können den menstrualen Blutverlust zusätzlich reduzieren. Bei Anämie ist es sinnvoll regelmässig den Eisenstatus zu kontrollieren und allenfalls Eisen zu substituieren.

Für Patienten, die sich einer zahnärztlichen oder chirurgischen Behandlung unterziehen müssen, gibt es Empfehlungen, welche Thrombozytenzahl vor dem Eingriff erreicht werden sollte (**Tabelle 13**).²⁵ Auch hier kann Tranexamsäure (25 mg/kg) eingesetzt werden, um schwere postoperative Blutungen zu verhindern.³⁹

Tabelle 13. Empfehlungen der Thrombozytenzahl bei zahnärztlichen und chirurgischen Eingriffen

Massnahme	Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)
Zahnheilkunde	≥20
Extraktion	
Einfach	≥30
Komplex	≥50
Lokalanästhesie	≥30
Kleine Operation	≥50
Grosse Operation	≥80
Grosse neurologische Operation	≥100

Angaben von Provan *et al. Blood* 2010.³⁹

Tabelle 14. Ernährungsempfehlungen

Reichlich Wasser trinken (mindestens 2l/Tag) und Ballaststoffe essen	Um Verstopfung zu vermeiden
Biologisch essen	Pestizide und Herbizide können Autoimmunkrankheiten verschlimmern
Dunkles, Blatt-reiches und grünes Gemüse essen (z.B. Grünkohl)	Beinhalten Kalzium, Mineralstoffe und Vitamin K, welche Blutgerinnsel fördern
Einnahme von Heidelbeeren, roten/violetten Traubenprodukten, Knoblauch, Ginseng und Tomaten reduzieren	Beinträchtigen Blutgerinnsel
Einnahme von Milchprodukten reduzieren (Milch, Käse, Joghurt)	Tragen zur Schleimbildung bei und verschlimmern manche Autoimmunkrankheiten
Alkoholische Getränke vermeiden	Kann das Knochenmark, wo Thrombozyten produziert werden, und die Leber, wo Blutgerinnungsfaktoren und Thrombopoetin produziert werden, schädigen
Produkte, die Chinin enthalten, vermeiden	Kann Thrombozytenzahl senken

Diese Empfehlung sind die Ansicht der Platelet Disorder Support Association.⁵²

Der Lebensstil des ITP Patienten

Allgemein ist es wichtig, einen gesunden Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung zu aufrecht zu erhalten (**Tabelle 14**).⁵² Hierzu gehört die Reduzierung des Kaffeekonsums, das Rauchen aufzugeben und für genügend Training und Schlaf zu sorgen.⁵² Es wird empfohlen, dass ITP Patienten sich täglich 10–15 Minuten an der Sonne aufhalten, um die Vitamin D Produktion zu erhöhen und so einer Osteoporose vorzubeugen. Patienten sollen ermutigt werden ein Tagebuch zu führen und aufzuzeichnen, wie sie sich fühlen; so kann aufgezeigt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Faktoren körperliches Wohlbefinden, Lebensstil und Erkrankung besteht.

Häufige Fragen von Patienten

Es folgen einige häufige Fragen von ITP Patienten und die entsprechenden Antworten.

Frage Was ist eine ITP?

Antwort Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die die Thrombozyten angreift. Das Immunsystem produziert gegen die Antigene der Thrombozyten gerichtete Antikörper, was zur Zerstörung der Thrombozyten und zur Unterdrückung der Thrombozytenproduktion im Knochenmark führt, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für ernsthafte Blutungen führt. [Siehe Kapitel 1]

Frage Was sind Thrombozyten?

Antwort Thrombozyten sind scheibenförmige Zellfragmente, die bei der Blutgerinnung zentral sind. Menschen mit tiefer Thrombozytenzahl haben ein erhöhtes Risiko für spontane Blutungen und/oder Hämatome.

Frage Wer erkrankt an ITP?

Antwort Es gibt keinen typischen ITP Patienten. ITP betrifft Menschen beiderlei Geschlechts und jeden Alters. [Siehe Kapitel 1 und Anhang]

Frage Ist ITP ansteckend? Kann es sich auf meine Familie und andere ausweiten?

