



**UNIKLINIK  
KÖLN**

# **Diagnostik und Therapie einer unklaren Thrombozytopenie**

Dr. med. J. Schwamb  
Klinik I für Innere Medizin



Frau A. K., 54 Jahre

Übernahme aus KH Kalk zur Abklärung einer unklaren Thrombozytopenie und Anämie

Vorerkrankungen:

- Adipositas per magna (BMI 62)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II
- Herzinsuffizienz, Synkopen bei intermittierender TAA
- Hypothyreose
- Chronisch obstruktive Bronchitis
- Schlafapnoe-Syndrom
- LWS-Syndrom
  
- anamnestisch: 3 Kinder, Polytransfusion bei komplizierter 4. Geburt mit Intensiv- und Transfusionspflichtigkeit nach Sectio cesarea + Hysterektomie bei ausgeprägten Nachblutungen



### Bisheriger Verlauf im KH Kalk:

- V.a. Myokardischämie: Aspisol + 5000I.E. unfraktioniertes Heparin
- Labor am Aufnahmetag: T 2.000/ $\mu$ L, Hb 8.3 g/dl  $\longrightarrow$  T <1.000/ $\mu$ L, Hb 7.2 g/dl
- akute Heparin-abh. Immunthrombozytopenie/DD Autoimmunthrombozytopenie (HIPA neg., gebundenes IgM/IgG (PSIFT) pos., HIT II-Elisa neg.)
- Decortin + Azathioprin: weiterer Abfall der Thrombozyten  $\longrightarrow$  Verlegung Med I

### Labor bei Aufnahme:

L 12.430/ $\mu$ L      T 40.000/ $\mu$ L  
Hb 9.0 g/dl      T (im Citratblut) 31.000/ $\mu$ L  
LDH 312 U/l

### Periphere Blutausstriche:

Thrombozytopenie, Aniso-und Poikilozytose, Polychromasie, Fragmentozyten max. 2/oo

### KMP:

Normozellulär, Megakaryozyten unauffällig, Granulo-/Erythropoese dysplastisch  
 $\Rightarrow$  Refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)



Befunde der Transfusionsmedizin der Uniklinik Köln:

HIT (Elisa): positiv  
HIPA: positiv



Refludan-Thromboseprophylaxe

Nachtragsbefund:

Erythrozytäre irreguläre Allo-Ak: anti-E, anti-c

Polyspezifische anti-HLA Klasse II-Ak

Thrombozytäre anti-GII-Ak

Thrombozytaren HPA-Ag-Allele:

(1aa, 2aa, 3aa, 4aa, 5aa, 6aa, 15aa)

**DD des Thrombozytären MDS/HIT II/ITP  
anti-HPA-3b-Ak + Immunkomplexe machen  
eine HIT II unwahrscheinlich!**

Befunde der Transfusionsmedizin der Uniklinik Greifswald:

Thrombozytäre Allo-Ak: anti-HPA-3b-Ak  
anti-HLA-Klasse I-Ak



## Diagnostik der ITP (Ausschlussdiagnose)

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Labor mit Bestimmung von Thrombozyten im Citratblut (z.A. EDTA-induzierter Pseudothrombozytopenie)
- periphere Ausstriche
- Autoimmundiagnostik mit ANAs, Virologie
- ggfs. KMP (Pat > 60J., geplanter Splenektomie, fehlendem Therapieansprechen)
  
- Nachweis von *Helicobacter pylori* (insbes. bei therapierefraktären Pat.)<sup>1</sup>
  - ➔ Anstieg der Thrombozytenzahl nach *H. pylori*-Eradikation<sup>2, 3, 4, 5</sup>

Takahashi et al: 75% HP+

87% erfolgreiche HP-Eradikation

54% Thrombozytenanstieg nach 4Mo

Kreuzreaktivität zw. Thrombozyten-assoz. IgG und HP Cag protein ?

1. Guidelines for the investigation and management of ITP. *Br J Hematol* 2003;120:574-596

2. Gasbarrini et al. *Lancet* 1998;352:878

3. Emilia et al. *Blood* 2001;97:812-814

4. Takahashi et al. *Br J Haematol* 2004;124:91-96

5. Jackson et al. *Am J Hematol* 2005;78:142-150

## Inzidenz

- ca. 100 neue Fälle/ 1 Million Einwohner pro Jahr <sup>1</sup>
- bei Erwachsenen Manifestation zwischen 18 und 40 Jahren <sup>1</sup>, F:M=2-3:1
- zunehmende Inzidenz bei älteren Patienten mit Aufhebung der Geschlechterverteilung <sup>2</sup>
- bei ITP-Erstdiagnose haben davon <sup>2</sup>
  - ca. 45% <  $10 \times 10^9/L$  Thrombozyten
  - ca. 85% <  $50 \times 10^9/L$  Thrombozyten

