

# CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

PD Dr. Oliver Meyer  
Institut für Transfusionsmedizin

# **ITP/Morbus Werlhof Diagnose und Therapie**

45. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI),  
Graz 11. bis 14. September 2012

# Guidelines

---

## **Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology**

JN George, SH Woolf, GE Raskob, JS Wasser, LM Aledort, PJ Ballem, VS Blanchette, JB Bussel, DB Cines, JG Kelton, AE Lichtin, R McMillan, JA Okerbloom, DH Regan and I Warrier

Blood 88, 3, 1996

## **Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy**

British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force

Brit J Haematol.120, 574, 2003.

## **Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH**

A. Matzdorff, A. Giagounidis, A. Greinacher, E. Hiller, V. Kiefel, H. Müller-Beißenhirtz, H. Ostermann M. Rummel, U. J. Sachs, A. Salama

Onkologie 33 Suppl. 3, 2, 2010

## **The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.**

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology.

Blood 117, 4190, 2011

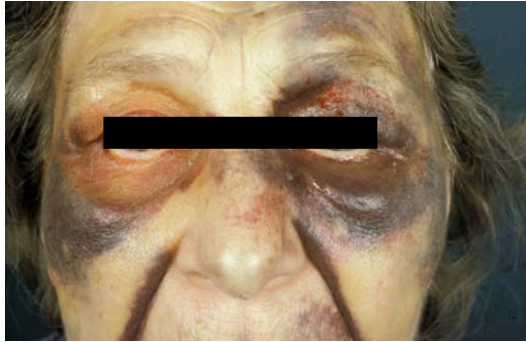
---

## **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia**

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ

Blood 115, 168, 2010

# Autoimmunthrombozytopenie (ITP)



# Autoimmunthrombozytopenie (ITP)

---

Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l

## primäre ITP

keine erkennbare Ursache

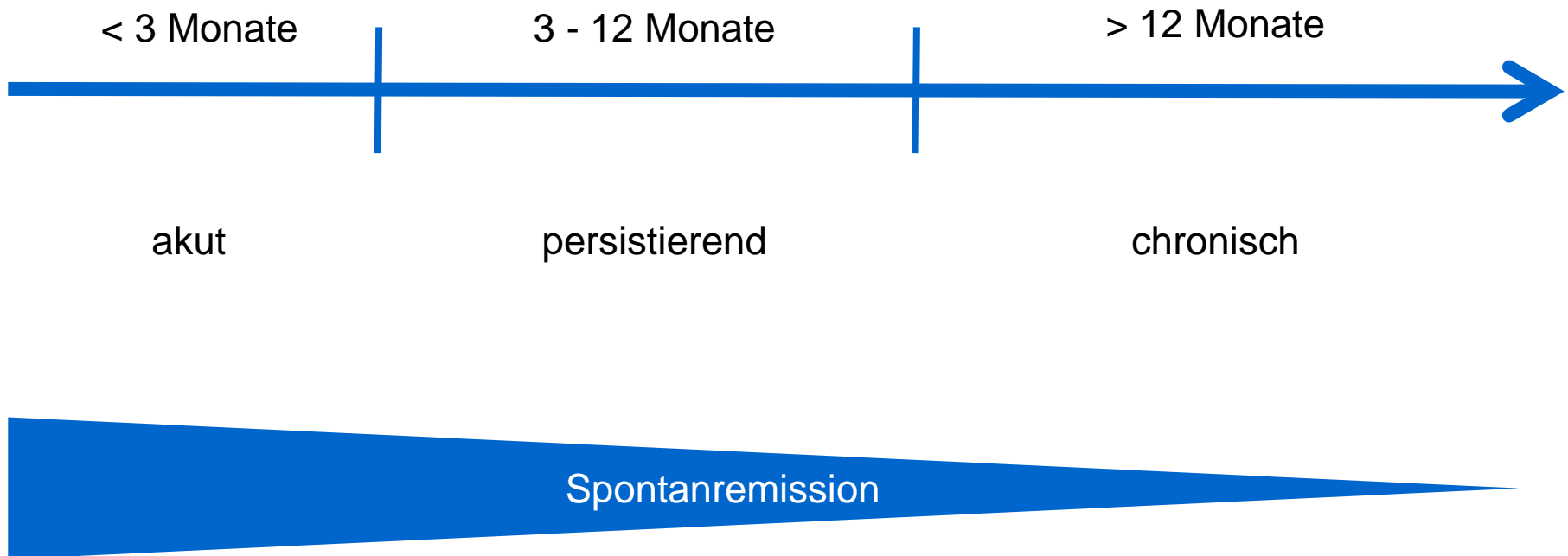
## sekundäre ITP

auslösende Ursache

- Autoimmunerkrankung
- CLL
- Evans-Syndrom
- CVID
- APL
- HIV
- Hepatitis B/C
- ALPS

