

# Aktuelles zur Immunthrombozytopenie

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DGHO   
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

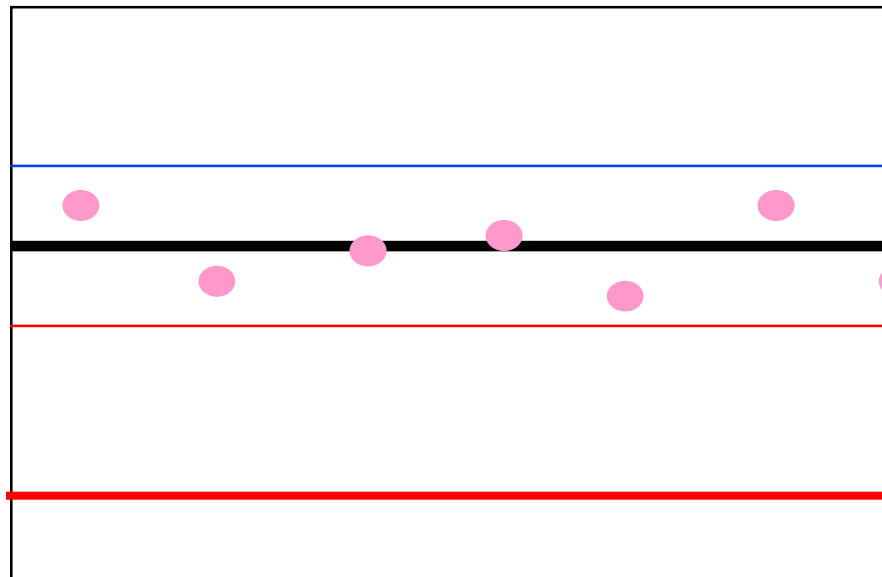
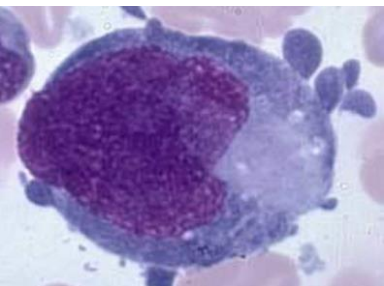
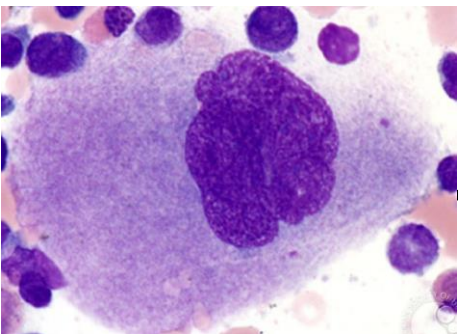
Bonn, 9. August 2023



# Patient Q. L., 29 Jahre, weiblich

## Blutbild

Erythrozyten	3,9	/pl	(3,9-5,2)	<u>Kleine Laborkunde</u>	
Hb	12,0	g/dl	(11,8-15,8)		
Hämatokrit	35,0	%	(35-45)		
Leuko	4,71	/nl	(3,9-10,5)		
<b>Thrombo</b>	<b>9</b>	<b>/nl</b>	<b>(150-370)</b>	Thrombozyten	Thr
MCV	89,7	fl	(80-101)		Thrombo
MCH	30,8	pg	(27-34)		Plt
Retikulozyten	1,5	%	(0,5-2,00)		Platelets



350.000

150.000

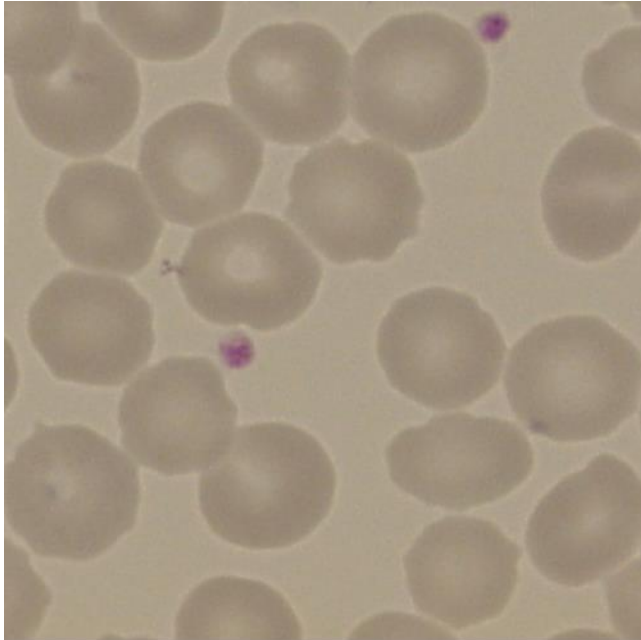
30.000



# Thrombozytopenie

## Symptomatik

---



### Blutungsneigung

**Hämatome ohne Erklärung**

**Gingivablutung**

**Nachblutung bei Verletzung  
nach Operation**

**Petechien**

***Thrombosen***

***Infektneigung***

***Anämiezeichen***



## Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten

### Gesamtnovelle 2020

Die Thrombozytentransfusion wird bei chirurgischen Eingriffen empfohlen:

prophylaktisch vor kleineren operativen Eingriffen bei vorbestehender thrombozytärer Blutungssymptomatik oder bei Thrombozytenzahlen  $< 20.000/\mu\text{l}$

**2 C**

prophylaktisch bei größeren operativen Eingriffen und Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen  $< 50.000/\mu\text{l}$

**2 C**

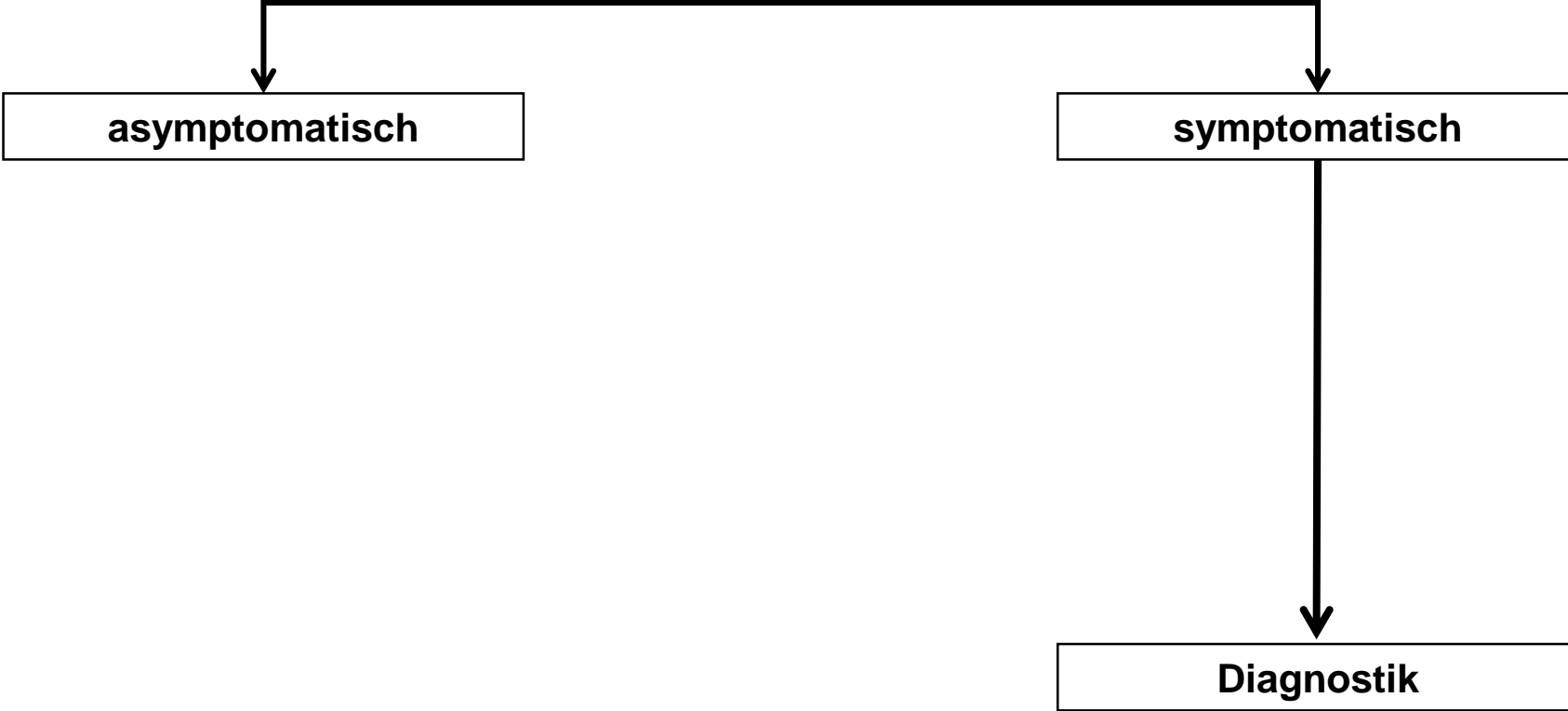
prophylaktisch bei operativen Eingriffen mit einem sehr hohen Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen von  $< 70.000/\mu\text{l}$  bis  $100.000/\mu\text{l}$

**1 C**

in der Kardiochirurgie bei verstärkten postoperativen Blutungen oder bei Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von  $20.000/\mu\text{l}$

