


 Kostenlose Teilnahme auf cme-kurs.de

Von der Diagnostik zur „richtigen“ Therapie: Patientenindividuelles Management der Immunthrombozytopenie

Prof. Dr. Axel Matzdorff, Eberswalde; PD Dr. Robert Klamroth, Berlin

Zusammenfassung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine seltene immunvermittelte Thrombozytopenie, verursacht durch gegen Thrombozyten gerichtete Autoantikörper und eine gestörte Thrombozytopoese. Diagnostisch richtungsweisend ist eine isolierte Thrombozytopenie bei unauffälligen weiteren Parametern sowie der Ausschluss anderer Ursachen. Antikörpernachweise können die Diagnose stützen, ihr Fehlen schließt eine ITP jedoch nicht aus. Basisuntersuchungen umfassen den Blutaussstrich und das Screening auf sekundäre Formen. Bei ausgeprägter Thrombozytopenie (<20 bis $30 \times 10^9/l$) und/oder starken Blutungen oder Unklarheit ist eine stationäre Abklärung notwendig.

Die Therapie erfolgt individualisiert und stadiengerecht: Erstlinientherapie sind kurzfristige Kortikosteroide. Bei fehlendem Ansprechen folgen Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) oder Fostamatinib unter Berücksichtigung von Risiken und Komorbiditäten. Die Splenektomie ist möglich, spielt heute aber eine untergeordnete Rolle und sollte frühestens nach zwölf Monaten erwogen werden. Weitere Optionen sind Rituximab oder Kombinationstherapien. Engmaschige Kontrollen sind essenziell, um Blutungsrisiken sowie eine Über- oder Untertherapie zu vermeiden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die pathophysiologischen Grundlagen der Immunthrombozytopenie (ITP),
- ✓ die diagnostischen Kriterien und wichtigsten Differenzialdiagnosen der ITP,
- ✓ die Stufentherapie der ITP inklusive Zweitlinientherapie,
- ✓ innovative Therapieansätze bei therapierefraktärer ITP.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Grifols Deutschland GmbH





FALLVIGNETTE: Erstmanifestation einer Immunthrombozytopenie bei junger Patientin

Eine bisher gesunde 18-jährige Frau bemerkte wenige Tage nach einer Feier das Auftreten multipler Hämatome an den Beinen, ohne erinnerliches Trauma oder vorausgegangene Infektion. Der Hausarzt führte eine Blutuntersuchung durch, die eine ausgeprägte Thrombozytopenie zeigte. Bei daraufhin veranlasster Vorstellung in der Notaufnahme präsentierte sich die Patientin in einem guten Allgemeinzustand, ohne Fieber und mit stabilen Vitalparametern. Klinisch fanden sich multiple Petechien und kleine Hämatome an den unteren Extremitäten, jedoch keine Schleimhautblutungen oder Zeichen innerer Blutungen (■ Abb. 1).



Abbildung 1

Untere Extremitäten einer Patientin mit Immunthrombozytopenie; es bestehen multiple Petechien sowie Ekchymosen

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Axel Matzdorff)

Die Laboruntersuchung ergab folgende Werte: Leukozyten $7,8 \times 10^9/l$ (Norm 4 bis $10 \times 10^9/l$), Neutrophile $3,5 \times 10^9/l$ ($3,0$ bis $5,8 \times 10^9/l$), Lymphozyten $3,1 \times 10^9/l$ ($1,5$ bis $3,0 \times 10^9/l$), Hämoglobin $11,5 \text{ g/dl}$ (Norm 12 bis 16 g/dl), Hämatokrit 0,35 ($0,37$ bis $0,47$), Thrombozyten $5 \times 10^9/l$ (150 bis $400 \times 10^9/l$). Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, LDH sowie Gerinnungsparameter (Quick, PTT, Fibrinogen) waren unauffällig.

Das Laborbild zeigte somit eine isolierte, schwere Thrombozytopenie bei normwertigen Leukozyten und nahezu normalem Hämoglobin, ohne Hinweise auf eine systemische oder hämatologische Grunderkrankung. In Zusammenschau der Befunde und des klinischen Erscheinungsbildes ergab sich der Verdacht auf eine primäre Immunthrombozytopenie (ITP).