Antwort Nein ITP ist weder ansteckend, angeboren noch vererbbar.

Frage Wie lange werde ich ITP haben?

Antwort In manchen Fällen gibt es eine Spontanheilung, aber bei den meisten Erwachsenen handelt es sich um eine lebenslange Erkrankung. Der schwierigste Teil ist eine wirksame Behandlung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen zu finden. [Siehe Kapitel 2]

Frage Was für Symptome kann ich erwarten?

Antwort Die Symptome bei ITP sind sehr unterschiedlich. Symptomatisch Patienten können Petechien, Purpura, ungewöhnlich und schnell auftretende Blutergüsse sowie persistente Blutungen aufweisen. [Siehe Kapitel 2]

Frage Was sind meine Behandlungsoptionen?

Antwort Es gibt unterschiedliche Behandlungen bei ITP. Erstbehandlungen beinhalten Kortikosteroide und Immunglobuline. Zweitbehandlungen beinhalten Immunsuppressiva, leichte Kortikosteroidhaltige Mittel, monoklonale Antikörper, Splenektomie, Thrombopoetin-Rezeptoragonisten und Vincaalkaloide. Die Wahl der Behandlung(-en)

wird von den Symptomen, Komorbiditäten, wie verträglich die Behandlung ist, Ihrem Lebensstil und Ihren persönlichen Vorlieben abhängig sein. [Siehe Kapitel 3]

Frage Wie lange werde ich diese Behandlung brauchen?

Antwort Bei einem milden, stabilen Verlauf der ITP ist keine Behandlung erforderlich. Liegt ein symptomatisches Krankheitsbild vor, ist eine kurzzeitige Behandlung erforderlich um die Thrombozytenzahl zu erhöhen. Ggf. ist eine Langzeitbehandlung erforderlich um hämostatische Thrombozytenzahlen aufrecht zu erhalten und das Blutungsrisiko zu minimieren.

Frage Wie lange wird es dauern bis ich weiss, ob die Behandlung wirkt?

Antwort Hier kommt es darauf an, welche Medikamente eingesetzt werden, und wie der Körper auf die Medikamente reagiert. [Siehe Kapitel 3]

Frage Was für Nebenwirkungen könnte ich haben?

Antwort Alle Medikamente, die bei der ITP eingesetzt werden, können zu Nebenwirkungen führen. Die Art und das Ausmass der Nebenwirkungen sind je nach Medikament und von Person zu Person unterschiedlich. [Siehe Kapitel 3]

Frage Gibt es Vorkehrungen um Nebenwirkungen zu minimieren?

Antwort Manche Nebenwirkungen können minimiert werden. Bei der Einnahme von Kortikosteroiden kann durch Umstellung der Ernährung eine starke Gewichtszunahme verhindert werden. Bei Kopfschmerzen unter Thrombopoetin-Rezeptoragonisten soll Paracetamol anstelle von Aspirin eingenommen werden. [Siehe Kapitel 3]

Frage Wie oft muss die Thrombozytenzahl überprüft werden?

Antwort Bei einem stabilen Verlauf der ITP können grössere Abstände zwischen den Kontrollen gewählt werden. Bei symptomatischer Erkrankung und Behandlung sind kürzere Abstände einzuhalten. Wichtig ist, dass vor jedem zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff die Thrombozytenzahl kontrolliert wird. [Siehe Kapitel 3]

Frage Wann sollte ich meinen Arzt kontaktieren?

Antwort Sofort wenn Sie sich den Kopf stossen oder einen ernsthaften Unfall haben. Wenn vermehrt Blutergüsse und Petechien auftreten. Beim Auftreten von Nasen- und Zahnfleischblutungen, sowie bei Blut im Urin, Stuhl oder Erbrochenem. Bei andauernden Kopfschmerzen, Schwindel,

Erbrechen, ungewöhnlicher Müdigkeit, unkontrollierten Augenbewegungen, einseitiger körperlicher Schwäche, Taubheitsgefühl / Kribbeln in Händen oder Füßen, dem Gefühl eines steifen Nackens oder Rückens, Verlust von Hör- und oder Sehvermögen, sowie epileptischen Anfällen. Diese Symptome können ein Zeichen von Hirnblutungen sein.

