

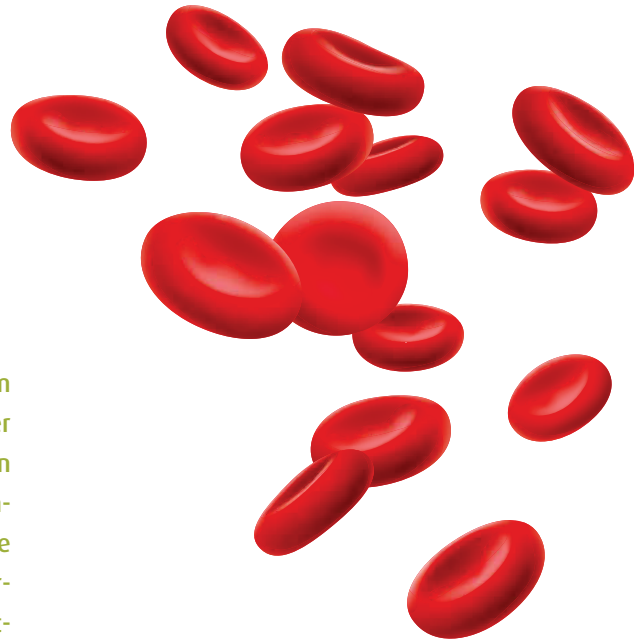
# MIT ITP LEBEN – HEUTE BESSER DENN JE

## Die ITP ist eine „Orphan Disease“

AUTOR:  
PROF. DR. MED. AXEL MATZDORFF

Der Begriff ITP steht für ImmunThrombozytoPenie. Im Blut haben wir die sog. weißen Blutkörperchen (der Arzt/die Ärztin nennt diese Leukozyten), die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), Blutplättchen (Thrombozyten) und natürlich das Blutplasma. Die ITP ist eine Erkrankung, bei der sich das Immunsystems des Körpers gegen die eigenen Thrombozyten und deren Mutterzellen im Knochenmark, die Megakaryozyten richtet. Ein älterer Name ist Morbus Werlhof und geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767), Arzt in Hannover zurück. Er berichtete als Erster über ein junges Mädchen, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte. Man denkt heute, dass es sich um eine ITP handelte.

Die ITP ist selten. Pro Jahr erkranken 2–4 von 100.000 Erwachsenen neu an einer ITP (0,02–0,04 ‰). Bei Kindern und Jugendlichen sind es pro Jahr 9–26 von 100.000; die Zahl ist also deutlich höher. Dafür heilt die ITP bei Kindern und Jugendlichen meist innerhalb weniger Wochen von selbst aus, während sie bei Erwachsenen häufig chronisch wird. Erkrankungen mit einer Häufigkeit < 50:100.000 werden in Europa als Seltene Erkrankungen oder „Orphan Diseases“ (Orphan, englisch für „Waise“) bezeichnet. Das ist aber nicht nur ein Begriff, sondern hat auch praktische Bedeutung, sind Patient\*innen mit Seltenen Erkrankungen doch typischerweise überregional verteilt und es gibt auch nur wenige Expert\*innen oder Zentren. Die Wege zu guten Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten sind für die Patient\*innen nicht immer auf Anhieb ersichtlich oder nur



aufwändig erreichbar. Dies kann im Einzelfall dazu führen, dass die Diagnose erst verzögert gestellt wird und dass Betroffene sich mit ihrer Erkrankung unzureichend versorgt fühlen. Die modernen, elektronischen Informationsmedien (z.B. die Onkopedia Leitlinie der DGHO) <sup>[1]</sup>, nationale und internationale Selbsthilfegruppen <sup>[2]</sup> und Internet-Foren (z.B. auf Facebook) sind heute für Patient\*innen, Ärzte und Ärztinnen eine große Hilfe.

### Woher kommt eine ITP?

Viele Patient\*innen fragen sich, warum sie an einer ITP erkrankt sind. Die ITP ist nicht erblich. Die Ursache liegt vielmehr in einer fehlgeleiteten Autoimmunreaktion, die sich sowohl gegen die eigenen Thrombozyten als auch gegen die Mutterzellen der Thrombozyten im Knochenmark, die sog. Megakaryozyten, richtet. Durch diesen doppelten Effekt wird einerseits der Abbau von Blutplättchen verstärkt, als auch die Nachproduktion im Knochenmark behindert [Tabelle 1]. Was diese Immunreaktion initial ausgelöst hat, ob das eine Infektion war, ein Medikament oder eine Imp-