## Klinik

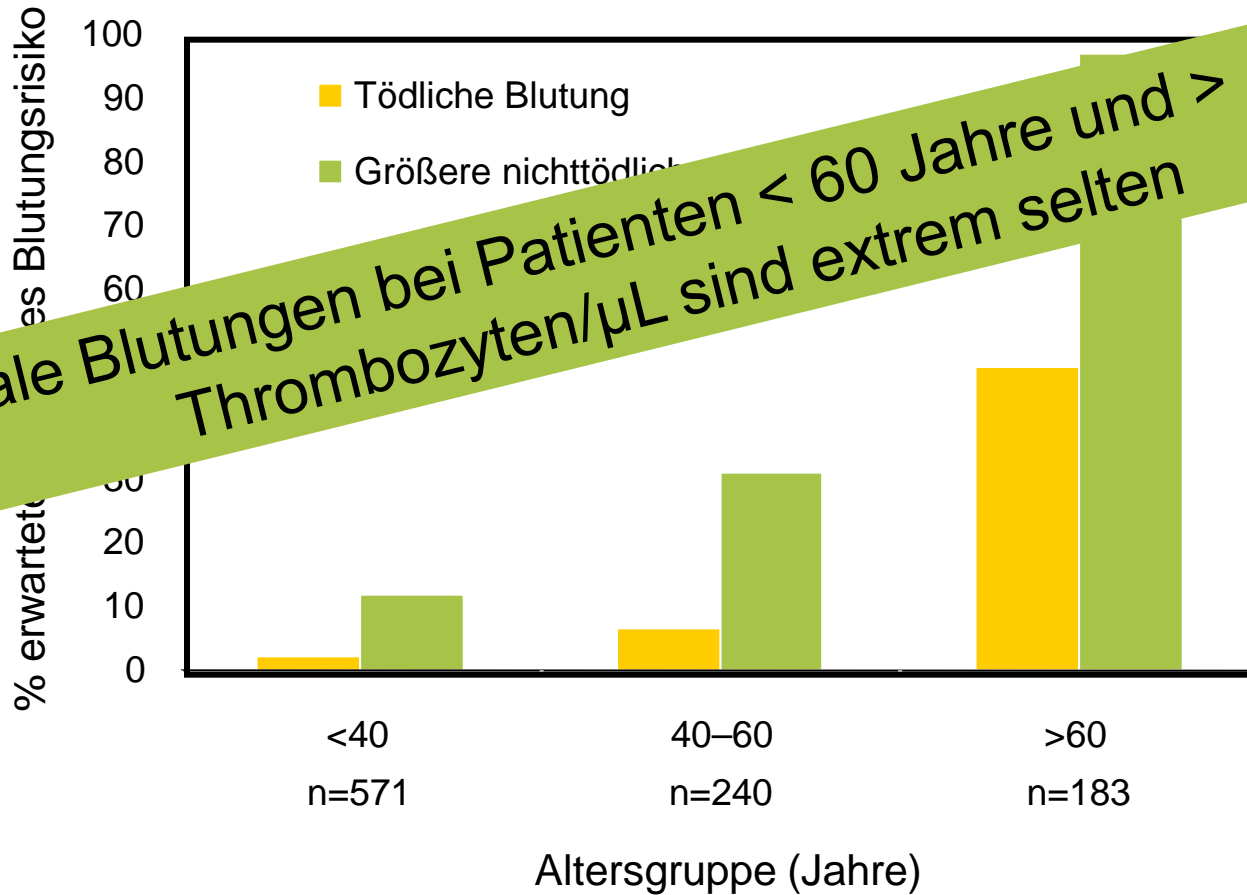
variable Symptome reichend von

- asymptomatisch
- Petechien
- Schleimhautblutungen (z.B. oral, gastrointestinal)
- ausgeprägten Hämorrhagien (z.B. intrakraniell)
- fehlende Splenomegalie!!



1. Cines, Blanchette *N Engl J Med* 2002;346:995–1008

2. Frederiksen, Schmidt *Blood* 1999;94:909–913



Fatale Blutungen bei Patienten  $< 60$  Jahre und  $> 10.000$  Thrombozyten/ $\mu\text{L}$  sind extrem selten



## Annahme einer Immunthrombozytopenie:

Intravenöse Gabe von Immunglobulinen (30g/d) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen

→ Anstieg der Thrombozyten auf 83.000/ $\mu$ L (d1 Ig) [Ausgangswert 56/nL]  
79.000/ $\mu$ L (d2 Ig)

### Mechanismus:

- Blockade von Fc-Rezeptoren auf Makrophagen und anderen Effektorzellen <sup>1</sup>
- Anwesenheit der Immunglobulin-Ak blockiert die Auto-Ak-Bindung an zirkulierende Thrombozyten <sup>2</sup>