**2 C**

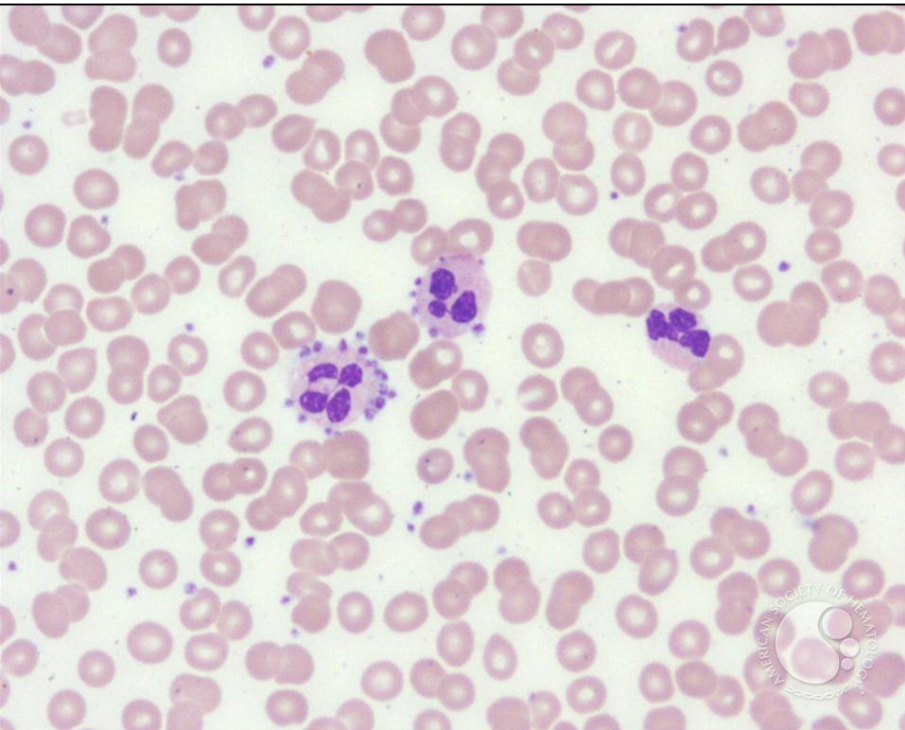
**Thrombozytopenie**



# Thrombozytopenie

## Pseudothrombozytopenie

---



**0,1 % der Bevölkerung**

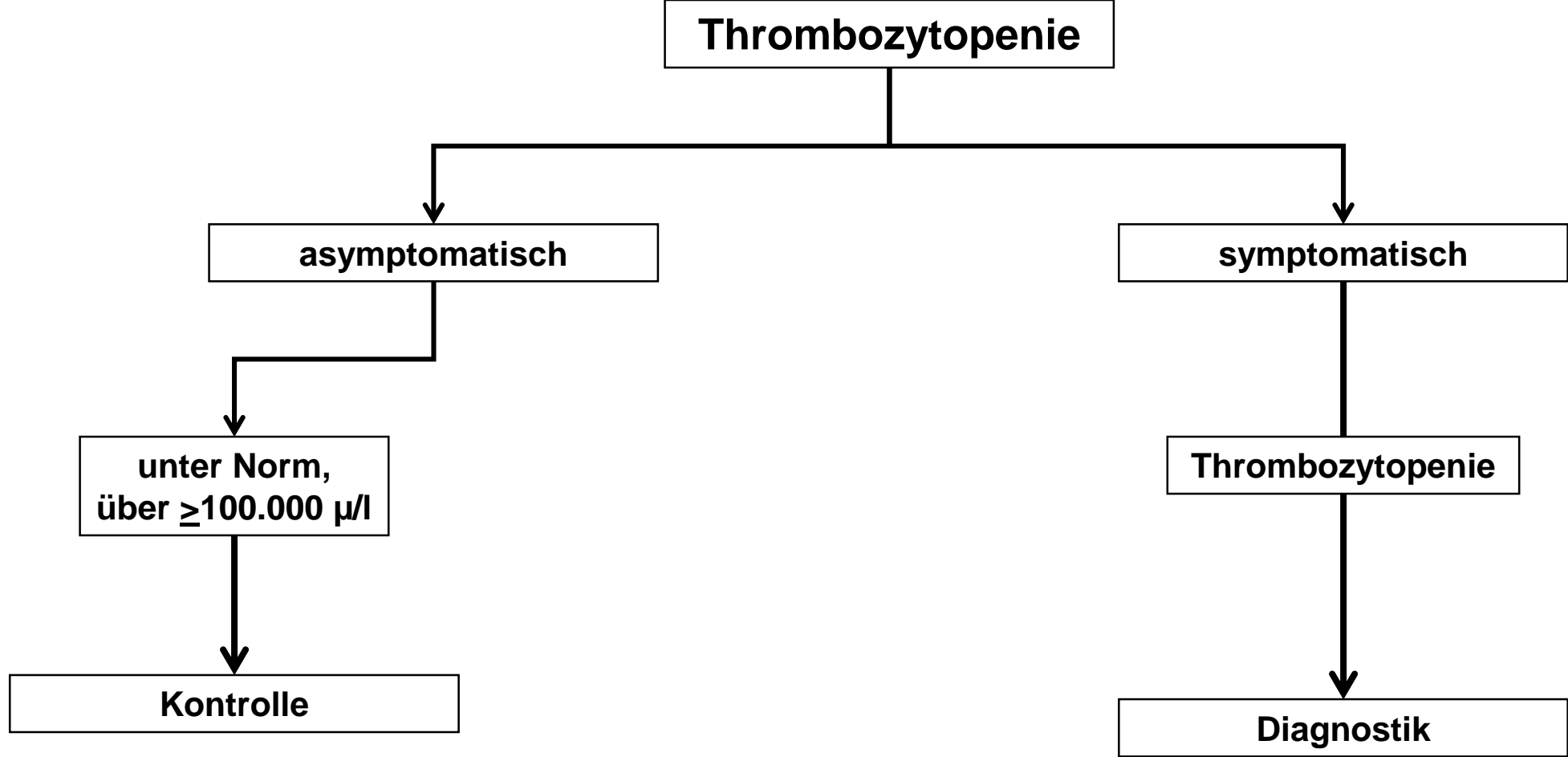
**EDTA-abhängige Anti-Thrombozyten-Antikörper**