# Autoimmunthrombozytopenie (ITP)

---



# Differentialdiagnose

## Thrombozytopenie

### *Differentialdiagnose*

#### **Gestörte Thrombozytopoese**

Vit B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel

#### **Verkürzte Überlebenszeit**

Autoimmunthrombozytopenie

Alloimmunthrombozytopenie

Transplantations-assoziierte  
Immunthrombozytopenie

Verbrauchskoagulopathie

Kontakt mit Fremdmaterial

TTP

Heparin

#### **Verteilungsstörungen**

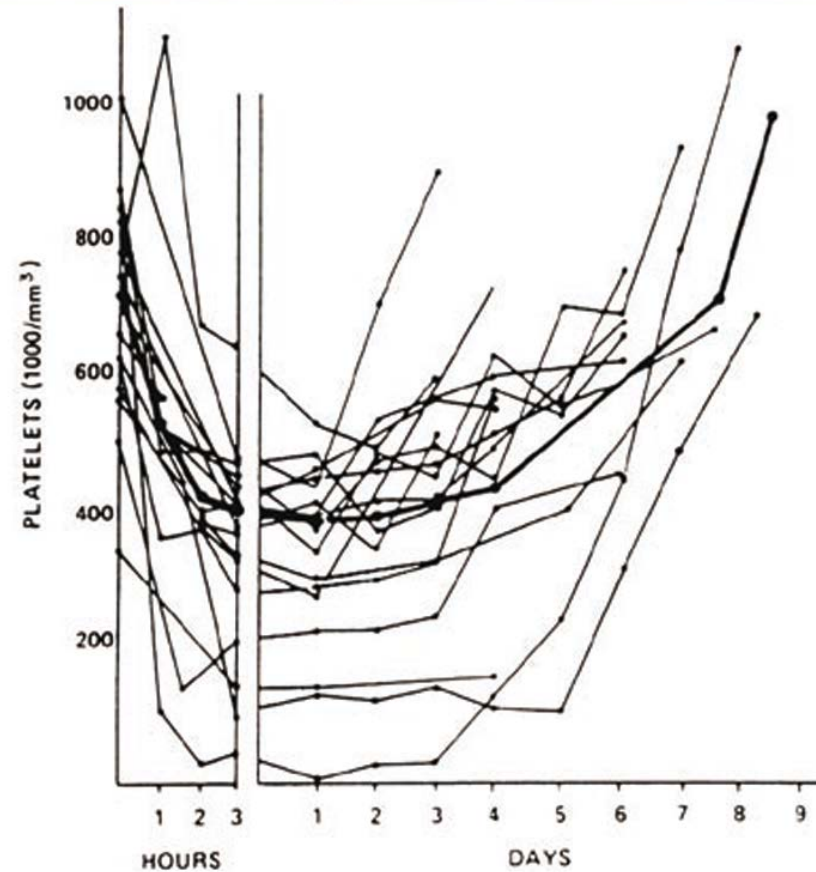
Splenomegalie

Schwangerschaft

#### **Verdünnung**

Infusion/Transfusion

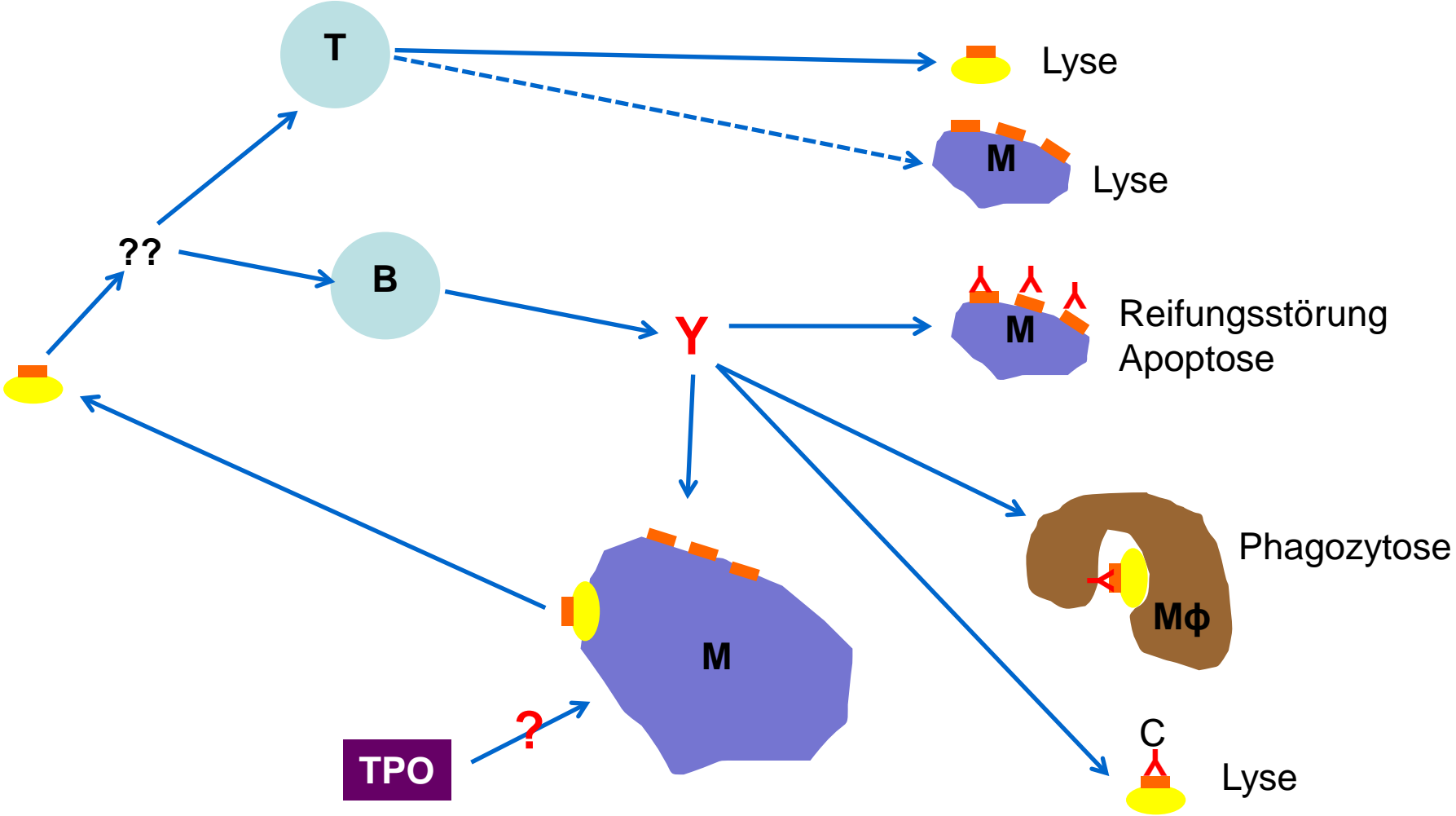
# Pathophysiologie



(Harrington WJ et al. J Lab Clin Med. 1951 Jul;38(1):1-10)



# Pathophysiologie II



# Diagnose

---

***Die Diagnose der ITP ist eine Ausschlussdiagnose!***

# Diagnose

---

## Anamnese:

- Blutungsanamnese
- Medikamente
- Infektionen
- Alkohol
- Schwangerschaft
- Thromboembolische Ereignisse
- Familienanamnese
- Berufsanamnese

# Diagnose

---

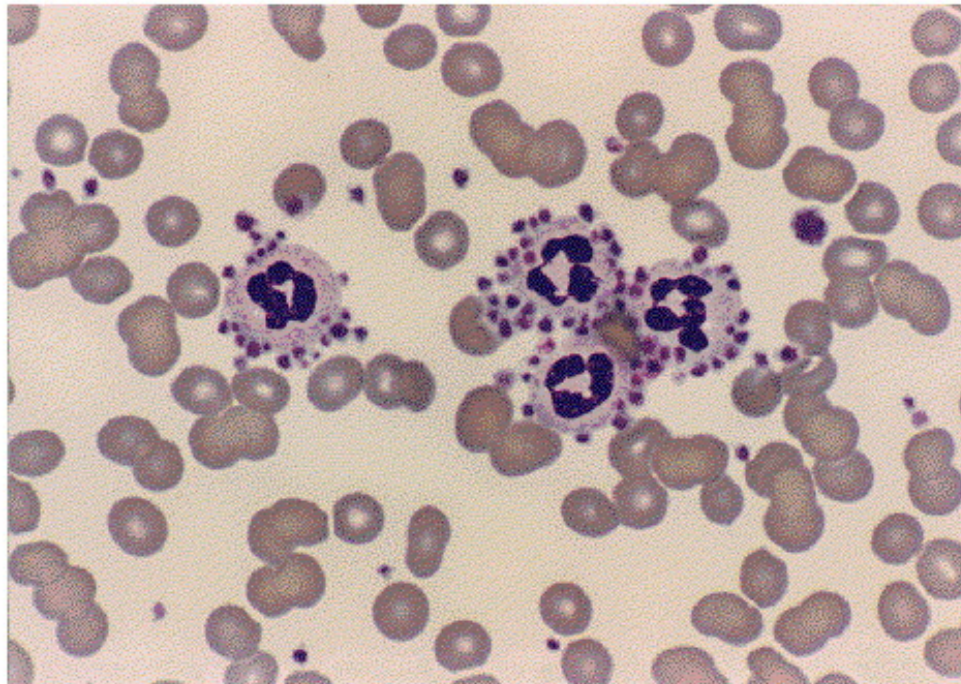
## Körperliche Untersuchung:

- Blutungszeichen
- Lymphknotenstatus
- Leber-/Milzgröße

# Diagnose

Blutbild:

- Thrombozyten



*(N Engl J Med 338, 591, 1998)*

# Diagnose

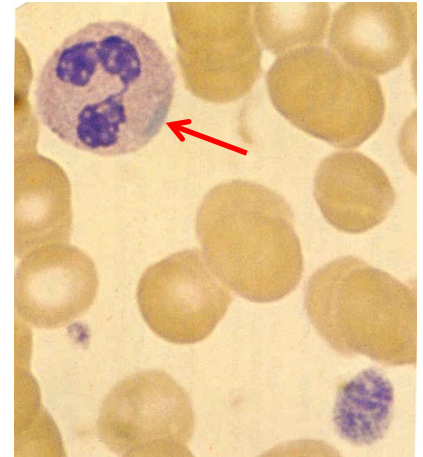
---

## Blutbild:

- Thrombozyten
- Anämie  
(Blutung/Hämolyse)

## Blutausstrich:

- Thrombozytenmorphologie
- Hämatologische Erkrankungen
- Mikroangiopathische hämolytische Anämien
- Granulozytäre Einschlusskörperchen



# Diagnose

---

## Gerinnung:

- Quick/INR
- aPTT

# Diagnose

---

## Weitere Diagnostik:

- H. pylori
- HIV/HCV-Diagnostik
- IgG, IgM, IgA => CVID
- Schilddrüsendiagnostik
- Antiphospholipid/Antinukleäre Antikörper
- Parvovirus / Cytomegalievirus
  
- Knochenmarkpunktion

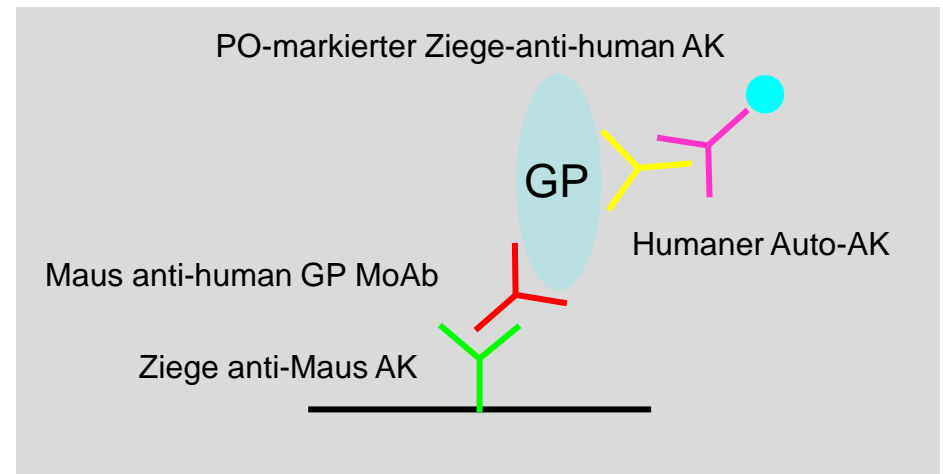


# Diagnose

## Immunhämatologie:

- Blutgruppe
- Rhesusfaktor
- Antikörpersuchtest/Coombstest
- Thrombozytenreaktive Autoantikörper