1. Geha & Rosen 1996

2. Godeau et al. 1993



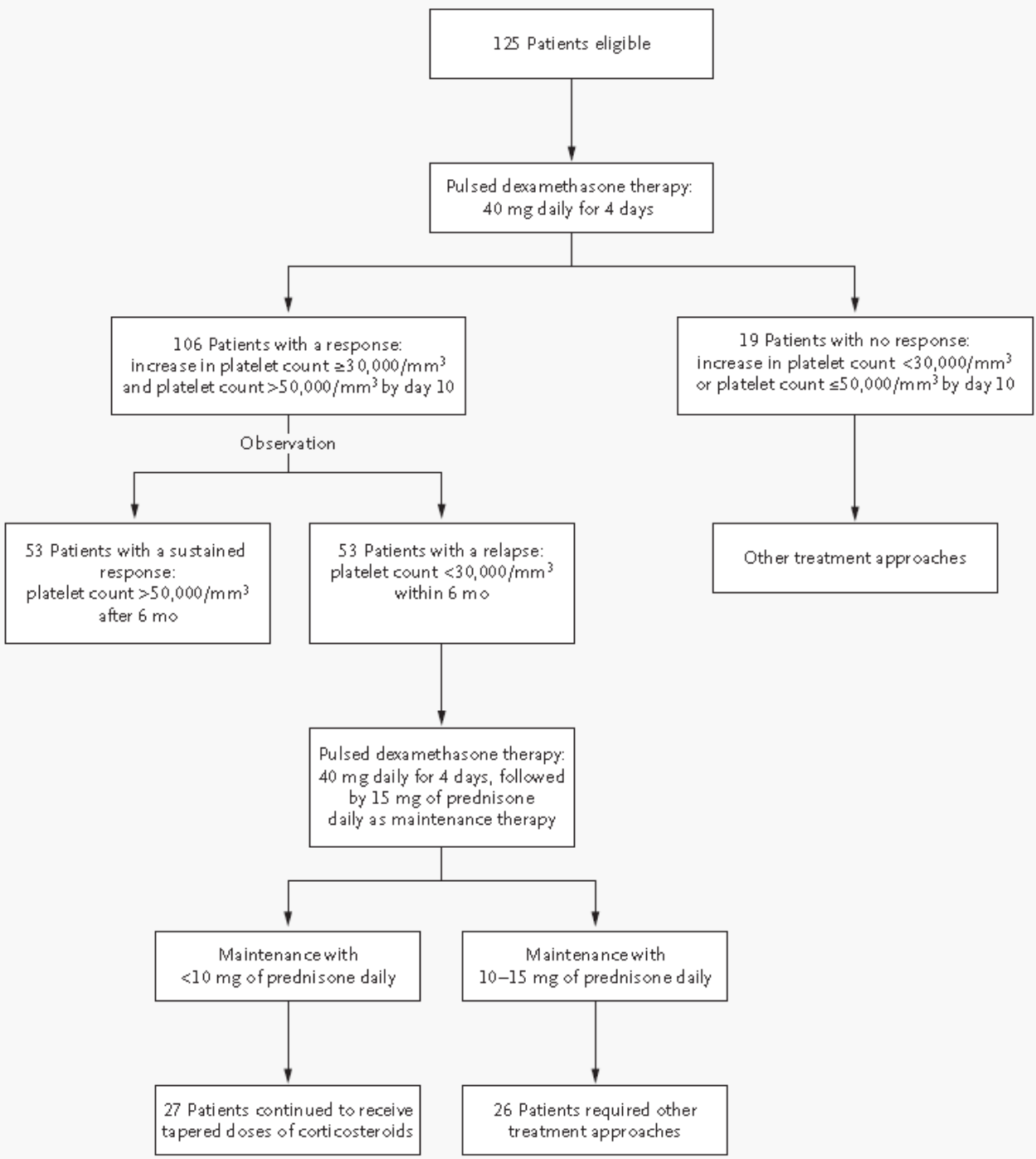
# Wann th

Thromboz  
Thromboz  
Thromboz

# Wie the

- Standard f  
➔ Steroid  
➔ ivlg: RR  
➔ Dexame

1. Ben-Yehuda
2. George et al.
3. Stasi et al. A
4. Dwyer N Eng
5. George et al.
6. Cheng et al.



tungszeichen



## Wann ist die Splenektomie bei der ITP erforderlich?

- |   |   |               |
|---|---|---------------|
| * 6 Wochen Therapie UND Thrombozyten $< 10.000/\mu\text{L}$ | } | obligatorisch |
| * 3 Monate Therapie UND Thrombozyten $< 30.000/\mu\text{L}$ |   |               |
| * 6 Wochen Therapie UND Thrombozyten $< 30.000/\mu\text{L}$ |   | eventuell     |
| * 6 Monate Therapie UND Thrombozyten $> 50.000/\mu\text{L}$ |   | untersagt     |

### Zu beachten:

- \* Ausreichende Thrombozytenanzahl präoperativ
  - $30.000/\mu\text{L}$ , z.B. durch Steroide, ivlg<sup>1</sup>, keine TT-Gabe bei  $T > 10.000/\mu\text{L}$ <sup>3</sup>
- \* Prävention von Infektionen nach Splenektomie<sup>2</sup>
  - Pneumokokken-, Hib-, Meningokokken-, Influenza-Impfungen
- \* Vorhandensein einer Nebenmilz als Ursache eines Nichtansprechens

1. Stasi et al. *Am J Med* 1995;98:436-42

2. Center for Disease Control, 1993

3. George et al. *Blood* 1996;88:3-40

## Effektivität:

Table 2. Platelet count response following splenectomy for ITP

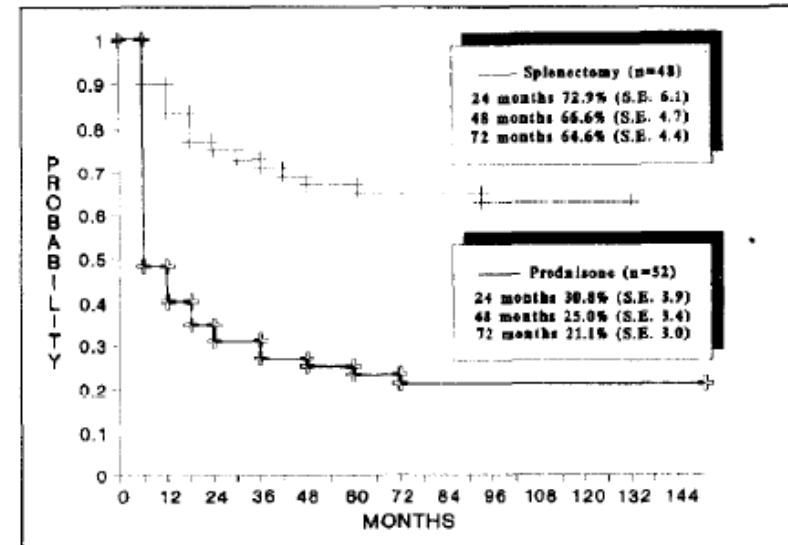
	Case series of adults	Case series of adults and children
<b>All case series*</b>		
No. of case series	47	38
No. patients with complete response/total no. evaluable patients (%)	1731/2623 (66)	1775/2463 (72)
<b>Case series with at least 5 y of follow-up†</b>		
No. of case series	14	7
No. patients with complete response/total no. evaluable patients (%)	456/707 (64)	323/452 (71)