**Kontrolle**

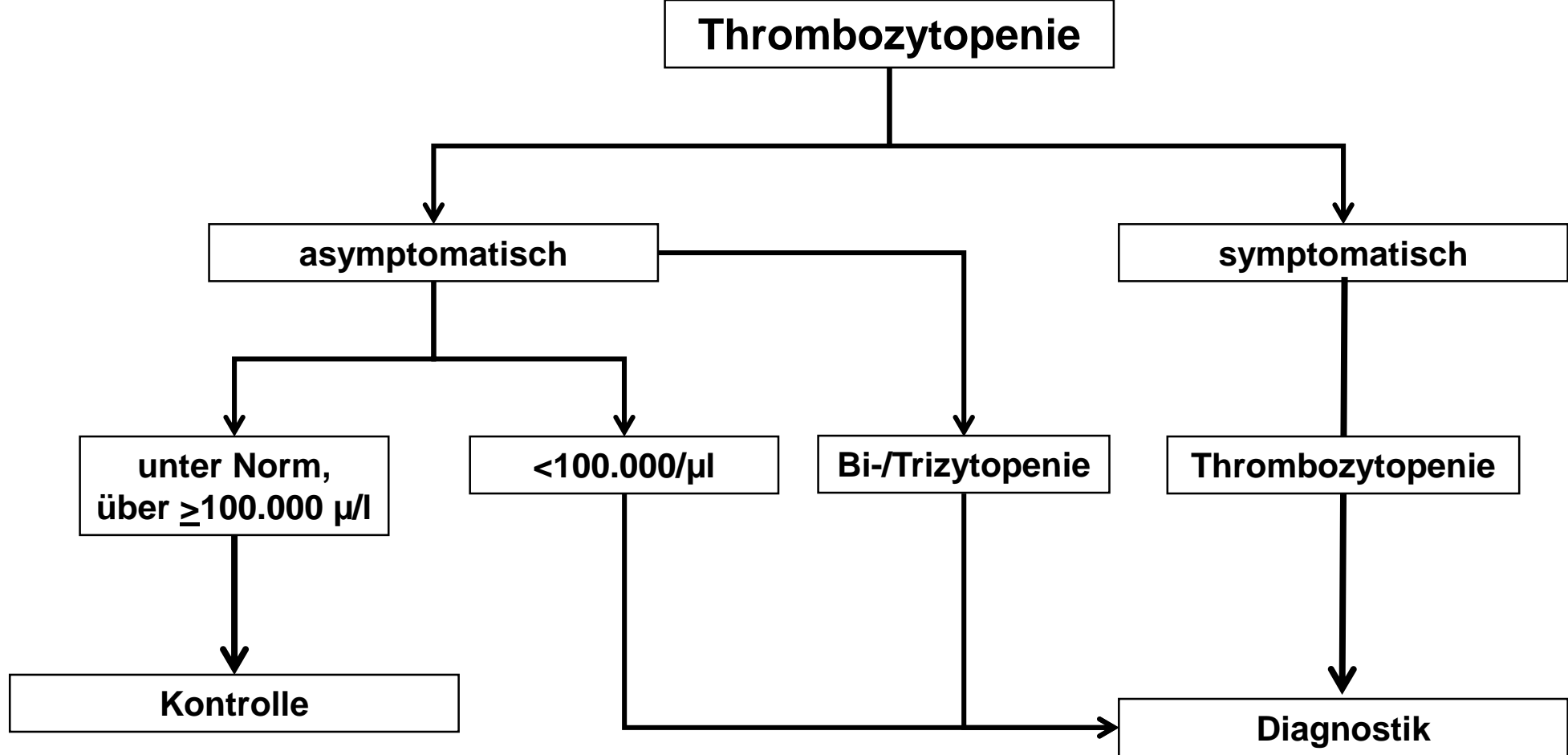
**Citratröhrchen**

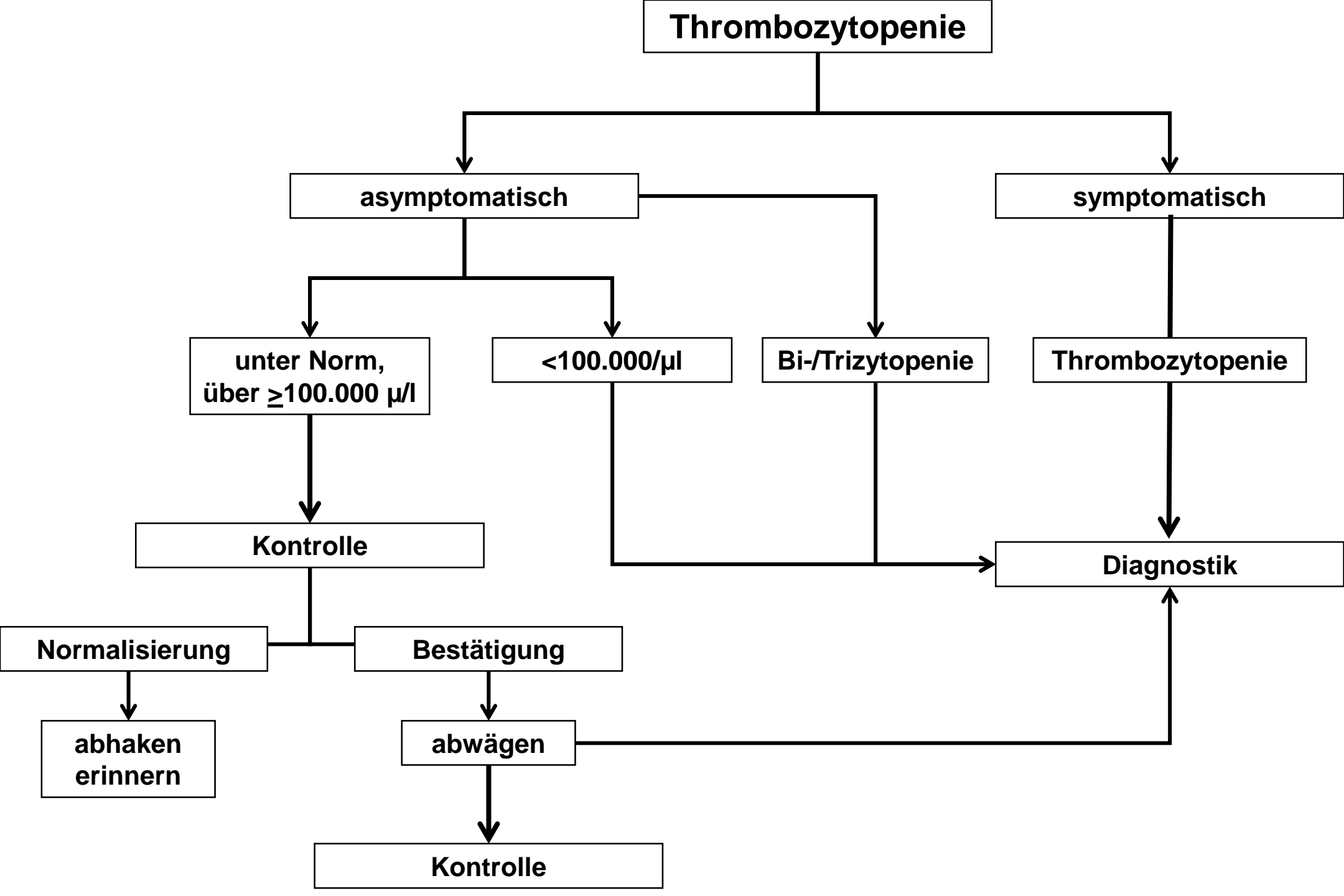
**mikroskopisch**

**ThromboExact-Röhrchen**









**Thrombozytopenie**

**asymptomatisch**

**symptomatisch**

**unter Norm,  
über  $\geq 100.000 \mu/l$**

**<100.000/ $\mu l$**

**Bi-/Trizytopenie**

**Thrombozytopenie**

**Kontrolle**

**Diagnostik**

**Normalisierung**

**Bestätigung**

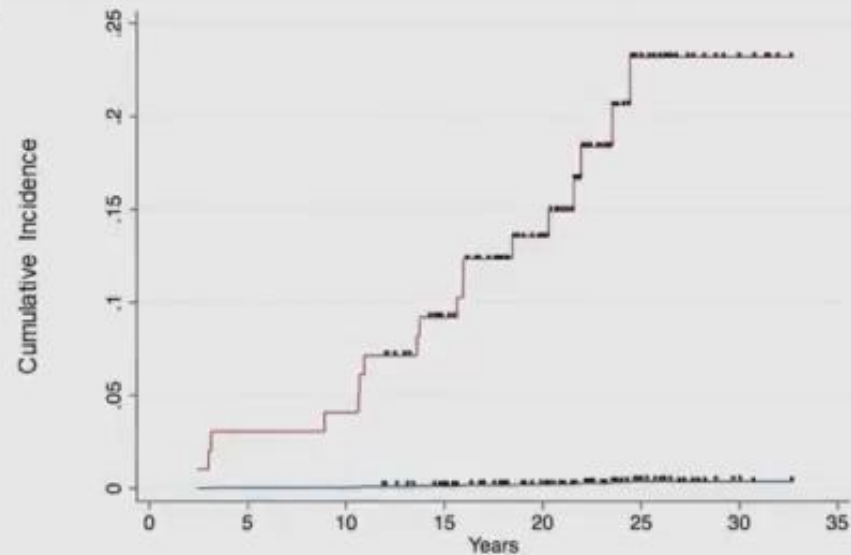
**abhaken  
erinnern**

**abwägen**

**Kontrolle**

## Results: Cumulative Incidence of Immune Thrombocytopenia

**B**

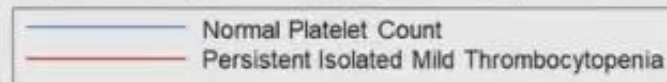


Number at risk

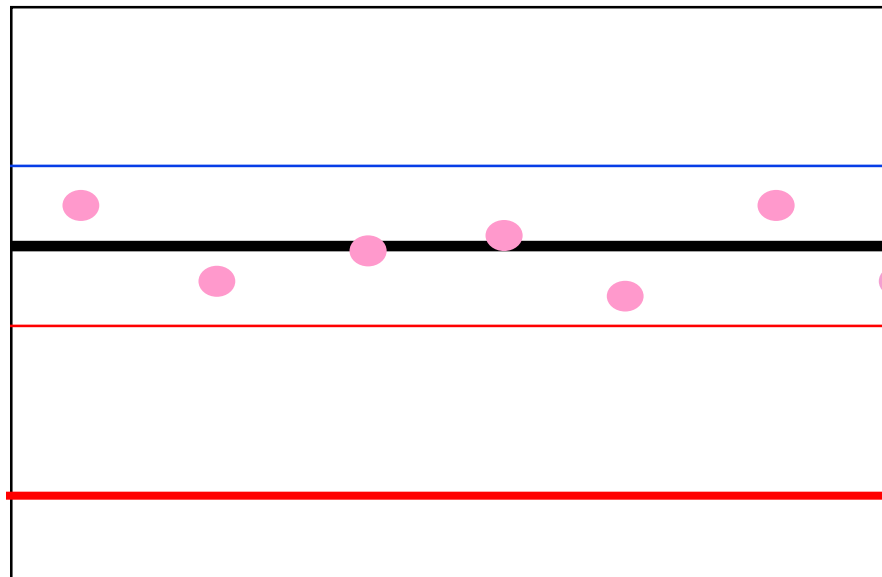
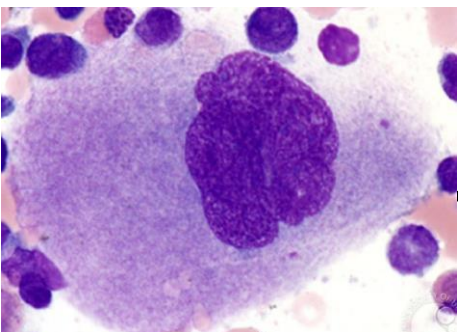
—	364	364	364	352	240	82	11	0
—	91	88	86	76	49	17	2	0

Cumulative Incidence (95% Confidence Interval)

	5-year	15-year	25-year
—	3.3% (0.8%-8.5%)	10.0% (4.9%-17.3%)	26.0% (14.8%-38.7%)



# Verbrauch



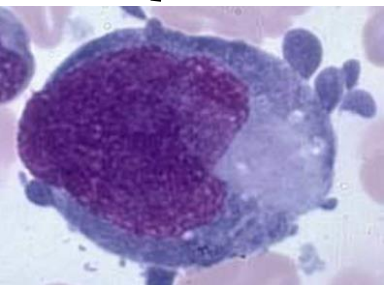
350.000

150.000

30.000



Verbrauch



Bildungsstörung



# Thrombozytopenie

## Bildungsstörung – oft mit Bi- oder Panzytopenie

---

hereditär

Bernard-Soulier-Syndrom

MYH9 Makrothrombozytopenie

medikamentös

Chemotherapie, NSAR, ...

toxisch

Alkohol, Blei

Nährstoffmangel

Vitamin B12, Folsäure

Knochenmarksinfiltration

Leukämie, Lymphom

MDS / MPS

solide Tumore

Infektionen

Parvoviren, CMV, Masern

Aplastische Anämie

PNH

# Thrombozytopenie

## nicht-immunologisch - toxisch

---

### Thrombopoese

Zytostatika

Interferon alpha

Linezolid

Bortezomib

Thiazid-Diuretika

Alkohol

Tolbutamid

Ganciclovir

...

### proapoptisch

Tamoxifen

Aspirin

Lovastatin

Bexaroten

Trifluoperazin

Arsentrioxid

Cisplatin

Methotrexat

...

