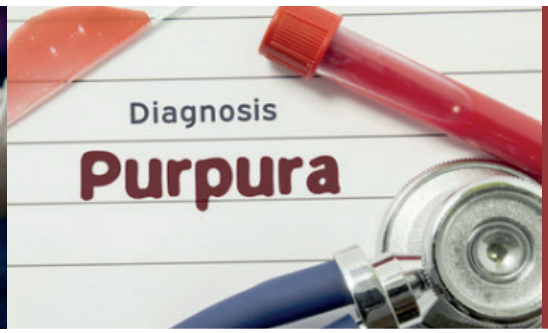
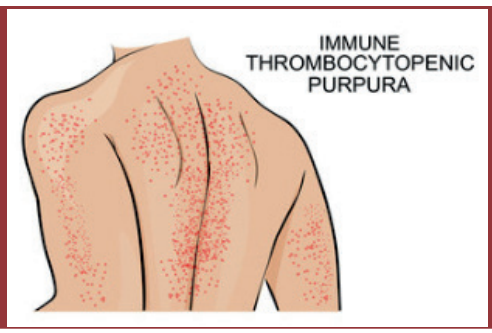
HNHCP

Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group





Immunthrombozytopenie (ITP)

Eine Ressource für medizinisches Fachpersonal

Lieber Kollege, liebe Kollegin,

Mit großer Freude präsentieren wir Ihnen das Lernprogramm Immunthrombozytopenie (ITP): Eine Ressource für medizinisches Fachpersonal im Auftrag der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group.

Eine Fakultät für Fachkrankenschwestern im Bereich der Hämatologie/ Onkologie, Hämatologen /Onkologen und Patientenvertreter haben an der Entwicklung dieses Programms mitgewirkt, welches sich dem Thema Immunthrombozytopenie (ITP) widmet.

In diesem Programm werden Themen behandelt, die für den multidisziplinären Teamansatz, die Betreuung von Patienten mit einer ITP und deren Angehörigen relevant sind. Krankenschwestern, andere im Gesundheitswesen tätige Personen und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich, mit Ihnen die aktuellsten Informationen und aktuellen Empfehlungen zur kurz- und langfristigen Erfüllung der Bedürfnisse von Patienten und Familien zu teilen.

Das Immunthrombozytopenie (ITP) Lernprogramm wurde durch Zuschüsse von Amgen, Octapharma und Novartis Pharma Switzerland AG ermöglicht.

Im Namen der Fakultät und der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group, die diese Ressource entwickelt haben, hoffen wir, dass das ITP-Lernprogramm für Sie bei der Betreuung von Patienten mit einer Immunthrombozytopenie von Nutzen sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group bedankt sich aufrichtig bei:
Erik Aerts (RN) Schweiz
Mairéad Ni Chonghaile (RN) Irland
Fiona Dooley (RN) Vereinigtes Königreich
Louise Taylor (RN) Vereinigtes Königreich
Mieke Budel (ITP Patient Association The Netherlands)
Theo de Wispelaere (ITP Patient Association The Netherlands)
Martin Schipperus (MD) Niederlande
Carol Kromar (Medical Writer) Deutschland
für ihre Beiträge zur Entwicklung des Programms.

Das ITP-Lernprogramm wurde durch Zuschüsse von Amgen®,
Novartis Pharma Schweiz AG und Octapharma AG ermöglicht

Das ITP-Lernprogramm ist auch online verfügbar unter
www.hemcare.org

Erstellungsdatum: 01.2019.
Copyright® 2019, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
Alle Rechte vorbehalten

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 3

Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie 7

Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie 13

Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie 21

Modul IV: Umfassende Behandlung des Patienten mit ITP 35

Modul V: Immunthrombozytopenie bei Kindern 45

Lernprogramm zur Immunthrombozytopenie - Glossar 53

Quellen 56

Medikamente und pflanzliche Arzneimittel mit dem Potenzial, die Thrombozytenfunktion zu beeinflussen 57

Schnelle Fakten

- Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Verringerung der Anzahl der im Blut zirkulierenden Thrombozyten gekennzeichnet ist.
- Zwei Hauptmechanismen tragen zur Entwicklung der primären ITP bei: die zunehmende periphere Zerstörung von Thrombozyten (am häufigsten) und die unzureichende Produktion von Thrombozyten im Knochenmark.
- Die Zerstörung erfolgt, wenn die von Antikörpern markierten Thrombozyten von Makrophagen (vor allem in der Milz) erkannt und zerstört werden.
- Eine verminderte Produktion tritt als Folge von zwei Fehlfunktionen auf:
    - Antikörper binden und schädigen Megakaryozyten im Knochenmark, was diese unreif und weniger produktiv macht.
    - weniger Megakaryozyten und ein niedriger endogener Thrombopoietinspiegel führen zu einer verminderten Thrombozytenproduktion.
- Sekundäre ITP, weniger verbreitet als primäre ITP, ist eine heterogene Gruppe von Störungen, die durch Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Medikamente und Impfungen verursacht werden.

Modul I: Verständnis der Immunthrombozytopenie

A. Einführung in die Immunthrombozytopenie

B. Normale Thrombozytenproduktion

C. Vorkommen

D. Pathophysiologie

1. Primäre ITP
2. Sekundäre ITP

E. Terminologie und Definitionen bei ITP

EINFÜHRUNG: Verständnis der Immunthrombozytopenie

Die Immunthrombozytopenie (ITP), früher als idiopathische Thrombocytopenia purpura bezeichnet, ist eine Autoimmunerkrankung, die Thrombozyten betrifft. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Verringerung der Anzahl der im Blut zirkulierenden Thrombozyten.

Während bei gesunden Erwachsenen die normale Thrombozytenzahl von 150-450 x 10^9/L beträgt, sinkt die Thrombozytenzahl bei der ITP auf < 100 x 10^9/L.

Bei der ITP produziert das Immunsystem des Patienten Antikörper gegen Thrombozytenantigene, was zur Zerstörung der Thrombozyten und zur Unterdrückung der Thrombozytenproduktion im Knochenmark führt. Patienten mit ITP sind daher von schweren Blutungen bedroht, insbesondere von gastrointestinalen Hämorrhagien und intrakraniellen Blutungen.

Obwohl ein besseres Verständnis von der ITP zu Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung von der ITP beigetragen hat, fehlen umfangreiche Daten aus klinischen Studien (Abadi 2015).

Geschichte der ITP

Die ITP wurde 1735 von einem deutschen Arzt, Paul Gottlieb Werlhof beschrieben und war daher als Werlhof-Krankheit bekannt (Nakhoul 2006). 1916 berichtete Paul Kaznelson über die erste erfolgreiche Behandlung einer ITP, nachdem ein Patient eine Reaktion auf eine Splenektomie zeigte (Kaznelson 1916). Die Splenektomie wurde dann bis 1950 als Erstlinientherapie für die ITP eingesetzt. 1951 stellten William J. Harrington und James W. Hollingsworth fest, dass die ITP eine Autoimmunerkrankung ist (Harrington 1951). Sie postulierten, dass die Zerstörung von Thrombozyten bei der ITP durch einen im Blut zirkulierenden Faktor verursacht wurde. Im Experiment erhielt Harrington das Blut von einem Patienten mit ITP, was innerhalb von 3 Stunden dazu führte, dass seine Thrombozytenzahl auf ein ernsthaft niedriges Niveau fiel, welches zu einem Krampfanfall führte. Es dauerte 5 Tage, bis seine Thrombozytenzahl wieder auf ein normales Niveau zurückkehrte. Antikörper, in der Regel Immunglobulin G, die spezifisch für Thrombozytenmembran-Glykoproteine sind (der GPIIb-IIIa-Komplex ist der Häufigste), wurden seither als der zirkulierende Blutfaktor identifiziert, der an der Zerstörung von Thrombozyten bei der ITP beteiligt ist (Tomer 2005; Li 2001; Fujisawa 1992; Shulman 1965) Harrington 1965).

Epidemiologie

Die ITP betrifft Menschen beiderlei Geschlechts und jeden Alters,- es gibt keinen typischen ITP-Patienten. ITP betrifft schätzungsweise etwa 3,3/100.000 Erwachsene pro Jahr (Lambert 2017) und zwischen 1,9 und 6,4/100.000 Kinder pro Jahr (Terrell 2010). Während es sich bei jüngeren Erwachsenen häufiger um Frauen handelt, ist bei Personen > 65 Jahre die Prävalenz von ITP bei Männern und Frauen gleichmäßig verteilt (Fogarty 2009; Schoonen 2009; Moulis 2014).

Während die ITP bei Kindern oft eine selbstbegrenzende Erkrankung ist [siehe Modul 5], ist es bei Erwachsenen häufiger eine chronische Erkrankung (Lambert 2017). Der zugrundeliegende Krankheitsprozess bei einer kindlichen ITP und der ITP bei Erwachsenen, kann grundsätzlich unterschiedlich sein, wie die Rate der chronischen ITP in diesen Populationen zeigt (Schulze 2011).

Mehr als 20% der Patienten mit einer ITP haben andere Immunstörungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, Immunschilddrüsenerkrankungen) oder chronische Infektionen (Liebman 2009; Cines 2009).

Pathophysiologie

Thrombozyten werden im Knochenmark produziert und machen nur einen sehr kleinen Teil (<1%) des Vollblutes aus und deren Größe beträgt nur etwa 20% des Durchmessers der roten Blutkörperchen. Thrombozyten spielen eine Rolle bei physiologischen Prozessen wie Wundheilung und Entzündungs-/Immunreaktionen, sowie bei pathologischen Entwicklungen wie Atherosklerose und Tumormetastasierung (Pluthero 2016).

Was das Immunsystem veranlasst, Autoantikörper gegen Thrombozyten zu produzieren, ist derzeit unbekannt. Der wichtigste Modulator der Thrombozytenproduktion ist das Thrombopoietin (Kaushansky 1998). Endogenes Thrombopoietin bindet an Rezeptoren von Megakaryozyten im Knochenmark und stimuliert sie zur Bildung von Thrombozyten (Abbildung 1). Thrombozyten werden normalerweise aus dem Kreislauf durch die Milz entfernt (Figuren 2a, 2b, 2c). Die Rate der Thrombozytenproduktion hängt umgekehrt mit dem endogenen Thrombozytenspiegel zusammen, aber bei der ITP besteht ein funktioneller Mangel an Thrombozyten, der zur Thrombozytopenie beiträgt (Kuter 2009). Nach der Freisetzung in den Kreislauf haben die Thrombozyten eine Lebensdauer von ca. 10 Tagen.

Die Herstellung eines Gleichgewichts zwischen der Thrombopoietinproduktion und der Anzahl der zirkulierenden Thrombozyten kann durch Infektionen und Entzündungen beeinträchtigt werden.

Normale Thrombozytenproduktion

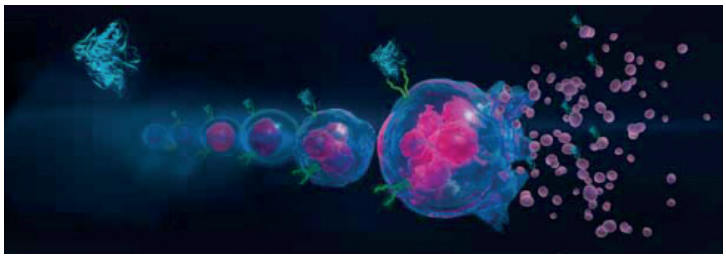


Abbildung 1: Natürliche Thrombozytenproduktion, eTPO, endogenes Thrombopoietin; TPO-R, Thrombopoietin-Rezeptor Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Amgen

Abbildung 2a: Normale Thrombozyten-Homöostase. Das Thrombopoietin ist ein Hormon, das mit einer festen Rate in der Leber produziert wird und der wichtigste Regulator der Thrombozytenproduktion ist.

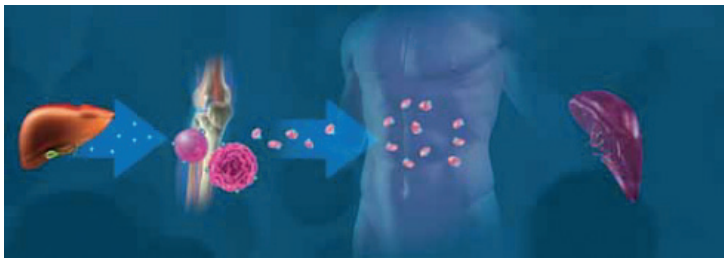


Abbildung 2b: Normale Thrombozyten-Homöostase. Endogenes Thrombopoietin stimuliert über den Thrombopoietin-Rezeptor die Knochenmark-Megakaryozyten zur Bildung von Thrombozyten, welche wiederum in den Kreislauf abgegeben werden und eine Lebensdauer von etwa 10 Tagen haben.

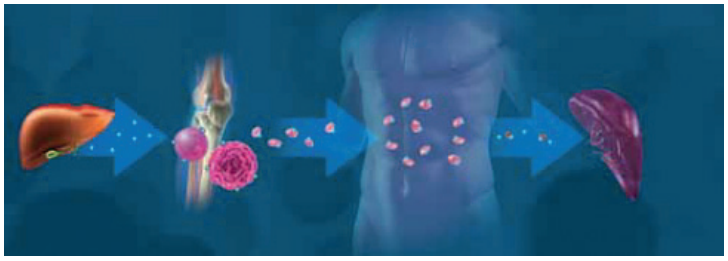


Abbildung 2c: Normale Thrombozyten-Homöostase. Alternde Thrombozyten werden auf natürliche Weise aus dem Kreislauf entfernt. Sie werden von Makrophagen hauptsächlich in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark phagozytiert.

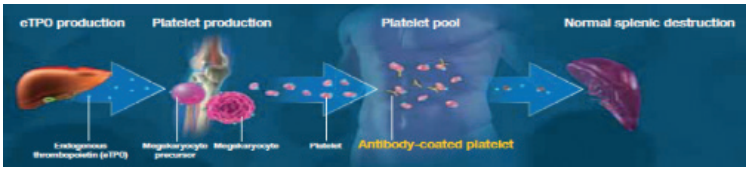


Abbildung 3a: Erhöhte periphere Zerstörung von Thrombozyten bei der ITP. Bei der ITP binden Antikörper an Glykoproteine auf gesunde zirkulierenden Thrombozyten.

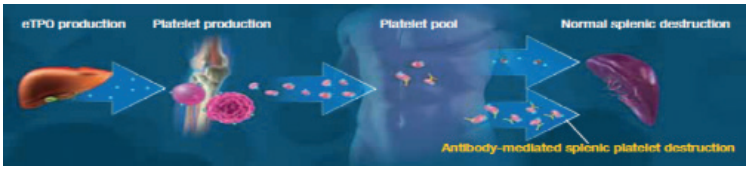


Abbildung 3b: Erhöhte periphere Zerstörung von Thrombozyten bei der ITP. Von Antikörpern markierte Thrombozyten werden von Makrophagen vor allem in der Milz erkannt, was zu ihrer Zerstörung führt.

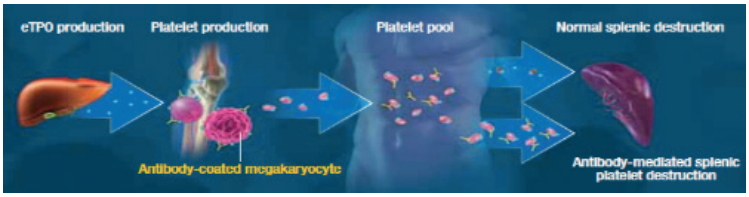


Abbildung 4a: Unzureichende Thrombozytenproduktion bei der ITP. Antikörper binden und schädigen Megakaryozyten im Knochenmark, was diese unreif und weniger produktiv macht.

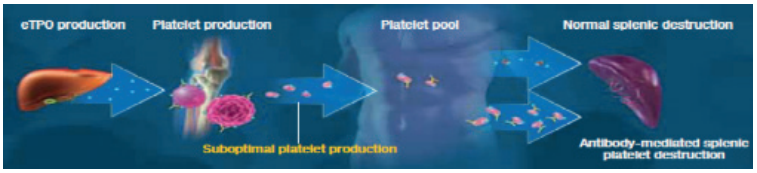


Abbildung 4b: Unzureichende Thrombozytenproduktion bei ITP. Weniger Megakaryozyten und ein zu niedriger endogener Thrombopoietinspiegel führen zu einer unzureichenden Produktion von Thrombozyten.

Primäre Immunthrombozytopenie

Zwei wesentliche Mechanismen tragen zur Entwicklung der primären ITP bei:

- Verstärkte periphere Zerstörung von Thrombozyten (die häufigste Ursache)
- Unzureichende Produktion von Thrombozyten im Knochenmark (Khan 2017)

eine vermehrte Zerstörung von Thrombozyten

- beinhaltet den Verlust der Selbstverträglichkeit von Thrombozytenantigenen und die Bildung von Antikörpern, die gegen das Glykoprotein IIa/IIIb, so wohl auch IIb, Ib/ X und V auf Thrombozyten gerichtet sind und deren Zerstörung durch Makrophagen oder zytotoxische T-Zellen verursacht (Abbildungen 3a und 3b).
- wird durch eine zugrunde liegende Immundysregulation verursacht, wie z.B. verminderte regulatorische T-Zell-Populationen, abnormale Zytokin-Profile und ein verändertes Th1/Th2-Gleichgewicht.

Die verminderte Thrombozytenproduktion ist auf eine beeinträchtigte Funktion und das Wachstum von Megakaryozyten und einen unzureichenden Gehalt an Thrombozyten zurückzuführen (Abbildungen 4a und 4b).

80% der Erwachsenen mit ITP haben eine primäre ITP (Lambert 2017).

Sekundäre Immunthrombozytopenie

Sekundäre ITP ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen der spezifische Faktor, der ITP verursacht, bekannt ist (Abadi 2015). Zu den bekannten Ursachen für sekundäre ITP gehören Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Medikamente und Impfungen (Tabelle 1).

Häufig verwendete Begriffe bei der Immunthrombozytopenie

Die bisherige Verwendung begrenzter klinischer und labortechnischer Parameter zur Definition und Klassifizierung von einer ITP führte zu einem Mangel an einheitlichen Definitionen und Terminologien bei der Klassifizierung der Erkrankung. Die neu entwickelte Standardisierung der Begriffe ermöglicht einen besseren Vergleich der Ergebnisse von Forschungsstudien und die Anwendung von Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit einer ITP (Tabelle 2).