DEFINITION UND DIAGNOSTISCHE KRITERIEN

Der Begriff Morbus Werlhof (Immunthrombozytopenie, ITP) geht auf den hannoverschen Arzt Paul Gottlieb Werlhof (1699 bis 1767) zurück, der im 18. Jahrhundert erstmals den Fall eines Kindes mit spontanen Blutungen beschrieb – mutmaßlich eine frühe Beschreibung der ITP [1]. In den 1950er-Jahren gelang der Nachweis der plasmatischen Übertragbarkeit des Krankheitsmechanismus durch einen Selbstversuch, bei dem die Injektion von Plasma einer ITP-Patientin eine transiente Thrombozytopenie induzierte. Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, dass humorale Faktoren – insbesondere Autoantikörper – eine zentrale Rolle in

der Pathogenese der ITP spielen [1]. Die ITP ist eine erworbene, autoimmun vermittelte Erkrankung, die durch eine isolierte Thrombozytopenie (Thrombozyten $<100 \times 10^9/l$) bei ansonsten unauffälligen hämatologischen Parametern definiert ist. Leukozyten- und Hämoglobinwerte liegen typischerweise im Normbereich; lediglich geringfügige Abweichungen in Form einer Eisenmangelanämie können im Zusammenhang mit Blutungsverlusten auftreten [2, 3, 4]. Die Diagnose setzt den Ausschluss von Differenzialdiagnosen voraus, es handelt sich bei der ITP also um eine Ausschlussdiagnose. Außerdem sollten sekundäre Ursachen für die Thrombozytopenie abgeklärt werden. Dazu zählen insbesondere maligne hämatologische Erkrankungen, Infektionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Folgen einer Chemotherapie. Das therapeutische Ansprechen auf Glukokortikoide oder i. v. Immunglobuline mit konsekutiver Verdopplung bei gleichzeitigem Anstieg der Thrombozytenzahl um $>30.000/\mu l$ stützt die Diagnose zusätzlich [2, 5, 6]. Trotz initial charakteristischer Befundkonstellation lässt sich im Verlauf bei etwa 10 bis 15 % der Patienten eine zugrunde liegende hämatologische Erkrankung, beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom (MDS), demaskieren. Eine regelmäßige diagnostische Reevaluation ist daher unerlässlich, insbesondere bei älteren Patienten [7].

EPIDEMIOLOGIE

Die Immunthrombozytopenie zählt zu den seltenen Erkrankungen (sogenannte „Orphan Diseases“). Die Inzidenz liegt bei etwa zwei bis vier pro 100.000 Personen/Jahr. In Deutschland entspricht dies schätzungsweise 1400 bis 2800 Neuerkrankungen bei Erwachsenen und 280 bis 980 bei Kindern und Jugendlichen pro Jahr [6]. Kinder und ältere Erwachsene sind vergleichbar häufig betroffen. Im Kindesalter verläuft die Erkrankung jedoch öfter selbstlimitierend, während sie bei Erwachsenen häufiger persistiert. Etwa 5 bis 10 % der Patienten zeigen einen schweren, therapierefrakären Verlauf mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie [8, 9].

PATHOPHYSIOLOGIE

Die ITP entsteht infolge einer gestörten immunologischen Toleranz gegenüber Thrombozytenantigenen. Aktivierte B-Lymphozyten bilden Autoantikörper, die an Thrombozyten binden und deren vermehrten Abbau, vorwiegend in Milz und Leber, vermitteln. Gleichzeitig kann die Thrombozytopoese im Knochenmark supprimiert sein, sodass eine verminderte Produktion und eine beschleunigte Elimination zusammentreffen. Regulatorische T-Zellen (Treg) sind in ihrer Funktion häufig beeinträchtigt, was zur Persistenz der Autoimmunreaktion beiträgt. Als mögliche Trigger gelten virale oder bakterielle Infektionen, Impfungen sowie unspezifische immunologische Stimuli [6, 10].

KLINIK

Typische klinische Manifestationen sind Petechien, Purpura und spontane Hämatome, die bevorzugt an den unteren Extremitäten auftreten (■ **Abb. 2**). Schleimhautblutungen können vorkommen, sind jedoch meist mild ausgeprägt [6]. Trotz sehr niedriger Thrombozytenwerte (z. B. $<10 \times 10^9/l$) bleibt das Blutungsrisiko in vielen Fällen moderat. Schwere Blutungen, insbesondere intrakranielle Hämorrhagien, sind selten (ca. 1 % der Fälle), stellen jedoch eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar. Die Erkrankung tritt in zwei Hauptformen auf [6]:

- Primäre ITP ohne identifizierbare Grunderkrankung (ca. 80 % der Fälle),
- sekundäre ITP, die beispielsweise im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis), Infektionen oder Immundefekten (z. B. „common variable immunodeficiency“, CVID) auftritt.

Abbildung 2

Petechien an den Unterschenkeln bei einem Patienten mit Immunthrombozytopenie (Thrombozytenzahl $3 \times 10^9/l$)

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Axel Matzdorff)