# Thrombozytopenie

## Ursache – Verbrauch, nicht immunologisch

---

- **Mikroangiopathische Hämolytische Anämien (TTP, HUS)**
- **Verbrauchskoagulopathie**
- **Von Willebrand Syndrom Typ IIb**
- **massive Lungenembolie**
- **große Hämangiome**
- **große Aneurysmen**
  
- **massive Blutung**
- **ausgeprägte Splenomegalie**

# Thrombozytopenie

## Ursache – Verbrauch, immunologisch

---

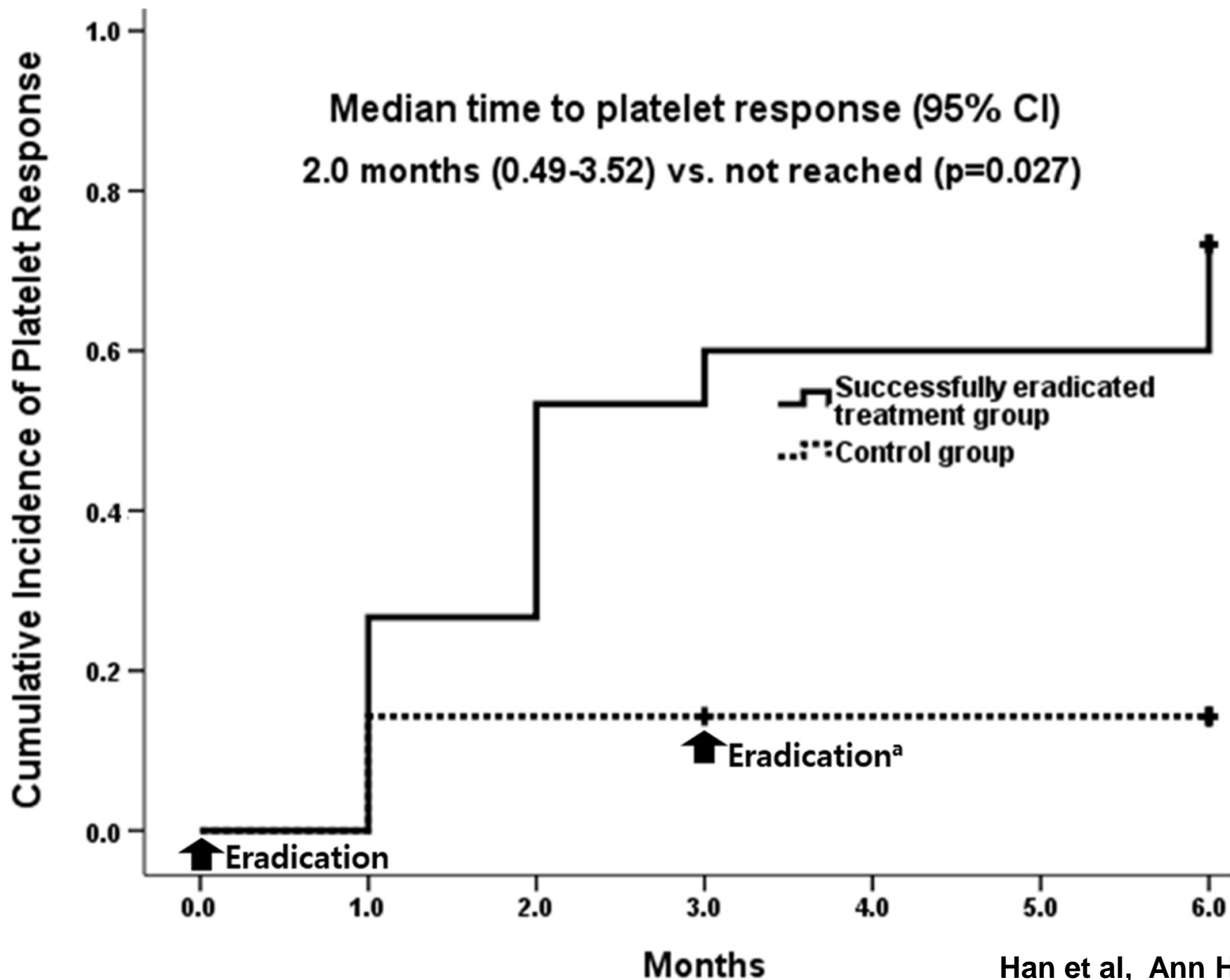
- medikamentös induzierte Immunreaktion
- Autoimmunerkrankungen
- Antiphospholipid-Syndrom
- Immundefizienz-Syndrome
- Lymphome / CLL
- Infektionen, z. B. Hepatitis, HIV, **H. pylori** SARS-CoV-2
- nach Impfungen