Der bisher verwendete Begriff „akute ITP“ wurde nun durch „neu diagnostizierte ITP“ ersetzt, was sich auf die ersten 3 Monate nach Diagnosestellung bezieht. Des Weiteren wurde eine Einigung über die Verwendung von Begriffen zur Beschreibung der nachfolgenden Phasen der ITP und des Ansprechens auf die Behandlung erzielt (Tabelle 2).

Tabelle 1: Ursachen einer sekundären Immunthrombozytopenie

Autoimmun-erkrankungen	Angeborene Immunschwächen	Infektionen	Drogen	Impfungen
Systemische Lupus erythematodes Antiphospholipid-Syndrom	Häufige variable Immunschwäche Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom	HIV Hepatitis-C-Virus Helicobacter pylori	Heparin Penizillin Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID)	Masern Mumps Röteln Varizellen

Entnommen von: Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. Pharmacy and Therapeutics 2017;42(12):756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Tabelle 2: Empfohlene beschreibende Terminologie für ITP

Begriff	Beschreibung
Neu diagnostiziert	Dauer der ITP < 3
Andauernd	Dauer der ITP von 3 bis 12 Monate
Chronisch	Dauer der ITP > 12
Schwer	Klinisch relevante Blutungen von ausreichendem Ausmaß, um eine Behandlung, zusätzliche Interventionen oder eine Erhöhung der Medikamentendosis zu erfordern.
Refraktär	Vorhandensein von schwerer ITP nach Splenektomie oder pharmakologischer Behandlung
Reaktion	Thrombozytenzahl ≥ 30 x 10^9/L und eine mehr als zweifache Erhöhung der Thrombozytenzahl gegenüber der Ausgangssituation, gemessen 2 Mal im > 7 Tagen Abstand.
Vollständige Reaktion	Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/L gemessen 2 Mal im > 7 Tage Abstand

Quelle: 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; 113:2386-2393

Literaturhinweise

Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. Clin Appl Thromb Hemost 2015; 21:397-404

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood 2009;113:6511-6521

Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(6):1213-1221

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;79:1441-1446

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;38:1-10

Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1953;38:433-438

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. Pharmacy and Therapeutics 2017;42(12):756-763

Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998; 339:746-754

Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura] Wein Klin Wochenschr 1916;29:1451-1454

Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23:1193-1211

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835

Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 2001;98:3241-3248

Liebman HA. Preface. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23:xi

Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, LapeyreMestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014;124(22):3308-3315

Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Adv Hematol Oncol 2006;4:136-144

Pluthero FG, Kahr WHA. Platelet production: new players in the field. Blood 2016; 127:797-799

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

Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? Haematologica 2011;96:1739-1741

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;124:499-542

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;85:174-180

Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. J Thromb Haemost 2005;3:74-78

Schnelle Fakten

- Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine heterogene Erkrankung und das Fortschreiten der Erkrankung ist nicht vorhersehbar
- Die klinische Erscheinung einer ITP reicht von einer asymptomatischen Thrombozytopenie, über Blutergüsse bis hin zu lebensbedrohlichen gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen
- Ein wichtiger Schritt im Diagnoseprozess ist es, jede andere Erkrankung auszuschließen, die eine Thrombozytopenie verursachen kann
- Die Anzahl der Thrombozyten allein zum Zeitpunkt der Diagnose ist nicht ausreichend, um das klinische Ergebnis vorherzusagen
- Selbst bei ähnlichen Thrombozytenzahlen können die Patienten Blutungen haben, die sich von keiner bis hin zu schweren Manifestationen erstrecken
- Intrakraniale Blutungen sind eine lebensbedrohliche Folge von der ITP; glücklicherweise sind das Gesamtrisiko und die Häufigkeit gering
- Die Diagnose von einer ITP stellt für den Patienten ein Risiko für die Entwicklung venöser und arterieller thrombotischer Ereignisse dar

Modul II: Diagnosestellung bei Immunthrombozytopenie

A. Einführung
B. Präsentation und physikalische Befunde
C. Diagnostische Verfahren
    1. Blutungsbeurteilung
D. Differentialdiagnose
E. Prognose und Überleben
F. Konsequenzen klinischer Manifestationen von ITP
    1. Blutungen
    2. Thromboserisiko
G. Zukunftsperspektiven

Einführung

Die primäre ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Thrombozytenzahl < 100 x 10^9/L mit oder ohne Blutungserscheinungen gekennzeichnet ist, wenn es keine anderen Ursachen oder Störungen gibt, die mit einer Thrombozytopenie einhergehen können.

Die Diagnose der primären ITP basiert auf dem Ausschluss anderer möglichen Ätiologien der Thrombozytopenie. Ansonsten sind die Patienten in der Regel gesund, haben aber eine geringere Anzahl von Thrombozyten. Patienten mit einer Thrombozytopenie können fälschlicherweise als ITP diagnostiziert werden, was oft zu einem falschen Einsatz von Therapien führt (Neylon 2003).

Die Diagnose der sekundären ITP umfasst im Wesentlichen alle Formen der immunvermittelten Thrombozytopenie aufgrund einer erkennbaren Grunderkrankung oder einer Exposition gegenüber Medikamenten. Es ist von klinischer Bedeutung, zwischen primären und sekundären Formen der ITP zu unterscheiden: das Ziel der Behandlung einer sekundären ITP ist es, die zugrunde liegende Ursache oder assoziierte Krankheit, die die Thrombozytopenie verursacht, zu identifizieren und zu beseitigen.

Interessanterweise hat die Praxis, routinemäßige das komplette Blutbild (CBCs) (in einigen Ländern als Vollblutbild [FBC] bezeichnet) zu bestimmen, zur Identifizierung asymptomatischer primärer ITPs geführt, da ein zufälliger Befund einer niedrigen Thrombozytenzahl vorliegt.

Präsentation und physikalische Befunde

Die Anzeichen und Symptome von ITP sind sehr unterschiedlich. Das klinische Erscheinungsbild von ITP reicht von asymptomatischer Thrombozytopenie über Blutergüsse bis hin zu lebensbedrohlichen gastrointestinalen oder intrakraniellen Blutungen. Die meisten Erwachsenen mit ITP weisen Thrombozytenzahlen von 30 bis 50 x 10^9/L auf; oft mit einem schleichenden Auftreten von Thrombozytopenie ohne offensichtlichen Auslöser, die einem chronischen Verlauf folgt (Lo 2014). Die Thrombozytenzahl allein zum Zeitpunkt der Diagnose ist jedoch ein unzuverlässiger Prädikator für das klinische Ergebnis (Neunert 2015), da einige Patienten möglicherweise nur geringe Blutungen mit einer niedrigen Thrombozytenzahl haben. Während geringfügige Blutungen zum Zeitpunkt der Diagnose Anlass zur Sorge geben, sind sie im Allgemeinen nicht mit einer signifikanten Morbidität verbunden.

Tabelle 1: Beurteilung von Blutungen: die ITP-Blutungsskala (blutungsortspezifisch)

	Wertung der Schweregrad der Blutung		
Ort	**0**	**1**	**2**
Haut (PE)	Keine	1 bis 5 blaue Flecken und/oder verstreute Petechien	>5 blaue Flecken >2 cm und/oder diffuse Petechien
Oral (PE)	Keine	1 Blutblase* oder >5 Petechien oder Zahnfleischbluten (Zahnfleischbluten) das sich beim Spülen leicht klärt.	Mehrere Blutblasen und/oder Zahnfleischbluten
Haut (Vorgeschichte)	Keine	1 bis 5 blaue Flecken (Ekchymose) und/oder verstreute Petechien	>5 blaue Flecken >2cm und/oder diffuse Petechien
Epistaxis	Keine	Blut beim Schnäuzen und/oder Epistaxis <5 min (pro Episode)	Blutungen >5 min (pro Episode)
Gastrointestinal	Keine	Okkultes Blut	Gesamtblut
Harnwege	Keine	Mikroskopisch (pro Stick)	Makroskopisch
Gynäkologisch	Keine (Normalperiode)	Blutung nicht zum Zeitpunkt der Normalperiode	Blutungen > leichte Blutungen nicht zum Zeitpunkt der Periode oder sehr starker Periode
Pulmonal	Keine	N/A	Ja
Intrakranielle Blutungen	Keine	N/A	Ja
Hyphosphagma	Keine	Ja	N/A

KU, körperliche Untersuchung; *Auch als Bulla, Vesikel und/oder Blasenbildung bezeichnet.
Angepasst von: Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

Im Allgemeinen ist die Wahrscheinlichkeit einer Blutung höher, wenn die Plättchenzahl < 20 bis 30 x 10^9/L beträgt (Tabelle 1). Am Häufigsten sind mukokutane Blutungen („Zahnfleisch, Blutblasen im Mund") und Menorrhagien. Andere mögliche Blutungsherde bei der Diagnose bei symptomatischen Patienten sind:

- Petechien oder Purpura (Abbildung 1)
- Ungewöhnliche oder leichte Blutergüsse (Ekchymose) (Abbildung 1)
- häufiges/starkes Nasenbluten (Epistaxis)

Intrakranielle Blutungen, eine schwere Blutungskomplikation, sind relativ selten und treten bei etwa 1% bis 1,5% der Erwachsenen auf (Matzdorff 2018).

Andere Patientenbeschwerden zum Zeitpunkt der Diagnose können Folgendes umfassen:

- Beschwerden über Erschöpfung und Müdigkeit
- Beschwerden über depressive Störungen (Efficace 2016)
- Schlaflosigkeit
- Sodbrennen, Appetitlosigkeit
- Haarausfall
- Angstzustände im Zusammenhang mit Blutungen

Abbildung 1: Bilder von Blutungen bei Patienten mit ITP. 1. Petechiae; 2. Purpura und Hämatom; 3. Hyphosphagma; 4. Submukosale Blutungen. Bilder 1 und 4 mit freundlicher Genehmigung von Drew Provan; Bilder 2 und 3 mit freundlicher Genehmigung von Douglas Cines und James Bussel.

Diagnostische Verfahren

Informationen, die während einer Anamneseuntersuchung gesammelt wurden, könnten frühere Krankheiten oder Medikamente identifizieren, die die Thrombozytenzahl senken oder Blutungen verursachen, um eine Diagnose des sekundären ITP als ersten Schritt zur Feststellung der Ursache der Thrombozytopenie oder Blutung zu stellen. [Siehe Quellen für eine Liste von Medikamenten und pflanzlichen Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen]. Die Krankengeschichte und die körperliche Untersuchung dienen dazu:

- eine Diagnose einer ITP zu stellen
- zwischen primärem und sekundärem ITP zu unterscheiden
- die geeignete Behandlungsweise festzulegen
- die Art, den Schweregrad und die Dauer der Blutung zu charakterisieren

Eine Diagnose von ITP sollte nur gestellt werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt < 100 x 10^9/L beträgt (Matzdorff 2018). Ein CBC zeigt oft normale Blutwerte, außer bei niedrigen Thrombozytenwerten (Tabelle 2). Ein peripherer Blutausstrich kann eine Psuedothrombozytopenie ausschließen, ein in vitro Artefakt, das durch Thrombozytenverklumpung im Reagenzglas verursacht wird und auf eine falsch niedrige Thrombozytenzahl bei Verwendung automatischer Zellzähler hinweisen kann. Ein peripherer Blutabstrich kann auch die Größe der Thrombozyten und das Vorhandensein normaler roter und weißer Blutkörperchen überprüfen, um eine Diagnose einer Leukämie oder aplastischer Anämie auszuschließen. Thrombozytenfunktionstests, unabhängig von der Thrombozytenzahl, sind nützlich bei der Identifizierung des Blutungsgrades.

Eine Knochenmarkentnahme sollte durchgeführt werden, wenn ungewöhnliche Zellen ohne andere plausible Ursachen für Thrombozytopenie oder bei Patienten über 60 Jahre ohne atypische Befunde identifiziert werden.

Das Verständnis des Blutungsrisikos und der zugrunde liegenden Determinanten von Blutungen sind wichtig, um Patienten zu erkennen, die eine pharmakologische Therapie benötigen können, selbst wenn die Thrombozytenzahl in höheren Bereichen liegt (Lambert 2017).

Prognose und Überleben

Insgesamt ist das Resultat bei ITP variabel, stark individualisiert und es ist äußerst schwierig, den Verlauf der Erkrankung vorherzusagen (Tabelle 3). Die Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen ist gering (Provan 2015b).

Tabelle 2: Empfohlene diagnostische Ansätze für ITP

Tests auf endgültigen Nutzen	Tests auf potenziellen Nutzen	Tests auf unbewiesenen Nutzen
Patienten-/Familienanamnese	Glykoproteinspezifische Antikörper	Thrombopoietin
Körperliche Untersuchung	Antiphospholipid-Antikörper	Retikulierte Thrombozyten
CBC- und Retikulozytenzahl Koagulationsprofil	Anti-Schilddrüsen-Antikörper und Schilddrüsenfunktion	Mit Thrombozyten assoziiertes IgG
Blutbild	Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter	Blutungszeit
Quantitative Immunglobulinspiegelmessung	Antinukleare Antikörper	Studien zum Thrombozytenüberleben
Blutgruppe (Rh)	Virale PCR für Parvovirus und CMV	Serum-Komplement-Assay
Direkter Antiglobulintest	Knochenmarkentnahme, (kann bei refraktären Erkrankungen nützlich sein) jedoch nicht unbedingt bei Patienten mit Thrombozyten > 60 empfohlen	
Test auf H. Pylori, HIV, HCV, Hepatitis B Antikörperstatus		

CMV, Cytomegalievirus; H. pylori, Helicobacter pylori; PCR, Polymerase-Kettenreaktion; Rh, Rhesus
Entnommen von: Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015a; 32:875–887; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

- Die Sterblichkeit bei Erwachsenen liegt bei etwa 0% bis 7% (Matzdorff 2018), was eine Verbesserung darstellt, was wahrscheinlich auf einen Rückgang des Einsatzes von Kortikosteroiden und einen Anstieg des Einsatzes von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs) zurückzuführen ist (Bussel 2009; Kuter 2008).
- Allerdings ist die primäre chronische ITP mit einem wesentlich erhöhten langfristigen Risiko für Infektionen, hämorrhagische Episoden, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, hämatologische Malignome und Mortalität verbunden (Norgaard 2011).

Die Mehrheit der Erwachsenen mit ITP erlebt eine symptomarme und stabile Erkrankung, die keine Behandlung erfordert. In einer prospektiven Studie wurde die Erstbehandlung von ITP bei mehr als 80% der Patienten gefordert und 37% erreichten eine Heilung nach einem Jahr der Nachsorge ohne die Notwendigkeit einer krankheitsmodifizierenden Behandlung (Grimaldi-Bensouda 2016).

Tabelle 3: Prognose- und Risikoindikatoren

Indikatoren für den selbstbegrenzenden Krankheitsverlauf	Indikatoren für das Risiko eines chronischen Krankheitsverlaufs	Indikatoren für das Risiko schwerer Blutungen
Kind, junger Erwachsener	Erwachsene, insbesondere > 60 Jahre alt.	Anzahl der Thrombozyten <20 bis 30 x 10^9/L Multiple Hämatome
Vorherige Infektion	Keine frühere Infektion oder andere Erkrankung	Schleimhautblutung
Abrupter Krankheitsbeginn	Schleichender Ausbruch	Vorgeschichte schwerer Blutungen Hämaturie
Akute Blutungen bei der Vorstellung	Leichte Blutungen bei der Vorstellung oder zufällige Thrombozytopenie ohne Blutungen.	Keine Reaktion auf Steroidbehandlung Infektion, Fieber Alter >60 Jahre

Angepasst von: Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

Konsequenzen klinischer Manifestationen einer ITP: Blutungsrisiko

Thrombozyten sind für die primäre Blutstillung unerlässlich; Blutungen bei ITP sind in den meisten Fällen das Ergebnis eines Versäumnisses, den Austritt von Blut aus kleinen Blutgefäßen zu verhindern. Glücklicherweise sind lebensbedrohliche oder schwere Blutungen ein seltenes Ereignis, von dem etwa 9,6% der Erwachsenen mit neu diagnostiziertem oder chronischer ITP betroffen sind (Neunert 2015).

- Selbst bei ähnlichen Thrombozytenzahlen können die Patienten Blutungen haben, die sich von keiner bis hin zu schweren Manifestationen erstrecken (Piel-Julian 2017).

Die Schwere der Blutungen hängt mit der Schwere der Thrombozytopenie zusammen.

- Die meisten lebensbedrohlichen Blutungen treten entweder spontan oder nach einem leichten Trauma auf, wenn die Thrombozytenzahl <10 x 10^9/L beträgt.
- In einer Studie mit neu diagnostizierten ITP-Patienten waren die Thrombozytenzahlen <20 x 10^9/L und <10 x 10^9/L Schwellenwerte mit einem stark erhöhten Risiko für Blutungen und Schleimhautblutungen (Piel-Julian 2017).

Zu den Vorboten schwerer Blutungen gehören:

- Erhöhtes Patientenalter
- Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 10 bis 20 x 10^9/L) (Neunert 2015)
- Neue Diagnose (Neunert 2015)
- Frühere kleinere Blutungen (Neunert 2015; Arnold 2015)

Das Gesamtrisiko für intrakranielle Blutungen wird zwischen 1,4% und 1,9% angegeben (Piel-Julian 2017) und tritt bei Patienten mit chronischem ITP häufiger auf (Neunert 2015). Studien deuten darauf hin, dass intrakranielle Blutungen eher bei Patienten auftreten, die

- mehr Blutungssymptome aufweisen, einschließlich mehr Hämaturie und mehr innere Blutungen als andere ITP-Patienten.
- eine frühere Behandlung für ITP erhalten haben.

[Die Behandlung von Blutungen wird in Modul 4 vorgestellt].