## MAIPA

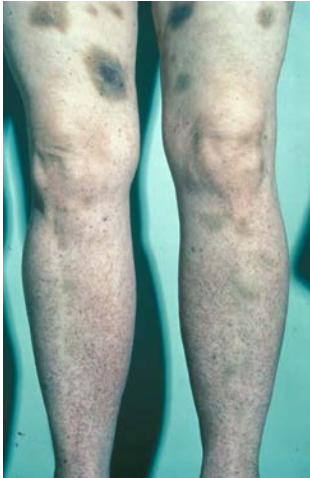
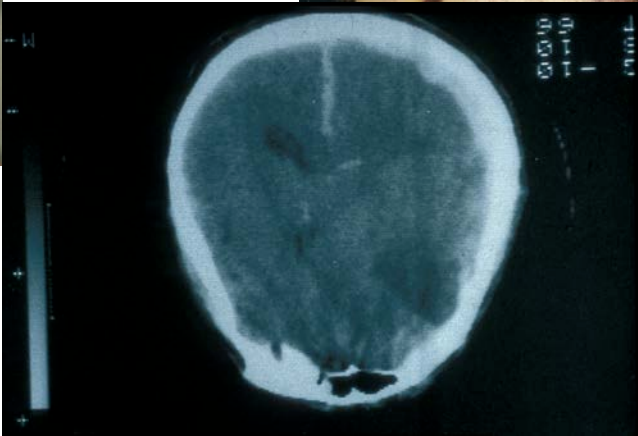
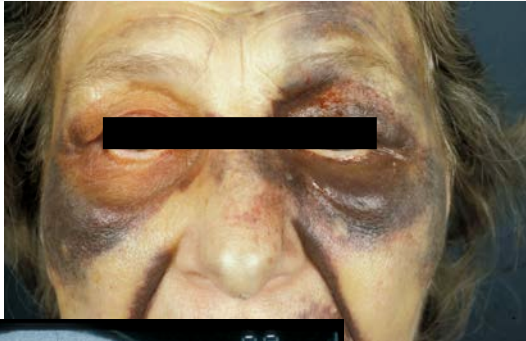


# Autoantikörper-Nachweis – direkt

---

	n	Test	Sensitivität	Spezifität
Brighton TA et al. 1996	158	MAIPA	49 %	80 %
Warner MN et al. 1999	81	MAIPA	66 %	92 %
McMillan R. et al. 2003	282	Immunobead	56 %	93 %

# Klinisches Bild



# Management – Grundsätzliches

---

We have been taught since the beginning of our careers to treat patients, not their numbers. We have been taught to talk with our patients, to listen to their stories, to learn about their problems. Yet ITP has been a disorder focused on numbers. Treatment is often guided by the number of platelets. The rationale for depending on the platelet count for treatment decisions is simple: the danger from ITP is bleeding and risk for bleeding is related to the severity of thrombocytopenia. However, there are also risks from treatment. Patients with ITP are typically healthy except for their thrombocytopenia; severe bleeding is rare and death from bleeding is extremely rare. Patients' concerns about bleeding may be less than their doctors' concerns, and patients' problems with treatments may be much greater than their doctors appreciate.

J. N. George, Ped Blood Cancer Epub 02.09.2011

# Management – Grundsätzliches

---

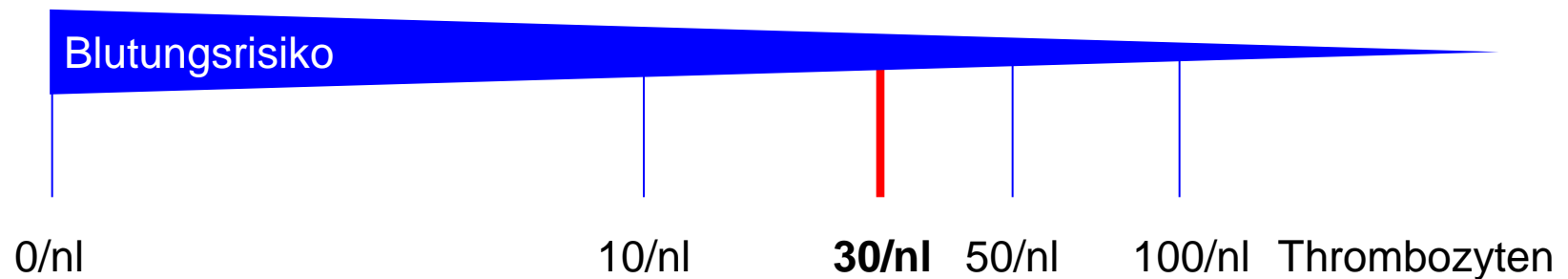
- ITP ist eine benigne Erkrankung
- Eine Therapie sollte den Patienten nicht mehr gefährden, als die ITP selbst
- Viele Patienten benötigen keine (Dauer-) Therapie

# Management – Grundsätzliches

---

**Ziel der Therapie:**

**Lebensbedrohliche Blutungen vermeiden**



# Blutungsscore (WHO/CTCAE)

## Grad 0

- Keine Blutungszeichen

## Grad I

- Petechien
- Kleine Hämatome, Ekchymosen (<10cm)
- Schleimhautblutungen (Mund, Nase)
- Epistaxis (<1h Dauer, keine ärztliche Intervention notwendig) subconjunctivale Blutungen
- vaginale Blutung (unabhängig von Menstruation, nicht mehr als 2 Binden/Tag notwendig)

---

## Grad II

keine Transfusion erforderlich

- Hämatome, Ekchymosen (>10 cm Durchmesser)
- Epistaxis (>1 h Dauer oder Tamponade notwendig)
- retinale Blutungen ohne Visusverminderung
- Vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden/Tag notwendig)
- Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie
- Blutungen aus Punktionsstellen
- Blutungen in Muskeln und Gelenke

---

## Grad III

Transfusion erforderlich

- Epistaxis
- Schleimhautblutungen (Mund, Nase)
- Vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation)
- Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie
- Blutungen aus Punktionsstellen
- Blutungen in Muskeln und Gelenke

## Grad IV

- Retinale Blutungen mit Visusverminderung
- ZNS-Blutungen
- Andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe (Gelenke, Muskulatur, Niere, Lunge usw.) gefährden
- Letale Blutungen (in den NCICTCAE auch als Blutungsgrad V bezeichnet)

# Therapie

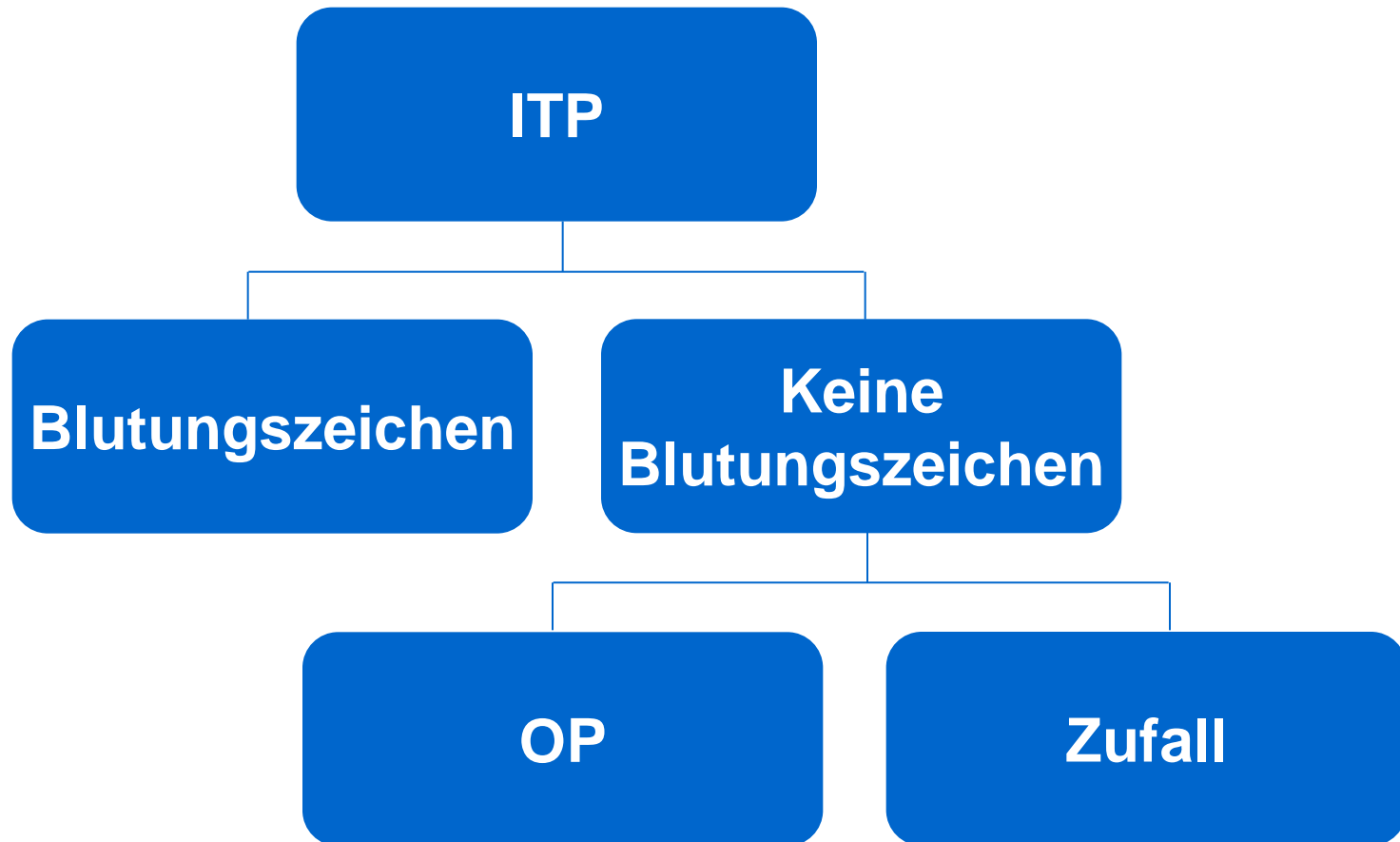
Linie	Bisher	Neu
1. Linie	Steroide IVIg Anti-D Eventuell Thrombozytenkonzentrate	wie bisher
2. Linie	Azathioprin Vinca-Alkaloide Splenektomie	Tpo-R-Agonisten Rituximab oder wie bisher
3. Linie	Azathioprin Vinca-Alkaloide	Tpo-R-Agonisten Rituximab oder wie bisher
Post 3. Linie	Anti-D Cyclophosphamid, Ciclosporin Mycophenolat mofetil Danazol Dapsone Alemtuzumab Kombinationschemotherapie, Stammzelltransplantation	wie bisher

*Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. Onkologie 33(suppl 3), 2, 2010*

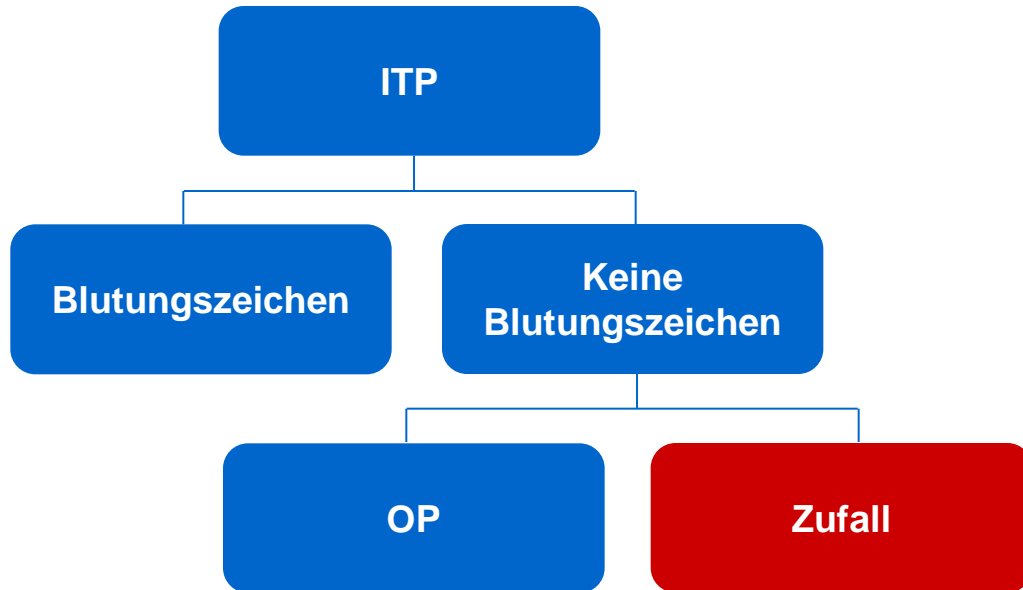


# Therapie

---

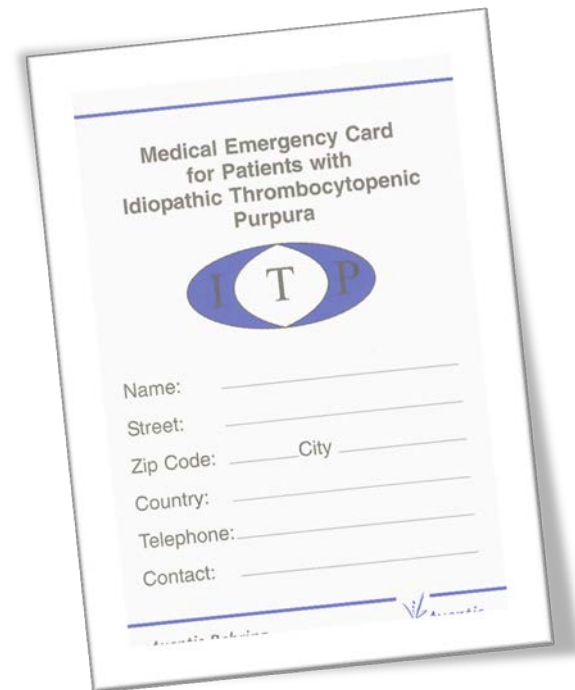


# Therapie



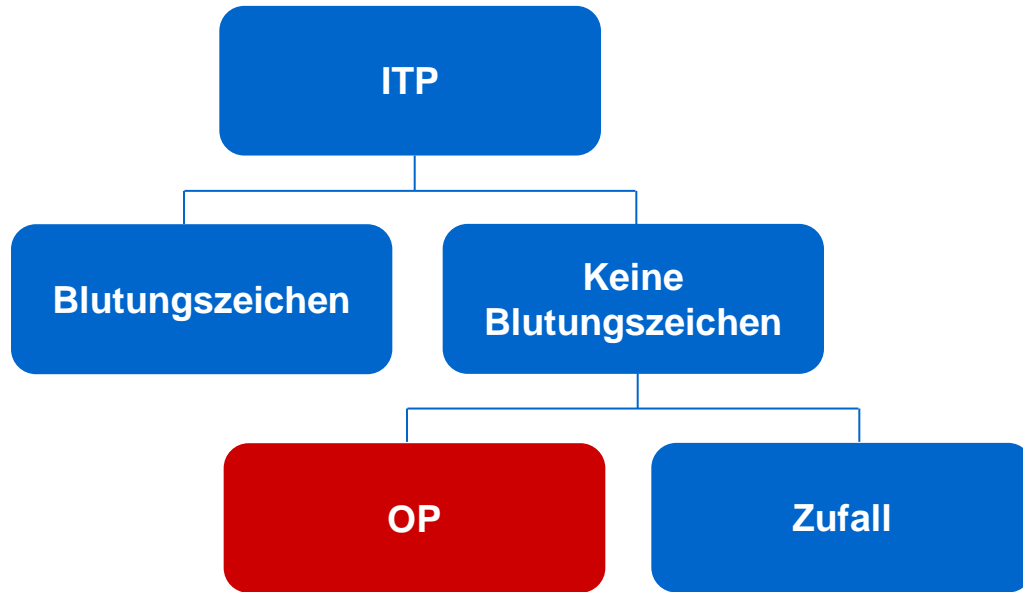
## Therapie:

- abwarten
- Rescue-Therapie evaluieren (Steroide > IgG > Anti-D)



# Therapie

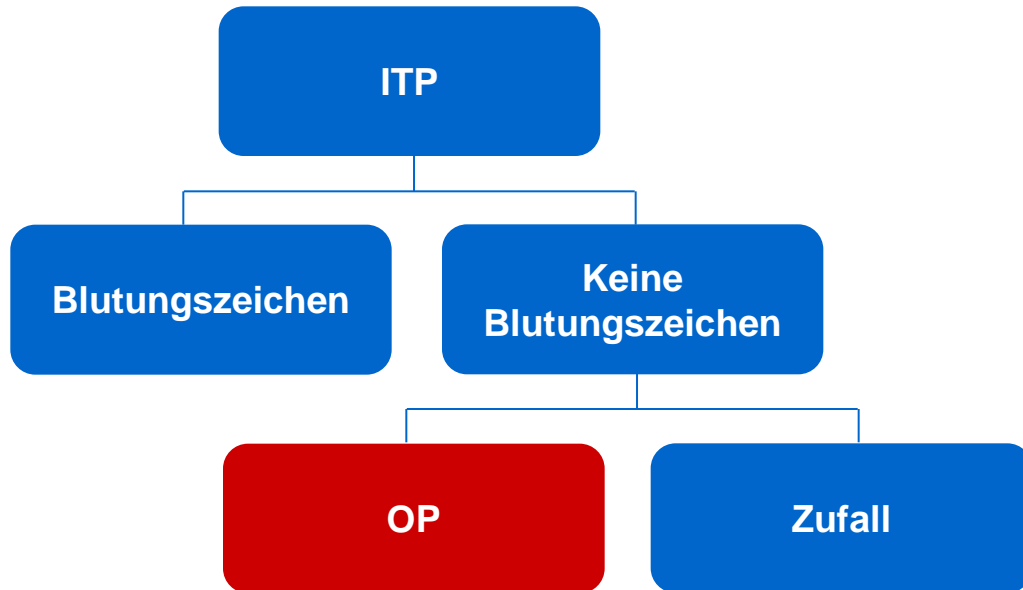
---



# Thrombozytenminimalwerte bei Eingriffen

Zahnärztliche Zahnreinigung, Zahnsteinentfernung	> 20.000 - 30.000/ml
Zahnextraktion (einfach)	> 30.000/ml
Zahnextraktion (komplex, z.B.Molar)	> 50.000/ml
Leitungsanästhesie bei Zahneingriff	> 30.000/ml
Lumbalpunktion	> 50.000/ml
Spinalanästhesie	> 50.000/ml
Epiduralanästhesie	> 80.000/ml
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsie	> 20.000/ml
Bronchoskopie/Bronchiallavage	> 20.000/ml
Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie	> 50.000/ml
Andere Organpunktionen/Biopsien	> 50.000/ml
Kleine Operation	> 50.000/ml
Größere Operation	> 80.000/ml
Neurochirurgischer Eingriff	70.000 - 100.000/ml
Eingriffe am hinteren Augenabschnitt	70.000 - 100.000/ml