## Letale Nebenwirkungen:

- Offen: 1%
- Laparoskopisch: 0.2%

(Kojouri et al. *Blood* 2004;104:2623-34)

## Langzeitergebnisse 1995 (n=208):



**Figure 2.** Kaplan-Meier plot of the disease-free survival duration for patients who attained a complete remission after either prednisone treatment or splenectomy. SE = standard error.

(Stasi et al. *Am J Med* 1995;98:436-42)

**Table 3 Drug Treatment for Patients With Refractory ITP**

<b>Drug</b>	<b>Usual Dose</b>	<b>Efficacy (% of patients achieving a platelet count response)</b>	<b>Complications</b>
Prednisone	1 mg/kg, tapered over 4 to 6 weeks	70% to 80% of patients achieve an initial response; 20% achieve a durable response (adults)	Mood alterations, anxiety, insomnia, hypertension, hyperglycemia, infection, osteopenia
High-dose dexamethasone	40 mg per day × 4 days, for 1 to 6 cycles	Up to 80% of patients achieve a response; durable responses are reported	Mood alterations, anxiety, insomnia, hypertension, hyperglycemia, infection
IVIg	1 to 2 g/kg	80% to 90%	Headache, thrombocytopenia, promoting renal
Anti-D	50 to 75 µg/kg	80% to 90%	Renal failure
Danazol	400–800 mg per day	Up to 50%	Virilizing effects, fluid retention, nausea, amenorrhea, hepatitis. Rare: thrombocytopenia
Azathioprine	2 mg/kg per day	25%	Macrocytosis, leukopenia, hepatotoxicity. Rare: skin cancer
Mycophenolate mofetil	1 to 2 g per day	Up to 40%	Headache, gastritis, diarrhea, leukopenia (although less than azathioprine)
Cyclosporine	3 to 5 mg/kg	Up to 50%	Nephrotoxicity, hypertension, headache
Cyclophosphamide	1 to 2 mg/kg per day	Up to 40%	Teratogenesis, hepatic toxicity. Rare: leukoemogenesis, hemorrhagic cystitis, pulmonary fibrosis, cardiac damage
Vinca alkaloids	1 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	Temporary increases in platelet count in 50% of patients	Neuropathy, neutropenia, alopecia
Dapsone	1 to 2 mg/kg per day	Up to 60% in some reports	Hemolysis, rash

Abbreviation: DIC, disseminated intravascular coagulation.

**Die sind alle Nebenwirkungsreich!!!**



➔ Anstieg der Thrombozyten [83/nL;79/nL] nach i.v.-Immunglobulinen

➔ Immunthrombozytopenie (ITP)

Study, Year (Reference)	Patients, <i>n</i>	Country	Age, <i>yr</i>	Duration of ITP, <i>mo</i> †	Platelet Count before Rituximab Therapy, $\times 10^9$ cells/L‡
Cooper et al., 2004 (19)	57	USA/Italy	46 (21–79)	34 (1–108)	<30
Zaja et al., 2005 (33)‡	37	Italy	54	NR	11
Brændstrup et al., 2005 (17)	35	Denmark	52 (17–82)	NR	14 (1–49)§
Saleh et al., 2000 (28)	23	USA	59 (6–83)	NR	<75
Case et al., 2005 (18)‡	22	USA	NR	NR	<30
Zaja et al., 2003 (32)	16	Italy	NR	49 (4–264)	4–55
Sanal et al., 2004 (29)	15	Italy	52 (21–83)	21 (6–122)	10–78
Garcia-Chavez et al., 2005 (20)‡	14	USA	17–70	NR	3–37
Ahn et al., 2005 (13)‡	12	USA	43 (22–87)§	NR	NR
Giagounidis et al., 2002 (21)	11	Germany	45 (28–71)	48 (36–84)	1–29
Shanafelt et al., 2003 (30)	10	USA	51 (22–79)	NR	1–38
Zalzaleh et al., 2004 (34)‡	9	USA	NR	NR	NR
Perrotta et al., 1999 (27)‡	9	USA	NR	NR	2–77
Wang et al., 2005 (31)	9	USA	17 (16–19)	33 (7–108)	3–85
Jacoub et al., 2004 (23)‡	8	USA	44 (20–79)	34 (1–204)	NR
Narat et al., 2005 (26)	6	England	59 (28–89) §	NR	8–89
Narang et al., 2003 (25)	6	USA	53 (30–70)	53 (5–36)	<10
Lieb et al., 2003 (24)‡	5	USA	55 (30–79)	NR	8 (1–30)
Grossi et al., 2000 (22)‡	5	Italy	NR	NR	<30