Tabelle 4: Blutungsgrade gemäß den gemeinsamen Terminologiekriterien von WHO und NCI für unerwünschte Ereignisse (CTCAE v4.0)

Blutungsgrad	Definition
0	Keine Anzeichen von Blutungen
1	Petechien; kleine Hämatome, Ekchymose (<10cm); Schleimhautblutungen; Epistaxis (<1h Dauer); Hyphosphagma; Vaginalblutungen (<2 Pads/Tag erforderlich)
2 (keine Transfusion erforderlich)	Hämatome, Ekchymose (>10cm); Epistaxis (>1h Dauer); Netzhautblutung ohne Sehbehinderung; Vaginalblutung (>2 Pads/Tag erforderlich); Meläne, Hämatemesis, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatochezie; Blutungen aus Einstichstellen; Blutungen in Muskeln und Gelenken
3 (Transfusion erforderlich)	Epistaxis; Schleimhautblutungen; Vaginalblutungen; Meläne, Hämatemesis, Hämoptyse, Hämaturie, Hämatochezie; Blutungen aus Einstichstellen; Blutungen in Muskeln und Gelenken
4 (lebensbedrohlich, mögliche dauerhafte Funktionsbeeinträchtigung)	Netzhautblutung mit Sehbehinderung; Blutungen des zentralen Nervensystems; Blutungen in Organen mit Funktionsstörungen; lebensgefährliche Blutungen

Quelle: National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Konsequenzen klinischer Manifestationen einer ITP: Thromboseereignisse

Eine Diagnose von ITP stellt für den Patienten ein Risiko für die Entwicklung venöser und arterieller thrombotischer Ereignisse dar. Mögliche Ursachen und Risikofaktoren für diese Ereignisse sind unter anderem:

- Zirkulierende Thrombozyten-Leukozyten-Monozyten-Aggregate
- Endothel-aktivierende Antikörper
- Ein größerer Anteil an jungen aktivierten Thrombozyten
- Erhöhte Freisetzung von Thrombozyten-Mikropartikeln
- Komorbiditäten
- Therapeutische Interventionen [Antiphospholipid-Antikörper, Splenektomie (Ruggeri 2014), intravenöses Immunglobulin [IVIg] (Guo 2018), Steroide (Ruggeri 2014)].
- Höheres Alter (Ruggeri 2014)
- Geschichte der vaskulären Risikofaktoren (Ruggeri 2014)

Zukunftsperspektiven

Es besteht Bedarf an Grundlagenforschung, um Marker zu identifizieren, die voraussagen, welche Patienten am meisten von einer bestimmten Therapie profitieren würden. Außerdem sind größere, kontrollierte klinische Studien erforderlich, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion und dem Blutungsrisiko zu definieren.

Literaturhinweise

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:237-242

Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:641-648

Efficace F, Mandelli F, Fazi P. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol 2016; 91:995-1001

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. Haematologica 2016; 101(9):1039-1045

Guo Y, Tian X, Wang X et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. Front Immunol 2018;9:1299

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet 2008;371:395-403

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017;129(21):2829-2835

Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2014;13:577-83

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

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

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. 2015;13(3):457-464

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;122:966–974

Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. Blood. 2011;117:3514-20

Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

Piel-Julian M, Mahevas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, inducing platelet count threshold, in newly diagnosed ITP patients. Blood 2017;130:1041

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015a; 32:875–887

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015b;32:875-887

Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. J Thromb Haemost 2014; 12:1266-1273

Schnelle Fakten

- Die Splenektomie ist der traditionelle kurative Ansatz bei einer ITP, 2/3 der Patienten erreichen eine Remission für mehr als 10 Jahre dank dem Verfahren.
- Aufgrund der mit der Milzentfernung verbundenen Risiken (eines davon ist ein höheres Thromboserisiko) wird das Verfahren von den Patienten nicht allgemein akzeptiert.
- Man ist sich darüber einig, dass die Thrombozytenzahl weniger wichtig ist als die allgemeinen Blutungssymptome, wenn man den optimalen Zeitpunkt für die Einleitung der Behandlung berücksichtigt.
- Kortikosteroide, mit oder ohne intravenöses Immunglobulin (IVIg), sind die Standardbehandlung der ersten Wahl für Erwachsene; Rückfälle sind häufig, nachdem der Körper sich an die Kortikosteroide gewohnt hat
- Patienten mit refraktärer ITP haben ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko
- Ältere Patienten mit ITP haben tendenziell mehr Komorbiditäten und eine höhere allgemeine Sterblichkeitsrate im Vergleich zu jüngeren Patienten
- Thrombozytopenie entwickelt sich bei 5%-10% der Frauen während der Schwangerschaft oder in der unmittelbaren Nachgeburtszeit
- Starke mütterliche oder neonatale Blutungen sind selten, wenn schwangere Frauen von einem erfahrenen multidisziplinären Team betreut werden.

Modul III: Behandlung der Immunthrombozytopenie

A. Einführung

1. Ziele und Zielsetzungen der Behandlung

B. Behandlungsstrategien

1. Primärtherapie
2. Sekundärtherapie
3. Behandlung von Patienten mit chronischer ITP
4. Behandlung von Patienten mit refraktärer ITP
5. Behandlung von akuten Blutungen

C. ITP in speziellen Bevölkerungsgruppen

1. Behandlung älterer Patienten
2. Behandlung in der Schwangerschaft

D. Pflegeimplikationen von Mitteln, die häufig bei der Behandlung von ITP eingesetzt werden.

E. Zukunftsperspektiven

Einführung: Behandlungsstrategien

Die meisten Erwachsenen mit ITP neigen dazu, einen ereignisfreien Verlauf zu haben, aber diejenigen mit stärkerer Thrombozytopenie benötigen in der Regel eine Behandlung (Lo 2014). Die Behandlungsoptionen für ITP sind sehr individuell und werden von Faktoren wie:

- Therapietoleranz
- Lebensstil
- Komorbide Erkrankungen, insbesondere solche, die zu Blutungen prädisponieren
- Alter des Patienten
- Blutungssymptome
- Notwendigkeit anstehender Verfahren
- Bekannte Behandlungsnebenwirkungen (Neunert 2013)

Während verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für das Management von ITP zur Verfügung stehen, basieren die Behandlungsempfehlungen in erster Linie auf klinischem Fachwissen und Beobachtungen und nicht auf Beweisen aus klinischen Studien (Rodeghiero 2009).

Die beiden wichtigsten Überlegungen, die bei der Behandlungsplanung zu berücksichtigen sind, sind:

- Schweregrad der Erkrankung
- Risiko von Blutungen

Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 10 und 30 x 10^9/L eingeleitet werden, mit folgenden Begleitsymptomen:

- Blutblasen im Mund
- Organblutungen
- Hämaturie, Menorrhagie
- Anämie und Mikrozytose durch Blutungen
- Negative Auswirkungen von ITP auf den Lebensstil (Cooper 2017)

Spontane Remissionen bei Erwachsenen, die noch nie wegen ITP behandelt wurden, sind ungewöhnlich. Häufiger wird ITP andauernd (3-12 Monate Dauer) oder chronisch (>12 Monate Dauer) und es kann eine Sekundärtherapie erforderlich sein (Neunert 2011).

Im Allgemeinen sind Patienten mit einer andauernden Thrombozytenzahl > 30 x 10^9/L nicht von schweren Blutungen bedroht und können unter Beobachtung und Kontrolle allein behandelt werden (Rodeghiero 2009), obwohl es keine Beweise für die Richtigkeit dieses Schwellenwertes gibt.

Tabelle 1: Grundsätze der ITP-Behandlung

Grundsatz	Praktische Überlegungen
Entscheiden Sie, wann eine Behandlung erforderlich ist und wann sie sicher angehalten werden kann	Nur Kontrolle und Beobachtung sind mit einer Thrombozytenzahl >30 x 10^9/L und ohne Blutungen sicher
Verwenden Sie die am wenigsten toxische Behandlung in der niedrigsten Dosis, wenn Sie Patienten mit chronischem ITP behandeln	Vermeiden Sie eine langfristige Behandlung mit Kortikosteroiden
Für die Notfallbehandlung von ITP ist eine Kombinationstherapie erforderlich	Schnell wirkende Therapien mit kurzer Wirkungsdauer (Thrombozytentransfusionen) sollten mit langsamer einsetzenden Therapien mit Langzeitwirkung (IVIg, hochdosierte Kortikosteroide, TPO-RA) kombiniert werden
Eine dauerhafte Thrombozytenzahlantwort kann mit einer frühzeitigen aggressiven Therapie erreicht werden	Rituximab oder TPO-RA-Agenten*, die in einem frühen Stadium der Erkrankung verabreicht werden, können die langfristigen Ergebnisse verbessern; klinische Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit nachzuweisen

IVIg, intravenöses Immunglobulin; TPO-RA, Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten; *nicht zugelassen in Europa für die Erstlinienbehandlung von ITP
Entnommen von: Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-242

Tabelle 2: Ziele der ITP-Behandlung nach Krankheitsstadien

Phase der Erkrankung	Ziel der Behandlung
Erstbehandlung	Erhalten Sie eine sichere Thrombozytenzahl, um Blutungserscheinungen oder das Blutungsrisiko schnell zu reduzieren, bis eine Remission der Erkrankung oder eine dauerhafte Reaktion erreicht ist; verbessern Sie die Lebensqualität
Anhaltende Krankheit	Verschieben/vermeiden Sie die toxische Immunsuppression oder Splenektomie
Chronische Krankheit	Heilungsziel
Schwere refraktäre Erkrankung, die auf keine Behandlung anspricht (nach Splenektomie oder nach mehreren erfolgten Behandlungslinien)	Minimierung des Risikos von Blutungen und behandlungsbedingter Toxizität; Erhöhung der Thrombozytenzahl ist nicht das Hauptziel

Entnommen von: Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Primärtherapie bei ITP

Die standardmäßige Primärtherapie bei einer ITP umfasst in der Regel eine Einzel- oder Kombinationsbehandlung mit Kortikosteroiden (Prednison, Dexamethason) und/oder intravenösem Immunglobulin (IVIg) (Provan 2015). Kortikosteroide verhindern die Zerstörung von Thrombozyten durch Makrophagen innerhalb der Milz und der Leber und erhöhen so den Thrombozytenspiegel.

Prednison 1 bis 2 mg/kg/Tag für 2-4 Wochen ist die standardmäßige Erstbehandlung für ITP bei neu diagnostizierten Patienten. Die Antwort auf die Behandlung wird in der Regel innerhalb weniger Tage bis Wochen beobachtet.

- Obwohl die meisten Patienten ansprechen, ist ein Rezidiv häufig, nachdem die Wirkung der Kortikosteroide abgenommen hat
- 40% bis 60% der Patienten erreichen nach 6 Monaten nach der Erstbehandlung mit der Standarddosis Prednis(ol)on eine dauerhafte Antwort (Cuker 2015)
- 20%-30% halten eine Reaktion über 1 bis 2 Jahre hinaus aufrecht (Cuker 2018)

Sekundärtherapie für ITP

Die Sekundärtherapie wird eingesetzt, wenn ein Patient nicht auf die Primärtherapie anspricht oder nach einem Ansprechen auf die Behandlung einen Rückfall erleidet. Die Sekundärtherapie sollte Patienten mit persistierenden Symptomen vorbehalten sein. Ziel der Sekundärtherapie ist es, mit einer sicheren, tolerierbaren und bequemen längerfristigen Behandlung eine dauerhafte Thrombozytenreaktion zu etablieren und Blutungen zu minimieren (Cuker 2018). Kontroversen bestehen jedoch über die optimalen Wirkstoffe für die Sekundärtherapie (Lakshmananan 2012).

Vor Beginn der Sekundärtherapie sollte eine Neubewertung der Diagnose durchgeführt werden, um mögliche nicht-immune Ursachen und sekundäre Ursachen der ITP auszuschließen.

Die Splenektomie ist die am häufigsten angewandte Sekundärtherapie. Trotz Frühreaktionsraten von 80%-85% (Cuker 2018; Provan 2015) und 5-Jahres-Reaktionsraten von 60%-70% (Provan 2015) haben Komplikationen nach der Milzentfernung zu weniger Eingriffen dieser Art geführt. Splenektomierte Patienten benötigen ein lebenslanges Management zur Vorbeugung von Sepsis (z.B. Impfungen und prophylaktische Antibiotika) sowie eine Überwachung auf Krankheitsrückfälle [siehe Tabellen 4 und 5].

Kombinationen von Behandlungen können als Sekundärtherapie vorteilhaft sein.

Andere Behandlungen, die bei Patienten angewendet werden, die auf die Primärbehandlung nicht ansprechen, sind:

- Rituximab: ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der eine vollständige Ansprechrate von 40% bis 60% nach einer einzigen Kur induziert; 55% bis 75% der gesamten Ansprechrate (Cuker 2015). Bedauerlicherweise zeigt die 5 Jahresprognose eine nur 20% Ansprechrate.
- TPO-RAs: stimulieren die Proliferation von Megakaryozyten und die Thrombozytenproduktion; der Wechsel zwischen zwei TPO-RAs kann

Tabelle 3: Empfohlene Dosierungen und Verabreichungspläne für die Primärtherapie bei ITP

Wirkstoff	Empfohlene Dosis und Zeitplan	Zeit bis zum Ansprechen
Dexamethason	40 mg oral täglich für 4 Tage, 4-6 Zyklen alle 14-28 Tage	Mehrere Tage bis mehrere Wochen
Methylprednisolon	125 mg -1.000 mg i.v. für 1-5 Tage, gefolgt von Prednison 1 mg/kg/Tag und Dosistitration	2 bis 7 Tage
Predniso(lo)ne	1-2 mg/kg/Tag oral oder i.v. für 1-2 Wochen. Nach Ansprechen, wöchentliche Dosistitration in 10 mg Schritten	Mehrere Tage bis mehrere Wochen
Immunoglobuline (IVIg)	0,4-1 g/kg/Tag i.v. für 1-2 Tage; Ansprechen beobachten, einmal nach Tag 3 wiederholen, wenn keine Ansprechen besteht	1 bis 4 Tage
Anti-D Immunglobulin*	50-75 mcg/kg für 1-3 Tage	1 bis 5 Tage

i.v., intravenös
*Nicht allgemein zugelassen für die Verwendung bei ITP; Verwendung und Dosierung basierend auf den individuellen Praktiken in Behandlungszentren
Entnommen von: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30; Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017;42:756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

hilfreich sein, um unzureichende Antwort, große Schwankungen der Thrombozytenreaktionen oder Probleme mit dem Verabreichungsweg zu beheben. Die erneute Verabreichung eines TPO-RA kann ohne Wirksamkeitsverlust fortgesetzt werden, nachdem ein TPO-RA gestoppt wurde. Obwohl die Wirksamkeit mit > 80% und die Nebenwirkungen gering sind, erreichen nur 25% bis 30% der Patienten eine anhaltende Remission mit sicheren oder normalen Thrombozytenzahlen aus der Therapie (Provan 2015).

- Eltrombopag verbessert nachweislich die Thrombozytenzahl und verringert die Häufigkeit von Blutungen in einer Meta-Analyse (Elgebaly 2016). Deshalb sollte der Einsatz von TPO-RA als eine fortwährende Behandlung und Möglichkeit berücksichtigt werden.
- Romiplostim bietet nachweislich eine Thrombozytenreaktion sowohl bei splenektomierten als auch bei nicht splenektomierten Patienten und hält die Anzahl der Patienten in beiden Populationen in einem Zielbereich, wie eine Metaanalyse ergab (Cines 2017).

Es besteht kein Konsens darüber, ob Wirkstoffe wie Rituximab und TPO-RAs für Patienten reserviert werden sollten, die nicht auf eine Primärtherapie ansprechen oder für diejenigen mit einer Kontraindikation zur Splenektomie (Rodeghiero 2014).

Mycophenolatmofetil (MMF), ein antiproliferatives Immunsuppressivum, wurde ebenfalls als Sekundärtherapie eingesetzt. 50% der Ansprechquoten wurden in retrospektiven Studien berichtet (Taylor 2015).

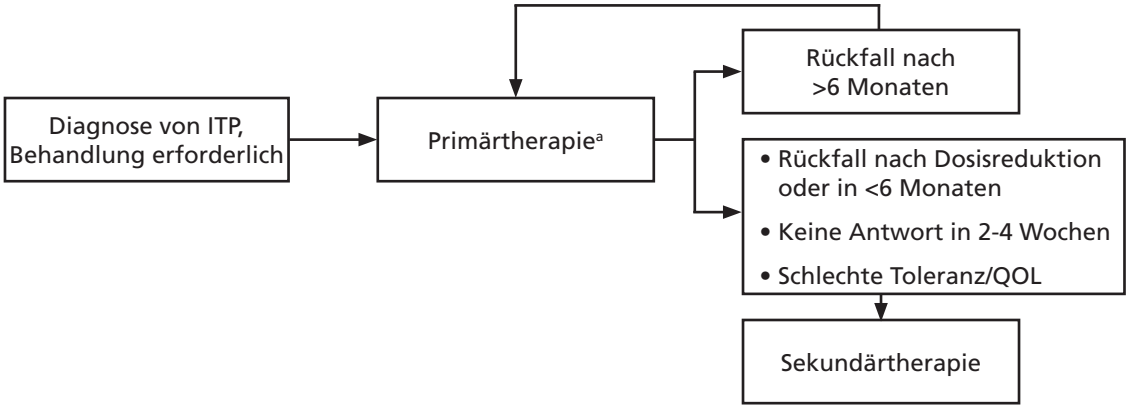


Abbildung 1: Auswahl der Patienten für die Sekundärtherapie. Lebensqualität. aKortikosteroide sind Standardtherapie der ersten Wahl und können mit IVIg kombiniert werden, wenn ein schnelleres Ansprechen der Thrombozyten erforderlich ist. IVIg oder Anti-D können als Primärtherapie eingesetzt werden, wenn Kortikosteroide kontraindiziert sind. Betrachten Sie Anti-D bei nicht splenektomierten, Rh+-Patienten mit einem negativem direktem Antiglobulintest.
Entnommen von: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen und Verabreichungspläne für Mittel zur Sekundärtherapie

Wirkstoff	Dosierung / Zeitplan	Zeit bis zum Ansprechen
TPO-RA • Eltrombopag • Romiplostimulation	Eltrombopag 25-75 mg/Tag Romiplostim 1 mcg/kg/Woche Die Mindestdosis, die zur Aufrechterhaltung der angestrebten Thrombozytenzahl bzw. zur Vermeidung von Blutungen erforderlich ist, sollte verwendet werden	1 bis 4 Wochen
Anti-CD20 Antikörper • Rituximab	100 bis 375 mg/m2/Woche über 4 aufeinanderfolgende Wocheninfusionen Die Wirksamkeit kann durch Alter, Geschlecht und Dauer der ITP beeinträchtigt werden.	1 bis 8 Wochen
Mycophenolat-Mofetil (MMF)*	500 mg zweimal täglich, bei Verträglichkeit auf 1 g zweimal täglich erhöht.	Ca. 4 bis 6 Wochen