DIAGNOSTISCHER ANSATZ

Die Diagnosestellung erfolgt primär anhand klinischer und hämatologischer Kriterien. Normwertige Leukozyten- und Erythrozytenzahlen sowie ein regelrechtes Differenzialblutbild sprechen gegen eine Knochenmarkinfiltration oder systemische hämatologische Erkrankung. Diagnostisch wegweisend ist die Diskrepanz zwischen ausgeprägter Thrombozytopenie (z. B. $<10 \times 10^9/l$) und nur gering ausgeprägter hämorrhagischer Diathese [11]. Ein einziger Laborparameter, der die Diagnose einer ITP mit hinreichender Spezifität verifiziert, existiert bislang nicht. Der serologische Nachweis von Thrombozytenautoantikörpern kann die Diagnose stützen, ist jedoch nicht beweisend. Ebenso schließt ein negativer Befund eine ITP nicht aus. Die Bestimmung ist insbesondere bei unklaren oder atypischen Fällen sinnvoll, etwa zur Abgrenzung gegenüber einem MDS oder anderen sekundären Thrombozytopenien. In der Akutsituation, beispielsweise in der Notaufnahme, ist die Bestimmung von Antikörpern in der Regel nicht sinnvoll, da sich keine unmittelbare Handlungskonsequenz ergibt. Für das weitere Management kann die Untersuchung jedoch hilfreich sein [11]. Vor definitiver Diagnosestellung ist die mikroskopische Evaluation des peripheren Blutausstriches obligat (■ **Abb. 3**) [6].

Diese ermöglicht nicht nur die Identifikation morphologischer Hinweise auf alternative hämatologische Erkrankungen, sondern auch den Ausschluss einer EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie. Bei diesem Phänomen führen EDTA-bedingte Thrombozytenaggregate zu einer artifiziellen Erniedrigung der automatisch bestimmten Thrombozytenzahl. In derartigen Fällen ist eine Kontrollbestimmung in Citrat- oder Heparinblut indiziert [6]. Das mittlere Plättchenvolumen

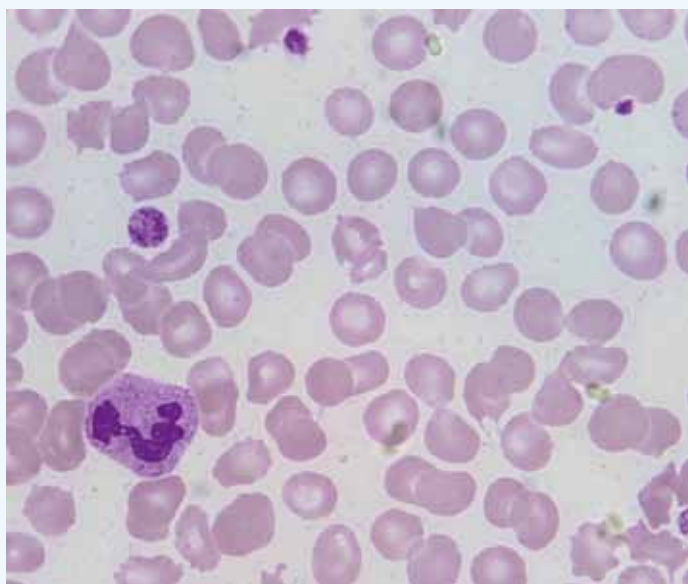


Abbildung 3

Peripherer Blutausstrich bei Immunthrombozytopenie: deutliche Thrombozytopenie, normochrome normozytäre Erythrozyten, abnorm geformte Erythrozyten nach Splenektomie

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Axel Matzdorff)

(MPV) kann ergänzende diagnostische Hinweise liefern. Bei Patienten mit ITP sind die Thrombozyten tendenziell größer, da vermehrt junge, im Knochenmark nachgebildete Thrombozyten im Blut erscheinen.

Ein erhöhtes MPV stützt somit die Verdachtsdiagnose ITP, ist jedoch nicht beweisend. Da dieser Parameter nicht in allen klinischen Informationssystemen automatisch übermittelt wird, kann es erforderlich sein, den Rohdatenausdruck aus dem Labor anzufordern [6].

Die Diagnostik bei Erstmanifestation einer Thrombozytopenie umfasst neben dem vollständigen Blutbild mit Differenzialblutbild folgende Basisuntersuchungen:

- Peripherer Blutausstrich
- Leberfunktionsparameter (Transaminasen, Bilirubin)
- Gerinnungsdiagnostik (Quick/INR, PTT)
- Virusserologien (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, EBV, CMV)
- Serumelektrophorese (zum Ausschluss monoklonaler Gammopathien)
- Ergänzend nach erfolgter Diagnose, vor Kortisontherapie: Blutzucker- und Urinstatus (zum Ausschluss eines Diabetes mellitus)

Ergänzend kann, besonders bei Patienten >60 Jahren und atypischen Verläufen, eine Knochenmarkpunktion indiziert sein. Insbesondere bei älteren Patienten sollte ein myelodysplastisches Syndrom oder ein Myelom ausgeschlossen werden. Bei jüngeren Betroffenen ist an Immundefekte, z. B. ein Antikörpermangelsyndrom, zu denken.