**Keine randomisierte Studie !!!**



Zaja et al. *Blood* 2008;112: ASH Abstract 1; Zaja et al. *Blood* 2010;115:2755-62

## ARM - A



## ARM - B



**D: Dexamethason 40 mg/d p.o.**

**RTX: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v.**



Zaja et al. *Blood* 2008;112: ASH Abstract 1; Zaja et al. *Blood* 2010;115:2755-62

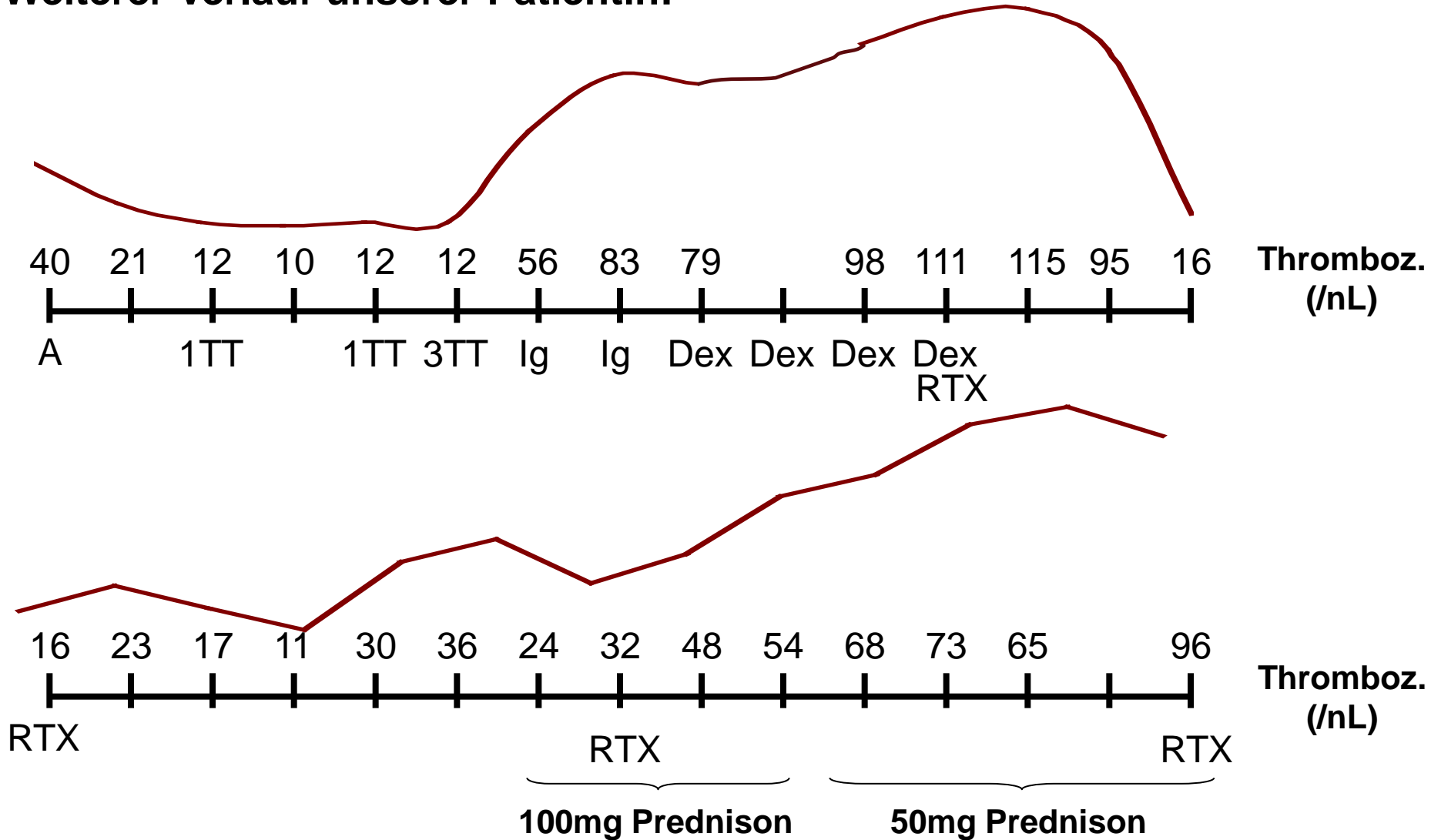
IR (T>50/nL d30)	Dexa	Dexa + RTX	SR (T>50/nL 6 Mo)	Dexa	Dexa + RTX
	27%	68%		36%	63%

### Fazit:

- Verbesserung der initialen (IR) und dauerhaften (SR) Ansprechrate in behandlungsnaiven Patienten
- Effekt unabhängig von einer einzelnen Dexamethason-Vortherapie
- nur gering erhöhte Toxizität
- mögliche Verhinderung einer Splenektomie?