*Nicht allgemein zugelassen für die Verwendung in der ITP; Verwendung und Dosierung basierend auf den individuellen Praktiken in Behandlungszentren.
Entnommen von: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Tabelle 5: Vor- und Nachteile von Optionen der Sekundärtherapie

Behandlung	Vorteile	Nachteile
Splenektomie	Beste Option für eine langfristige Remission Kostengünstig; Langzeit-Sicherheitsdaten verfügbar	Risiken einer Operation/Anästhesie; Schwer vorhersehbare Reaktion; Erhöhtes Infektionsrisiko und venöse Thromboembolien; Langzeitüberwachung erforderlich; Mögliches erhöhtes Risiko für Malignome
Mycophenolat-Mofetil (MMF)*	Gute Kurzzeitverträglichkeit; Kostengünstig; Rückkehr der Immunsystem-Funktion nach Abschluss der Behandlung	Unklare Langzeittoxizität; Erhöhtes Infektionsrisiko; Kann nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten über ihre Anwendung beraten werden; Verzögerte Ansprechrate (4 bis 8 Wochen)
Anti-CD20 Antikörper Rituximab	Behandlungszeit 4 Wochen; Allgemein gut verträglich	Begrenzte Langzeitreaktion; Längere mediane Reaktionszeit; Einige Risiken einer schweren Infektion; Geringes Risiko einer Infusionsreaktion
TPO-RA Eltrombopag, Romiplostimulation	Hohe Ansprechraten; Allgemein gut verträglich; Nicht immunsuppressiv	Notwendigkeit einer längerfristigen Behandlung und Überwachung; Risiko von Knochenmarkfibrose, Thrombose; Höhere Kosten; Romiplostim erfordert wöchentliche SC-Injektionen; Eltrombopag darf nicht mit kalziumhaltigen Lebensmitteln eingenommen werden, es besteht ein Potential von unerwünschten Interaktionen mit einigen Medikamenten, Vitaminen oder Kräutern zusammen; Nebenwirkungen auf die Leber

*Nicht allgemein zugelassen für die Verwendung bei ITP; Verwendung und Dosierung basierend auf den individuellen Praktiken in Behandlungszentren
SC, subkutan; TPO-RA, Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten
Entnommen von: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54

Tabelle 6: Mögliche Komplikationen der Splenektomie und der damit verbundenen Behandlung

Risiko	Verwaltung
Das Infektionsrisiko steigt in den ersten 90 Tagen nach der Milzentfernung auf etwa das 5- bis 30-fache und erhöht das Risiko einer invasiven bakteriellen Infektion und Sepsis ein Leben lang um das 1- bis 3-fache.	Kontinuierliche Anwendung der Penizillin-Prophylaxe; regelmäßige Impfung gegen verkapselte Organismen
Thromboserisiko (>30-fach im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung)	Überwachung auf vaskuläre Risikofaktoren
Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Monitor für kardiovaskuläre Risikofaktoren; Potenzial für die Verwendung von Statinen
Größeres Risiko für Lungenhochdruck und unmittelbare postoperative Komplikationencomplications	Enge postoperative Überwachung

Quelle: Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Blood 2014; 124:232

Behandlung einer chronischen ITP

Die chronische ITP bezieht sich auf Patienten mit ITP, die länger als 12 Monate anhält („Cooper 2017"). Bei der Überlegung, eine Behandlung in Betracht zu ziehen, können längerfristige Toxizitäten eine Option bei Patienten sein, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstbehandlung keine Remission erreichen (Rodeghiero 2014). Obwohl die Milzentfernung bei den Patienten nicht sehr beliebt ist, ist sie eine mögliche Option, wenn das Infektionsrisiko als gering eingeschätzt wird.

- Die langfristige Anwendung von Eltrombopag war effektiv und sicher bei der Aufrechterhaltung der Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10^9/L bei 86% der Patienten und der Reduzierung von Blutungen bei den meisten Patienten mit chronischer ITP (Wong 2017).
- Die langfristige Anwendung von Romiplostim war ein wirksames und sicheres Mittel zur Erhöhung der Thrombozytenzahl bei 87% der Patienten mit chronischer ITP (Bussel 2009).

Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer ITP
Eine bedarfsgerechte Therapie ist eine Option für Patienten mit hohem Blutungsrisiko.
Azathioprin
Kortikosteroide (mit der niedrigsten effektiven Dosis)
Dapson, Danazol
Hydroxychloroquin*
MMF*
Rituximab, wiederholte Dosen (mit oder ohne Steroide)
TPO-RA (Eltrombopag, Romiplostim)
Splenectomy

*Nicht allgemein zugelassen für die Verwendung bei ITP; Verwendung und Dosierung basierend auf den individuellen Praktiken in Behandlungszentren
Quellen: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014; 43:e61-e67; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Behandlung von refraktärer ITP

Die refraktäre ITP kann bei Patienten auftreten, die auf eine pharmakologische Behandlung nicht angesprochen haben oder rückfällig geworden sind, oder bei Patienten, deren Erkrankung nach der Splenektomie wieder aufgetreten ist: Die Behandlung zielt darauf ab, das Risiko klinisch signifikanter Blutungen zu verringern (Rodeghiero 2014) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern (HRLQoL) (Cuker 2016). Morbidität und Mortalität sind bei Patienten mit ITP, welche therapieresistent ist, signifikant (Mahevas 2016).

Es ist wichtig, die Diagnose von der ITP erneut zu überprüfen/bestätigen, nicht-autoimmune Ursachen einer Thrombozytopenie und sekundäre ITP auszuschließen, bevor man mit der Behandlung von Patienten mit refraktären Erkrankungen beginnt (Cuker 2016). Die Beobachtung ohne Behandlung bei den meisten asymptomatischen Patienten nach einer Milzentfernung mit einer Thrombozytenzahl von ≥20 bis 30 x 10^9/L kann je nach individueller Patientenlage und Lebensweise sinnvoll sein.

Eine kombinierte Behandlung kann von Vorteil sein:

- Immunsuppressive Behandlung + TPO-RA hat großes Potenzial gezeigt (Mahevas 2016)
- Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind zusätzliche immunsuppressive Wirkstoffe wie Cyclophosphamid, Rapamycin und Anti-TNF Wirkstoffe.
- Intermittierende Verwendung von IVIg und Steroiden bei akuten Episoden
- Neue Wirkstoffe (z.B. Fostamatinib, Toralizumab, Ruplizumab und neuere TPO-RAs befinden sich in klinischen Studien (Cooper 2017).

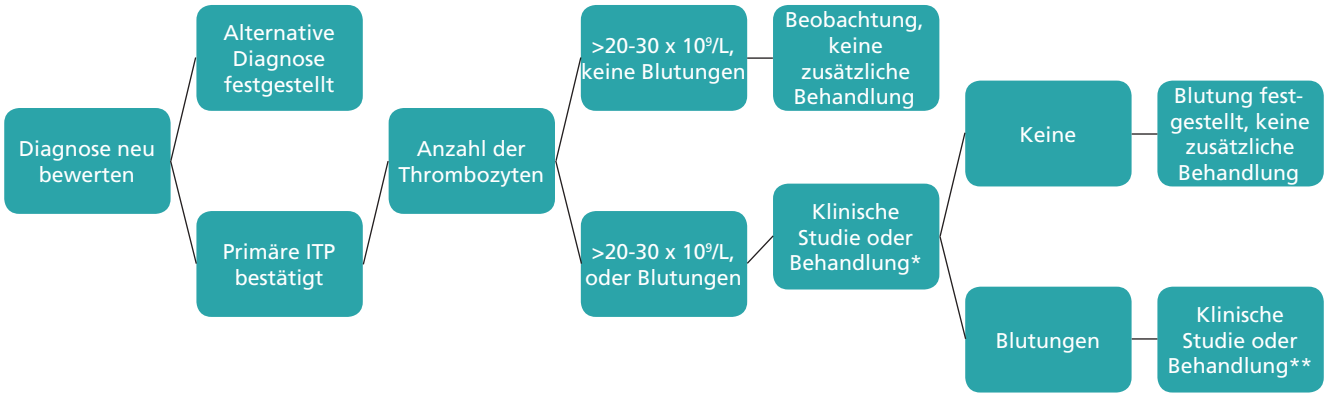


Abbildung 2: Vorgeschlagene Behandlung von refraktärer ITP. *Niedrig dosiertes Prednison, Rituximab, Romiplostim, Eltrombopag; **6-Mercaptopurin, Azathioprin, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, MMF, Vinca Alkaloide. Entnommen von: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Tabelle 7: Optionen für die Erstbehandlung von refraktärer ITP		
Wirkstoff	**Dosis**	**Zeit bis zur Reaktion (Wochen)**
Niedrig dosiertes Prednison	≤5 mg oral einmal täglich	N/A[a]
Rituximab	375 mg/m² i.v. einmal pro Woche x 4 (niedrigere Dosis kann wirksam sein)	1 bis 8
Romiplostim	1-10 µg/kg SC einmal pro Woche	1 bis 4
Eltrombopag	25-75 mg oral einmal täglich	1 bis 2

i.v., intravenös; SC, subkutan
[a]Patienten, die bereits mittlere oder hohe Dosen von Prednison einnehmen
Entnommen von: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

ITP-Behandlung bei besonderen Bevölkerungsgruppen - Ansätze bei älteren Patienten

Zu berücksichtigende Punkte bei älteren Patienten mit Thrombozytopenie:

- Medikamenteninduzierte ITP kann die Ursache für Thrombozytopenie aufgrund von Poly-Medikamenten sein
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS) als Ursache für Thrombozytopenie ausschließen
- Die Knochenmarkuntersuchung kann als diagnostischer Test geeignet sein, insbesondere zur Unterscheidung zwischen MDS und ITP (Mahevas 2016)

Blutungserscheinungen wurden bei Patienten >70 Jahre trotz vergleichbarer Thrombozytenzahl wie bei jüngeren Patienten häufiger und schwerer festgestellt (Provan 2015). Dazu gehören auch intrakranielle Blutungen, die am häufigsten bei älteren Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten auftreten (Provan 2015)

Laut einer Studie bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 79 Jahre):

- sind diese schwerer zu behandeln als ambulante Patienten
- neigen dazu, längere Krankenhausaufenthalte zu haben
- weisen mehr Komorbiditäten und eine höhere Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu jüngeren Vergleichsprobanden auf (Durchschnittsalter, 40 Jahre) (Michel 2011)

Das Alter ist ein signifikanter Risikofaktor für Infektionen und Infektionen beeinträchtigen die 1-jährige Sterblichkeitsrate bei Patienten über 65 Jahre (Hu 2014)

Die Strategie zur Behandlung älterer Patienten, insbesondere derjenigen über 75 Jahre, muss berücksichten:

- das erhöhte Risiko von Blutungen und Thrombosen
- das Vorhandensein von Komorbiditäten
- mögliche niedrigere Verträglichkeit und höhere Inzidenz schwerwiegenderer Nebenwirkungen bei herkömmlichen ITP-Medikamenten
- mögliche Beeinträchtigung der kognitiven Funktion oder schlechte Lebenserwartung
- Verwendung von Begleitmedikamenten (Mahevas 2016)

Im Hinblick auf die Behandlungsentscheidungen kann die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl >30 x 10^9/L bei Patienten über 60 Jahre ohne Komorbidität angemessen sein. Im Gegensatz dazu sollte die Aufrechterhaltung einer höheren Thrombozytenzahl bei Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise einer Vorgeschichte von Blutungen und dem Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten (schwere Hypertonie, Niereninsuffizienz, schwere Gastritis oder Magengeschwüre) (Abbildung 3) (Mahevas 2016).

- Die Ansprechraten der Thrombozyten und die Anzahl der Wochen mit einer positiven Thrombozytenreaktion waren bei den Patienten etwas höher ≥ 65 Jahre vs. Patienten < 65 mit Ramiplostim behandelt (Michel 2011)
- In einer in Korea durchgeführten retrospektiven Studie gab es keinen Unterschied in der Ansprechrate älterer Menschen (≥ 60 Jahre) gegenüber jüngeren (< 60 Jahre) Patienten nach der Splenektomie; die Rückfallraten (45,2% bzw. 22,6%) und die Komplikationen waren bei älteren Patienten signifikant höher (Park 2016)

Empfehlungen zur Behandlung älterer Patienten

Die Behandlungsentscheidungen sollten in Absprache mit anderen medizinischen Fachkräften wie Kardiologen und Geriatern getroffen werden. Im höheren Lebensalter sind die Patienten einem höheren Risiko für Infektionen im Zusammenhang mit der Steroideinnahme ausgesetzt, und einige Nebenwirkungen von Behandlungen (z.B. MMF) können bei älteren Patienten ausgeprägter sein (Cooper 2017).

Zu den Empfehlungen für die Erstbehandlung gehören:

- Eine kurze Dauer (4 Wochen) von einer Kortikosteroidenbehandlung zur Begrenzung des Risikos schwerer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer verlängerten Kortikosteroidbehandlung (Mahevas 2016; Cooper 2017; Provan 2010)
- Kortikosteroide in Kombination mit IVIg 0,4-0,5 g/kg Körpergewicht für 4-5 Tage

Die Behandlungsmöglichkeiten der Sekundärtherapie sollten die Präferenzen der Patienten, die Komorbiditäten, die kognitive Funktion, die Lebenserwartung, die Gesundheit und die Krankengeschic hte sowie die neu diagnostizierten und persistenten ITP berücksichtigen. Zu den Optionen gehören:

- Rituximab
- TPO-RAs
- Dapson, Danazol
- Splenektomie (Mahevas 2016)

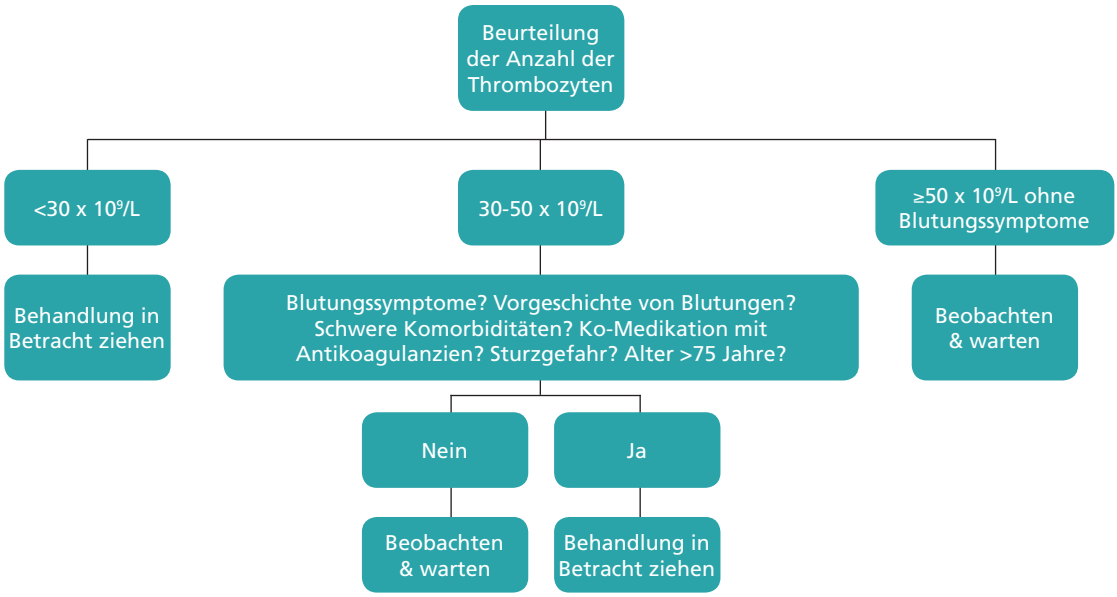


Abbildung 3: Überlegungen zur Behandlung bei älteren Patienten. Entnommen von: Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Behandlung von Blutungen bei älteren Patienten

Lebensbedrohliche Blutungssituationen (z.B. viszerale oder intrakranielle Blutungen) sollten mit IVIg und Steroiden in Kombination mit Thrombozytentransfusionen behandelt werden (Mahevas 2016).

- Vinblastin (nicht mehr als 8 mg) kann bei starken Blutungen verabreicht werden
- Off-Label-Anwendung von hochdosierten TPO-RAs als Bergungstherapie (Mahevas 2016)

ITP-Management in speziellen Bevölkerungsgruppen - Überlegungen zur Schwangerschaft

Eine Thrombozytopenie entwickelt sich bei 5% bis 10% der Frauen während der Schwangerschaft oder in der unmittelbaren Nachgeburtszeit; eine ITP tritt bei 1/1000-10.000 Schwangerschaften oder 3% aller Fälle von Thrombozytopenie während der Schwangerschaft auf (Cines 2017a). Die ITP kann im ersten oder frühen zweiten Trimester auftreten und ist eine der häufigsten Ursachen für eine Thrombozytopenie in der frühen

Schwangerschaft. Bei den meisten Frauen mit ITP während der Schwangerschaft gibt es keine Blutungssymptome: Leichte Blutungen (leichte Blutergüsse und Purpura) treten bei 10% auf, und moderate Blutungen (Epistaxis, Blutungen nach Traumata und Schleimhautblutungen) können bei 20% auftreten (Yan 2016).

Frauen mit symptomatischer ITP müssen genau überwacht werden, und die Behandlung hängt von der Anzahl der Thrombozyten und dem Risiko einer Blutung bei der Mutter ab.

- 10% der Frauen erleben eine Verschlimmerung von der ITP nach der Geburt (Yan 2016).

Es gibt keine medizinische Kontraindikation für Frauen mit bestehender ITP, um schwanger zu werden.

- Das Risiko einer schweren mütterlichen und neonatalen Thrombozytopenie während der Schwangerschaft bei Frauen mit ITP ist relativ gering; Frauen, die eine Milzentfernung hatten, sollten jedoch besondere Aufmerksamkeit und sorgfältige Überwachung während der Schwangerschaft erhalten (Loustau 2014).
- Starke mütterliche oder neonatale Blutungen sind selten, wenn schwangere Frauen von einem erfahrenen, multidisziplinären Team betreut werden (Lambert 2017)

Eine Diagnose von ITP in der Schwangerschaft basiert auf folgenden Kriterien

- Persönliche Vorgeschichte von Blutungen oder einer geringen Anzahl von Thrombozyten vor der Schwangerschaft
- Einer Familiengeschichte, die eine erblich bedingte Thrombozytopenie ausschließt
- Ausschluss anderer Störungen
- Rückwirkende Diagnose durch das Ansprechen auf die ITP-Therapie

Empfehlungen zur Behandlung von einer ITP in der Schwangerschaft

Aktuelle Richtlinien für die Behandlung schwangerer Frauen mit ITP empfehlen die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl >20 x 10^9/L während der ersten beiden Trimester, mit einem höheren Niveau von >50 x 10^9/L kurz vor dem Geburtstermin oder wenn ein Kaiserschnitt erforderlich ist (Lambert 2017).