Die Entscheidung über eine stationäre Aufnahme richtet sich primär nach dem klinischen Befund, nicht allein nach der absoluten Thrombozytenzahl. Eine stationäre Abklärung ist insbesondere empfohlen bei

- neu diagnostizierter Thrombozytopenie mit Thrombozytenwerten <20 bis $30 \times 10^9/l$,
- diagnostischer oder therapeutischer Unsicherheit,
- geplantem Beginn einer immunsuppressiven Therapie,
- klinisch relevanten Blutungsmanifestationen.

Bei stabilen Verläufen ohne relevante Blutungssymptome kann, nach sorgfältiger Beurteilung und gesichertem Follow-up, auch eine ambulante Betreuung erfolgen.

GRUNDSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN ZUR BEHANDLUNGSINDIKATION

Die Indikation zur Therapie der ITP richtet sich primär nach der Blutungssymptomatik und nicht allein nach dem Thrombozytenwert. Bei asymptomatischen Patienten ohne relevante hämorrhagische Komplikationen ist selbst bei ausgeprägter Thrombozytopenie ein abwartendes Vorgehen unter engmaschiger Überwachung vertretbar. Voraussetzung ist die Sicherstellung einer zeitnahen medizinischen Intervention bei akuter Verschlechterung und natürlich die Zustimmung des Patienten. Besonders im pädiatrischen Kollektiv kann aufgrund der hohen Rate an Spontanremission eine „watch and wait“-Strategie verfolgt werden. Bei Vorliegen einer Behandlungsindikation besteht die Erstlinientherapie üblicherweise in der Gabe von systemischen Kortikosteroiden [6].

KRANKHEITSPHASEN

Die aktuelle Klassifikation unterscheidet zwischen drei Krankheitsphasen (■ Abb. 4) [3]:

- Neu diagnostizierte ITP: <3 Monate nach Diagnosestellung
- Persistierende ITP: drei bis zwölf Monate
- Chronische ITP: >12 Monate

Diese Einteilung ist historisch bedingt und basiert ursprünglich auf regulatorischen Anforderungen im Zuge der Zulassung von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) [6].

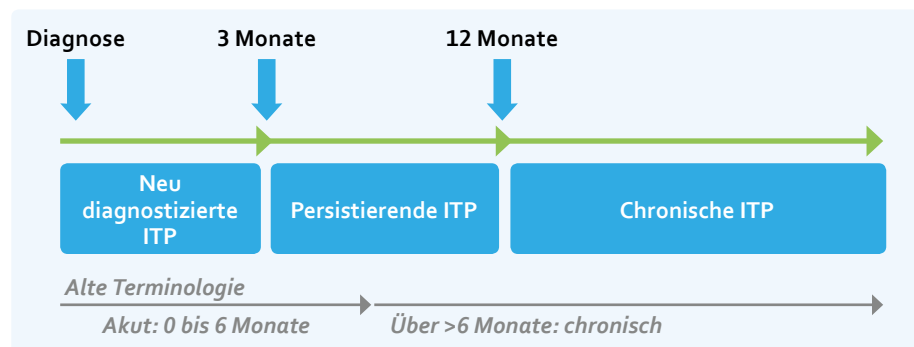
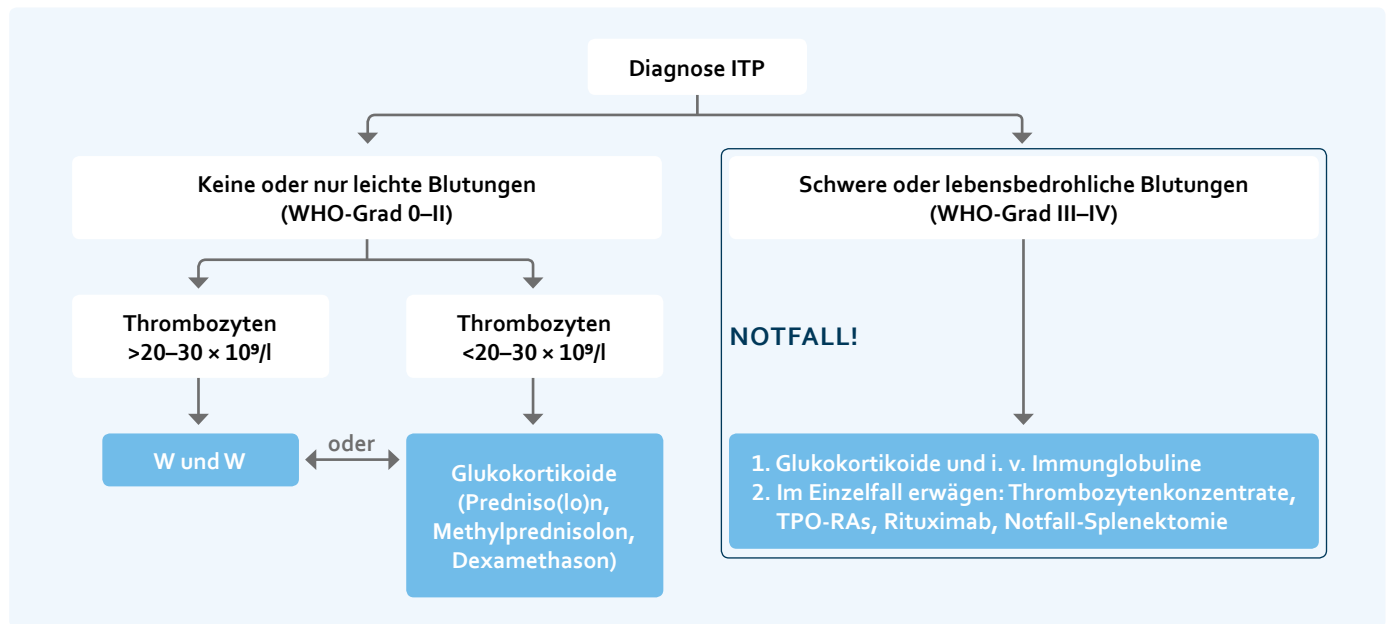