# Therapie

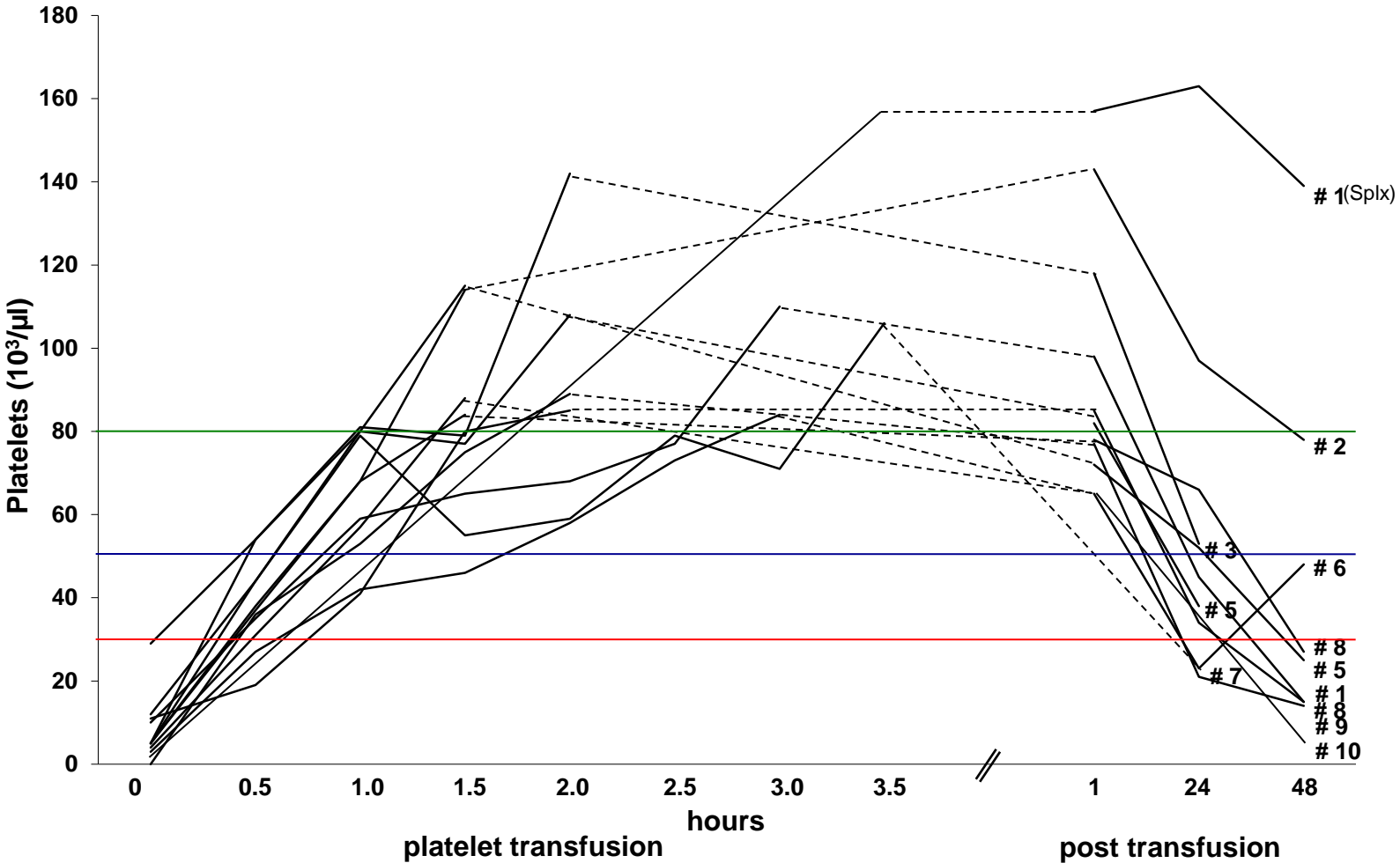


## Therapie:

- Bei ausreichenden Thrombozyten => keine Therapie
- Steroide > IVIg > (Anti-D)
- Thrombozytentransfusion

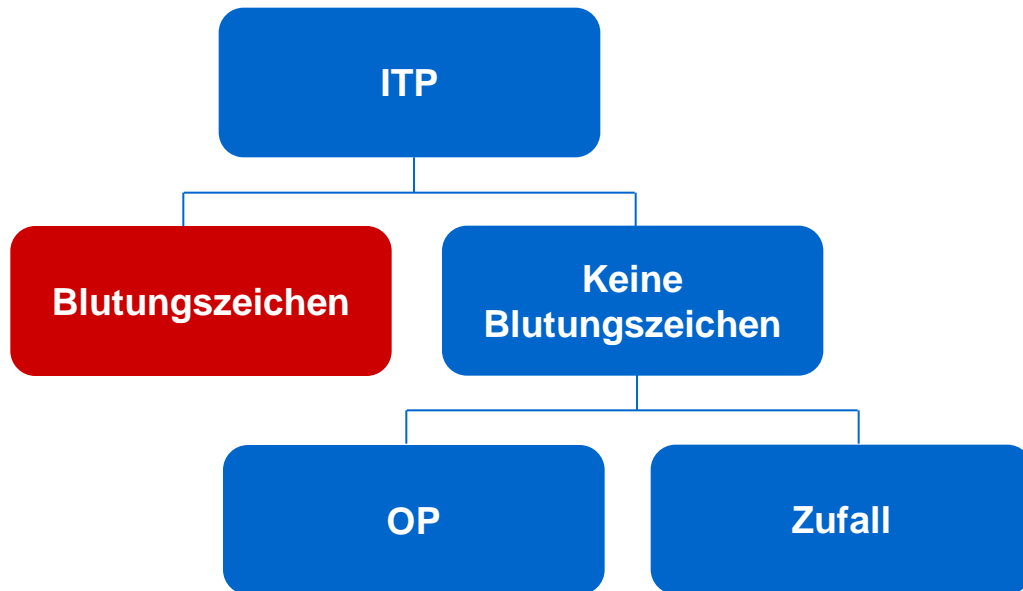


# Management



(Salama, Kalus, Movassaghi, Meyer. *Thromb Haemost* 100, 762, 2008)