fung, ist bisher nicht bekannt. Bei den allermeisten Patient\*innen findet sich kein Auslöser. Es gibt aber ITP-Patienten, die haben eine Immunerkrankung (Immunmangelsyndrome, aber auch Autoimmunerkrankungen wie Lupus oder Rheuma), eine andere Bluterkrankung (z.B. Lymphom), oder bestimmte Infektionen (HIV u.a.) und im Rahmen dieser Erkrankungen tritt dann die ITP auf. Das ist dann eine sog. „sekundäre“ ITP. Man weiß, dass ca. 20% aller ITP-Erkrankungen sekundär sind. Wie häufig aber bei einer bestimmten Immunerkrankung es im weiteren Verlauf zu einer ITP kommt, ist nicht bekannt.

Anmerkung: Viele Patient\*innen vermuten ein Medikament oder eine Impfung als Auslöser. Es gibt tatsächlich zahlreiche Medikamente, die einen Abfall der Thrombozyten auslösen können, die Thrombozytenzahl erholt sich aber regelhaft, wenn man das Medikament wieder absetzt. Es ist deshalb zumeist Zufall, dass ein Patient/eine Patientin eine ITP entwickelt, nachdem er/sie aus anderen Gründen ein Medikament bekommen hat. Es gibt nur einige ganz wenige Medikamente, von denen man weiß, dass sie einerseits einen Thrombozytenmangel auslösen und dass danach die Thrombozytenzahl niedrig bleiben kann, auch wenn man das Medikament wieder absetzt (bzgl. Impfungen siehe weiter unten).

### **Typische Krankheitssymptome, aber auch viele asymptomatische Patient\*innen**

Das typischste Krankheitssymptom sind Petechien. Damit bezeichnet man kleine, flohstichtartige, Blutungen an den Beinen. An den Armen können sie auch vorkommen, z.B. nach dem Stauen für Blutentnahmen oder Blutdruckmessen. Mädchen und Frauen klagen häufig über verstärkte Monatsblutungen, andere Patient\*innen über Hämatome



#### **Vermehrter Thrombozytenabbau**

Das gestörte Immunsystem bildet Antikörper gegen die eigenen Thrombozyten (sog. Thrombozyten-Autoantikörper), die dafür sorgen, dass die Thrombozyten in Leber und Milz abgebaut werden. Die Thrombozytenzahl sinkt.

#### **Verminderte Neubildung von Thrombozyten**

Normalerweise würde Thrombopoetin, das ist ein Wachstumsfaktor für Thrombozyten, den der Körper in der Leber bildet, die Bildung neuer Thrombozyten „hochfahren“ und den vermehrten Abbau kompensieren. Bei der ITP wird aber nicht ausreichend Thrombopoetin gebildet. Außerdem greift das Immunsystem auch die Megakaryozyten im Knochenmark, die Mutterzellen der Thrombozyten an. Die Nachbildung der Thrombozyten ist gebremst.

#### **Gestörte Selbstregulation des Immunsystems**

Bei der ITP ist die Zahl regulatorischer Lymphozyten reduziert. Die einmal angestoßene, fehlgerichtete Immunreaktion kann nicht mehr „zurückgefahren“ werden, die ITP wird chronisch..

**Tabelle 1: Entstehung einer ITP**

(„blaue Flecken“) schon nach kleinen Stößen oder ganz ohne dass man sich an einen Stoß erinnert. Die gefürchteten Blutungen in innere Organe (Gehirn, Lunge, Magen, Darm) sind glücklicherweise sehr selten. Es ist aber gar nicht ungewöhnlich, dass Patient\*innen gar keine Blutungen, sondern nur niedrige Thrombozyten haben und bei einer Routineuntersuchung zufällig entdeckt werden. Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patient\*innen ohne Blutungssymptome bei 30–40%. Viele ITP-Patient\*innen klagen zusätzlich über Erschöpfungssymptome und Müdigkeit („Fatigue“) (s.u.).