Abbildung 4
Krankheitsphasen der
Immunthrombozytopenie;
modifiziert nach [3]

Ein verbreiteter, aber umstrittener Richtwert war die Schwelle von $20 \times 10^9/l$ Thrombozyten, unterhalb derer früher grundsätzlich eine Therapie eingeleitet wurde. Heute gilt dieser Grenzwert als überholt – entscheidend ist das klinische Blutungsbild [12].

ERSTLINIENTHERAPIE

Kortikosteroide (v. a. Prednisolon, Dexamethason) sind die Erstlinientherapeutika der Wahl, die Auswahl erfolgt individualisiert. Ein rasches Ansprechen auf Kortikosteroide (Thrombozyten $>30 \times 10^9/l$) stützt die ITP-Diagnose. Die Therapie sollte maximal sechs bis acht Wochen fortgeführt werden – Langzeitbehandlungen sind aufgrund des riskanten Nebenwirkungsprofils obsolet. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen werden Kortikosteroide primär mit intravenösen Immunglobulinen kombiniert. Bei Nichtansprechen ist eine erweiterte diagnostische Reevaluation mit Ausschluss alternativer Thrombozytopenieursachen indiziert (■ Abb. 5) [6].



Die therapeutischen Zielwerte der Thrombozytenzahl liegen bei 50 bis 150 × 10⁹/l. Eine vollständige Normalisierung wird nicht angestrebt, da das Blutungsrisiko in diesem Bereich bereits minimal ist. Klinische Studien zeigen zumindest kurzfristige, initiale Ansprechraten von bis zu 90 %, während dauerhafte Remissionen selten erreicht werden.

ZWEITLINIENTHERAPIE

Etwa 50 bis 60 % der Patienten entwickeln nach Kortikosteroid-Erstlinientherapie ein Rezidiv. Bei Rückfällen innerhalb von sechs Monaten ist eine Zweitlinientherapie indiziert [6]. Hierfür kommen vor allem drei Optionen zum Einsatz (● Abb. 6):

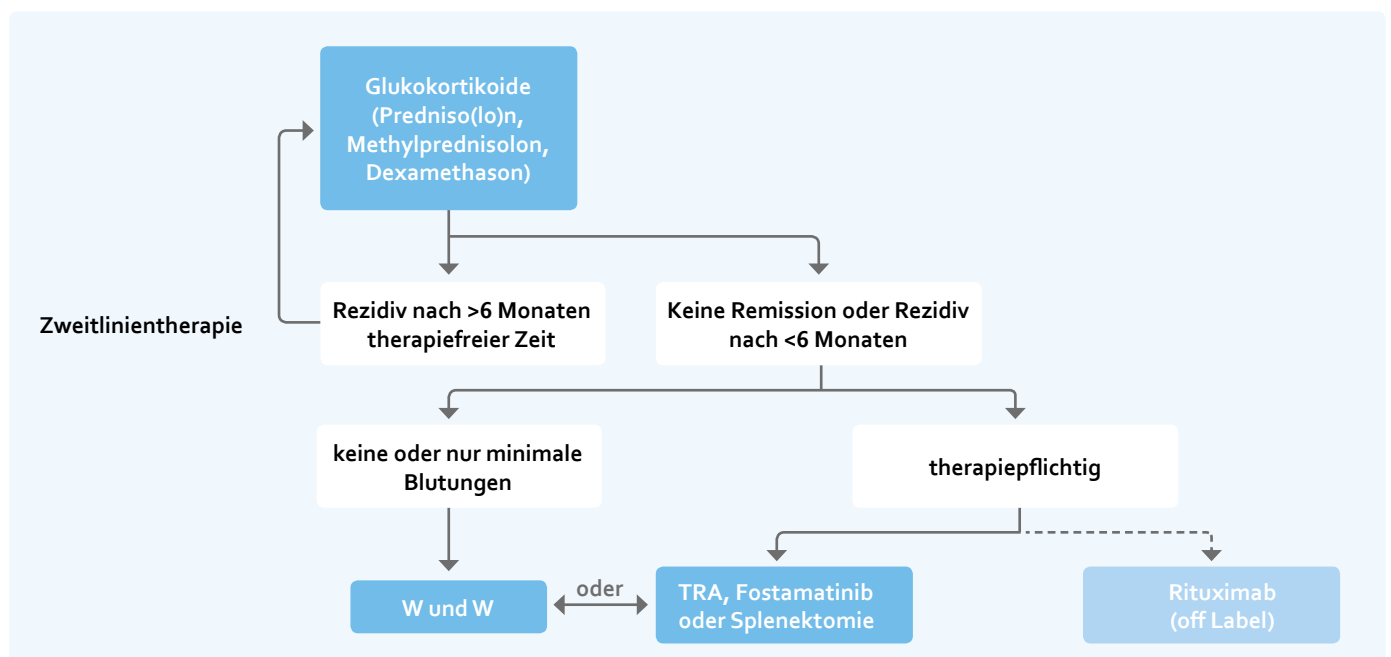
TPO-RA: Dazu gehören Romiplostim, Eltrombopag und Avatrombopag. TPO-RA erzielen kurzfristige Ansprechraten von bis zu 90 %. Die dauerhafte Remission unter Therapie liegt allerdings in der Regel niedriger, bei ca. 30 bis 90 %. Zusätzlich treten häufig Thrombozytenschwankungen auf. Unter TPO-RA-Therapie sollte eine überschießende Regeneration mit Thrombozytose >250 × 10⁹/l vermieden werden, da hierdurch Thromboembolien auftreten können [6].