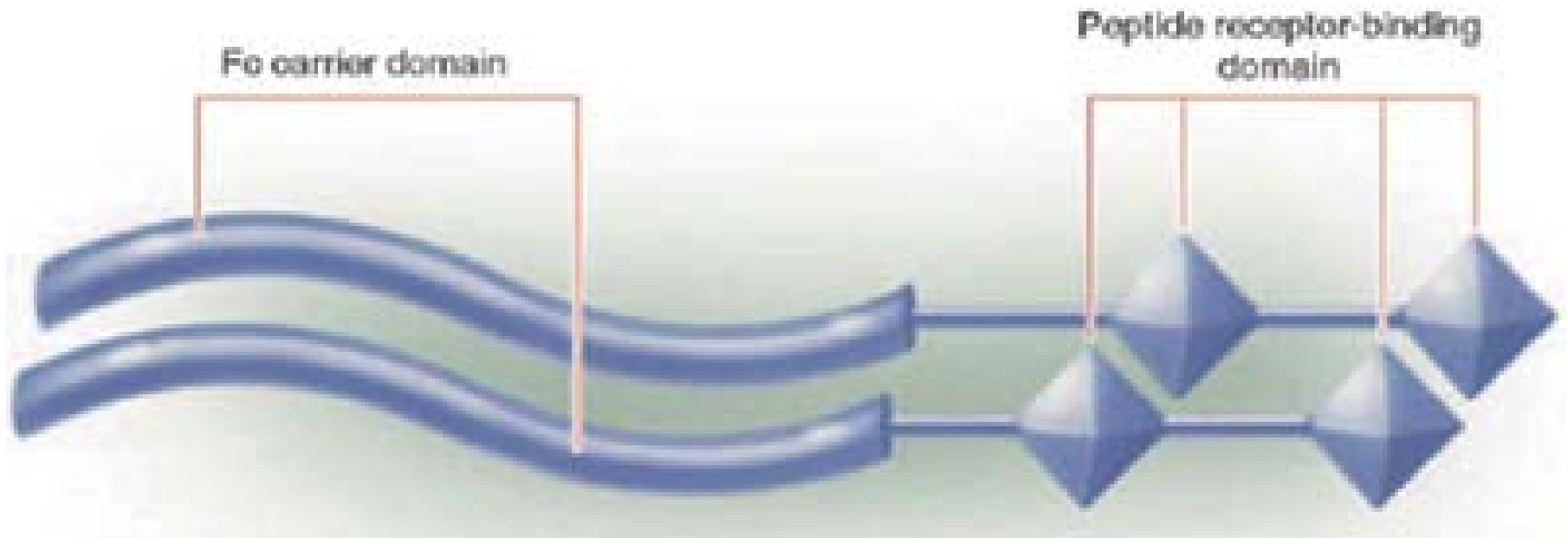


## Weiterer Verlauf unserer Patientin:

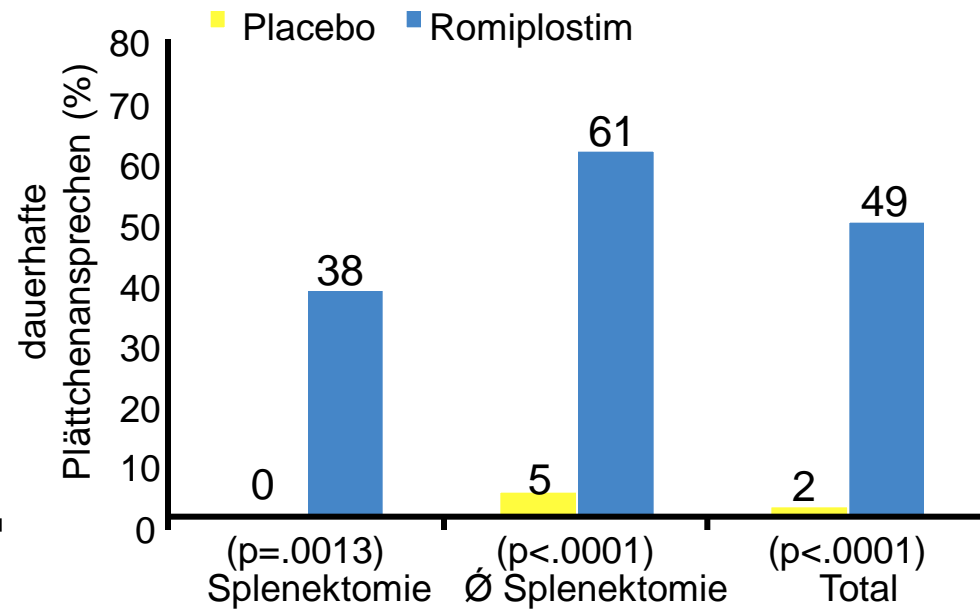
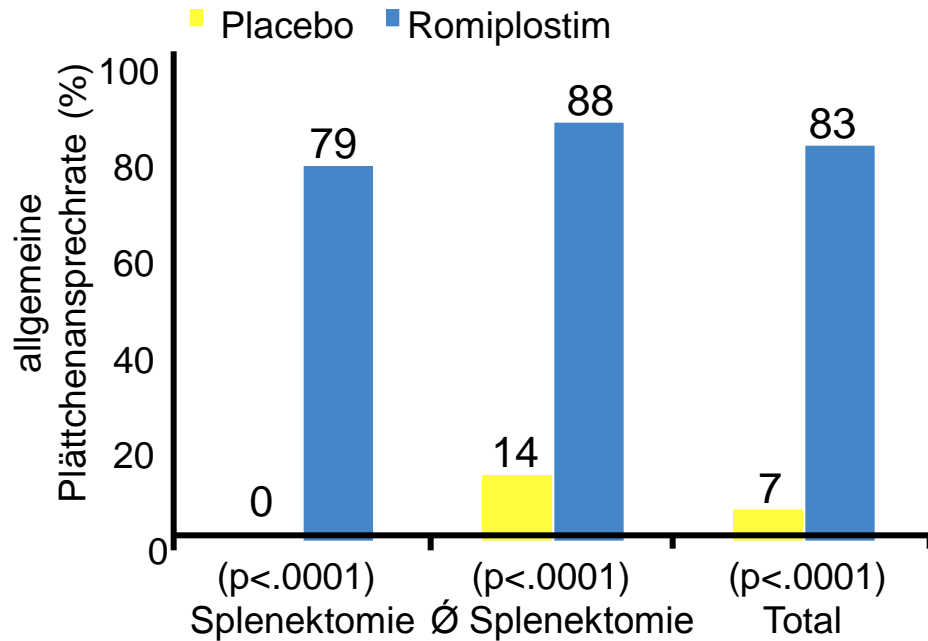