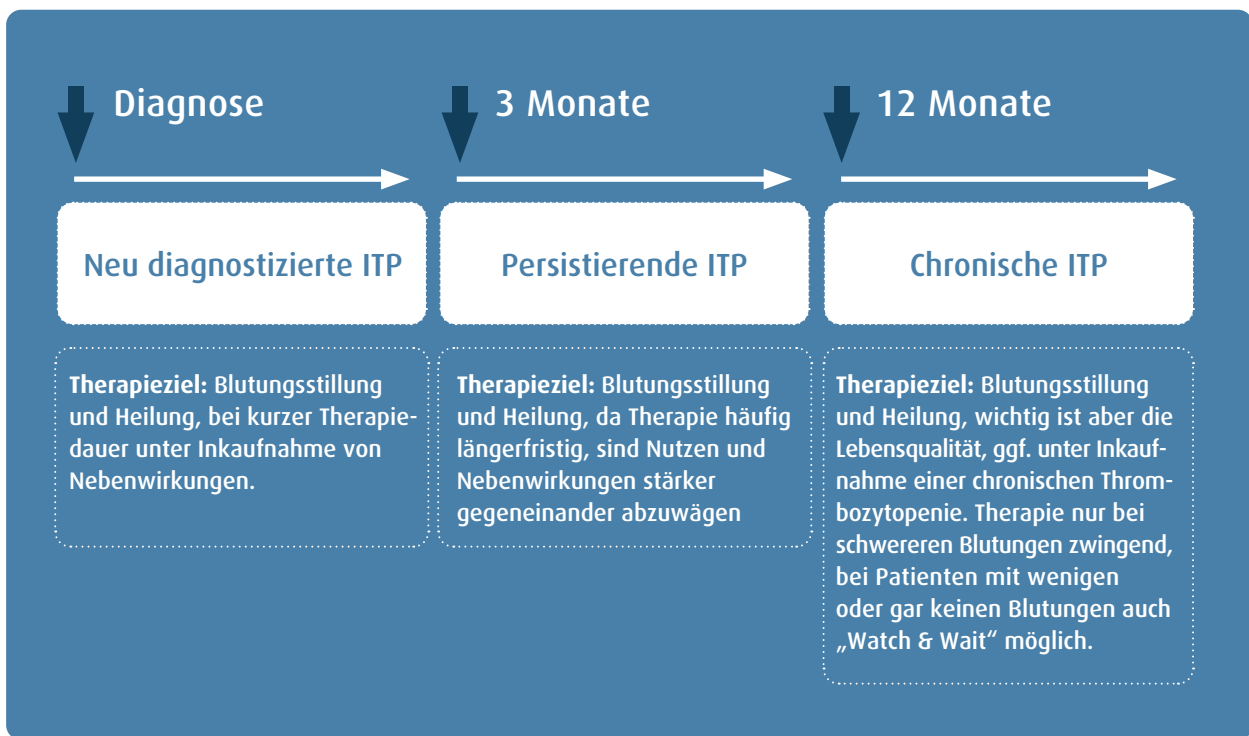


Tabelle 2: Krankheitsphasen und Therapieziele

### Wie diagnostiziert der Arzt eine ITP?

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt keinen Labortest und keine Untersuchung, die eine ITP „beweisen kann“. Zunächst wird der Arzt/die Ärztin den Patienten/die Patientin genau befragen, z.B. nach früheren Blutungen, Infektionen, Medikamenten etc. Dann braucht jede\*r Patient\*in eine körperliche Untersuchung, ob Lymphknoten oder Milz vergrößert sind (was eher untypisch für die ITP wäre). Wenn der Arzt/die Ärztin ein „Blutbild“ macht, dann sind typischerweise nur die Thrombozyten vermindert, die weißen Blutkörperchen und die roten sind meist normal.

Häufig fragen die Patient\*innen, ob man sie nicht auch auf Thrombozyten-Autoantikörper testen kann. Dieser Test ist aber nur bei ca. 2/3 der Fälle positiv, also bei 1/3 aller ITP-Patient\*innen unauffällig. Ein unauffälliger Test schließt also eine ITP nicht aus. Ähnliches gilt für die Knochenmarkpunktion. Nicht jeder/jede ITP-Patient\*in braucht die Punktion, nur wenn irgendwas an den Befunden „nicht stimmt“, z.B. wenn auch weiße Blutkörperchen und rote gestört sind (was ja bei einer typischen ITP nicht sein sollte, s.o.). Bei typischen klinischen Befunden und guter Therapieansprache kann eine Punktion entfallen.

### Krankheitsphasen und Therapielinien – wovon spricht der Arzt/die Ärztin?

Weil sich Therapie und Therapieziele mit der Krankheitsdauer und Schwere ändern, wurde die traditionelle Zweiteilung in „akute“ und „chronische“ ITP verlassen und eine Einteilung in drei Krankheits- und Therapiephasen entwickelt [Tabelle 2]. Einen Thrombozytenschwellenwert, ab dem behandelt werden muss, gibt es nicht. Krankheitsphase, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren sind zu berücksichtigen.