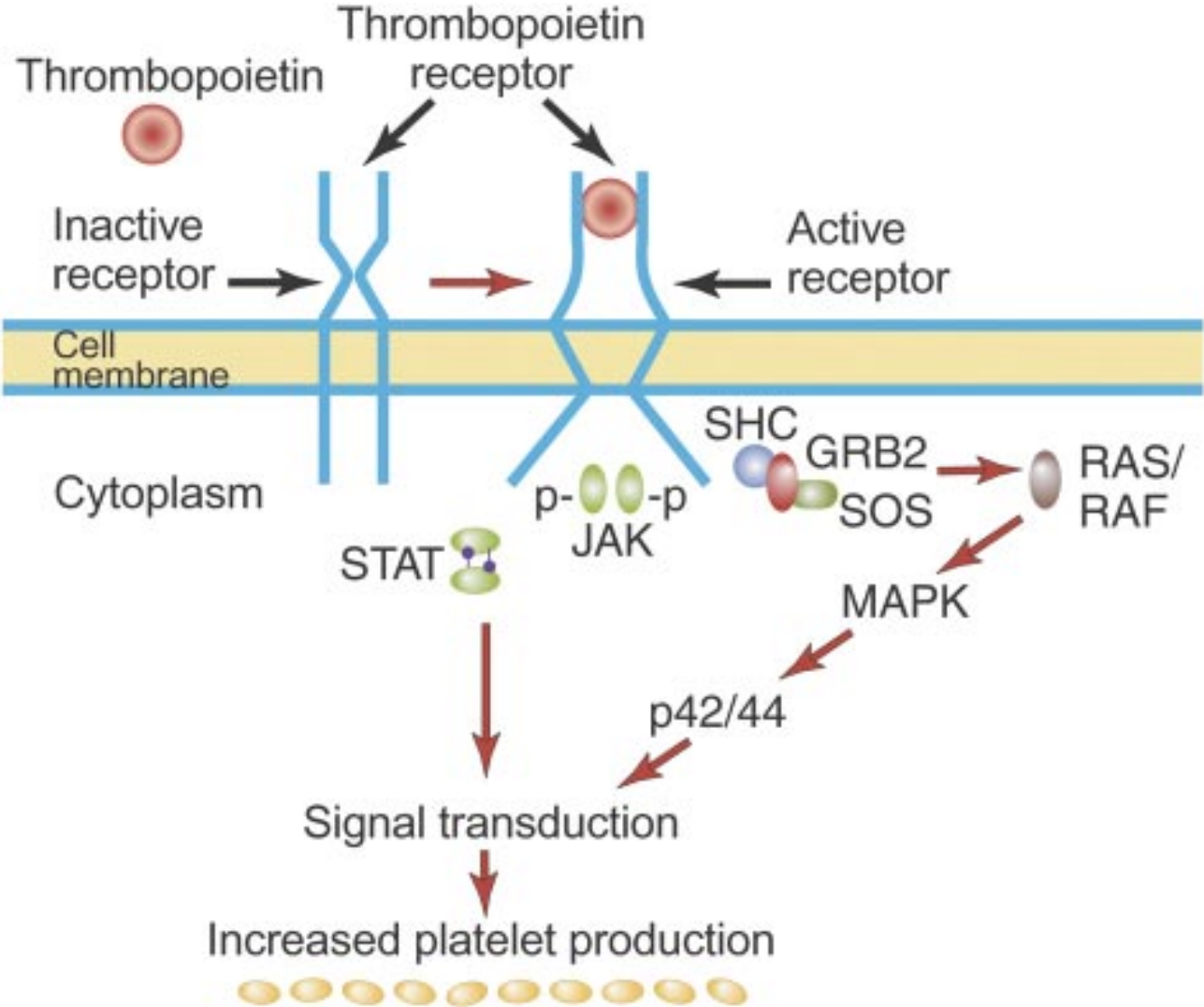
# Therapie



## Therapie:

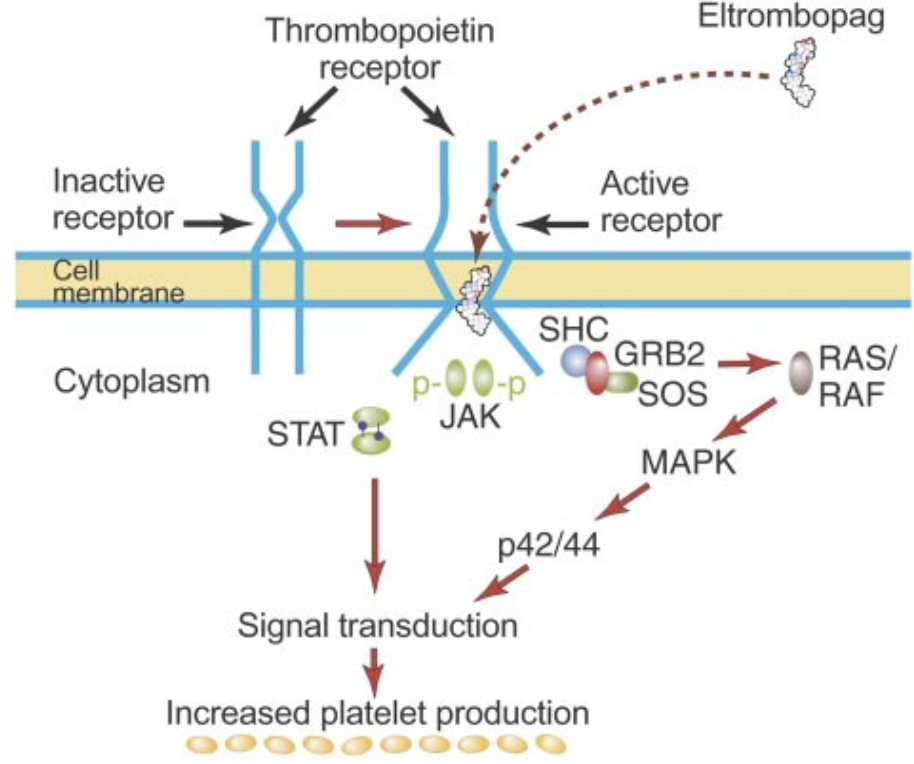
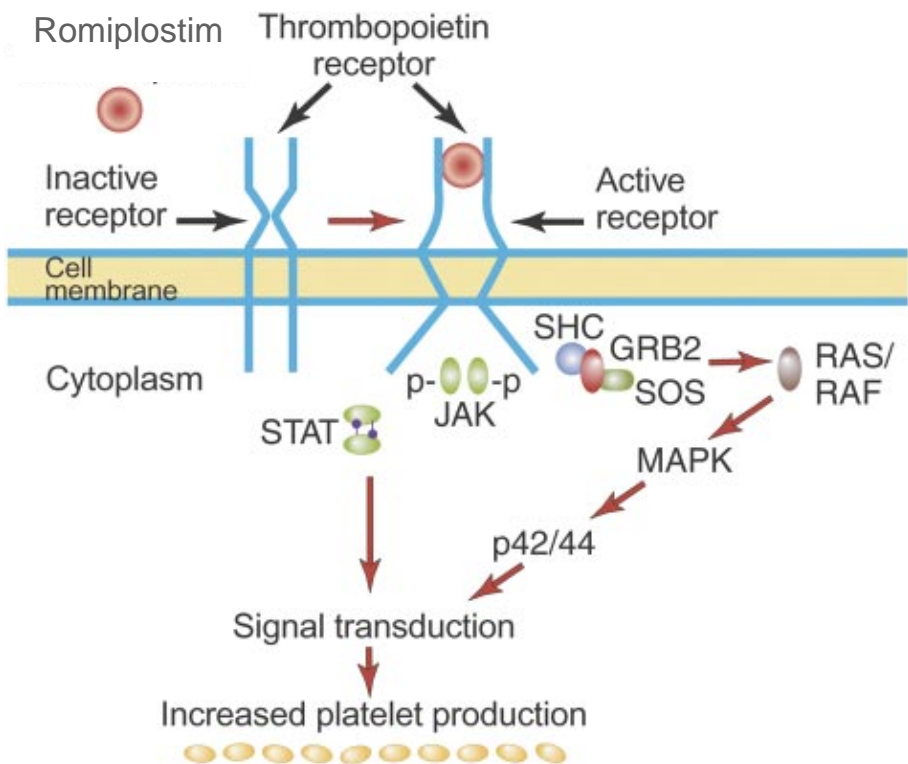
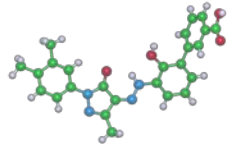
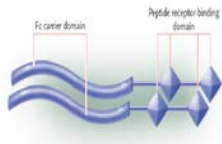
- **WHO °I - °II**  
=> keine Therapie;  
Rescue-Therapie evaluieren  
(Steroide > IVIg > Anti-D)
- **> WHO °II - °III**  
1<sup>st</sup> line:  
Steroide > IVIg (Anti-D) >TKs  
  
2<sup>nd</sup> line:  
~~Azathioprin, Vinca-Alkaloide~~  
Splx  
Rituximab, Tpo-R-Agonisten  
  
3<sup>rd</sup> line:  
~~Azathioprin, Vinca-Alkaloide~~  
Rituximab, Tpo-R-Agonisten