## TPO-R-Analoga: Romiplostim (AMG 531) (Nplate®)

- Aktivierung des humanen TPO-Rezeptors
- **Peptibody** ohne Sequenzhomologie zu eTPO



## TPO-R-Analoga: Romiplostim (AMG 531) (Nplate®)



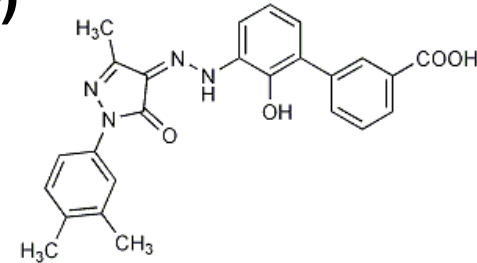
Kuter et al. *Lancet* 2008;371:395–403

### Fazit:

- Effektiv vor und nach Splenektomie
- Langzeitanwendung scheint möglich zu sein <sup>1</sup>
  - Cave: Myelofibrose? Weitere Langzeitstudien notwendig!
- Nebenwirkungsprofil ist günstig <sup>1</sup>

## TPO-R-Analoga: Eltrombopag (Revolade®, Promacta®)

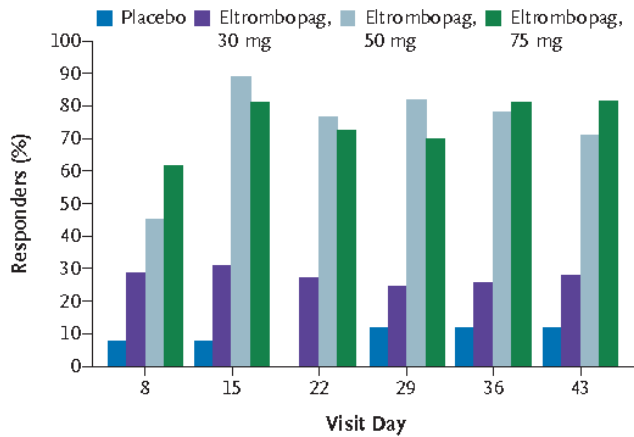
- Aktivierung des humanen TPO-Rezeptors als Nicht-Peptid
- **EU-Zulassung März/2010**
  - ➔ erwachsene ITP-Patienten mit Z.n. Splenektomie und Therapie-refraktärität (Steroide, Ig)
  - ➔ 2nd-line: ITP-Patienten ohne Splenektomie mit einer Kontraindikation für eine Entfernung der Milz
- Anfangsdosis: 50mg/Tag **p.o.**
  - individuelle Dosisanpassung (Maximum: 75mg/Tag)
  - mind. 2 Wochen gleichbleibende Dosis beibehalten
  - 4h Abstand zu Einnahme von Antazida, Milchprodukten, Mineralien
  - ➔ Wechselwirkungen! (Chelatbildung)



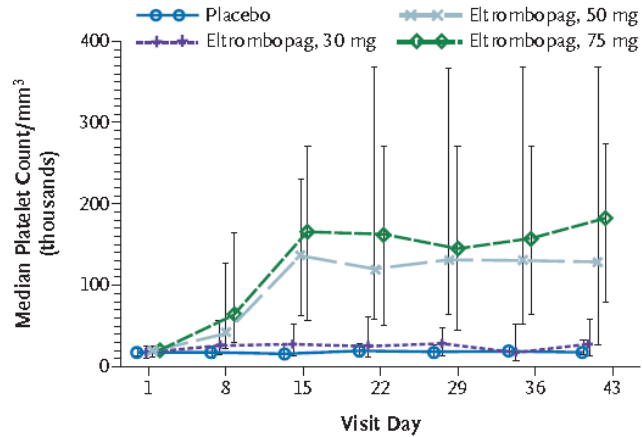


# TPO-R-Analoga: Eltrombopag

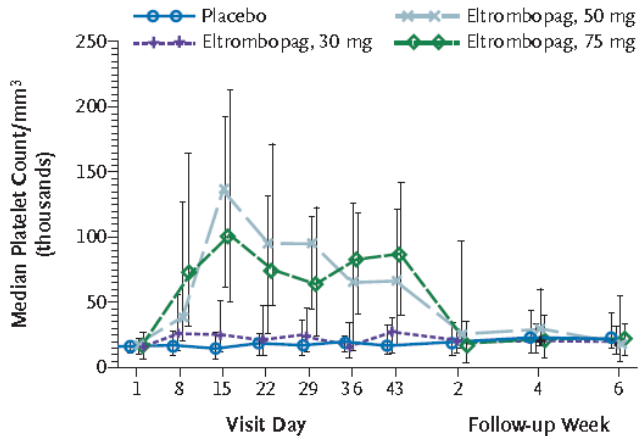
**A** Platelet Count  $\geq 50,000/\text{mm}^3$