Die Thrombozytenzahl sollte 3-4 Wochen vor der voraussichtlichen Geburt oder wöchentlich ab der 34. Woche bei instabilen Patienten gemessen werden, um genügend Zeit für einen Behandlungswechsel zu haben, um die Thrombozytenzahl bei Bedarf zu erhöhen (Cines 2017). Schwangere Frauen ohne Blutungen und mit Thrombozytenzahlen >30 x 10^9 benötigen in der Regel keine Behandlung bis zur bevorstehenden Geburt (Gernsheimer 2013).

Das Risiko, dass ein Neugeborenes eine ITP entwickelt, ist relativ gering: 1% bis 5% der Neugeborenen werden mit Thrombozytenzahlen <20 x 10^9/L geboren und bis zu 5% bis 15% benötigen eine Behandlung. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung ist mit <1% sehr gering (Cines 2017a).

Die Behandlung von Blutungen wird eingeleitet, wenn die Thrombozytenzahl < 20 bis 30 x 10^9/L für eine vaginale Geburt oder < 50 x 10^9/L für einen Kaiserschnitt beträgt.

- Täglich wird die Einnahme von oralem Prednison empfohlen, da es die Plazenta nicht in aktiver Form überquert.
- Periodisches IVIg kann verwendet werden, wenn die Kortikosteroidbehandlung fehlschlägt oder ihre Anwendung eingeschränkt ist.
- Eine retrospektive Studie mit 235 Schwangerschaften bei 195 Frauen fand keinen Unterschied in der Anzahl der mütterlichen Thrombozyten bei der Geburt zwischen Kortikosteroiden und IVIg; das Ansprechen auf die Behandlung betrug ~ 40% (Sun 2016).

MMF sollte in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund seiner bekannten Teratogenität vermieden werden (Gernsheimer 2013; Cooper 2017).

Weitere Optionen mit potenziellem Nutzen bei der Behandlung von ITP in der Schwangerschaft sind:

- E-Aminocapronsäure: eine sichere und wirksame Ergänzung vor und nach der Geburt bei Frauen mit schwerer ITP (Gernsheimer 2013)

Tabelle 8: Empfohlene Behandlungen für ITP während der Schwangerschaft		
Primärtherapie	**Sekundärtherapie**	**Zu vermeidende Behandlungen**
Orale Kortikosteroide, IVIg	Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und IVIg; Milzentfernung (zweites Trimester); günstige Ergebnisse mit Anti-RhD-Immunglobulin, Cyclosporin und Rituximab, aber diese Mittel können nicht routinemäßig empfohlen werden.	MMF; Azathioprin, Cyclosporin A, Dapson; TPO-RA, Campath-1H; Vinca-Alkaloide; Danazol
Quellen: Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38-47; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835		

Pflegeimplikationen von Mitteln, die häufig bei der Behandlung einer ITP eingesetzt werden

Die frühzeitige Erkennung von Behandlungsnebenwirkungen kann helfen, deren Schwere zu verringern. Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten zur Behandlung von ITP mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen; eine Medikamentenunverträglichkeit kann einen Wechsel der Medikamente erforderlich machen. Das Titrieren und/oder Anpassen von Medikamentendosen kann auch helfen, Nebenwirkungen zu reduzieren.

[Sehen Sie hierzu Modul 4 für weitere Details zum umfassenden Management von Patienten, die eine Behandlung erhalten]

Tabelle 9: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Corticosteroiden*	
Nebenwirkungen	**Anzeichen und Symptome**
Herz-Kreislauf-System	Ödeme, Bluthochdruck, Vorhofflimmern
Dermatologisch	Akne-ähnlicher Hautausschlag; Ausdünnung der Haut
Endokrines System	Steroid-induzierte Hyperglykämie; Nebenniereninsuffizienz; Hypogonadismus
Gastrointestinales System	Magen- oder Duodenalgeschwür; Dyspepsie; Blähungen; Geschmacksveränderungen; Schluckauf
Immunsystem	Leukozytose; Infektion
Muskuloskelettales System	Proximale Muskelschwäche/-atrophie; Osteonekrose; Osteopenie oder Osteoporose; Muskelkrämpfe
Opthalmologisch	Verschwommenes Sehen; Katarakt
Psychiatrisch	Persönlichkeitsänderungen, Stimmungsschwankungen; Hyperaktivität; Gedächtnisstörungen
Veränderungen des allgemeinen Wohlbefindens	Erröten oder Schwitzen; Schlaflosigkeit; „Letdown" Effekt (Müdigkeit, Schwäche) nach Beendigung der Behandlung
Änderungen im Körperbild	Gewichtszunahme; erhöhter Appetit; Cushingoides Aussehen; Hirsutismus oder Alopezie
Adrenale Suppression	Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie/Gewichtsverlust; Bauchschmerzen; Kopfschmerzen (meist am Morgen); Fieber; Myalgie, Arthralgie; psychiatrische Symptome
Hyperglykämie, Diabetes	Erhöhter Glukosespiegel, postprandial mehr als beim Fasten
*Einschließlich Dexamethason, Prednison und Prednisolon Entnommen von: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63	

Tabelle 10: Pflegeimplikationen von Mitteln, die häufig bei der Behandlung einer ITP eingesetzt werden

Medikament	Implikationen
Rituximab (Anti-CD20)	Der direkte Zusammenhang zwischen Langzeitfolgen und Rituximabgebrauch allein ist nicht festgestellt worden; die optimale Dosis für ITP wurde nicht ermittelt; wegen des Risikos einer viralen Reaktivierung sollten die Patienten vor der Verabreichung auf Hepatitis B untersucht werden; die Reaktion auf Impfstoffe wird bis zu 6 Monate abgeschwächt; Positive Reaktionsindikatoren sind unter anderem: weibliches Geschlecht, Alter <40 Jahre, kürzere Zeitspanne zwischen Diagnose und Rituximabgabe.
Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)	Die Dosierungen können als Reaktion auf die Anzahl der Thrombozyten und den Allgemeinzustand des Patienten nach Medikationsabbruch nach oben oder unten titriert werden; übermäßiger Thrombozytenabfall nach Medikationsabbruch möglich; Verabreichung mit erheblichen Kosten verbunden; die Zugabe eines zweiten Wirkstoffs (MMF oder Steroide) kann vorteilhaft sein; ein Wechsel von TPO-RA oder die Kombination zweier TPO-RAs kann vorteilhaft sein; nicht als Primärtherapie in Europa zugelassen.
Eltrombopag	Dosisreduktion bei ethnisch asiatisch abstammenden Personen; Potenzial für Interaktion mit cholesterinsenkenden Statinen
Immunglobuline (IVIg)	Können allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Fieber, Ausschlag verursachen; Impfungen können nach IVIg-Exposition weniger wirksam sein.
Azathioprine	Zunächst oft kombiniert mit Kortikosteroiden, dann die Wirkung der Kortikosteroide abgeschwächt.
Anti-D* (Rh Immunglobulin [RhID])	Wirksam nur bei Rh-positiven Patienten, mit einem negativen direkten Antiglobulintest (DAT) und sind nicht reflektomisiert; in einigen europäischen Ländern nicht zugelassen.
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	Sollte nicht von Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden; sollte nicht mit einigen Antazida eingenommen werden; Risiko eines sekundären Lymphoms; Impfungen können weniger wirksam sein.

*Nicht weit verbreitet für die Verwendung bei der Behandlung von ITP zugelassen.
Quellen: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017;42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017;98:371–377; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Zukunftsperspektiven

Mehrere neuartige Therapien werden für die Behandlung von ITP untersucht, darunter

- Antikörper gegen die CD40-CD154-Interaktion zwischen B- und T-Zellen
- Behandlungen, die auf den Fc-Rezeptor und den neonatalen Fc-Rezeptor abzielen
- Behandlungen, die auf die Downstream-Signalisierung nach der Vernetzung von Rezeptoren abzielen, die durch Antikörperbindung (Syk-Kinase) verursacht werden.
- Neue Wirkstoffe zur Steigerung der Thrombozytenproduktion (neue TRO-R-Wirkstoffe und Amifostin)

Klinische Studien sind notwendig, um festzustellen, welche Patienten mit schwerwiegenderer Thrombozytopenie ohne pharmakologische Behandlung sicher behandelt werden können (Arnold 2015)

Zukünftige Studien zur Behandlung von ITP sollten sich möglicherweise mehr auf Blutungsmanifestation und damit verbundene Morbidität als auf die Korrektur der Thrombozytenzahl konzentrieren: Die Thrombozytenzahl ist ein Surrogatendpunkt mit Einschränkungen und sagt nicht unbedingt das klinische Ergebnis voraus oder definiert es (Rodeghiero 2014)

Aufgrund der Alterung der Bevölkerung und eines erhöhten Risikos von ITP mit zunehmendem Alter sind klinische Studien erforderlich, die den Nachweis von Behandlungsstrategien für ältere Patienten erbringen.

Eine angemessene langfristige Nachbeobachtung der Patienten ist notwendig, um festzustellen, ob ein Rezidiv tatsächlich abgewendet oder nur verzögert wird (Neunert 2017)

In Zukunft müssen maßgeschneiderte Therapien entwickelt werden, die bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko angewendet werden können (Neunert 2017)

Die Wirksamkeit von Rituximab scheint mit Antikörpern auf Thrombozyten zusammenzuhängen; die Durchführung von Antikörperbestimmungen vor der Behandlung kann dazu beitragen, die Behandlung zu individualisieren, indem sie auf Patienten mit thrombozytengebundenen Antikörpern hinweist und damit ein Potenzial für eine bessere Reaktion auf Rituximab bietet (Porcelijn 2017)

Es gibt Kontroversen über die optimale Sekundärtherapie bei ITP. Zukünftige Studien sind erforderlich, um Wirksamkeit, Sicherheit, Auswirkungen auf die Lebensqualität und Kosteneffizienz von Sekundärtherapieoptionen zu vergleichen (Lakshmananan 2012)

Literaturhinweise

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015; 2015:237-242

Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217

Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519

Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017a; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971

Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al. Safety and efficacy of romiplostim in Splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. Haematologica 2017; 102:1342-1351

Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017b; 177:39-54

Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015; 41:395-404

Elgebaly As, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Appl Thromb Hemost 2016; 23(8):928-937

Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38-47

Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. Ann Hematol 2014; 93(6):1023-1029

Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835

Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. British Journal of Haematology 2014; 166(6):929-935

Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41 (suppl 5):1-30

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 2011; 86:980-984

Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? Blood Advances 2017; 1(24):2295-2301

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:1547-1554

Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study. Acta Haematol 2016; 135:162-171

Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. Blood 2017; 129:3389-3391

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015; 32:875-887

Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115:168-186

Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014a; 43:e61-e67

Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014b; 52:16-24

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; 113:2386-2393

Sun D, Shehata N, Ye XY et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2016; 128:1329-1335

Taylor A, Neave L, Solanki S et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2015; 171:625-630

Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. Blood 2014; 124:232

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. Obstetric Medicine 2016; 9(1):15-20

Schnelle Fakten

- Kombinationsbehandlungen mit Methylprednisolon und intravenösem Immunglobulin (IVIg) können bei der Behandlung von Blutungen wirksam sein
- Die mit Kortikosteroiden verbundene Toxizität scheint sowohl mit der durchschnittlichen Dosis als auch mit der kumulativen Dauer der Anwendung zusammenzuhängen
- Infusionsreaktionen auf Rituximab können durch Prämedikamente minimiert werden
- Patienten, die den Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA) Eltrombopag erhalten, sollten auf Risiken im Zusammenhang mit Veränderungen der Leberfunktion untersucht werden und Patienten, die Eltrombopag oder Rommel erhalten, sollten regelmäßig auf thromboembolische Ereignisse untersucht werden. Die Minimierung der vorübergehenden Nebenwirkungen bei der Verabreichung von IVIg kann durch Verlangsamung der Infusionsrate erreicht werden, insbesondere während der ersten beiden Verabreichungen
- Um den Patienten zu helfen die Diagnose ITP zu verstehen und besser damit umzugehen, sollten die Patienten im Verständnis der Erkrankung gestärkt, Mythen aufgeklärt und Unterstützung angeboten werden
- Geringere Thrombozytenzahlen sind mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) verbunden.

Modul IV: Umfassende Behandlung des Patienten mit ITP

A. Behandlung von akuten oder lebensbedrohlichen Blutungen

B. Management von Nebenwirkungen der Behandlung

- a. Kortikosteroide
- b. Rituximab
- c. Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)
- d. Andere Wirkstoffe

C. Aufklärung von Patienten und Angehörigen

D. Empfehlungen, die den Patienten helfen, mit ITP zu leben: Überlegungen zur Lebensqualität

Einführung: Umfassende Behandlung Des Patienten Mit Itp

Die ITP ist bei den Betroffenen sowohl mit physischem als auch mit psychosozialem Stress verbunden. Zwei wichtige Aufgaben von Pflegefachpersonen und anderen medizinischen Fachkräften im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit ITP spielen eine Rolle:

- Aufklärung über ITP, Behandlungsmodalitäten und das Management von Nebenwirkungen und
- Unterstützung von Patienten und Familien bei der Bewältigung der physiologischen und psychologischen Auswirkungen von ITP

Behandlung von akuten oder lebensbedrohlichen Blutungen

Es kann ratsam sein, Patienten ins Krankenhaus zu bringen, wenn sie folgende Symptome aufweisen

1. innere Blutungen oder starke mukokutane Blutungen
2. die Thrombozytenzahl ist unter 10 x 10^9/L gefallen, mit einer Vorgeschichte von starken Blutungen oder Noncompliance
3. Thrombozytenzahl von 10 bis 20 x 10^9/L und keine Reaktion auf die Therapie (Cuker 2010)

Die Behandlung von Blutungen hängt oft vom Status des Patienten ab, wobei bei denjenigen, die neu diagnostiziert werden, größere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden: Bei denjenigen Patienten, die über einen längeren Zeitraum an einer ITP erkrankt sind, kann eine Überwachungs- und Wartestrategie angewendet werden.

Es gibt einige Hinweise darauf, dass die Funktion der Thrombozyten bei Patienten mit signifikanten Blutungssymptomen anders sein kann, als bei Patienten mit ähnlich niedrigen Thrombozytenzahlen aber ohne Blutung (Middelburg 2016).

Zu den Lokalisationen mit potenziell lebensbedrohlichen Blutungen mit einer Thrombozytenzahl < 30 x 10^9/L gehören:

- Intrakraniell
- Gastrointestinal
- Urogenital
- Gynäkologisch
- Epistaxis (Boral 2016)

Empfehlungen zur Therapie und Behandlung von Blutungen:
Kombinationsbehandlung wie hochdosiertes i.v. Methylprednisolon (500 mg bis 1 g/ Tag x 3) + IVIg 1 g/kg an Tagen 1 ± 2 (Arnold 2015)
Transfusion von Thrombozyten bei lebensbedrohlichen Blutungen, mit oder ohne IVIg (Boral 2016)
Tranexamsäure als adjuvante Behandlung; nützlich bei oralen Schleimhautblutungen, Menorrhagien, vor zahnärztlichen Eingriffen (Cooper 2017; Matzdorff 2018)
Hormonelle Therapie bei signifikanten Vaginalblutungen (Cooper 2017)

Management von Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Kortikosteroide, entweder allein oder in Kombination mit intravenösem Immunglobulin (IVIg), sind die am häufigsten verwendete Erstlinientherapie (Lakshmanan 2012). Da die längerfristige Einnahme von Kortikosteroiden zu erheblichen Nebenwirkungen führt, die den Nutzen überwiegen können, werden diese Mittel in der Regel als Kurzzeitbehandlung verschrieben (3 bis 4 Wochen). Die Toxizität von Kortikosteroiden scheint sowohl mit der durchschnittlichen Dosis als auch mit der kumulativen Dauer der Anwendung zusammenzuhängen (Liu 2013). Die Kortikosteroiddosis sollte ausgeschlichen und nicht unterbrochen werden. [Sehen Sie hierzu Modul 3, Tabelle 9 für Details zu den Nebenwirkungen von Kortikosteroiden].