# Thrombopoietin



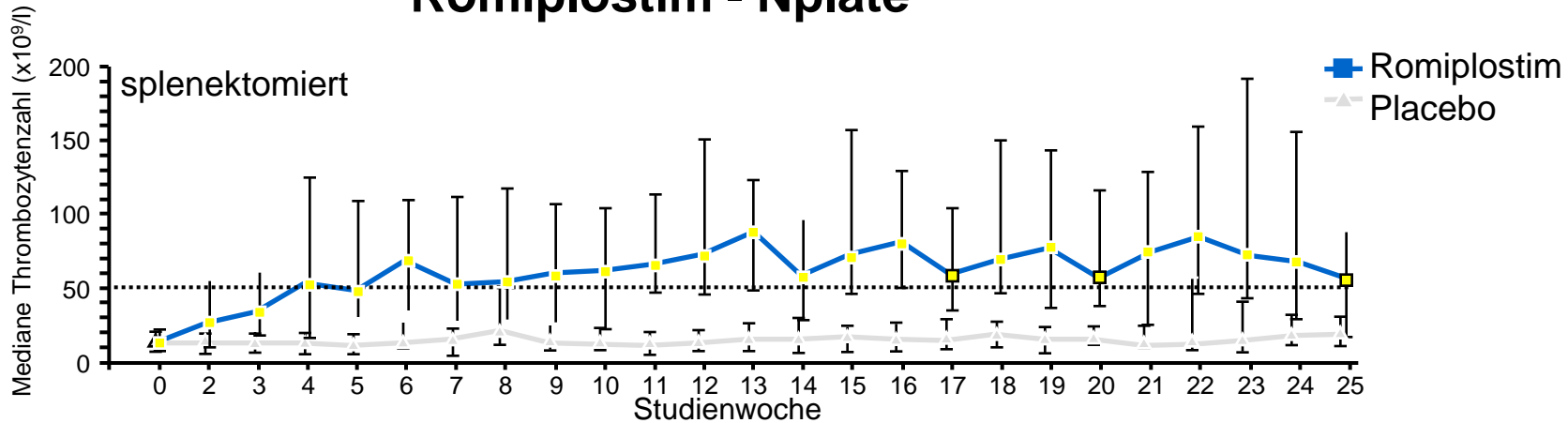


# Thrombopoietin

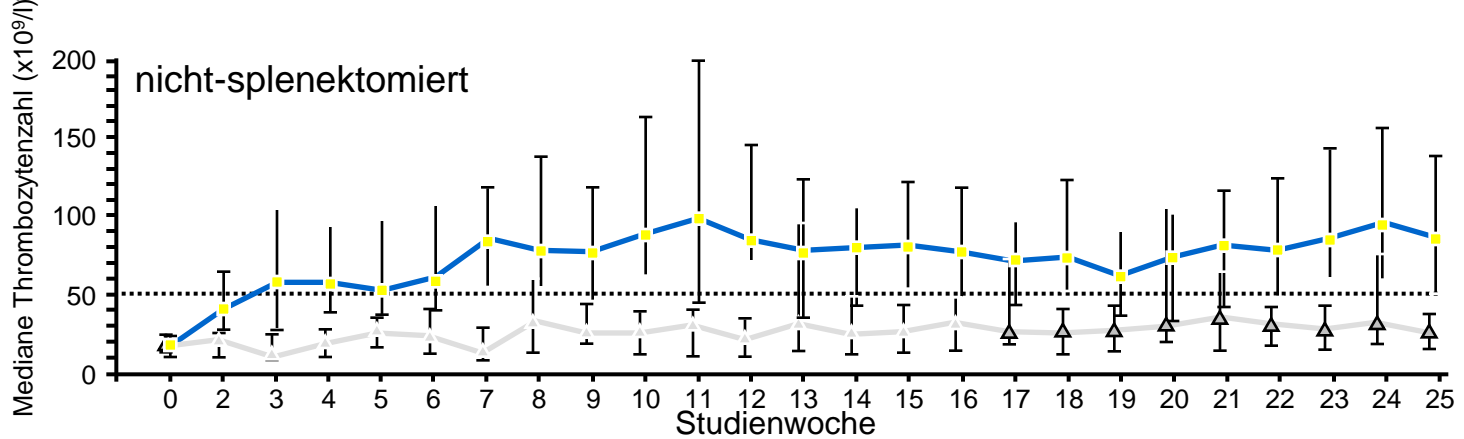


# TPO-Rezeptor-Agonisten

## Romiplostim - Nplate®



Placebo*	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	11	12	20	20	20	20	20	18	19	18	18	19	17	19	
Romiplostim*	42	42	42	42	42	42	41	42	41	41	40	39	41	39	40	40	39	40	39	39	40	38	38	39	40



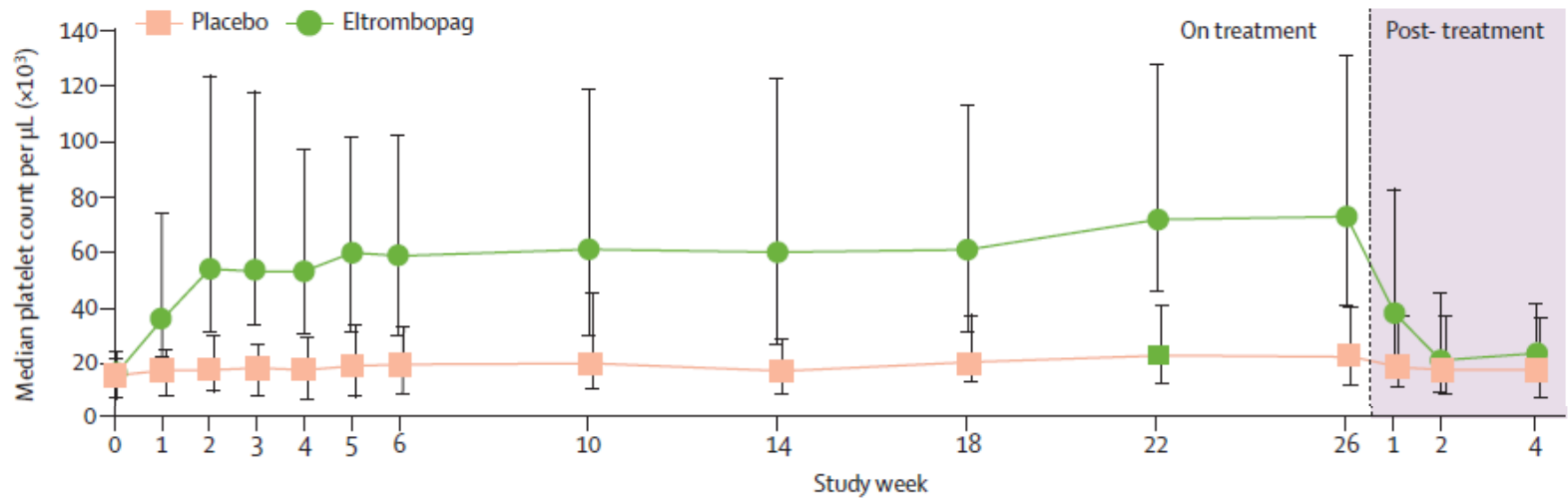
Placebo*	21	21	21	21	21	21	20	18	19	19	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	16	17	
Romiplostim*	41	41	41	41	41	41	40	41	41	40	40	37	40	38	40	38	39	39	38	39	38	36	38	39	39

\*Auswertbare Patienten (n)

Kuter et al. Lancet 2008;371:395-403

# TPO-Rezeptor-Agonisten

## Eltrombopag – Revolade®



### Number of patients

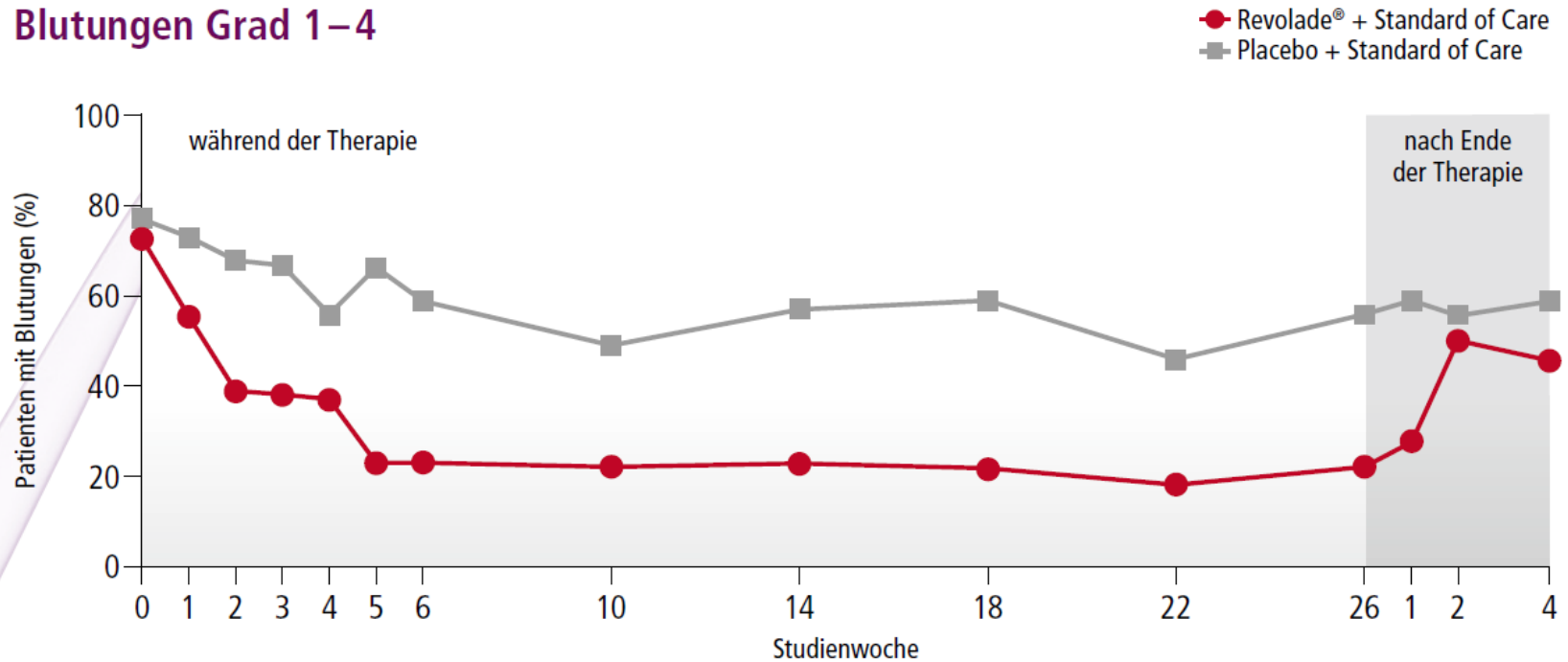
Placebo	61	60	59	58	59	58		43		46		44		43		53	54	55		58
Eltrombopag	135	134	131	129	123	128	128	96		101		95		91		110	110	118		119

(Cheng G et al. Lancet 377, 393, 2011)

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Reduktion Blutungen

## Eltrombopag – Revolade®

### Blutungen Grad 1–4



Cheng G et al. Blood 112, Abstr. # 400, 2008

# TPO-Rezeptor-Agonisten

---

There was currently no evidence to support that TPO receptor agonists are effective in chronic ITP. Compared to placebo or SOC, despite significantly increased platelet response, **there was no evidence to demonstrate that TPO receptor agonists did improve significant bleeding events in chronic ITP. The effect on overall survival awaits further analysis.** Although long-term studies are lacking, current data demonstrated **adverse effects of TPO receptor agonists were similar to that of placebo and SOC.**