Frage Was ist eine Hirnblutung?

Antwort Eine Hirnblutung ist eine Blutung, die als Folge eines zerrissenen oder leckenden Blutgefäßes im Schädelinnern stattfindet. Patienten mit einer ITP haben bei Kopfverletzungen ein erhöhtes Risiko für Hirnblutungen.

Frage Gibt es Medikamente, die ich meiden sollte?

Antwort Einige Medikamente wie Aspirin und Ibuprofen beeinflussen die Thrombozytenfunktion. Bevor Sie ein neues Medikament nehmen, lesen Sie die Packungsbeilage oder fragen Sie medizinisches Fachpersonal. [Siehe Kapitel 4].

Frage Muss ich mich wegen ITP speziell ernähren?

Antwort Es gibt keine spezielle Ernährung für ITP Patienten, aber es ist ratsam, auf eine ausgewogene Ernährung und einen gesunden Lebensstil zu achten.

Frage Können andere Medikamente, die ich aufgrund anderer Erkrankungen einnehmen muss, oder Nahrungsergänzungsmittel die ITP beeinflussen?

Antwort Ja, denn diese Mittel können als Nebenwirkung die Senkung der Thrombozyten zur Folge haben und somit das Blutungsrisiko erhöhen. Wichtig ist, dass Sie dieses mit dem medizinischem Fachpersonal abklären, bevor eine Einnahme dieser Mittel erfolgt. [Siehe Kapitel 4].

Frage Was kann ich (nicht) tun mit ITP?

Antwort ITP sollte Sie nicht davon abhalten, etwas zu tun, obwohl Sie vielleicht einige Aktivitäten mit hohem Verletzungsrisiko einschränken müssen, wenn Ihre Thrombozytenzahl niedrig ist (z.B. Kontaktsportarten).

Frage Kann ich Kinder bekommen?

Antwort Frauen mit ITP können Kinder bekommen, obwohl es potentielle mütterliche und fetale Komplikationen geben kann, wie ein erhöhtes Blutungsrisiko während der Geburt. Es ist wichtig, dass die Patientinnen während der Schwangerschaft und Geburt sorgfältig untersucht werden, weil manche Patientinnen zusätzliche Behandlung benötigen. [Siehe Kapitel 3]

Frage Wie hoch sollte meine Thrombozytenzahl während der Schwangerschaft sein?

Antwort Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl in den ersten zwei Dritteln über $20 \times 10^9/l$ und über $50 \times 10^9/l$ nahe beim Halbjahr oder wenn ein Kaiserschnitt nötig ist zu halten. Über $75 \times 10^9/l$ werden für Spinal- oder Epiduralanästhesie benötigt. [Siehe Kapitel 3]

Frage Werde ich eine natürliche und/oder Hausgeburt haben können?

Antwort Abhängig von Ihrer Thrombozytenzahl können Frauen eine natürliche Vaginalgeburt haben. Wegen dem hohen Risiko für Blutungskomplikationen für die Mutter und möglicher tiefer Thrombozytenzahl des Säuglings wird von Hausgeburten abgeraten. [Siehe Kapitel 3]

Frage Was soll ich anderen über mein Leiden erzählen?

Antwort Wenn Sie möchten, erklären Sie, dass bei Ihnen eine Erkrankung der Blutgerinnung vorliegt, die dazu führt, dass Sie vermehrt Blutergüsse bekommen, und dass ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Erklären Sie auch, dass diese Erkrankung nicht ansteckend ist.

Frage Kann ich immer noch in die Ferien oder auf Geschäftsreise gehen?

Antwort Ja, allerdings benötigt es einige Vorbereitungen. Bei einer symptomatischen ITP sollte sichergestellt sein, dass ausreichend Medikamente mitgenommen werden und dass ggf. vor Ort eine ausreichende medizinische Versorgung vorhanden ist. Für splenektomierte Patienten ist es wichtig, dass alle notwendigen Impfungen zur Prävention von Infektionen durchgeführt werden. Bei lang andauernden Flugreisen sollten Übungen durchgeführt werden, die das Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose verringern. Es wird empfohlen eine ausreichende Reisekrankenversicherung abzuschließen.