**Sekundäre Immunthrombozytopenie**

**Primäre Immunthrombozytopenie**

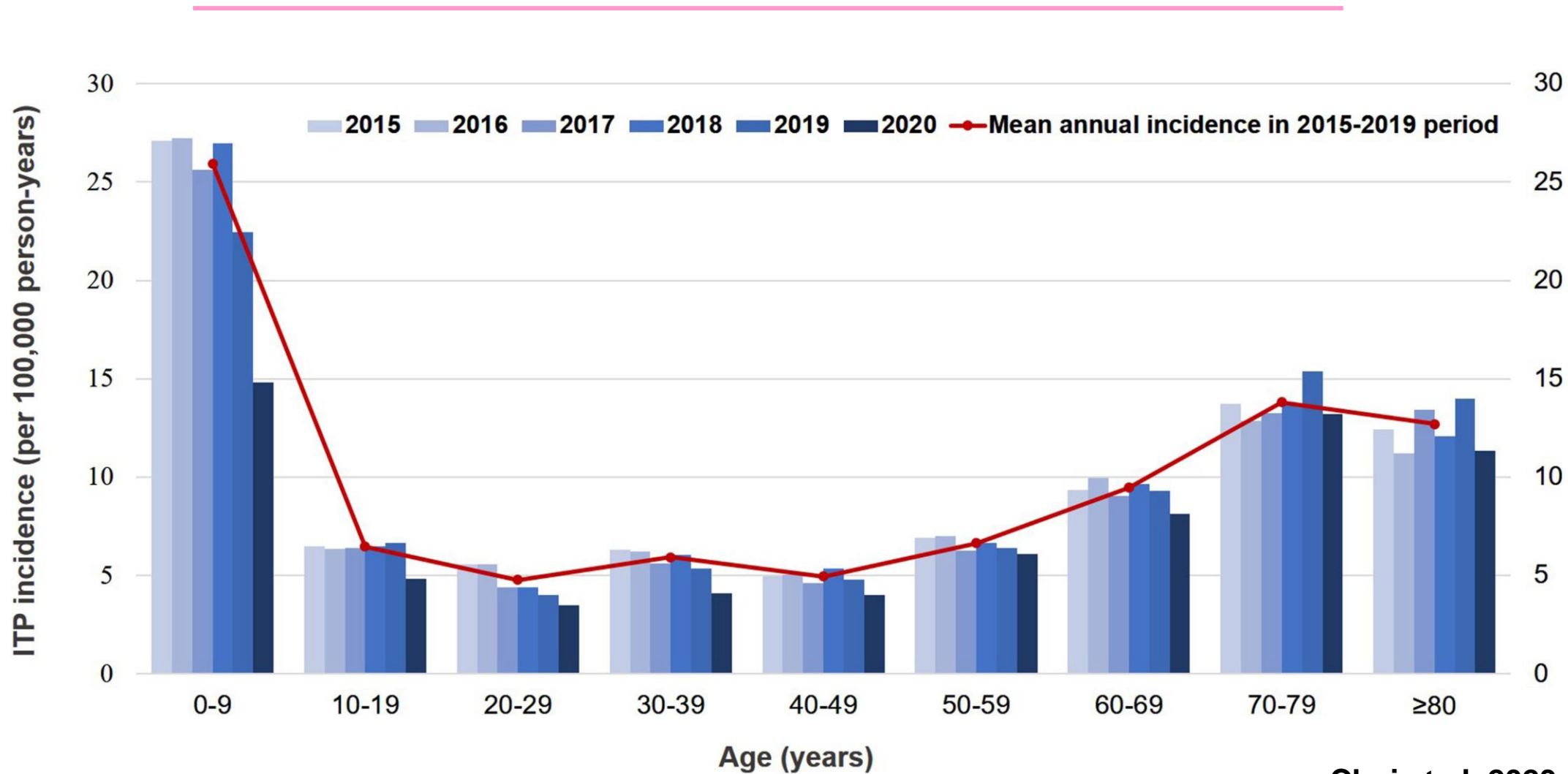
- keine auslösende Ursache erkennbar





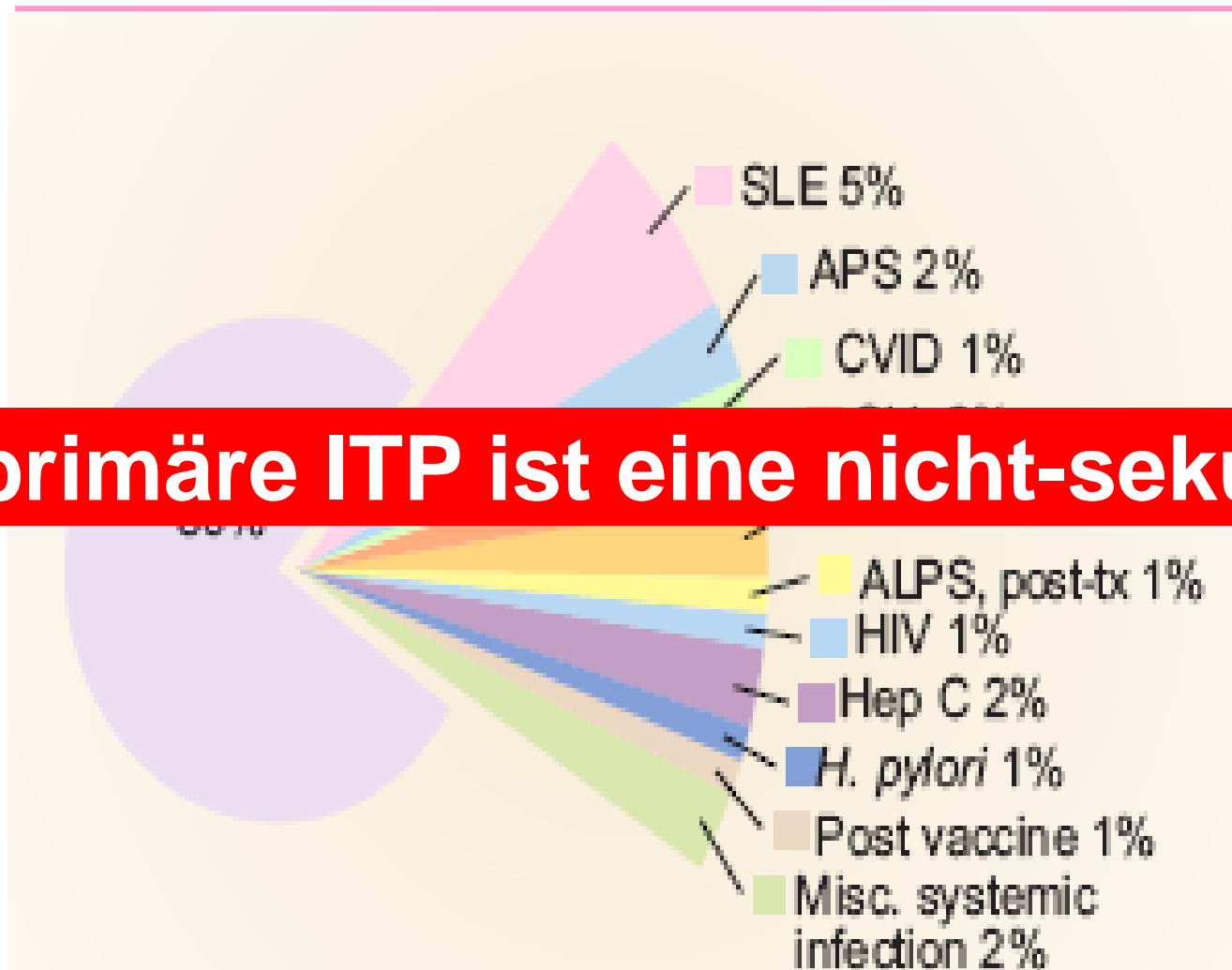
# Thrombozytopenie

## ITP - Inzidenz



# Thrombozytopenie

## Immunthrombozytopenie - Verbrauch



**Die primäre ITP ist eine nicht-sekundäre ITP**

DISQVISITIO  
MEDICA ET PHILOLOGICA  
DE  
VARIOLIS  
ET  
ANTHRACIBVS

VBI DE  
VTRIVSQVE AFFECTVS  
ANTIQUITATIBVS SIGNIS DIFFERENTIIS MEDICIS  
DISSERTIT  
PAVL. GOTTLIEB VVERLHOF. D.  
MEDICVS IN AULA HANNOVERANA REGIÆ.

ACCIDIT  
RVDOLPHI AVGVSTI BEHRENS, D.  
DISSERTATIO AD AVCTOREM EPISTOLICA  
DE  
AFFECTIBVS A COMESTIS INTVLIS.



Notandum est, quod variolæ, anthrax, & alia hæc cuncta, non sunt  
parva, sed in indole trita, phænomeno puto oblativa, vultu terrore incutientia,  
tanta, cordis, spiritus, effecta, curam, sagaci methodo requirit, &c. in præfatione d. H. H. H.  
BOERHAAV.

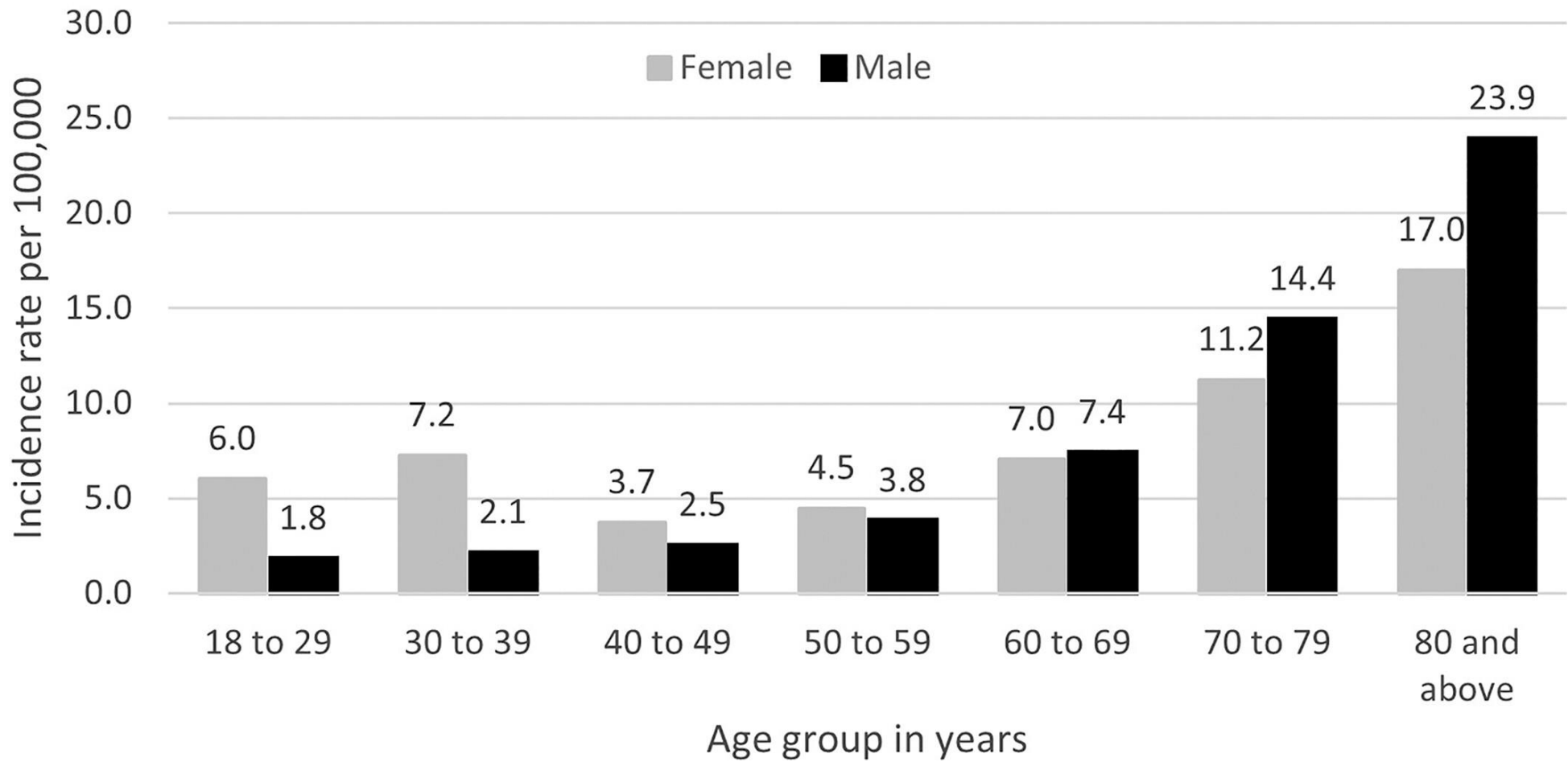
HANNOVERÆ  
SVMTIBVS HAEREDVM NICOLAI FÖRSTERI ET FILII  
MDCCXXXV.

Immun-  
Thrombozyto-  
Penie

# Thrombozytopenie

## I TP - Stadieneinteilung

Primary Immune Thrombocytopenia, England  
Adults average annual incidence rate, 2010-2014