Tabelle 1: Behandlung von frühen und späten Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Nebenwirkungen	Anmerkungen	Verwaltung
Infektionsrisiko	Erhöhte Anfälligkeit für invasive Pilz- und Virusinfektionen	Informieren Sie sich über Anzeichen/Symptome einer Infektion, wer im Falle einer Infektion kontaktiert werden soll.
Erröten/Schwitzen		Verwendung von kalten Tüchern/Eispackungen, Schichtbekleidung, Aufrechterhaltung der Hydratation
Ermüdung		Dem Patienten raten, die Aktivitäten entsprechend anzupassen, um mit der Müdigkeit umzugehen.
Persönlichkeitsveränderungen Stimmungsschwankungen Schlafstörungen	Frühes Einsetzen	Beratung und Aufklärung des Patienten/Familienangehörigen über das Potenzial für Stimmungsschwankungen, die schwerwiegend sein können; morgens und abends Verabreichung von Kortikosteroiden, Dosisreduktion.
Osteoporose, Frakturen		Baseline Knochenscan bei Risiko oder bei längerfristiger (>6 Monate) Behandlung; Kalziumpräparate; körperliche Betätigung, tägliche Sonneneinstrahlung (Erhöhung der Vitamin-D-Absorption)
Gewichtszunahme		Bewertung der Nahrungsaufnahme; Förderung der körperlichen Aktivität
Myopathie	Häufiger bei Dosen ≥10 mg/Tag	Medikationsabbruch/Reduktion
Ödem		Mild: Einschränkung der Salzzufuhr, Gliedmaßen hochheben, elastische Kompressionsstrümpfe, Steigerung der körperlichen Aktivität Mäßig/schwere: Diuretika
Ausdünnung der Haare, Alopezie; Hirsutismus		Bereitstellung von Informationen über mögliche Veränderungen der Haare, Vermeidung von übermäßigen Haarbehandlungen und Styling.
Magengeschwüre, Dyspepsie	Das Risiko steigt mit dem gleichzeitigen Einsatz von NSAR	Empfehlen Sie dem Patienten, das Steroid morgens mit der Nahrung einzunehmen, fettige, frittierte, stark saure Lebensmittel zu vermeiden; heben Sie das Bettkopfteil, wenn nachts eine Dyspepsie auftritt; prophylaktische Gabe mit Antiazida, H2-Rezeptorhemmern, Protonenpumpenhemmern.
Akne-ähnlicher Hautausschlag		Mild: Das Gesicht zweimal täglich mit einem Peeling waschen, betroffene Stellen sauber halten. Mäßig/schwere (zystische oder infizierte Papeln): Pharmakologische topische Behandlung
Katarakt, Glaukom	Katarakte sind eine Spätkomplikation; Nervenschäden durch erhöhten Augeninnendruck oft dauerhaft.	Screening für Risikopatienten (Personen-/Familienanamnese von Glaukom, Diabetes, Myopie, Bindegewebserkrankungen)
Erhöhter Blutzucker		Dem Patienten raten, sich einer regelmäßigen Blutzuckerkontrolle zu unterziehen; Informationen über die Symptome einer Hyperglykämie geben.
Hyperglykämie	Tritt innerhalb weniger Stunden nach der Medikamentengabe auf; verbessert sich im Allgemeinen mit Dosisreduzierung; Umkehrung durch einen Medikationsabbruch.	Mild: Ernährungsberatung zur Vermeidung einfacher Kohlenhydrate / Zucker; Gewichtsabnahme; Steigerung der körperlichen Aktivität Mäßig: Genaue Überwachung der Glukose, ggf. Start oraler Blutzuckersenker Schwer: Kortikosteroidverwendung evaluieren, ggf. Insulin starten
Verdünnung der Haut Beeinträchtigung der Wundheilung		Schützen Sie die Haut vor Quetschungen/Verletzungen durch das Tragen von langen Ärmeln, Vorsicht bei Aktivitäten; Reinigen von Hautrissen mit sterilem Wasser.
Adrenale Suppression	Symptome können erst nach physiologischem Stress erkannt werden.	Achten Sie auf das Auftreten von Symptomen nach einer Krankheit, Operation oder Verletzung.
Herz-Kreislauf-Erkrankungen Dyslipidämie	Größeres Risiko bei Dosen ≥7.5mg/Tag	Beurteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren; regelmäßige Überwachung des Lipidspiegels

NSAR, Nichtsteroidale Antirheumatika
Entnommen von: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63; Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30; Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Tabelle 2: Behandlung von häufigen Nebenwirkungen von Rituximab

Nebenwirkungen	Management
Hypogammaglobulinämie	Tritt bei mehreren Verläufen auf; Überwachung des Serum-Immunglobulinspiegels vor und regelmäßig nach Verabreichung von Rituximab.
Infusionsreaktionen (Ausschlag, Urtikaria, Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Erbrechen, vorübergehende Hypertonie)	Prämedikation mit Antihistaminikum und Fiebermittel 30 Minuten vor der Verabreichung; ausreichende Hydratation; Elektrolytüberwachung und Nierenfunktion
Infektion	Kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Hepatitis B; empfohlene Impfung gegen saisonale Grippe, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza vor Behandlungsbeginn.
Sekundäre Malignome	Aufklärung über das mögliche Auftreten von sekundären Malignomen; Förderung regelmäßiger Folgebewertungen
Lungenembolie	Den Patienten auf Anzeichen und Symptome aufmerksam machen (unerklärliche Kurzatmigkeit, Atembeschwerden, Brustschmerzen, Husten, Bluthusten); Notfall-Kontaktinformationen bereitstellen.
Lungenentzündung	Warnen Sie den Patienten vor Anzeichen und Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten).
Blutungen des zentralen Nervensystems	Die Symptome variieren je nach Ort und Ausmaß der Blutung; die Symptome können Kopfschmerzen, Schwäche, Verwirrung sein; weisen Sie den Patienten darauf hin, alle Symptome zu melden.

Entnommen von: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tabelle 3: Behandlung häufiger Nebenwirkungen von Thrombopoietin-Agonisten

Nebenwirkungen	Management
Eltrombopag (orale Verabreichung)	
Erhöhung der ALT	Baseline Test der Leberenzyme, Überwachung während der gesamten Behandlung, genauere Überwachung bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren; Untersuchung mit regelmäßiger Nachuntersuchung; regelmäßige Beurteilung und Überprüfung der Dosis und Verabreichung.
Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege	Bewertung und Management der Symptome auf individueller Basis; Bereitstellung von Schulungen, um den Patienten auf mögliche Symptome aufmerksam zu machen und individuelle Behandlungsstrategien bereitzustellen.
Kataraktbildung (potentiell)	Empfehlen Sie dem Patienten, regelmäßig eine Augenuntersuchung durchzuführen.
Beide Wirkstoffe	
Bildung von Retikulin aus dem Knochenmark, Risiko einer Fibrose des Knochenmarks	Überwachen Sie CBC mit Differentialdiagnosen; regelmäßige Blutausstriche; Die Behandlung abbrechen, wenn schwerwiegende Veränderungen der Zellmorphologie erkennbar sind oder wenn der Thrombozytenspiegel stark ansteigt.
Erhöhtes Risiko einer Thromboembolie	Bewertung des Patienten nach Risiken im Zusammenhang mit thromboembolischen Ereignissen; Beratung zu Risiken und Symptomen der Embolie und sofortige Einholung von medizinischer Hilfe bei Auftreten von Symptomen; Vorsicht bei der Verabreichung an Patienten mit Vorgeschichte/Kardialstents, genauere Überwachung bei Patienten mit ≥1 Risikofaktor
Romiplostim (subkutane Injektion)	
Kopfschmerzen, Müdigkeit, Epistaxis, Arthralgie, Schwindelgefühl	Verabreichung von Paracetamol nach Bedarf, Vermeidung von Aspirin/NSAR, da diese die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen können.
Überempfindlichkeitsreaktionen	Den Patienten auf die Möglichkeit des Auftretens aufmerksam machen; ggf. Prämedikamente verabreichen.
Infektionen der oberen Atemwege	Den Patienten auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkung aufmerksam machen; raten, Personen mit bekannter Infektion zu vermeiden, darauf achten, die Infektion nicht auf andere zu übertragen.

ALT, Alanin-Aminotransferase; NSAIDS, nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente.
Quellen: Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217, Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707; Eltrombopag Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc; Romiplostim Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc

Tabelle 4: Behandlung der häufigen Nebenwirkungen anderer Mittel zur Behandlung von ITP

Berater	Nebenwirkungen	Verwaltung
Anti-D (Rh Immunoglobulin [RHIg])*	Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen; disseminierte intravaskuläre Koagulation (selten); intravaskuläre Hämolyse (selten); Nierenversagen (selten)	Verabreichung von Paracetamol nach Bedarf
Azathioprin	Schwäche, Schweißausbrüche, Transaminaseerhebungen (generell geringe/milde Häufigkeit); Neutropenie, Pankreatitis	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen; Überwachung der Leukozytenzahl; Überwachung der Leberenzymwerte.
Cyclosporin A	Zunahme von Serumkreatinin, Bluthochdruck, Müdigkeit, Parästhesien, gingivale Hyperplasie, Myalgie, Dyspepsie, Hypertrichose, Zittern (mäßig, aber vorübergehend); Nierenversagen; Hypertonie.	Sollte nicht bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz verabreicht werden, Vorsicht bei der Verabreichung an ältere Patienten.
Cyclophosphamid*	Suppression des Knochenmarks; Blasenkrebs und sekundäre Leukämie (selten)	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen; Überwachung der Leukozytenzahl.
Danazol*	Anomalien der Leberfunktion; Gewichtszunahme, Myalgie, Haarausfall; Akne; erhöhter Cholesterinspiegel; Transaminitis	Überwachung der Leberfunktion bei Langzeitverabreichung
Dapson	Abdominale Distension, Anorexie, Übelkeit, Methämoglobinurie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (selten und behandelbar/umkehrbar); Hautausschlag (schwer)	Vorsicht bei der Verabreichung an Patienten aus Mittelmeerländern (ethnische Abstammung aus Afrika)
Hydroxychloroquin*	Vielfältige Auswirkungen auf das Immunsystem	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen;
Immunglobuline (IVIg)	Kopfschmerzen (leicht); Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Blutdruckveränderungen, Tachykardie (alle vorübergehend) Neutropenie; Niereninsuffizienz; aseptische Meningitis; Thrombose; anaphylaktische Reaktionen bei Patienten mit IgA-Mangel (selten)	Vorübergehende Nebenwirkungen: langsame Infusionsrate, insbesondere bei den ersten beiden Verabreichungen von IVIg; Hinweis an den Patienten über mögliche anaphylaktische Reaktionen und Benachrichtigung des Gesundheitspersonals bei deren Auftreten.
Mycophenolat-Mofetil* (MMF)	Gastrointestinal (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen); Infektionsrisiko (Bakterien-, Pilz-, Protozoen- und neue oder reaktivierte Virusinfektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen); Kopfschmerzen (können dosisbegrenzend sein); sekundäre Malignome.	Überwachung auf Anzeichen/Symptome einer Infektion; Anweisung an den Patienten, wachsam zu sein, um eine Infektion zu verhindern und zu erkennen;

*Nicht allgemein zugelassen für die Verwendung bei ITP; Verwendung und Dosierung basierend auf den individuellen Praktiken in Behandlungszentren
Quellen: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017;98:371–377; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Aufklärung von Patienten und Angehörigen

Pflegefachpersonen und andere Angehörige des Gesundheitswesens spielen eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung von Patienten und ihren Familien über ITP, wie sich dies auf den Lebensstil und die Beziehungen auswirken kann, welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt, einschließlich Nutzen, Nebenwirkungen, Dosierung, Verabreichungswege und Dauer, und wie Patienten mit der Behandlung und den Nebenwirkungen von Krankheiten umgehen können.

Tabelle 5: Bildungsmaßnahmen, die den Patienten helfen sollen, mit ITP besser zu leben

Thema	Wichtige Bildungspunkte
Diagnose	Allgemeiner Überblick über ITP (Pathophysiologie, Krankheitsverlauf) Ermitteln Sie das Verständnis des Patienten für ITP, vertreiben Sie Mythen und korrigieren Sie Fehleinschätzungen. Bereitstellung von Informationen über die Begründung und Interpretation von diagnostischen Tests Besprechen Sie mögliche Änderungen des Lebensstils, die Notwendigkeit, eine sichere Umgebung zu schaffen, sowie Aktivitäten auf sichere Weise durchzuführen, um Verletzungen zu vermeiden oder zu vermeiden. Vorstellung und Diskussion der verfügbaren Ressourcen zur Unterstützung von Patienten/Familien bei der psychosozialen Unterstützung und Bewältigungsmechanismen [siehe Ressourcen].
Behandlung	Diskutieren Sie Medikamente: Dosis, Zeitplan, Wirkmechanismus, Nebenwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen von Medikamenten. Ermitteln Sie das Verständnis des Patienten/Betreuers für die bereitgestellten Informationen über Medikamente. Geben Sie Informationen darüber, an wen Sie sich wenden können, wenn der Patient ein unerwünschtes Ereignis erlebt.
Ermüdung	Erklären Sie mögliche Ursachen wie die Verabreichung von Kortikosteroiden. Fördern Sie regelmäßige körperliche Aktivitäten wie Yoga. Beratung des Patienten bei der Planung und Priorisierung der täglichen Aktivitäten Dem Patienten raten, ausreichend Schlaf und Ruhe zu finden. Möglicher Bezug zur Physiotherapie
Blutungen	Reduzierung des Blutungsrisikos bei der Durchführung von Aktivitäten [siehe Tabelle 6]. Demonstration von Möglichkeiten, Druck auf die Blutungsstellen auszuüben oder die Blutung zu verlangsamen oder zu stoppen, indem man Eis auf den Bereich der Blutung aufträgt. Empfehlen Sie dem Patienten, Aminocapronsäure oder Tranexamsäure zu tragen, um Blutungen zu verhindern und zu reduzieren. Halten Sie rezeptfreie Nasenblutenbehandlungen bereit. Sensibilisierung des Patienten für die Notwendigkeit häufiger Blutabnahmen und Labortests zur Überwachung der Blutplättchenzahl. Bereitstellung von Informationen über Hilfsmittel, um Traumata und das Risiko von Prellungen zu minimieren, wenn die Patienten sturzgefährdet sind.

Entnommen von: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Empfehlungen, die den Patienten helfen, mit ITP besser zu leben: Überlegungen zur Lebensqualität

Die ITP hat nicht nur Auswirkungen auf den körperlichen Zustand des Patienten, sondern auch auf sein allgemeines Wohlbefinden. Zusätzlich zu den klinischen Manifestationen der Blutungen erleben einige Patienten eine behindernde Müdigkeit, Angst vor Blutungen, eine Einschränkung ihrer Aktivitäten im Alltag, den Rückzug aus Berufs- und Freizeitaktivitäten und eine verminderte Lebensqualität (McMillan 2008). Tatsächlich ist die Lebensqualität bei Patienten mit ITP schlechter als in der Allgemeinbevölkerung und kann für einige schlechter sein als die gemeldete Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten wie Bluthochdruck, Arthritis oder bestimmten Krebsarten (McMillan 2008).

Niedrigere Thrombozytenzahlen sind mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (HRLebensqualität) (Mathias 2007). Eine der neueren Behandlungen für ITP, Romplostim, war im Vergleich zur Standardbehandlung mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden (Kuter 2010).

Pflegefachpersonen und andere Angehörige des Gesundheitswesens können Patienten und ihren Angehörigen helfen, mit den physiologischen und psychologischen Auswirkungen von ITP umzugehen, indem sie Unterstützung in Form von aktivem Zuhören und Fragen stellen, Informationen bereitstellen und auf geeignete Ressourcen verweisen [siehe Abschnitt Ressourcen].

Tabelle 6: Empfehlungen, die den Patienten helfen, mit ITP besser zu leben

Thema	Empfehlung
Einnahme von Nicht-ITP-Medikamenten	Vermeiden Sie Medikamente, die die Thrombozytenzahl beeinflussen können (Blutverdünner, Entzündungshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer); überwachen Sie Patienten, die Antikoagulanzien zur Behandlung anderer Krankheiten benötigen, genau. Verwenden Sie acetaminophenhaltige Medikamente gegen Schmerzen und Fieber
Sexuelle Beziehungen	Nicht eingeschränkt, Vorsicht ist geboten, wenn die Thrombozytenzahl niedrig ist und/oder der Patient eine aktive Blutung hat
Körperliche Aktivitäten	Vermeiden Sie jede Tätigkeit mit hohem Verletzungsrisiko (Kampf- und Kontaktsportarten); tragen Sie Handschuhe bei der Arbeit mit Messern oder anderen Werkzeugen und bei der Gartenarbeit; tragen Sie Schutzkleidung (Helm, Knie-, Ellbogen- oder Handpolster)
Körperpflege	Verwenden Sie eine weiche Zahnbürste; vermeiden Sie Zahnseide bei oraler Blutung; führen Sie regelmäßige Zahnuntersuchungen durch; verwenden Sie einen elektrischen Rasierer; vermeiden Sie eineVerstopfung, verwenden Sie keine Zäpfchen oder Einläufe
Reisen	Flugreisen: Durchführung von empfohlenen Übungen während des Fluges zur Vorbeugung einer tiefen Venenthrombosen, Tragen von Stützstrümpfen, Vermeidung von Alkohol und Trinken von viel Wasser
Andere	Tragen Sie einen medizinischen Alarm/Identifikationsband; tragen Sie eine Identifikation/Gesundheitsausweis mit Informationen über die ITP bei sich

Entnommen von: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Tabelle 7: Empfohlene Thrombozytenzahlen für medizinische Eingriffe*

Vorgehensweise	Anzahl der Thrombozyten
Minimalinvasive Verfahren*	Im Allgemeinen ist die Thrombozytenzahl kein guter Indikator für Blutungen; prophylaktische Thrombozytentransfusion nicht empfohlen bei einer Thrombozytenzahl >30 x 10^9/L
Zahnreinigung	>20-30 x 10^9/L
Zahnentfernung (einfach)	>30 x 10^9/L
Kleine Operation	>50 x 10^9/L
Große Operation	>80 x 10^9/L

*Beinhaltet: Leber- und Nierenbiopsien, Lumbalpunktion, Zentrallinienplatzierung, Bronchoskopie, GI-Endoskopien, Thorax- und Parazentese.
Quellen: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Tabelle 8: Krankheitsbezogene Faktoren mit möglichen Auswirkungen auf die Lebensqualität

ITP-assoziierte, nicht blutende Symptome: kognitive Beeinträchtigung, Müdigkeit, Schwäche, Depressionen, etc.
Erhöhtes Infektionsrisiko
Lange, anhaltende Behandlungsdauer
Nebenwirkungen der Behandlung, insbesondere im Zusammenhang mit Kortikosteroiden
Soziale Stigmatisierung durch sichtbare Hämatome
Erhöhtes Risiko bei der Behandlung von Komorbiditäten (d.h. erhöhtes Risiko von Blutungen durch Antikoagulationstherapie)
Zeitaufwand für Arztbesuche, Therapie, Krankenhausaufenthalte
Mögliche Reduzierung der Produktivität
Therapiekosten
Krankheitsbedingte Veränderungen/Einschränkungen in Lebensstil, Freizeitaktivitäten, Reisen

Quelle: Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Literaturhinweise

Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217

Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicina Clinica 2015; 145:511-519

Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54

Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. ASH Education Book 2010; 2010:377-384

Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. Eur J Haematol 2017; 98:371–377

Mathias SD, Bussel JB, George JN et al. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. Clin Ther 2007; 29:950-962

Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008; 83: 150–154.

Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H et al. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. Hematology 2016; 21:549-551

Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Healthrelated quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. Curr Med Res Opin 2008; 24: 2767– 76

Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nrsg 2013; 17: 654-666

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Schnelle Fakten

- Im Allgemeinen benötigen Kinder keine Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP), es sei denn, sie haben aktive Blutungen; in den meisten Fällen löst sich die ITP spontan auf.
- Die ITP-Inzidenz bei Kindern ist gering, mit einem geringen Risiko für intrakranielle Blutungen und einem Risiko von ca. 20% für schwere Blutungen.
- Mehrere professionelle Pflegeleitlinien empfehlen eine pharmakologische Behandlung durch Blutung und Beobachtung (ohne Medikamentengabe) bei neu diagnostizierten Kindern ohne starke Blutungen.
- Das Dilemma bei der Behandlung von Kindern ist die unterschiedliche Blutungsneigung der Patienten trotz ähnlich niedriger Thrombozytenzahlen.
- Kortikosteroide werden oft als Erstlinientherapie bei Kindern empfohlen.
- Eine verlängerte Behandlung mit Kortikosteroiden kann längerfristige Nebenwirkungen wie Wachstumsunterdrückung und Osteoporose haben.
- IVIg wird häufig zur Behandlung von Blutungen bei Kindern eingesetzt.
- Die Diagnose von ITP kann erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und ihren Familien haben.