Frage Wird mein beruflicher Werdegang beeinflusst?

Antwort Grundsätzlich sollte die ITP den beruflichen Werdegang nicht beeinflussen, wobei es Berufe gibt, bei denen man erhöhter Verletzungsgefahr ausgesetzt wird. Hier muss man abwägen.

Frage Wirkt sich die Erkrankung auf meine Lebensversicherung aus?

Antwort ITP kann sich auf die Lebensversicherung auswirken. Dies ist aber von Versicherung zu Versicherung unterschiedlich. In den meisten Fällen wird ein Risikozuschlag erhoben.

Glossar

Antikörper	Vom Immunsystem produzierte Proteine, die fremde Antigene angreifen (z.B. Bakterien, Viren)
Autoimmun(-Krankheit)	Das körpereigene Immunsystem reagiert gegen das eigene Gewebe durch Bildung von Antikörpern
Blutbild	Messung der Anzahl von Blutzellen inklusiv der Thrombozyten
Blutausstrich	Ein Blutropfen, der auf einem Objektträger ausgestrichen wird um die Blutzellen mittels Mikroskop zu zählen
Hämatome	Erhöhte violette Bereiche (blaue Flecken) auf der Haut, verursacht durch Blut, das sich unter der Haut ansammelt
Hirnblutung	Eine Blutung, die als Folge einer zerrissenen oder leckenden Ader im Schädel statt findet
Idiopathisch	Krankheit unbekannter Ursache
Immunsuppressiva	Arzneimittel das bewirkt, dass die Aktivität des Immunsystems reduziert wird
Immunthrombozytopenie	Eine Blutkrankheit, bei der die Thrombozyten zerstört und ihre Produktion gehemmt wird
Knochenmark	Gewebe innerhalb der Knochen, das Blutzellen produziert
Knochenmarkaspiration	Extraktion von Knochenmark aus den Knochen, meistens aus dem hinteren Beckenkamm, mittels einer Aspirationsnadel
Kortikosteroide	Arzneimittel, das auf das Immunsystem einwirkt
Megakaryozyt	Eine Zelle im Knochenmark, die Thrombozyten produziert
Menorrhagie	Ungewöhnlich schwere und lange Blutung während der Menstruation
Milz	Ein Organ, das Teil des Immunsystems ist und Blutzellen filtert und speichert. Es wiegt meistens 150 g und befindet sich unter dem linken Rippenbogen.

Glossar Fortsetzung

Monoklonale Antikörper	Antikörper, die von einem einzigen Zellklon stammen
Petechien	Winzige oder rote (<3 mm) kleine Einblutungen in die Haut, die einer Art Ausschlag nahe kommen, verursacht durch defekte Blutgefäße
Plasma	Gelber, flüssiger und zellfreier Teil des Blutes
Purpura	Etwa 1 cm grosse, meist runde violette Blutergüsse, verursacht durch Blutungen unter der Haut
Reticulin	Eine Netzwerk bildende Faser, die weiche Gewebe wie das Knochenmark unterstützt
Splenektomie	Entfernung der Milz mittels Operation
Thrombozyten	Die kleine Zellen, die Blutgerinnsel bilden, wenn Blutgefäße zerstört wurden
Thrombozytenzahl	Anzahl der Thrombozyten im Blut
Thrombozytopenie	Tiefe Thrombozytenzahl (<100 x 10 ⁹ /l)
Thrombopoetin	Ein Protein, dass in einer bestimmten Menge in der Leber produziert wird und Hauptregulator der Thrombozytenproduktion ist
Thrombopoetin-Rezeptoragonist	Arzneimittel, das die Funktion des körpereigenen Thrombopoetins imitiert, um die Thrombozytenproduktion zu regulieren