Am Anfang der Erkrankung, bei der neudiagnostizierten ITP, wird man alles versuchen, die ITP zur Ausheilung zu bringen. Und der Patient/die Patientin wird Nebenwirkungen dafür in Kauf nehmen. Im weiteren Verlauf, bei der persistierenden und chronischen ITP, wird das Erreichen einer höheren Thrombozytenzahl immer weniger wichtig. Die Nebenwirkungen der Behandlung müssen gegen den Nutzen abgewogen werden. In späteren Therapielinien wird zwar in der Regel weiterhin eine Therapie angeboten, aber selbst bei niedrigsten Thrombozytenwerten kann auch eine „Watch & Wait“ Strategie verfolgt werden, d. h. man gibt keine Therapie und wartet, ob der Patient/die Patientin überhaupt blutet. Natürlich muss der Patient/die Patientin mit dieser Strategie einverstanden sein.

# LEIDENSCHAFT FÜR PATIENTEN

Als wegweisendes globales Gesundheitsunternehmen, das sich für die Verbesserung der Lebensqualität der Menschen einsetzt, produziert Grifols aus Plasma gewonnene Arzneimittel zur Behandlung chronischer, seltener und weit verbreiteter Krankheiten sowie innovative Lösungen für die Diagnose und Versorgung von Patienten.

Weitere Informationen über  
Grifols auf [www.grifols.com](http://www.grifols.com)

**GRIFOLS**  
pioneering spirit

## Wenn man sich zur Behandlung entschließt, dann unterscheidet man sog. Therapielinien:

**Erste Therapielinie mit Glukokortikoiden** (anderer Ausdruck für Glukokortikoide ist Steroide, Kortison): Glukokortikoide hemmen das Immunsystem und die gängige Vorstellung ist, dass sie die Bildung von Thrombozytenautoantikörpern reduzieren. Glukokortikoiden erreichen bei der Mehrzahl der Patient\*innen einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Nach Absetzen der Glukokortikoide fallen die Werte jedoch in der Regel wieder ab; dauerhafte Heilungen sind selten. Wenn Glukokortikoide keinen Anstieg der Thrombozyten erreichen, muss auf die 2. Therapielinie umgesetzt werden.

**Zweite Therapielinie:** dann gibt man sog. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder den SYK Inhibitor Fostamatinib. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten stimulieren die Bildung neuer Thrombozyten, der SYK-Inhibitor Fostamatinib hemmt den Abbau der Thrombozyten in der Leber und Milz. Beide sind gut verträglich, sollten aber nur durch einen in der Therapie der ITP ausgebildeten Facharzt, in der Regel ist das ein Hämatologe, gesteuert werden.

**Dritte und spätere Therapielinien,** Milzentfernung (Splenektomie): Erst in der 3. Therapielinie kommen Substanzen wie Rituximab, Ciclosporin, Mycophenolat u.a. Immunsuppressiva zum Zuge. Viele Patient\*innen haben von dem Immunwirkstoff Rituximab gehört. Rituximab ist jedoch in keinem Land der Welt für die ITP arzneimittelrechtlich zugelassen. Dennoch hat es in allen Leitlinien seinen festen Platz (in den USA bereits für die 2nd-Line empfohlen) (3, 4). Rituximab erreicht bei vielen Patient\*innen einen Anstieg der Thrombozytenzahl, bei nicht wenigen kommt es dann aber wieder zu einem Rezidiv. Zum Ende bleiben aber 20–30% Patient\*innen, bei denen Rituximab eine anhaltende Besserung erreicht hat.

Die Entfernung der Milz erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung mehr notwendig ist. Zwei Drittel der Patient\*innen erreichen eine teilweise oder komplette Remission. Meist wird die Milzentfernung in späteren Therapielinien, nach Versagen der medikamentösen Therapien angeboten. Für Patient\*innen, die einen

hohen Wert darauf legen, nicht längerfristig Medikamente einnehmen zu müssen, ist die Milzentfernung aber auch schon in der 2. oder 3. Therapielinie ein attraktives Angebot. Sie sollte aber nicht vor dem 12. Monat angeboten werden, weil spontane Remissionen bis dahin noch häufig sind und dann braucht man natürlich keine Operation mehr.

## *ITP und Impfen*

ITP-Patient\*innen können alle Standardimpfungen erhalten, die von den nationalen Gesundheitsbehörden empfohlen werden. Nur bei ITP-Patient\*innen mit immunhemmender Therapie wie z. B. Glukokortikoide, Rituximab, etc. sind Impfungen mit lebenden Viren (z. B. Masern-, Röteln-, Mumps-, Windpocken-, Gelbfieber-Impfung) kontraindiziert. Bei Patient\*innen, die früher eine ITP hatten und jetzt in Remission sind, oder bei Patient\*innen, die aktuell unter einer chronischen ITP leiden, scheinen Impfungen keinen relevanten Rückfall oder eine Verschlimmerung der Thrombozytopenie auszulösen. Wenn die Impfung unterlassen wird und der Patient/die Patientin dann an der Infektion erkrankt, hat er/sie möglicherweise ein höheres Risiko, dass diese Infektion die Thrombozytopenie verschlimmert.