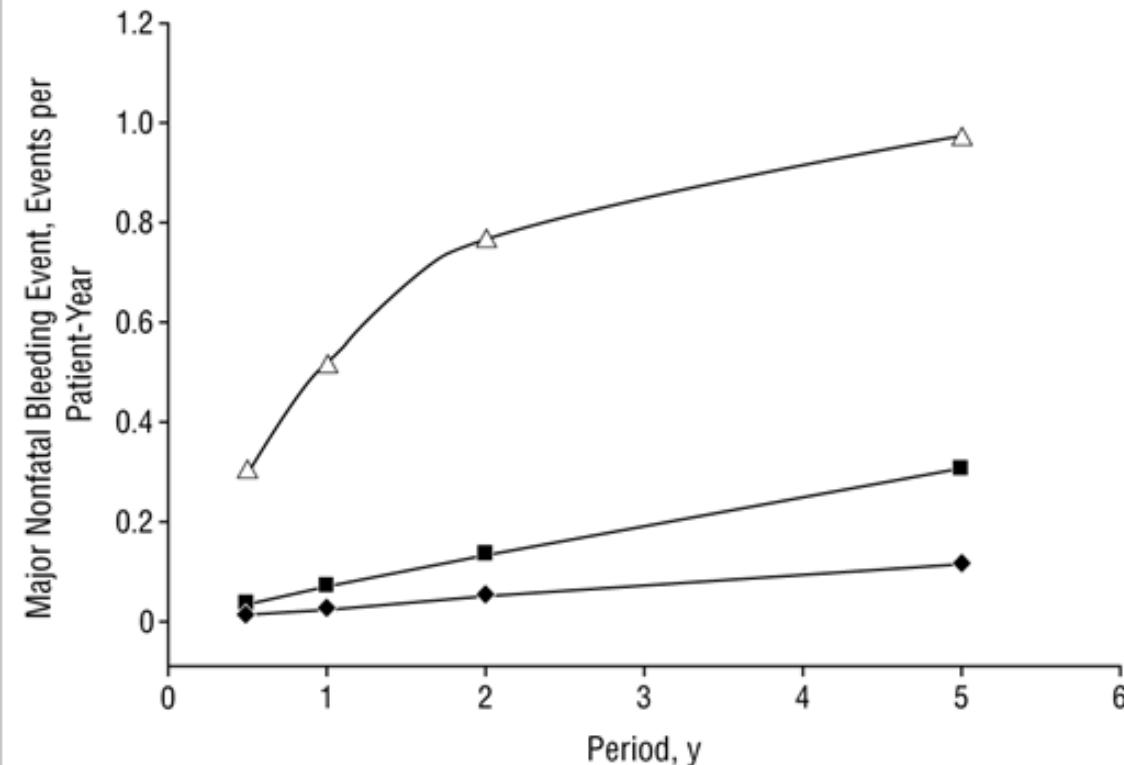
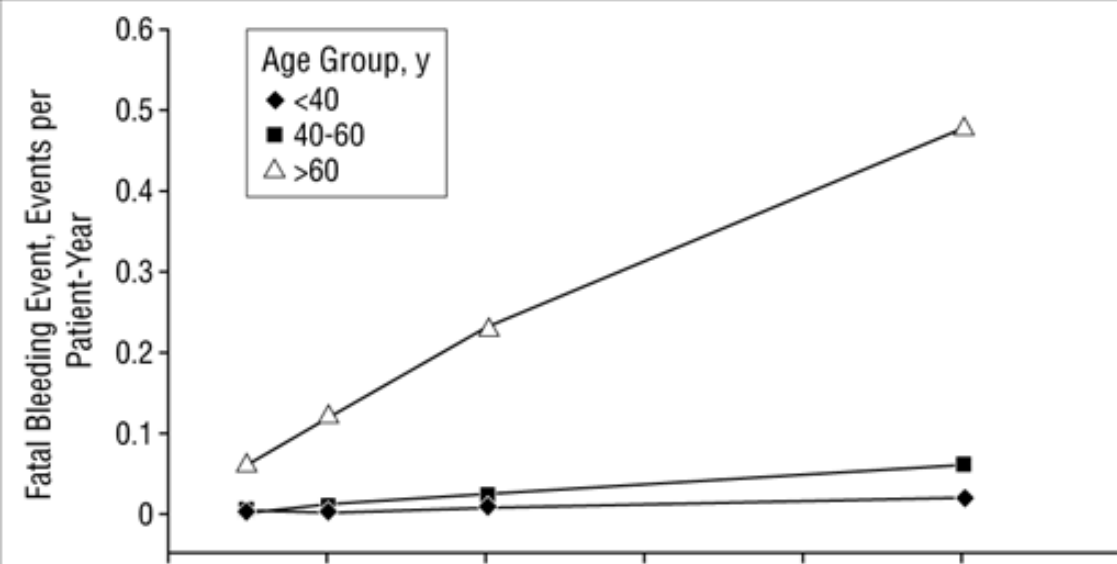
# Thrombozytopenie

## ITP - Stadieneinteilung

Stadium	Definition	Spontanremission	Therapieziel
<b>neu diagnostiziert</b>	< 3 Monate	häufig	Blutungsstillung, Heilung
<b>persistierend</b>	3 - 12 Monate	weniger häufig	Blutungsstillung, Heilung
<b>chronisch</b>	>12 Monate	nicht wahrscheinlich	Blutungsstillung, Heilung, Lebensqualität