Quellenangaben

1. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(2):136-144.
2. Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Fall von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische Purpura.] *Wein Klin Wochenschr* 1916;29:1451-1454.
3. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38(1):1-10.
4. Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):74-78.
5. Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98(12):3241-3248.
6. Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet-associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79(6):1441-1446.
7. Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124(2):499-542.
8. Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38(3):433-438.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-2393.
10. 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* 2010;85(3):174-180.
11. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244-2251.
12. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235-244.
13. Abrahamson PE, Hall SA, Fuedjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83-89.
14. Liebman HA. Preface. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:xi.
15. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511-6521.
16. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339(11):746-754.
17. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1193-1211.
18. McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364-1369.
19. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol* 2009;82(Suppl 71):8-12.
20. Chow L, Aslam R, Speck ER, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood* 2010;115(6):1247-1253.
21. Olsson B, Andersson PO, Jerns M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-1124.
22. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605-608.
23. Cines DB, Liebman HA. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1155-1161.
24. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95(7):1167-1175.
25. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-186.
26. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966-974.
27. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13.

Quellenangaben Fortsetzung

28. 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* 2008;83:150-154.
29. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64(10):356-363.
30. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-596.
31. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-2554.
32. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956-960.
33. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630-1608.
34. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia – a European perspective. *Eur J Haematol* 2009;84:160-168.
35. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346(13):995-1008.
36. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977;3(3):160-174.
37. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77(1):31-33.
38. 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(1):3-40.
39. Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol* 2009;82(Suppl 71):13-19.
40. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1317-1327.
41. Imuran. Summary of product characteristics. Bad Olsesloe, Germany: Aspen Europe; 2009. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
42. Cyclophosphamide tablets. Summary of product characteristics. Kent, United Kingdom: Pharmacia Limited; 2010. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
43. Danol. Summary of product characteristics. Surrey, United Kingdom: Sanofi-aventis; 2010. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
44. Bussel JB. Traditional and new approaches to the management of immune thrombocytopenia: issues of when and who to treat. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1329-1341.
45. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-77.
46. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623-2634.
47. Revolade. Summary of product characteristics. Cork, Ireland; GlaxoSmithKline Trading Services; 2010.
48. Nplate. Summary of product characteristics. Breda, The Netherlands: Amgen Europe; 2010.
49. Garvey B. Management of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. *Transfus Sci* 1998;10(3):269-277.
50. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1299-1316.
51. Tarantino MD, Mathias SD, Snyder CF, et al. Impact of ITP on physician visits and workplace productivity. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):319-328.
52. Platelet Disorder Support Association. Coping with ITP. Available at: http://www.pdsa.org/itp-products-publications/documents/Coping2009_000.pdf. Accessed August 13, 2010.

Zusätzliche Quellen

American Society of Hematology	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Foundation	www.itpfoundation.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk
ITP Village	www.ITPVillage.com
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org
Platelets on the Web	www.ouhsc.edu/platelets/index.html
The Daily Strength	www.dailystrength.org/c/Thrombocytopenic-Purpura/support-group

Anhang: Fallbeispiele

Herr K.	
Patientendetails	<ul style="list-style-type: none"> • 23 Jahre alt • vor kurzem Universitätsabschluss
Vergangene Zeit ab Diagnosestellung	<ul style="list-style-type: none"> • 11 Jahre
Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische ITP mit persistent tiefer Thrombozytenzahl ($<10 \times 10^9/l$)
Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Zeigte zunächst geringe/mittlere Schleimhautblutungen
Laborergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $<5 \times 10^9/l$
Klinischer Verlauf und Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • nach einem Streit, mit Verletzung am Kopf durch den Wurf einer Flasche, wurde der damals 17 jährige Patient halb bewusstlos in der Notfallambulanz aufgenommen • Diagnose: intrazerebrale und epidurale Blutungen aufgrund der Kopfverletzung • Nach erfolgreicher Operation des Hämatoms gute Erholung, zurückbleibend eine Parese des linken Armes • Es erfolgte eine konservative Behandlung auf Wunsch des Patienten und seiner Eltern, d.h. keine aktive ITP Behandlung • Nach intensiver Beratung durch den behandelnden Hämatologen erfolgte mit 19 Jahren eine Splenektomie. Dadurch bedingt erfolgte eine komplette Remission mit Thrombozytenzahlen $>150 \times 10^9/l$. Vier Jahre nach erfolgreicher Splenektomie hat der Patient eine stabile Thrombozytenzahl ($>200 \times 10^9/l$) und benötigt keine weitere Therapie. Er führt grösstenteils ein normales Leben.