Abbildung 5

Erstlinientherapie der Immnthrombozytopenie; modifiziert nach [6]

Abbildung 6

Zweitlinientherapie der Immnthrombozytopenie; modifiziert nach [6]



Fostamatinib: Es handelt sich um einen Inhibitor der Spleen-Tyrosin-Kinase (SYK), der den Fc-Rezeptor-vermittelten Thrombozytenabbau verhindert. SYK spielt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion, bei der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose und beim Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber [6, 13].

Fostamatinib wurde als erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse („first-in-class“) in der Europäischen Union im Januar 2020 zur Behandlung der chronischen ITP bei Erwachsenen zugelassen, die auf andere Therapieoptionen nicht ansprechen. Die Zulassung umfasst sowohl die primäre als auch die sekundäre ITP [14]. Aktuelle Real-World-Daten aus Spanien zur Zweitlinientherapie bei neu diagnostizierter oder persistierender ITP zeigen eine Ansprechrate >80 % unter Fostamatinib, wobei zwei Drittel der Patienten eine komplette Remission erreichen [15]. Eine weitere Studie zeigte, dass bei neun von 61 Patienten (15 %) nach sechsmonatiger stabiler Thrombozytenzahl $>100 \times 10^9/l$ ein Ausschleichen und Absetzen von Fostamatinib ohne Rezidiv möglich war und eine sogenannte therapiefreie Remission erreicht wurde [16].

Splenektomie: Die Chancen auf eine dauerhafte Remission liegen bei etwa 60 %. Allerdings geht mit der Splenektomie auch ein dauerhaft erhöhtes Infektions- und Thromboserisiko einher. Die Splenektomie spielt daher heutzutage eine untergeordnete Rolle und ist nur noch selten indiziert. Sie sollte frühestens zwölf Monate nach der Diagnose empfohlen werden.

THERAPIEINDIVIDUALISIERUNG UND ERWEITERTE OPTIONEN BEI REFRAKTÄRER ITP

Die ITP-Therapie sollte konsequent patientenzentriert und stadienadaptiert erfolgen. In selektierten, therapierefraktären Fällen kann/sollte eine Kombinationstherapie aus TPO-RA und Fostamatinib erwogen werden. Diese kann den Vorteil einer Stabilisierung der Thrombozytenwerte bei gleichzeitiger Minimierung des thromboembolischen Risikos bieten. Das empfohlene Vorgehen umfasst die initiale Ergänzung von niedrig dosiertem Fostamatinib mit subsequenter, schrittweiser TPO-RA-Reduktion unter engmaschiger Verlaufskontrolle und ausführlicher Patienteninformation. Weitere Therapieoptionen für die refraktäre ITP umfassen:

- Rituximab (off Label): Ziel ist eine B-Zell-Depletion und Suppression der Autoantikörperbildung.
- Splenektomie: Diese ist selten indiziert (<1 % der Fälle), stellt jedoch vor allem eine Option bei therapierefraktären jungen Patientinnen mit Kinderwunsch dar; die langfristige Remissionsrate beträgt ca. 65 % [6].