# Thrombozytopenie

## Immunthrombozytopenie - Blutungsrisiko



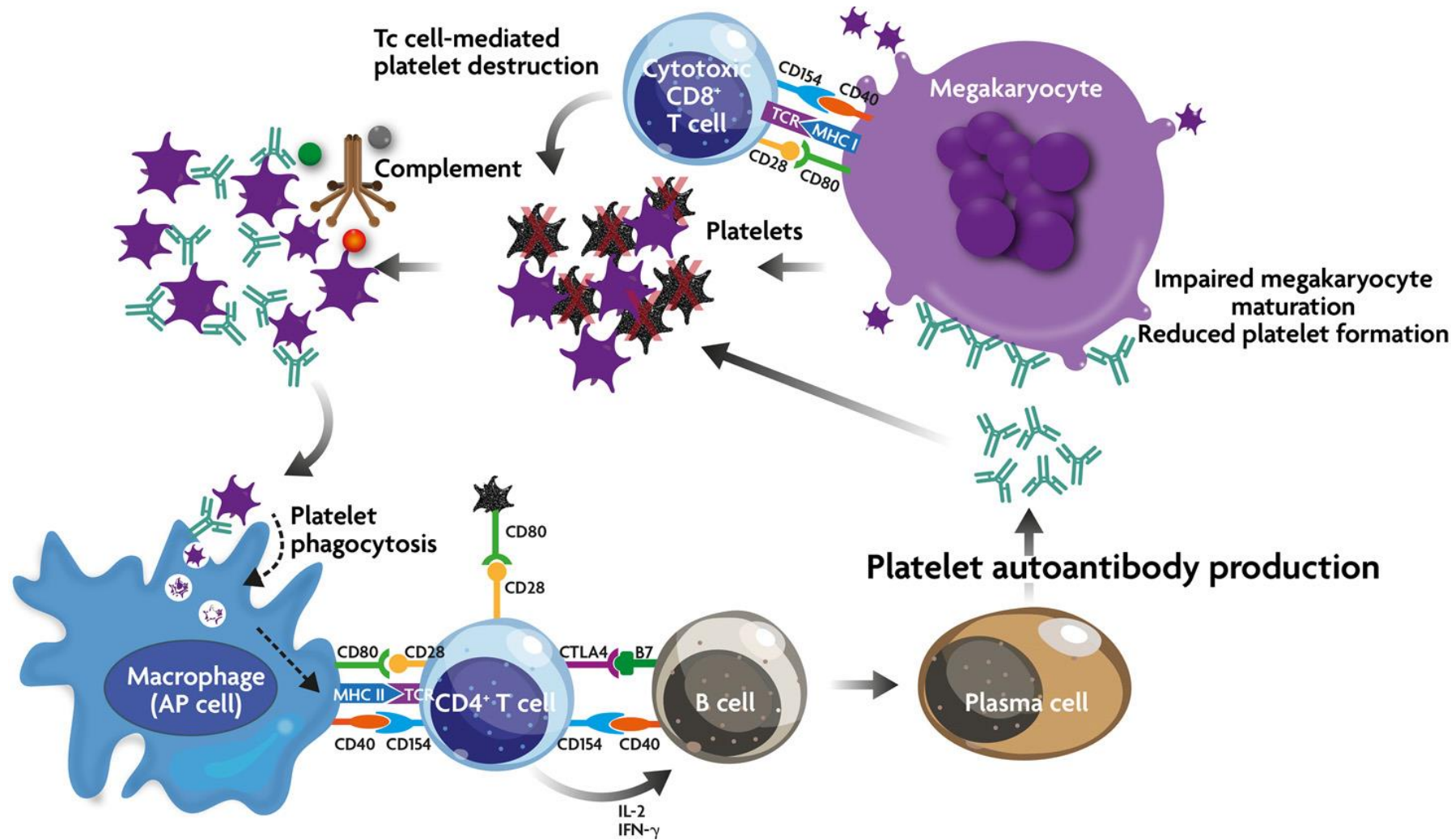
### Blutungsrate

65 – 79 Jahre 4,1%





≥80 Jahre 10,1%

Sokal et al., BJH, Nov 5, 2021

gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien



**Legend**

-  Normal platelet
-  Dying platelet
-  Antibody molecule
-  Complement



# Immunthrombozytopenie

## Erstdiagnose – Therapie

---

**Prednisolon (Prednison)**

**1 – 2 mg / kg KG p. o., ausschleichen**

**Dexamethason**

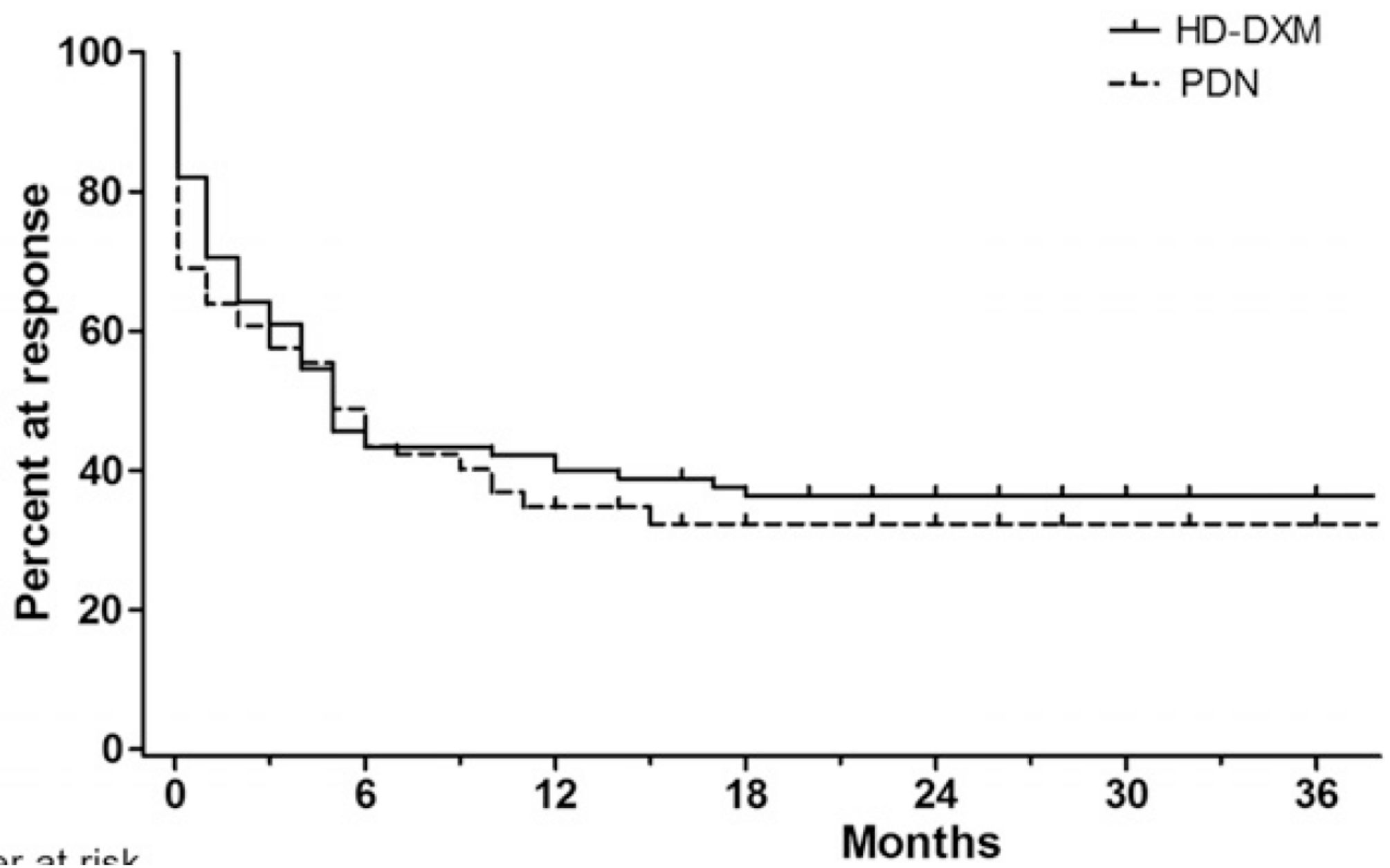
**40 mg p. o. über 3 - 4 Tage**

**Therapiedauer < 6 Wochen**

	<b>HD-DXM (n = 95)</b>	<b>PDN (n = 97)</b>	<b><i>P</i></b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Overall response, n (%)	78 (82.1)	67 (69.1)	.044	2.054	1.042-4.050
CR, n (%)	48 (50.5)	26 (26.8)	.001	2.789	1.526-5.097
Median TTR, d (range)	3 (1-9)	6 (2-24)	<.001		
SR, n (%)	38 (40.0)	40 (41.2)	.884	0.950	0.534-1.690
Sustained CR, n (%)	26 (27.4)	17 (17.5)	.120	1.773	0.889-3.539

#### **Additional therapy\*, n**

HD-MP	2	3			
IVIg	15	14			
Splenectomy	5	8			
Rituximab	12	11			
Rh-TPO	9	8			
Vincristine	5	4			
Ciclosporin	4	4			
Azathioprine	5	3			
Herbs	0	2			



## Erstlinientherapie

Diagnose ITP

Keine oder nur leichte Blutungen  
(WHO Grad 0-II)

Thrombozyten  
 $> 20-30 \times 10^9/L$

Thrombozyten  
 $< 20-30 \times 10^9/L$

W & W<sup>1</sup>

oder

Kortikosteroide  
(Prednisolon,  
Methylprednisolon,  
Dexamethason)

Schwere o. lebensbedrohliche Blutungen  
(WHO Grad III-IV)

Kortikosteroide  
und  
i.v. Immunglobuline  
im Einzelfall erwägen:

# FLIGHT

 multicentre, open label, randomised controlled trial

## Patients

- ITP
- >16 years old
- PI <30 x10<sup>9</sup>/L
- Requiring 1st line treatment

## Interventions

Corticosteroid

Randomised  
1:1

Corticosteroid  
+ MMF

## Outcomes

Primary: Time from randomisation to treatment failure  
PI <30 x10<sup>9</sup>/L and clinical need for 2<sup>nd</sup> line treatment

Secondary included: side effects, bleeding events, and patient reported outcomes (PROM) at 0, 2, 4, 6 and 12 months (SF36v2, FACIT-Fatigue (v4), FACT-Th6 (v4), and ICECAP-A v2: QoL)

# Primary outcome

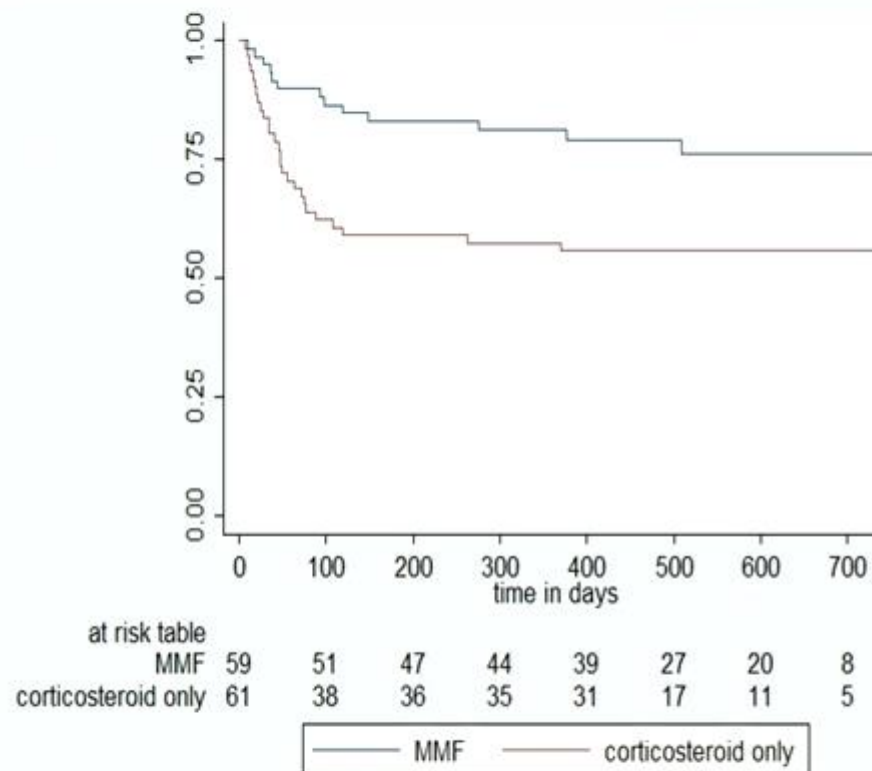
- Significantly fewer treatment failures occurred in patients randomised to MMF
- 22% [n=13 of 59] vs 44% [n=27 of 61], aHR=0.41 [0.21, 0.80], p=0.0064
- With MMF significantly more patients responded and less were refractory

**Table 2. First line treatment responses**

Variable	MMF	Corticosteroid only	P value
PI >30* within 2 weeks	30 (50.9%)	29 (47.5%)	0.855
PI >100 within 2 weeks	21 (35.6%)	21 (34.4%)	1.00
PI >30* before 2 <sup>nd</sup> line	55 (93.2%)	46 (75.4%)	0.011
PI >100 before 2 <sup>nd</sup> line	54 (91.5%)	39 (63.9%)	P<0.001
Refractory before 2 <sup>nd</sup> line	4 (6.8%)	15 (24.6%)	0.011

\* and at least double baseline

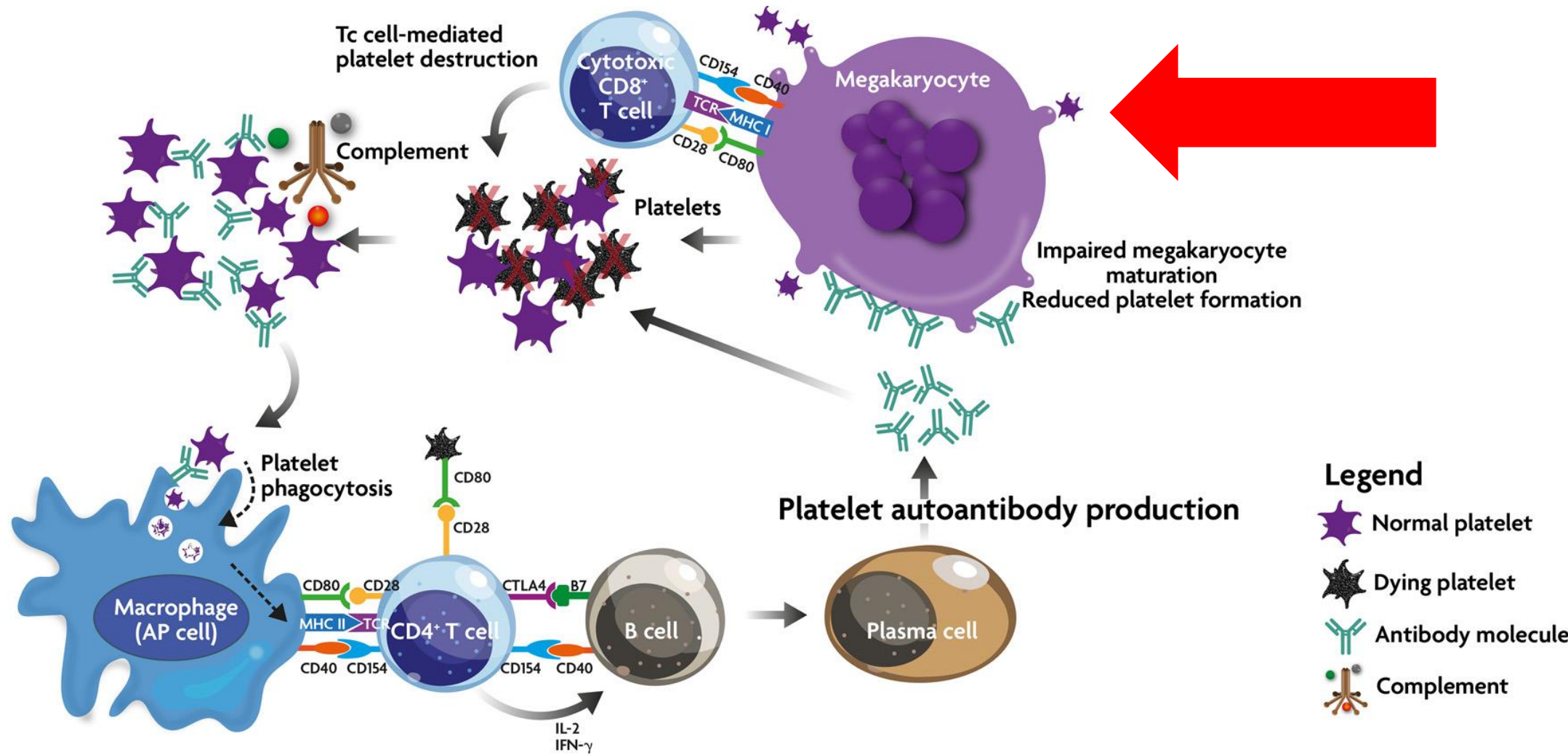
**Figure 1: Kaplan Meier graph showing the proportion of patients without treatment failure**