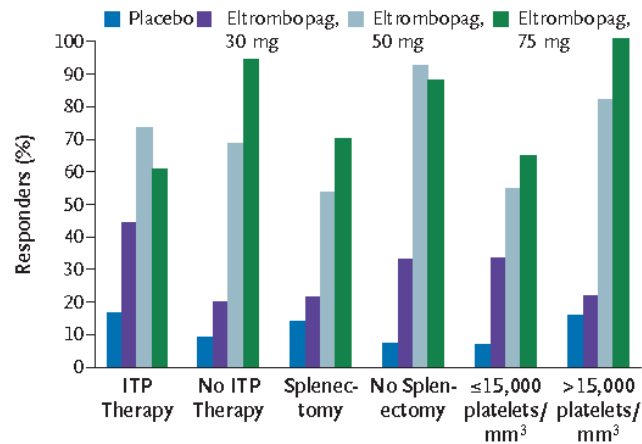
**B** Median Platelet Count, with the Platelet Counts for the 25th and 75th Percentiles, LOCF Data



**C** Median Platelet Count, with the Platelet Counts for the 25th and 75th Percentiles, Observed Data



**D** Platelet Count  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  on Day 43 by Randomization Strata, LOCF Data





## TPO-R-Analoga: Unerwünschte Wirkungen

✦ häufigste Nebenwirkungen:

- Nausea, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Arthralgien, Myalgie

✦ häufige Nebenwirkungen:

- Abfall der Thrombozyten (bei abrupten Absetzen von Romiplostim)
- Leberwerterhöhung (v.a. bei Eltrombopag)
- Thrombosen

✦ fragliche Nebenwirkungen:

- Myelofibrose
- Linsentrübung durch Eltrombopag



## Zusammenfassung

- Indikation zur Therapie eher zurückhaltend
- First line: primär Dexamethason-Pulstherapie, Steroide, ggfs. ivIG (v.a. bei schweren Blutungen)
- Steroide bis zu 6 Monaten möglich (erst dann gilt die ITP als chronisch)
- zurückhaltender Einsatz von Thrombozytenkonzentraten
- Steroid-Versager: Rituximab
- Kombination von Dexamethason + Rituximab dem alleinigen Einsatz von Dexamethason überlegen
- Rituximab-Versager: Splenektomie
- TPO-R-Agonisten: gute Option für refraktäre Patienten, geringe Nebenwirkungsrate, weitere Langzeituntersuchungen notwendig
- beschränkter Einsatz anderer Immunsuppressiva wegen hohem Nebenwirkungsprofil



**Fallbeschreibung:** Es handelt sich um eine 30-jährige Patientin, welche sich am Nachmittag mit anhaltendem Zahnfleischbluten nach einer Zahnreinigung beim Zahnarzt in der Notaufnahme vorstellte. Zudem seien ihr in der letzten Woche kleine rote Punkte an den Unterschenkeln aufgefallen. Vorerkrankungen sind bei der Patientin nicht bekannt; ebenfalls nimmt sie keine Medikamente regelmäßig ein. Im Aufnahme-labor zeigte sich eine Thrombozytopenie von  $< 2.000/\mu\text{L}$  Thrombozyten; weitere Laborauffälligkeiten konnten nicht gefunden werden.

Welche Untersuchung ist zur weiteren Diagnosesicherung der unklaren Thrombozytopenie am wenigsten sinnvoll?

1. Periphere Ausstriche und Thrombozyten im Citratblut
2. ANA
3. Knochenmarkpunktion
4. Virologie
5. Untersuchung auf *Helicobacter pylori*



Welche Untersuchungen/Maßnahmen helfen bei der DD der antikörpervermittelten Thrombopenie?

1. Anti-thrombozytäre Antikörper im Serum
2. Antikörpernachweis auf Thrombozyten
3. Intravenöse Gabe von Immunglobulinen
4. Sono Abdomen
5. Thrombopoetinspiegel im Serum



Welche Aussage zur Therapie der ITP ist korrekt?

1. Es besteht grundsätzlich eine Therapieindikation.
2. Die Splenektomie sollte Patienten mit Splenomegalie vorbehalten bleiben.
3. Die Dexamethason-Pulstherapie ist die first line Therapie.
4. Der Einsatz von Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid, Azathioprin, etc., ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie.
5. TPO-Rezeptoragonisten waren in klinischen Studien bislang nicht überzeugend.



Was ist falsch? Rituximab bei der chronisch refraktären ITP...

1. hat eine ca. 50%ige Ansprechrate.
2. ist unabhängig von der Splenektomie in der Vorgeschichte effektiv.
3. kann keine dauerhafte CR induzieren.
4. zielt als Angriffspunkt auf die B-Zellen ab.



Welche Aussage zur TPO-R-Analoga trifft zu?

1. Die Myelofibrose stellt eine der häufigsten Nebenwirkungen dar.
2. Bislang existiert nur eine EU-Zulassung für Romiplostim.
3. TPO-R-Analoga sind bei splenektomierten und nicht-splenektomierten Patienten effektiv.
4. Romiplostim stimuliert den Thrombopoetin-Rezeptor mit einer Nichtpeptid-Struktur.
5. Romiplostim wird oral, Eltrombopag s.c. verabreicht.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!!