Die therapierefraktäre ITP stellt nach wie vor einen Bereich eines ungedeckten medizinischen Bedarfes dar („area of unmet clinical need“). Trotz mehrerer heute zugelassener Therapieoptionen zeigt ein relevanter Anteil der Patienten ein primär unzureichendes Ansprechen auf verschiedene Standardtherapien oder entwickelt rasch Rezidive (sogenannter „multiresistenter“ Verlauf). Hohe Priorität hat hierbei das Konzept der anhaltenden behandlungsfreien Remission („sustained remission off treatment“). Das übergeordnete therapeutische Ziel ist die Induktion einer stabilen, behandlungsfreien Immuntoleranz und die Wiederherstellung der physiologischen Hämatopoese. Dies markiert einen Paradigmenwechsel von einer reinen Symptomkontrolle zu einer krankheitsmodifizierenden oder potenziell kurativen Therapie [17].

FAZIT

- Die Immunthrombozytopenie ist eine seltene, autoimmun bedingte Thrombozytopenie mit variabler klinischer Ausprägung.
- Sie entsteht durch Autoantikörper gegen Thrombozyten und durch eine gestörte Thrombozytopoese.
- Diagnostisch entscheidend sind der Nachweis einer isolierten Thrombozytopenie und der Ausschluss anderer Ursachen.
- Der Nachweis von Thrombozytenantikörpern kann die Diagnose stützen, der fehlende Nachweis schließt die Diagnose nicht aus.
- Blutaussstrich, Ausschluss von Differenzialdiagnosen und die Suche nach sekundären Ursachen wie z. B. Infektionen sind unverzichtbar.
- Therapeutisch wird schrittweise vorgegangen: In der Erstlinie kommen Kortikosteroide zum Einsatz, in der Zweitlinie Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) oder Fostamatinib.
- Regelmäßige Verlaufskontrollen sind entscheidend, um Blutungskomplikationen und sowohl eine Über- als auch Untertherapie zu vermeiden.

LITERATUR

1. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437–450
2. Salib M, Clayden R, Clare R, et al. Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study. *Am J Hematol*. 2016;91(8): E327–9
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–2393
4. Mora A, Rios-Olais FA, Olive-Madrigal A, et al. Iron deficiency in immune thrombocytopenia: are we doing enough? *Blood*. 2024;144(Supplement 1):3946–3946
5. Li N, Mahamad S, Parpia S, et al. Development and internal validation of a clinical prediction model for the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(12):2988–2997
6. Trautmann-Grill K et al. Onkopedia: Immunthrombozytopenie (ITP); Stand: August 2024
7. Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017;1(25):2414–2420
8. Trautmann-Grill K, von Bonin M, Georgi A, et al. Salvage treatment of multi-refractory primary immune thrombocytopenia with CD19 CAR T cells. *The Lancet*. 2025; 405(10472):25–28
9. Nowak W et al. New treatment possibilities for refractory primary immune thrombocytopenia. *Acta Haematol Pol* 2025;56(5):391-398
10. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Vet Clin Pathol* 2019;48:17–28
11. Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, et al. Expert report on immune thrombocytopenia: current diagnostics and treatment – recommendations from an expert group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat*. 2023;46(Suppl. 2):5–44
12. George J, Woolf S, Raskob G, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3–40
13. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*. 2018;10(1):9–25
14. Fachinformation TAVLESSE® 100 mg/150 mg Filmtabletten; Stand: August 2021.

15. Gonzalez-Lopez TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, et al. Early treatment use of fostamatinib for immune thrombocytopenia (ITP): efficacy and safety as second/third ITP treatment lines in clinical practice in Spain. *Blood*. 2024;144(Supplement 1): 2555–2555
16. Mingot-Castellano ME, García-Donas G, Campos-Álvarez RM, et al. Platelet responses after tapering and discontinuation of fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: a continuation of the Fostasur study. *J Clin Med*. 2024;13(21):6294
17. Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol*. 2022; 101(5):963–978

Referenten

Prof. Dr. Axel Matzdorff

Leiter Hämato-Onkologische Ambulanz

Leitender Oberarzt Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie, Hämatologie und Onkologie

GLG Werner Forßmann Klinikum Eberswalde GmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Universitätsmedizin Berlin

Rudolf-Breitscheid Str. 100

16225 Eberswalde

Priv. Doz. Dr. med. Robert Klamroth

Chefarzt der Klinik für Innere Medizin – Angiologie und Hämostaseologie

Zentrum für Gefäßmedizin

Hämophiliezentrum/Gerinnungssprechstunde

Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Landsberger Allee 49

10249 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH

Siebengebirgsstr. 15

53572 Bruchhausen

redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Grifols Deutschland GmbH

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: JackF – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.

Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Transparenzinformation

Die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich den Referenten und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung von Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: Grifols Deutschland GmbH mit 29.500 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 34.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. Axel Matzdorff erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Daiichi Sankyo, Grifols, Novartis, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrium und Takeda.

PD Dr. med. Robert Klamroth erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von BioMarin, Bayer, Biotest, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Grifols, LEO, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, SOBI und Takeda.