Modul V: Immunthrombozytopenie bei Kindern

A. Einleitung: ITP bei Kindern

B. Pathophysiologie und Inzidenz

C. Klinische Präsentation

D. Diagnose und Differentialdiagnose

E. Konsequenzen klinischer Manifestationen des ITP-Blutungsrisikos

F. Behandlung

1. Primärtherapie
2. Sekundärtherapie
3. Behandlung von chronischen Krankheiten
4. Behandlung von Blutungen

G. Management von Nebenwirkungen der Behandlung

1. Behandlung von häufigen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden
2. Management der häufigen Nebenwirkungen von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten

H. Prädikatoren für die Remission von Krankheiten

I. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

J. Zukunftsperspektiven

Einführung: Immunthrombozytopenie bei Kindern

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist in der Regel eine akute, sich selbst lösende Erkrankung bei Kindern und nur 20% bis 25% der Kinder entwickeln eine chronische Erkrankung (eine mehr als 12 Monate andauernde Thrombozytenzahl <100 x 10^9/L) (Rodeghiero 2009). Trotz des eher milden und vorübergehenden Charakters von ITP bei den meisten Kindern können die Diagnose, signifikante Prellungen (Ekchymose), Blutungen und Einschränkungen in Schule und Sport erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patient und Familie haben (Cooper, 2017; Yacobovich 2013).

Pathophysiologie und Inzidenz

ITP bei Kindern geht typischerweise eine fieberhafte Erkrankung voraus und wird vermutlich durch eine akute Virusinfektion oder nach einer Impfung ausgelöst. Die Inzidenz von ITP bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,2-0,7 neue Fälle pro 10.000 pro Jahr (Provan 2015)

- Studien aus Deutschland, Großbritannien und Skandinavien schätzen die ITP-Inzidenz bei Kindern auf 2,2 bis 5,3 pro 10.000 in diesen Ländern (Mathias 2016)
- Etwa 5000 neue Fälle von pädiatrischem ITP werden jedes Jahr in den USA diagnostiziert (Segal 2006)

Während die ITP bei Erwachsenen oft eine chronische Erkrankung ist, lösen sich 70% bis 80% der pädiatrischen Fälle spontan innerhalb von 6 Monaten

- eine ITP besteht in den verbleibenden ca. 20% in chronischer Form fort, was als eine Thrombozytenzahl <100.000 x 10^9/L definiert ist, die mehr als 12 Monate dauert (Rodeghiero 2009).

[Sehen Sie hierzu Modul 1 für weitere Details zur Pathophysiologie des ITP].

Klinische Präsentation

Eine ITP bei Kleinkindern weist in der Regel akute Blutungssymptome auf, die oft nach einer Infektion auftreten (Matzdorff 2018)

- Die Epistaxis ist das häufigste Symptom, gefolgt von kutanen und kleinen Schleimhautblutungen
- Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Kindern ist mit < 1% sehr gering (Cooper 2017)

[Sehen Sie hierzu Modul 2 für weitere Details zur klinischen Präsentation]

Diagnose und Differentialdiagnose

Andere Formen der Thrombozytopenie könnten die ITP und eine sekundäre ITP nachahmen, insbesondere wenn die Thrombozytenreduktion der einzige Laborbefund ist. Es ist wichtig, eine akute lymphatische Leukämie und ein primäres Knochenmarkversagen als Ursache für Blutungen, Blutergüsse und Purpura auszuschließen.

Die körperliche Untersuchung des Patienten umfasst die Beurteilung möglicher Blutungsherde (Haut und Schleimhaut) und die Identifizierung von Anzeichen, die auf sekundäre ITP oder andere Pathologien hinweisen.

Zu den Laboruntersuchungen gehören:

- Vollblutbild, mittleres Thrombozytenvolumen, peripherer Blutausstrich, retikuläre Thrombozytenzahl (bestimmt die Ursache von ITP entweder als Knochenmarkunterdrückung oder Thrombozytenzerstörung).

[Sehen Sie hierzu Modul 2 für weitere Details zu Diagnose und Diagnoseverfahren].

Konsequenzen klinischer Manifestationen von ITP: Blutungsrisiko

Das Risiko von intrakraniellen Blutungen oder Blutungen bei Kindern mit neu diagnostiziertem oder chronischer ITP, wie in einer systematischen Übersicht berichtet, betrug 0,4% und das Risiko von schweren Blutungen 20% (Neunert 2015).

Zu den Vorboten schwerer Blutungen gehören:

- Schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 10 bis 20 x 10^9/L)
- Neu diagnostizierte ITP
- Frühere kleinere Blutungen (Neunert 2015)

Behandlung von ITP bei Kindern: Übersicht

Es gibt große Unterschiede in Bezug auf die Behandlung von ITP bei Kindern und welche Mittel verwendet werden sollten. Angesichts der Seltenheit schwerer Blutungen, des Fehlens von Beweisen für die Verhinderung schwerer Blutungen und der bekannten Kosten und Toxizitäten der Behandlung wird jedoch bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Kindern mit neu diagnostizierter ITP oft eine alleinige Beobachtung empfohlen, unabhängig von der Anzahl der Thrombozyten (Cuker 2016).

Individuelle Besonderheiten wie Alter, Verletzungsanfälligkeit, elterliche Angst, Nähe zum medizinischen Zentrum oder psychosoziale Bedingungen sollten bei der Entscheidung über den Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme berücksichtigt werden.

Ziel der Behandlung ist es, bei Bedarf die Thrombozytenzahl schnell zu erhöhen und gleichzeitig das Potenzial für Nebenwirkungen zu minimieren.

Die britischen Richtlinien (Granger 2012), die American Society of Hematology (ASH) (Neunert 2011) und eine internationale Arbeitsgruppe (Rodeghiero 2013) empfehlen eine pharmakologische Behandlung auf der Grundlage von Blutungen und Beobachtung ohne medikamentöse Therapie bei neu diagnostizierten Patienten ohne starke Blutungen.

Trotz dieser Empfehlungen behandeln viele Zentren routinemäßig Kinder, wenn die Thrombozytenzahl unter < 20 $x10^9$/L fällt

Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie bei 71% der neu diagnostizierten pädiatrischen Fälle von ITP allein die Verwendung von Beobachtung verwendet; das Vorhandensein von Thrombozytopenie und Prellungen war der Hauptgrund für die Einleitung der Behandlung (Schultz 2014)

In dieser Studie führte die Beobachtung allein nicht zu einer Zunahme der späteren Behandlung oder einer Zunahme der Symptome verzögerter Blutungen (Schultz 2014)

Das Dilemma bei der Behandlung von Kindern ist die große Variation der Blutungsneigung bei Patienten trotz ähnlich niedriger Thrombozytenzahlen (2015)

[Sehen Sie hierzu Modul 3 für detaillierte Informationen über Behandlungsarten und Modul 4 für detaillierte Informationen über das Management von Patienten mit ITP]

Primärtherapie

Zu den Empfehlungen für die Erstlinienbehandlung bei pädiatrischen Patienten gehören:

- Kortikosteroide, intravenöses Immunglobulin (IVIg) oder Anti-D, immunsuppressive Mittel (Rituximab) oder Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)
- MFF bei niedrigen Dosen kann von Vorteil sein (Cooper 2017)
- Ritixumab kann Kindern zugutekommen, die nicht auf Steroide ansprechen oder hohe Dosen von Steroiden benötigen (Grace 2018).

Sekundärtherapie

Die Indikationen, der Zeitpunkt und die Wahl der Sekundärtherapie sind komplex und sehr variabel (Neunert 2008).

Faktoren, die von Ärzten als wichtig für die Auswahl der Sekundärtherapie identifiziert wurden, sind:

- Alter der Patienten/Elternpräferenz
- Behandlungsbedingte Nebenwirkungen
- Langzeittoxizität
- Einfache Verabreichung
- Möglichkeit der Remission
- Wahrgenommene Wirksamkeit (Grace 2018)

Zu den Optionen für die Sekundärtherapie bei Kindern gehören:

- Rituximab
- Orale immunsuppressive Wirkstoffe
- Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs)
- Immunmodulatorische Mittel
- Intermittierende Erstlinienbehandlungen (z.B. IVIg oder Kortikosteroide)

Splenektomie (Grace 2018; Kim 2017)

Es fehlen jedoch Daten aus klinischen Studien, um die Auswahl der „besten" Sekundärtherapie bei pädiatrischen Patienten mit ITP zu unterstützen.

Eine prospektive, beobachtende, longitudinale Kohortenstudie von behandelnden Ärzten identifizierte ihre Präferenzen für individuelle Sekundärtherapie und ihre Gründe für die Bevorzugung dieser Behandlungen.

Behandlung	Bevorzugter Grund*
Rituximab	Möglichkeit der langfristigen Remission; Präferenz des Patienten/Elternteils; Arztkomfort; minimale Langzeittoxizität; Nebenwirkungsprofil
Orale Immunosuppression	Einfache Verabreichung; minimale Langzeittoxizität; Arztkomfort; Nebenwirkungsprofil; erwartete Wirksamkeit; Präferenz des Patienten/Elternteils
Romiplostim	Nebenwirkungsprofil; wahrgenommene Wirksamkeit; Präferenz des Patienten/Elternteils; Arztkomfort; minimale Langzeittoxizität; erwartete Wirksamkeit
Eltrombopag	Einfache Verabreichung; Nebenwirkungsprofil, minimale Langzeittoxizität; Präferenz des Patienten/Elternteils; erwartete Wirksamkeit

*Präferenzen mit > 40% Antwort
Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Behandlung von chronischen Krankheiten

Eine chronische ITP wurde definiert als eine Krankheit, die länger als 12 Monate nach der Diagnose besteht (Rodeghiero 2009). Aufgrund des geringen Blutungsrisikos bei Kindern, auch bei schwerer persistierender oder chronischer Thrombozytopenie, kann bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Fällen eher eine Beobachtung als eine Behandlung angebracht sein (Cuker 2016).

Ein Prozentsatz der Kinder, die eine chronische ITP entwickeln, hat jedoch erhebliche Blutungssymptome oder ein Blutungsrisiko, welches eine kontinuierliche Therapie erfordert.

Es gibt keinen Konsens über die Behandlung von chronischem ITP bei Kindern. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen:

- Rituximab, orale Immunsuppressiva, Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RAs) und Milzresektion

In einer klinischen Studie verbesserte Eltrombopag die Thrombozytenzahl (≥50 x 10^9/L), reduzierte Blutungsschwere und reduzierte oder erlaubte Unterbrechung von Begleitbehandlungen für ITP (Kim 2017).

Empfohlene Anfangsdosis von Eltrombopag:

- 25 mg/Tag bei Kindern im Alter von 1 bis < 6 Jahren
- 50 mg/Tag im Kinderalter > 6 Jahre
- 50%ige Verringerung der Anfangsdosis für Patienten ostasiatischer Abstammung (Kim 2017)

In einer doppelblinden Phase-3-Studie, induzierte Romplostim eine hohe Rate der Thrombozytenreaktion ohne neue Sicherheitssignale bei Kindern mit einer chronischen ITP (Tarantino 2016).

- In dieser Studie wurde die wöchentliche Dosis von Romplostim von 1 µg/kg auf 10 µg/kg angepasst, um eine Zielplättchenzahl von 50 bis 200 × 10^9/L zu erreichen (Tarantino 2016).
- Über 6 Jahre hinweg erreichten > 90% der Kinder in der Studie eine Thrombozytenreaktion, die am häufigsten auf ≥ reagierte 75% der Zeit bei einer durchschnittlichen wöchentlichen Dosis von 4,8 µg/kg (Tarantino 2016).

Behandlung von Blutungen

Bei den meisten Kindern treten nur leichte Blutungen in Form von Blutergüssen und Petechien auf; das Risiko schwerer Blutungen hängt mit der Dauer der ausgeprägten Thrombozytopenie zusammen und ist sehr unterschiedlich (Neunert 2015).

Eine beschreibende, etwas ältere Studie über Blutungen bei Kindern zeigte, dass Transfusionen von Thrombozyten relativ ungewöhnlich waren. Behandlung der Blutungen, die am häufigsten mit Steroiden und IVIG-Verabreichung verbunden sind (Neunert 2013). Thrombozytenkonzentrate können bei sehr starken Blutungen transfundiert werden (Matzdorff 2018).

Eltrombopag kann zur Behandlung schwerer refraktärer Blutungen zum Zeitpunkt der Präsentation (Kim 2017) verwendet werden.

Behandlung von Nebenwirkungen der Behandlung

Tabelle 1: Behandlung von häufigen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Nebenwirkungen	Anmerkungen	Maßnahme
Wachstums-unterdrückung	Dexamethason und Betamethason im Zusammenhang mit einer Verzögerung des Wachstums und der Pubertät, Prednisolon hat ein geringeres Risiko.	Überwachen Sie das Wachstum alle 6 Monate und zeichnen Sie die Wachstumskurve auf.
Adrenale Suppression	Häufigste Ursache für Nebenniereninsuffizienz bei Kindern; Symptome unspezifisch, Belastung durch physiologischen Stress kann zu Nebennierenkrise führen.	Symptome der Nebennierenkrise sind Hypotonie, Schock, vermindertes Bewusstsein, Lethargie, unerklärliche Hypoglykämie, Anfälle, Tod; Kortikosteroide einstellen.
Hyperglykämie, Diabetes		Nüchtern-Plasmaglukose genau überwachen; Patienten/Eltern über Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie informieren.
Cushing-Syndrom	Zu den charakteristischen Merkmalen gehören Wachstumsversagen oder -verlangsamung im Zusammenhang mit Gewichtszunahme, Gesichtsumfang, erhöhte feine flaumige Gesichtsbehaarung, rundes Gesicht, Diabetes	Allmähliche Reduzierung der Kortikosteroiddosis
Osteoporose	Kann zu einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen führen.	Führen Sie serielle Knochendichte-Tests durch, um das Risiko zu beurteilen; bewerten Sie die Aufnahme von Kalzium und Vitamin D, Rückenschmerzen, körperliche Aktivität mit langfristigem Gebrauch; fördern Sie die richtige Ernährung, die Aufrechterhaltung eines gesunden Gewichts, regelmäßige körperliche Aktivität.

Quellen: Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Tabelle 2: Behandlung häufiger Nebenwirkungen von Thrombopoietin-Agonisten

Nebenwirkungen	Anmerkungen	Maßnahme
Eltrombopag (orale Verabreichung)		
Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Durchfall, Transaminitis	Sehr verbreitet	Bewertung und Management der Symptome auf individueller Basis; Aufklärung der Eltern/Patienten über mögliche Symptome und Bereitstellung individueller Behandlungsstrategien
Risiko einer schweren und potenziell lebensbedrohlichen Lebertoxizität	Leichte Lebertoxizität in pädiatrischen Studien; Korrektur nach Medikamentenabbruch Nebenwirkungswarnung für das Risiko einer schwerwiegenden/lebensbedrohlichen Lebergiftigkeit	Durchführung von Leberfunktions- und Bilirubinspiegeltests vor Behandlungsbeginn, Wiederholungstests monatlich
Kataraktbildung (potentiell)	Nicht eindeutige klinische Daten zur Unterstützung eines erhöhten Risikos der Kataraktentwicklung / -progression bei Kindern	Screening und Nachuntersuchungen der Augen bei Kindern mit signifikanter Kortikosteroidexposition
Thrombose (möglich)	Jugendliche mit anderen Risikofaktoren können ein höheres Risiko haben.	Bewertung des Risikos für die Entstehung einer Thrombose vor der Medikamenteneinführung
Eisenmangel (möglich)		Verabreichung von Eisenpräparaten, wenn Eisenmangel auftritt und keine andere Ursache erkennbar ist, Raumdosierung von zwei Medikamenten
Romiplostim (subkutane Injektion)		
Kopfschmerzen, Müdigkeit, Epistaxis, Arthralgie, Schwindelgefühl		Verabreichung von Paracetamol nach Bedarf, Vermeidung von Aspirin/NSAIDS, da diese die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen können.
Überempfindlichkeits-reaktion (Ausschlag, Urtikaria, Angioödem)		Geben Sie den Pflegekräften Informationen über Anzeichen und Symptome; stellen Sie Prämedikationen zur Verfügung.

Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis	Sehr verbreitet Häufiger bei Kindern	Vermeiden Sie Personen mit bekannter Infektion; Symptombehandlung; verhindern Sie die Ausbreitung der Infektion.
Oberbauchschmerzen, oropharyngeale Schmerzen	Häufiger bei Kindern	Dem Pflegepersonal Informationen über Anzeichen und Symptome sowie Hinweise auf Maßnahmen zur Schmerzlinderung geben.
Quellen: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461; https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc; https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc		

[Sehen Sie hierzu Modul 3 für weitere Informationen über Behandlungen und Behandlungsnebenwirkungen]

Prädikatoren für die Remission von Krankheiten

Die Analyse der Registrierungsdaten der Intercontinental Cooperative ITP Study Group identifizierte die folgenden Faktoren als prädiktiv für die Auflösung von Krankheiten nach 12 und 24 Monaten bei Kindern mit ITP (Bennett 2016):

- Geschlecht und Thrombozytenzahl bei der Diagnose waren nicht signifikant mit einer Remission korreliert
- Signifikante Assoziation zwischen Remission im Alter von 12 Monaten und jünger, höherer Blutungswert bei Diagnose und Behandlung mit einer Kombination aus IVIg und Kortikosteroiden bei Diagnose
- Die Remission nach 24 Monaten war mit einem jüngeren Alter und der Behandlung mit IVIg und Kortikosteroiden bei der Diagnose verbunden
- Patienten im Alter von <1 Jahr hatten die höchsten Chancen, eine Remission nach 12 und 24 Monaten zu erreichen

Eine landesweite prospektive Kohortenstudie in Frankreich identifizierte auch das jüngere Alter, die niedrigere Thrombozytenzahl und in geringerem Maße das männliche Geschlecht als Vorhersagen für günstigere Ergebnisse (Grimaldi-Bensouda 2017).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern mit ITP

Neu diagnostizierte ITP kann einen signifikanten Einfluss auf die HRQoL bei Kindern und ihren Familien haben

- Kinder können sich bei ihren Aktivitäten eingeschränkt fühlen
- Genaue Beobachtung, Aktivitätseinschränkung und das Auftreten schwerer Blutungen können zu elterlicher Angst und einer anschließenden Abnahme der HRQoL beim Kind beitragen
- Große Hautblutungen können zu Verlegenheit führen (Heitink-Polle 2014)

HRQoL bei Kindern scheint mit dem klinischen Verlauf der ITP (Genesung innerhalb von 3 bis 6 Monaten im Vergleich zu einem chronischen Verlauf) und nicht mit der Schwere der Blutungen oder der Behandlungsmethode zusammenzuhängen (Heitink-Polle 2014).