## *ITP und COVID-19-Impfung*

Es gibt mehrere Berichte von Patient\*innen, die bisher gesund waren und die nach einer COVID-19 Impfung eine neue ITP entwickelten. Insgesamt scheint das Risiko aber extrem niedrig zu sein. Dabei muss man berücksichtigen, dass die natürliche Hintergrundinzidenz 2–4/100.000, d.h. 20–40 pro 1 Million Menschen pro Jahr beträgt. Bei einer Million geimpfter Männer und Frauen wird man also allein schon rechnerisch 1,6–3,3 Neuerkrankungen in den 4 Wochen nach der Impfung erwarten können, allein weil das die natürliche Häufigkeit ist. Wenn es weniger wären würde das ja bedeuten, dass die Impfung gegen ITP schützt, was natürlich Unsinn ist. Es gibt keinen Grund, aus Angst vor ITP sich nicht gegen COVID-19 impfen zu lassen und ITP-Patient\*innen sollten nicht zögern, eine COVID-19-Impfung anzunehmen.

## Fatigue

ITP Patient\*innen berichten häufig von einer deutlich reduzierten Lebensqualität. Dies gilt besonders am Anfang der Erkrankung, wenn Blutungssymptome noch häufig sind und wenn der Patient/die Patientin bzw. seine Angehörigen erst lernen müssen, mit der Erkrankung umzugehen. Mit zunehmender Erfahrung wird die Lebensqualität besser. Nach Blutungssymptomen und Nebenwirkungen der Therapie klagen viele ITP Patient\*innen aber auch über Erschöpfungssymptome, Müdigkeit, bis hin zu depressiven Störungen („Fatigue“). Die Ursachen der ITP-assoziierten Fatigue sind nicht geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Einschränkungen der körperlichen Aktivität aufgrund der Thrombozytopenie, verminderte Teilhabe an sozialen Kontakten, Stigmatisierung durch Blutungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen, spielen wohl eine wichtige Rolle. Behandelnde Ärzte sollten heute mehr Aufmerksamkeit auf Fatigue-Symptome richten, um dies frühzeitig zu erkennen. Zur Behandlung gibt es aktuell nur wenige Daten. Eine Anhebung der Thrombozytenzahl und verminderte Blutungsneigung verbessert die Lebensqualität. Es besteht aber möglicherweise kein direkter Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Fatigue. Auch nach Besserung der Thrombozytopenie klagen viele Patient\*innen noch über Fatigue.

## Perspektive

Für die ITP sind trotz der Seltenheit der Erkrankung zahlreiche neue Wirkstoffe „in der Pipeline“. Neben der Anhebung der Thrombozytenzahl und der Verhinderung von Blutungen rückt auch die Lebensqualität der Patient\*innen immer mehr in den Fokus der Behandler\*innen. Daraus ist in den letzten Jahren ein neues Konzept für ITP-Studien erwachsen. Es geht nicht mehr nur darum, die Thrombozytenzahl anzuheben und Blutungen zu verhindern, sondern wichtigster Studienendpunkt ist das Erreichen einer möglichst hohen Zahl stabiler, therapiefreier Remissionen. Die Diagnostik und Therapie der ITP ist aktuell in einem sehr dynamischen Wandlungsprozess begriffen und wird in den nächsten Jahren von uns allen hohe Aufmerksamkeit erfordern.

## Referenzen

1. Matzdorff A, et al. Onkopedia Leitlinie: Immunthrombozytopenie (ITP). ICD-10 D69.3. Stand März 2021 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@guideline/html/index.html>
2. Deutsche Selbsthilfegruppe: <http://www.itp-information.de>
3. ITP-SHG Sömmerda: Kontakt Fr. Riese s-riese@t-online.de
4. USA: Platelet Disorder Support Organisation: [www.pdsa.org](http://www.pdsa.org)
5. Großbritannien: ITP Support Association <http://www.itpsupport.org.uk>
6. International ITP Alliance: <http://www.globalitp.org/>
7. Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
8. Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.



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

Chefarzt

Innere Medizin II, Gastroenterologie,  
Nephrologie, Hämatologie und Onkologie  
Asklepios Klinik Uckermark