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welcher Laborbefund ist für die ITP diagnostisch wegweisend?

- ☐ Panzytopenie
- ☐ Isolierte Thrombozytopenie bei unauffälligen übrigen Zellreihen
- ☐ Erhöhte Retikulozytenzahl
- ☐ Fragmentozyten
- ☐ Leukozytose

? Welche Aussage zur Pathophysiologie der ITP trifft zu?

- ☐ Zytotoxische T-Zellen spielen eine zentrale Rolle.
- ☐ Autoantikörper gegen Treg sind entscheidend.
- ☐ Autoantikörper führen zu einem beschleunigten Thrombozytenabbau in Milz und Leber.
- ☐ Die Erkrankung wird durch Thrombozytenmutationen verursacht.
- ☐ ITP tritt stets als postvirales Syndrom auf.

? Welche Aussage beschreibt die typische klinische Manifestation der ITP?

- ☐ Hohe Blutungsneigung trotz grenzwertig niedriger Thrombozytenzahl
- ☐ Petechien und Ekchymosen bei allenfalls milder Schleimhautblutung
- ☐ Hohes Risiko für letale Organblutungen
- ☐ Epistaxis ist meist die Erstmanifestation.
- ☐ In aller Regel besteht hohes Fieber.

? Welche Untersuchung ist bei Verdacht auf ITP bereits initial obligat?

- ☐ Knochenmarkpunktion
- ☐ Mikroskopische Beurteilung des peripheren Blutausstriches
- ☐ Routinemäßiger Nachweis von Thrombozytenantikörpern
- ☐ CT-Thorax
- ☐ Ganzkörper-PET-CT

? Welche Aussage zur Erstlinientherapie der ITP ist korrekt?

- ☐ Kortikosteroide werden in aller Regel langfristig eingesetzt.
- ☐ Ein rasches Ansprechen auf Kortikosteroide stützt die Diagnose.
- ☐ Fostamatinib hat Kortikosteroide in der Erstlinientherapie verdrängt.
- ☐ Kortikosteroide sind bei Kindern kontraindiziert.
- ☐ Splenektomie gehört zur Erstlinientherapie.

? Was ist ein Therapieziel in der Zweitlinientherapie der ITP?

- ☐ Normalisierung der Thrombozytenzahl auf ca. $300 \times 10^9/l$
- ☐ Streng konstante Thrombozytenwerte
- ☐ Maximale Suppression der Autoantikörperproduktion
- ☐ Erreichen einer Thrombozytenzahl von 50 bis $150 \times 10^9/l$
- ☐ Reduktion des MPV <15 fL

? Welche Aussage zu Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) trifft zu?

- ☐ Sie erhöhen das Risiko für Agranulozytose.
- ☐ Sie sind ausschließlich bei sekundärer ITP zugelassen.
- ☐ Sie weisen eine Ansprechrate von bis zu 90 % auf.
- ☐ Sie sind mit einem reduzierten Risiko thromboembolischer Ereignisse assoziiert.
- ☐ Sie werden stets in Kombination mit Fostamatinib eingesetzt.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welches Merkmal beschreibt Fostamatinib am zutreffendsten?

- ☐ Erster SYK-Inhibitor, der den Thrombozytenabbau verhindert
- ☐ Anti-CD38-Antikörper zur B-Zell-Depletion
- ☐ BTK-Inhibitor zur Hemmung der B-Zell-Aktivierung
- ☐ Thrombopoetin-Rezeptoragonist mit direkter Wirkung auf Megakaryozyten
- ☐ Immunglobulinpräparat zur akuten Blutungskontrolle

? Welche Aussage zu Fostamatinib trifft zu?

- ☐ Fostamatinib zeigt ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse.
- ☐ Fostamatinib zeigt keine immunmodulatorischen Effekte.
- ☐ Es gibt keine Erfahrungen zum Einsatz von Fostamatinib in der Zweitlinie.
- ☐ Die Indikation von Fostamatinib ist auf die primäre ITP beschränkt.
- ☐ In Real-World-Daten zeigen sich in der Zweitlinie Ansprechraten >80 % sowie die Möglichkeit therapiefreier Remissionen.

? Welche Aussage zur Klassifikation und Therapieindikation der Immunthrombozytopenie (ITP) trifft zu?

- ☐ Die chronische ITP umfasst den Zeitraum von drei bis zwölf Monaten nach Diagnosestellung.
- ☐ Die Einteilung in Krankheitsphasen basiert primär auf pathophysiologischen Mechanismen.
- ☐ Eine Therapie sollte weiterhin grundsätzlich bei Thrombozytenwerten $<20 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.
- ☐ Die Unterscheidung in neu diagnostizierte, persistierende und chronische ITP geht ursprünglich auf Zulassungsanforderungen von TPO-RA zurück.
- ☐ Die Therapieindikation richtet sich heute ausschließlich nach dem Thrombozytenwert.