Frau N.	
Patientendetails	<ul style="list-style-type: none"> • 26 Jahre alt • Mag Musik und Amateurtheater
Zeit seit ITP Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Jahre chronische zyklische ITP
Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische zyklische ITP • Zustand nach Splenektomie • Unverträglichkeit auf Kortikoidsteroiden
Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • auftretende Blutungen bei plötzlich absinkender Thrombozytenzahl
Laborergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/l$
Klinischer Verlauf und Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin erhielt mittlere Dosen an Kortikoidsteroiden sowie IVIg gefolgt von Romiplastin, um die Kortikoidsteroiden auszuschleichen und die Gabe IVIg einzustellen. • Zurzeit stabile Thrombozytenzahlen bei Substitution von $2 \mu g/kg$ Romiplastin wöchentlich

Herr J.

Patientendetails	<ul style="list-style-type: none"> • 45 Jahre alt • Verheiratet und Vater von 13-jährigen Zwillingen
Zeit seit ITP Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Jahre
Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische lymphozytische Leukämie
Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Pfeiffersches Drüsenfieber, anomales Blutbild
Laborergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • nach Abklingen des Pfeifferschen Drüsenfieber wurde ein Blutbild erstellt
Klinischer Verlauf und Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Steroide wirkten >6 Jahre • Wurde 13 Wochen nach Abschluss der Steroidenbehandlung rückfällig • ITP entwickelte einen zyklischen Rhythmus • Erhielt 3 Tage lang IVIg 0.4 g/kg mit anfänglicher Wirkung • Wurde nach 18 Monaten rückfällig • Wurde splenektomiert • Wurde nach einem Jahr rückfällig • Erhielt 4 Wochen lang Rituximab 100 mg einmal wöchentlich, aber keine Wirkung • Im Moment wirkt Romiplostim

Frau N.

Patientendetails	<ul style="list-style-type: none"> • 60 Jahre alt • Mag Lesen und geht gerne ins Theater
Zeit seit ITP Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • ~5 Jahre
Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Symptome, Routine-Bluttest zeigte ITP auf
Laborergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Anfängliche Thrombozytenzahl $30 \times 10^9/l$
Klinischer Verlauf und Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verschreibung von Prednisolon, Anstieg der Thrombozyten auf $70 \times 10^9/l$, nach Absetzen der Medikation sinkende Thrombozytenzahlen auf $20 \times 10^9/l$ • Trotz niedriger Thrombozytenzahl wurde nach eingehender Beratung entschieden, nicht weiterzubehandeln. • 8 Wochen später lagen die Thrombozyten bei $8 \times 10^9/l$ und es erfolgte eine Gabe von IVIg. Die Wirkung des Medikamentes hielt ein paar Wochen an. • Es wurde entschieden weiterhin abzuwarten, da sogar bei niedriger Thrombozytenzahl keine hämorrhagischen Zwischenfälle eintraten. Als die Thrombozytenzahl erneut sank, bekam die Patientin kurzfristig IV Anti-D IG. Sie ist ohne Komplikationen durch Europa und Australien gereist und genießt weiterhin ein aktives Leben mit einer niedrigen Thrombozytenzahl von $\leq 10 \times 10^9/l$ und wenigen Blutungsproblemen.





Das Pflegepersonal der European Group for Blood and Marrow Transplantation dankt den folgenden Personen herzlich für ihren kritischen Review und ihre Beiträge in diesem Leitfaden:

Erik Aerts (RN) Schweiz

Loraine Derbyshire (RN) Vereinigtes Königreich

Fiona Dooley (RN) Vereinigtes Königreich

Mary Kelly (RN) Irland

Willy Struijk (RN) Niederlande

Louise Taylor (RN) Vereinigtes Königreich

Catherina Trappmann (RN) Deutschland

Hans Wadenvik (MD) Schweden

Diese Broschüre wurde von Amgen unterstützt.

Copyright © 2011 European Group for Blood and Marrow Transplantation