- Es wurden keine Unterschiede in der HRQoL zwischen Kindern, die eine IVIg-Behandlung erhielten, und solchen, die nur mit Beobachtung behandelt wurden, festgestellt (Heitink-Polle 2014).

Die Ergebnisse einer explorativen Studie deuten auf eine Verbesserung der HRQoL bei Kindern und eine Entlastung der Eltern nach der Behandlung mit Ramiplostim hin (Mathias 2016).

[Sehen Sie hierzu Modul 4 für detaillierte Informationen zur Behandlung des Patienten mit ITP].

Zukunftsperspektiven

Da sich die Ärzte oft auf persönliche Präferenzen und individuelle Therapiemerkmale verlassen, ist es notwendig, evidenzbasierte Optionen für die Behandlung von Frühkrankheiten durch die Durchführung randomisierter klinischer Studien bereitzustellen.

Klinische Studien sind auch notwendig, um pädiatrische Bevölkerungsgruppen zu identifizieren, die am besten von der Anwendung von TPO-RA profitieren werden, neue Dosierungsstrategien dieser Wirkstoffe und vergleichende Studien über patientenbezogene Ergebnisse mit diesen und anderen Therapiemöglichkeiten.

TPO-RAs haben potenziell krankheitsmodifizierende Wirkungen und können sich als Erstlinienbehandlung als nützlich erweisen; klinische Studien sind erforderlich, um diese Annahme nachzuweisen.

Literaturhinweise

Bennett CM, Neunert C, Grace RF. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatr Blood Cancer 2018; 65:e26736

Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54

Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol 2016; 23:479-485

Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Eltrombopag Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc

Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. Blood 2015; DOI 10.1182/blood-2015-02-628461

Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Granger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. Archives of Disease in Childhood 2012; 97:8-112

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. Pediatr Blood Cancer 2017; 64:7:doi: 10.1002/pbc.26389

Heitink-Polle KMJ, Haverman L, Annink KV et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. Haematologica 2014;99:1525-1531

Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763

Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461

Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Mathias SD, Li X, Eisen M et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:1232-1237

Matzdorff A, Meyeeeer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost 2015; 13(3):457-464

Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190-4207

Neunert CE, Bright BC, Buchanan Gr. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. Pediatr Blood Cancer. 2008; 51:513-516

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther 2015;32:875-887

Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. Blood 2013; 12:2596-2606

Romiplostim Summary of Product Characteristics. https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc

Schultz CL, Mitra N, Schapira MM et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. JAMA Pediatr 2014; 168:1-7

Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. J Thromb Haemost. 2006;4:2377-2383

Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2016;388:45-54

Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhoood immune thrombocytopenia – who will spontaneously recover? Semin Hematol 2013; 50(Suppl 1):S71-74

Begriffsverzeichnis*

Begriff	Definition
Adrenale Suppression	Eine Abnahme der Funktion der Nebennieren, die zu einem Rückgang der Nebennierenhormone wie Aldosteron und Kortisol im Körper führt. Ein Mangel an diesen Hormonen kann eine Vielzahl von Symptomen verursachen und kann ein medizinischer Notfall sein, wenn der Spiegel plötzlich sinkt
Akne-ähnlicher Hautausschlag	Dermatosen, die an Akne vulgaris erinnern; die Hautveränderungen können papulopustulös sein, knotig oder zystisch; entstehen durch Infektionen, hormonelle oder metabolische Anomalien, genetische Störungen und Arzneimittelreaktionen
Alopezie	Haarausfall, insbesondere der Kopfhaut oder des Gesichts
Antikörper	Vom Immunsystem produzierte Proteine, die Fremdantigene (z.B. Bakterien, Viren) angreifen
Anti-CD20-Antikörper	Monoklonaler Antikörper gegen das Protein CD20, das hauptsächlich auf der Oberfläche von B-Zellen des Immunsystems zu finden ist. Rituximab ist ein Anti-CD20-Antikörper-Medikament
Anti D (Rh Immunglobulin) (RhID)	Ein Anti-D-Immunglobulin ist ein Antikörper gegen ein gemeinsames menschliches Antigen, das auf roten Blutkörperchen vorhanden ist; nur einige Menschen haben dieses Antigen, bekannt als D-Antigen oder Rhesus-Antigen
Anti-TNF-Wirkstoffe	Antikörper, die ein entzündliches Hormon namens Tumornekrosefaktor (TNF) blockieren. TNF wird von Leukozyten produziert und verursacht Entzündungen.
Antigene	Jede Substanz, die in der Lage ist, eine spezifische Immunantwort hervorzurufen und mit den Produkten dieser Reaktion zu reagieren, d.h. mit einem spezifischen Antikörper oder spezifisch sensibilisierten T-Lymphozyten oder beidem. Antigene können lösliche Substanzen wie Toxine und Fremdproteine oder Partikel wie Bakterien und Gewebezellen sein.
Aplastische Anämie	Mangel an allen Arten von Blutzellen, verursacht durch das Scheitern der Knochenmarktentwicklung
Autoimmunerkrankungen (Störung)	Das körpereigene Immunsystem reagiert gegen das eigene Gewebe und produziert Antikörper, die sich selbst angreifen
Blutbild	Ein Blutstropfen auf einem Glasobjektträger zur Untersuchung von Blutzellen unter dem Mikroskop
Bulla, Vesikel und Blase	Sichtbare, erhabene, dünnwandige, umschriebene, bluthaltige Läsion. Jede Bulla (>5mm) ist größer als ein Vesikel.
Cushing-Syndrom	Eine Stoffwechselstörung, die durch Überproduktion von Kortikosteroidhormonen durch den Nebennierenrinde verursacht wird und oft mit Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Knochenschwund verbunden ist
Direkter Antiglobulintest	Wird zum Nachweis von Antikörpern verwendet, die an rote Blutkörperchen gebunden sind; wird zur Diagnose der Ursache der hämolytischen Anämie verwendet. Auch Coombs-Test genannt
Ecchymose (Purpurmakel, Prellungen oder Prellungen)	Flacher, abgerundeter oder unregelmäßiger roter, blauer, violetter oder gelblich grüner Fleck, größer als eine Petechie. Elevation deutet auf die Ausbreitung eines zugrunde liegenden Hämatoms in die oberflächlichen Hautschichten hin
Epistaxis	Blutungen aus der Nase; können anterior oder posterior und unilateral oder bilateral sein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	Ein multidimensionales Konzept, das Bereiche umfasst, die sich auf physische, mentale, emotionale und soziale Funktionen beziehen
Hämatochezie	Der Blutfluss im Kot
Hämatom	Haut: Ausgeprägte lokale Blutansammlung, oft mit Verfärbung der darüber liegenden Haut. Weichteile und Muskeln: Lokalisierte Blutentnahme, die sichtbar, tastbar oder bildgebend sichtbar ist und durch Faszienebenen seziert werden kann
Hämaturie	Blut im Urin; grobe Hämaturie bedeutet, dass das Blut mit bloßem Auge sichtbar ist

Begriff	Definition
Hirsutismus	Anormales Haarwachstum im Gesicht und Körper einer Person, insbesondere bei einer Frau
Hypogammaglobulinämie	Eine ungewöhnlich niedrige Konzentration von Gammaglobulin im Blut und ein erhöhtes Infektionsrisiko, Immunschwäche - eine immunologische Störung, bei der ein Teil des körpereigenen Immunsystems unzureichend ist und die Resistenz gegen Infektionskrankheiten reduziert wird
Hyphosphagma	Hellrote Verfärbung der Bindehaut; kann mit der Zeit die Form einer Ekchymose annehmen
Idiopathisch	Eine Krankheit unbekannter Ursache
Immunglobulin	Eines aus einer Familie von großen Proteinmolekülen oder Antikörpern, die von reifen B-Zellen (Plasmazellen) produziert werden
Immunmodulatorische Mittel	Chemisches Mittel (wie Methotrexat oder Azathioprin), das die Immunantwort oder die Funktion des Immunsystems verändert (z.B. durch die Stimulation der Antikörperbildung oder die Hemmung der Aktivität der Leukozyten).
Immunsuppressiva	Eine Klasse von Medikamenten, die die Leistungsfähigkeit des körpereigenen Immunsystems unterdrücken oder verringern
Intravenöses Immunglobulin (IVIGg)	Eine sterile Lösung von konzentrierten Antikörpern, die von gesunden Menschen extrahiert wurden, die direkt in eine Vene verabreicht wird
Intrazerebrale / intrakraniale Blutungen	Blutungen, die im Gehirn entweder durch einen Riss oder ein Leck im Blutgefäß entstehen
Knochenmark	Weiche Fettsubstanz in den Hohlräumen der Knochen, in der Blutzellen gebildet werden
Kortikosteroide	Steroidhormone, die entweder vom Körper produziert werden oder vom Menschen hergestellt werden.
Leukozytose	Eine Erhöhung der Anzahl der weißen Zellen im Blut, insbesondere während einer Infektion
Lymphozytäre Leukämie	Leukämie, die durch einen abnormalen Anstieg der Anzahl der Lymphozyten gekennzeichnet ist, die sich insbesondere im Knochenmark, im lymphatischen Gewebe und im Blutkreislauf ansammeln
Megakaryopoese	Produktion von Megakaryozyten
Megakaryozyt	Eine Zelle im Knochenmark, die Thrombozyten produziert
Menorrhagie	Menstruationsperioden mit ungewöhnlich starken oder verlängerten Blutungen
Mikrozytose	Eine Blutstörung, die durch das Vorhandensein von Mikrozyten (abnormal kleine rote Blutkörperchen) im Blut gekennzeichnet ist; oft verbunden mit Anämie
Monoklonale Antikörper	Eine im Labor hergestellte Proteinart, die an Substanzen im Körper binden kann, einschließlich Krebszellen
Mukokutan	Bezogen auf oder mit Auswirkungen auf die Schleimhaut und die Haut
Myalgie	Schmerzen in einem Muskel oder einer Muskelgruppe
Myelodysplastische Syndrome (MDS)	Bedingungen, die auftreten können, wenn die blutbildenden Zellen im Knochenmark abnormal werden, was zu einer geringen Anzahl von einer oder mehreren Arten von Blutzellen führt; gilt als eine Art von Krebs
Myopathie	Eine Erkrankung des Muskelgewebes
Osteonekrose	Das Absterben vom Knochengewebe
Osteopenie	Reduzierte Knochenmasse jedoch im geringeren Masse als bei Osteoporose
Osteoporose	Ein Zustand, bei dem die Knochen durch Gewebeverlust, typischerweise als Folge von hormonellen Veränderungen oder Mangel an Kalzium oder Vitamin D, spröde und zerbrechlich werden
Petechien	Rote (neuere) oder violette (einige Tage alte) Verfärbungen in der Haut mit einem Durchmesser von 0,5-3 mm, die durch Druck nicht heller werden und nicht tastbar sind

Begriff	Definition
Phagozytose	Die Aufnahme von Bakterien oder anderem Material durch Phagozyten und amöboide Protozoen
Purpura	Hämatomart Lilafarbene Flecken von ca. 1 cm Durchmesser, die im Allgemeinen rund sind und durch Blutungen unter der Haut verursacht werden
Refraktär	Wenn eine Krankheit oder ein Leiden nicht auf die Behandlung anspricht.
Remission	Zeitraum, in dem sich die Symptome verbessern oder nachlassen; kann vorübergehend oder dauerhaft sein
Reticulin-Fibrose	Ein Zustand, in dem einige der unreifen Erythrozyten nicht ordnungsgemäß reifen.
Retikulierte Thrombozyten	Ein unvollständig entwickelter Thrombozyt im peripheren Blut, das Stränge von mRNA oder rRNA enthält. Geringe Anzahl von zirkulierenden retikulierten Thrombozyten, typischerweise <5%, sind im Blut als Ergebnis einer normalen Reifung aus Megakaryozyten im Knochenmark zu finden
Retikulozytenzahl	Misst die Anzahl der neuen roten/unreifen Blutkörperchen
Rückfall	Rückkehr einer Krankheit oder Anzeichen und Symptome einer Krankheit nach einer Periode der Besserung
Teratogen	Ein Wirkstoff oder Faktor, der eine Fehlbildung eines Embryos verursacht
Thrombopoiesis	Der Prozess der Thrombozytenbildung
Thrombopoietin	Ein Protein, das mit einer festen Rate in der Leber produziert wird, dass der wichtigste Regulator der Thrombozytenproduktion ist
Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)	Medikamente, die die Wirkung von endogenem Thrombopoietin nachahmen, um die Produktion von Thrombozyten zu stimulieren
Thrombozytopenie	Geringe Thrombozytenzahl (<100 x 10^9/L)
T-Zellen	Zytotoxisch: ein T-Lymphozyt, der Krebszellen abtötet, Zellen, die infiziert oder beschädigt sind Regulatorisch: (bekannt als regulatorische T-Zellen) eine Subpopulation von T-Zellen, die das Immunsystem modulieren, die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen aufrechterhalten und Autoimmunerkrankungen vorbeugen
Vollständiges Blutbild (CBC)	Ein Maß für die Anzahl der Blutkörperchen (rote und weiße Blutkörperchen, Thrombozyten) im Serum
Zahnfleischbluten	Jede Blutung aus dem Zahnfleisch
Zytokin	Starke chemische Substanzen, die von den Zellen abgesondert werden und die eine Zell-zu-Zell-Kommunikation (ZZK) ermöglichen. Zytokine beinhalten Lymphokine, die von Lymphozyten produziert werden, und Monokine, die von Monozyten und Makrophagen produziert werden

*Die in diesem Glossar aufgeführten Begriffe sind nicht unbedingt spezifisch für die Immunthrombozytopenie. Einige Begriffe beziehen sich auf allgemeine Konzepte zur Diagnose, Behandlung und Behandlung von Krebs und anderen Krankheiten oder Zuständen.

Quellen

Fachgesellschaften	
American Society of Hematology (ASH)	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
Haematology Nurses & Healthcare Professionals (HNHCP)	http://www.hemcare.org/home.html (E-Learning-Programme sind auf dieser Website verfügbar)
Patientenorganisationen/Informationsquellen	
Internationale Patientenorganisation für Menschen mit primären Immundefekten (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk [UK charity supporting those affected by ITP]
ITP Foundation	www.itpfoundation.org [Quelle für Eltern von Kindern mit ITP]
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org [Bildung, Lobbyarbeit, Unterstützungsressourcen für Patienten, Pflegekräfte, medizinisches Fachpersonal]
ITPANDME.COM	www.itpandme.com [Für Patienten und Familien mit ITP]
Foundation for Women and Girls with Blood Disorders	http://www.fwgbd.org/ [Sensibilisierung und Aufklärung über Blutkrankheiten bei Frauen]
ITP International Alliance	http://www.globalitp.org/ [Interkontinentale Partnerschaft von ITP-Patientenunterstützung sorganisationen, die sich für Aufklärung, Sensibilisierung und die Etablierung einer globalen Stimme für ITP einsetzen]
Platelets on the Web	www.ouhsc.edu/platelets [Liefert aktuelle Informationen über Thrombozytenerkrankungen]
ITP-Selbsthilfegruppe Giessen	www.itp-information.de [Website auf Deutsch]
ITP Patiëntenvereniging Nederland	www.itp-pv.nl [Website auf Niederländisch]

Medikamente und pflanzliche Arzneimittel mit dem Potenzial, die Thrombozytenfunktion zu beeinflussen

Medikamente	
Nichtsteroidale entzündungshemmende Eigenschaften	Aspirin, Ibuprofen, Mefanaminsäure, Cox-2-Hemmer
Antimikrobiell	Penizilline, Cephalosporine, Nitrofurantoin, Hydroxychloroquin,
Antikoagulanzien	Heparin, Kumarin, Lepirudin, Argatroban, Bivalirudin
Kardiovaskulär	Beta-adrenerge Blocker (z.B. Propranolol), Vasodilatatoren (z.B. Furosemid), Kalziumkanalblocker
Thrombolytische Mittel	Streptokinase, Urokinase, Gewebeplasminogenaktivator
Psychotrope und anästhetische Mittel	Tricyclische Antidepressiva (z.B. Imipramin), Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin), Lokal- und Vollnarkose (z.B. Halothan)
Chemotherapie	Mithramycin, Daunorubicin, Carmustine
Thrombozytenfunktionshemmer	Phosphodiesterasehemmer, Dipyridamol, Cilostaqzole
Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten	Ticlopidine, Clopidogrel
Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten	Abcixamab, Eptifibatide, Tirofiban
Diverse Wirkstoffe	Dextrans, Röntgenkontrast, Chinidin, Ethanol
Pflanzliche Arzneimittel	Ginko, Ingwer, Dong Quai, Ginseng, Mädesüß, Kamille, Rosskastanie, Rotklee, Knoblauch, Heidelbeere, Fieber, Kurkuma, Weide, Herzgespann, Bockshornklee, Tamarinde
Lebensmittel	Koffein, Knoblauch, Kreuzkümmel, Kurkuma

Literaturhinweise: George JN, Shattil SJ. N Engl J Med 1991; 324:27-39
Abebe W. J Clin Pharm Therapeutics 2002; 27:391-401
Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. J Am Med Assoc 2001; 286:208-216

Notizen

Notizen

HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Das ITP-Lernprogramm wurde unterstützt von Amgen®, Novartis Pharma Schweiz AG und Octapharma AG

AMGEN®

octapharma®

NOVARTIS

Erstellungsdatum: 01.2019.
Copyright® 2019, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group
Alle Rechte vorbehalten