***TPO receptor agonist for chronic idiopathic  
thrombocytopenic purpura***

*Cochrane Database Syst Rev 7, CD008235, 2011*

# TPO-Rezeptor-Agonisten

---

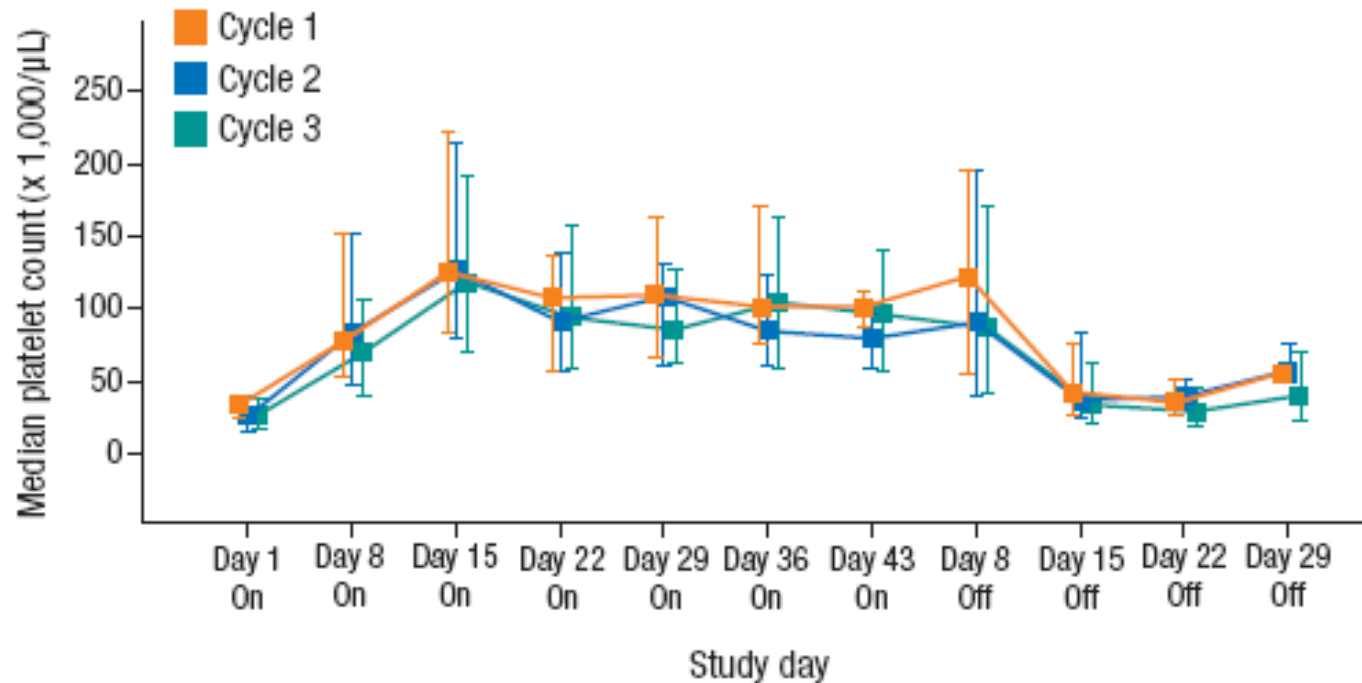
- Hoch-selektiertes Patientengut
- Einschlusskriterien Thrombozyten  $\leq 50.000/\mu\text{l}$
- Placebo-kontrolliert – *aber nicht unbehandelt!*
- Unterschiedliche Blutungsscores

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Offene Fragen

---

- **Dauertherapie** **unbedingt nötig?**
  - Indikation
  - Thrombembolien
  - Malignome
  - Knochenmarkfibrosen (NCT00907478, NCT01098487)

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Dauertherapie



(Bussel JB et al. Blood 112, Abstract #3431, 2008)

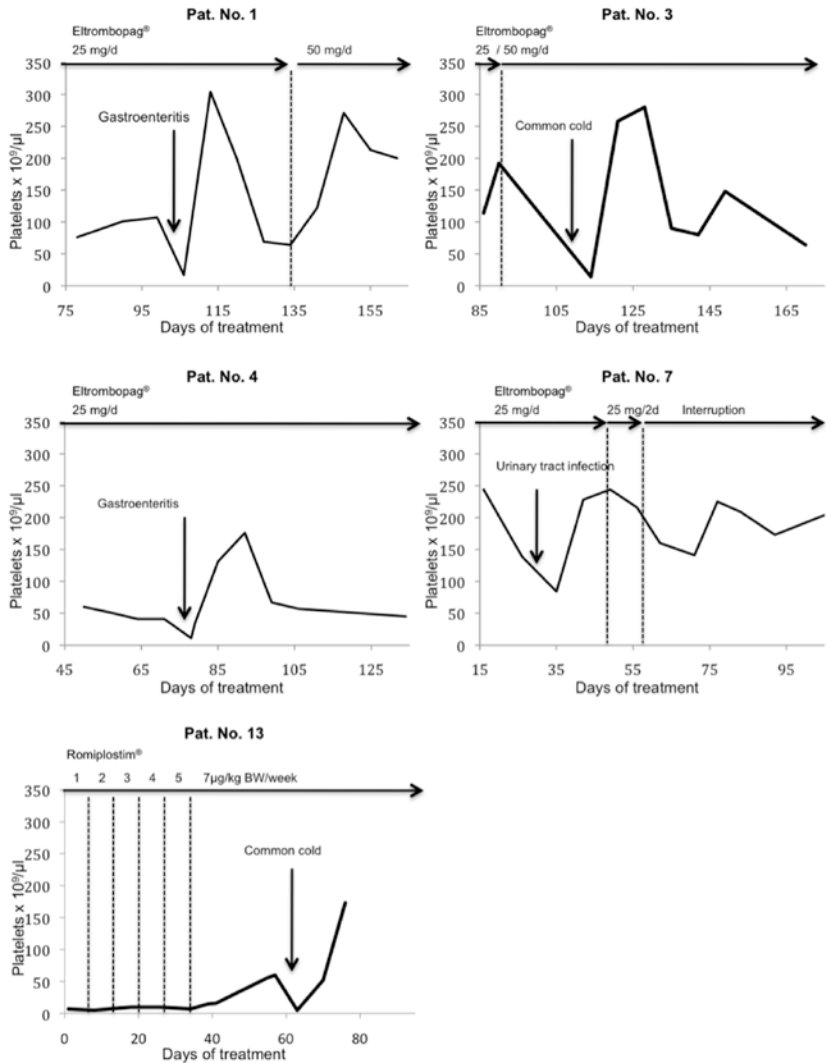


# TPO-Rezeptor-Agonisten – Offene Fragen

---

- **Dauertherapie** **unbedingt nötig?**
  - Indikation **Aufschub der Splx?** (*Kuter DJ et al. N Engl J Med 363, 1889, 2010*)
  - Thrombembolien **ITP immanent?** (*Sarpatwari et al. Haematologica 95, 1167, 2010*)
  - Malignome
  - Knochenmarkfibrosen (NCT00907478, NCT01098487)
- **Dosierung Monitoring**
  - Intervall **Verlängerung der Dosisintervalle?**
  - Thrombozytenzahl vs. Blutungssymptomatik
  - Wirkungsverlust

# Thrombopoietin-Mimetika – Wirkungsverlust



(Meyer O. et al. Onkologie 34, 10, 2011)

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Offene Fragen

- **Dauertherapie** **unbedingt nötig?**
  - Indikation **Aufschub der Splx?** (*Kuter DJ et al. N Engl J Med 363, 1889, 2010*)
  - Thrombembolien **ITP immanent?** (*Sarpatwari et al. Haematologica 95, 1167, 2010*)
  - Malignome
  - Knochenmarkfibrosen (NCT00907478, NCT01098487)
- **Dosierung Monitoring**
  - Intervall **Verlängerung der Dosisintervalle?**
  - Thrombozytenzahl vs. Blutungssymptomatik
  - Wirkungsverlust
  - Thrombozytosen **Stabile Dosis vs. Dosisvariation?**

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Offene Fragen

---

..... Spontanremission erkennen!

HEMOSTATIC PLATELET COUNTS IN ADULT PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) FOLLOWING CESSATION OF ROMIPLOSTIM - FOUR EUROPEAN CASE STUDIES

*Newland AC et al. Haematologica 96, #0237, 2011*

# TPO-Rezeptor-Agonisten – Offene Fragen

- **Dauertherapie** **unbedingt nötig?**
  - Indikation **Aufschub der Splx?** (*Kuter DJ et al. N Engl J Med 363, 1889, 2010*)
  - Thrombembolien **ITP immanent?** (*Sarpatwari et al. Haematologica 95, 1167, 2010*)
  - Malignome
  - Knochenmarkfibrosen (NCT00907478, NCT01098487)
- **Dosierung Monitoring**
  - Intervall **Verlängerung der Dosisintervalle?**
  - Thrombozytenzahl vs. Blutungssymptomatik
  - Wirkungsverlust
  - Thrombozytosen **Stabile Dosis vs. Dosisvariation?**
- **Outcome**
  - Lebensqualität
  - Krankheitsverlauf

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**