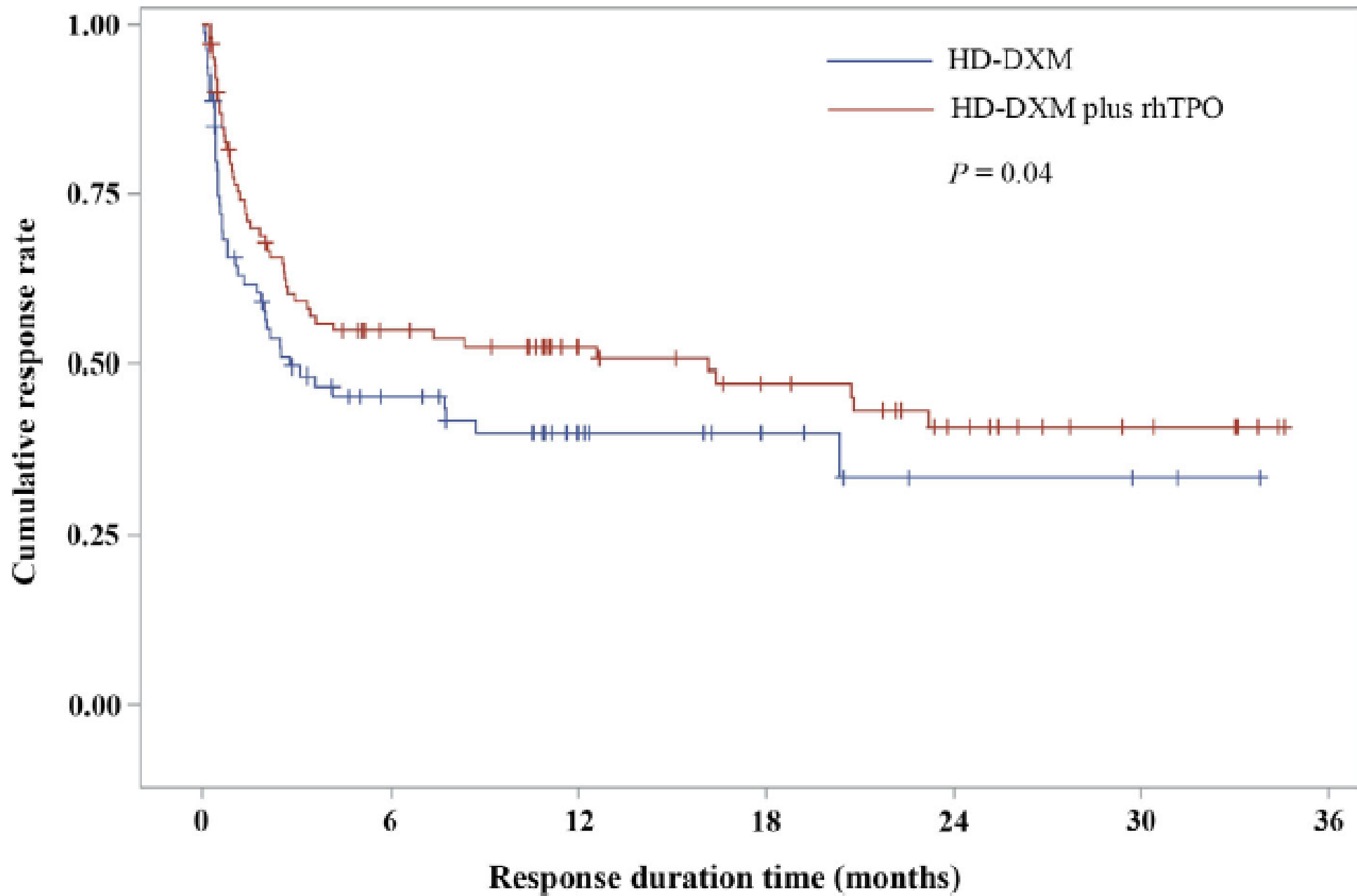
# Thrombozytopenie

## ITP - Mycophenolat

Assessment	Mycophenolate Mofetil plus Glucocorticoid	Glucocorticoid Only	Mean Difference in AUC at 12-month Follow-up (95% CI)†
	No. of Patients Assessed		
SF-36‡			
Physical functioning	56	54	-5.9 (-11.8 to -0.1)
Role — physical	55	54	-8.7 (-16.9 to -0.5)
Body pain	56	53	-6.6 (-13.5 to 0.3)
General health	57	54	-5.1 (-11.0 to 0.8)
Vitality	55	53	-4.1 (-10.4 to 2.3)
Social functioning	57	53	-7.0 (-14.4 to 0.5)
Role — emotional	54	54	-4.6 (-12.7 to 3.6)
Mental	56	53	-2.2 (-7.3 to 3.0)
Physical health summary score	54	53	-3.0 (-5.5 to -0.6)
Mental health summary score	54	53	-1.2 (-4.0 to 1.7)
FACIT-F§	57	54	-3.3 (-6.60 to -0.04)
FACT-Th6¶	56	55	-0.4 (-1.8 to 1.1)
ICECAP-A	53	50	-0.017 (-0.06 to 0.03)
SF-6D**	—	—	-0.029 (-0.07 to 0.01)



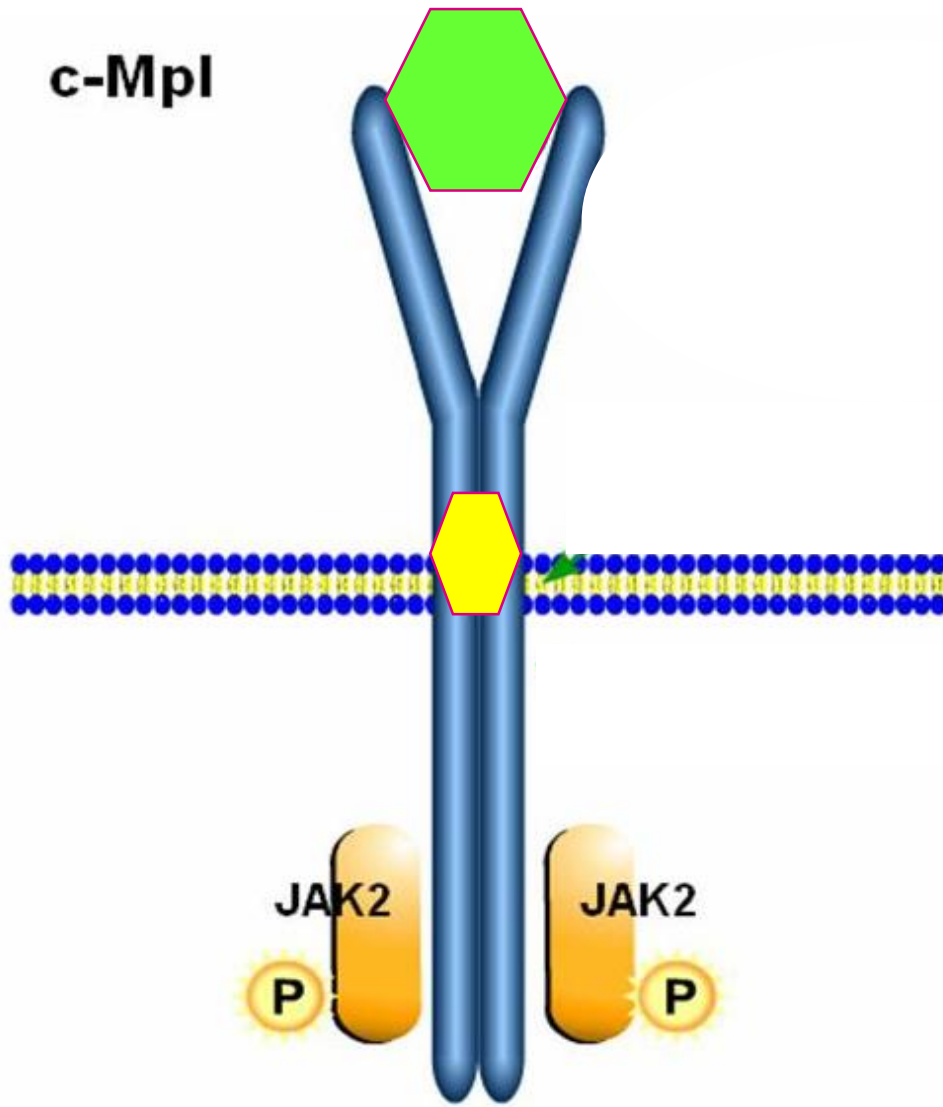




# Immunthrombozytopenie

## TPO-Rezeptor-Agonisten

---



# Immunthrombozytopenie

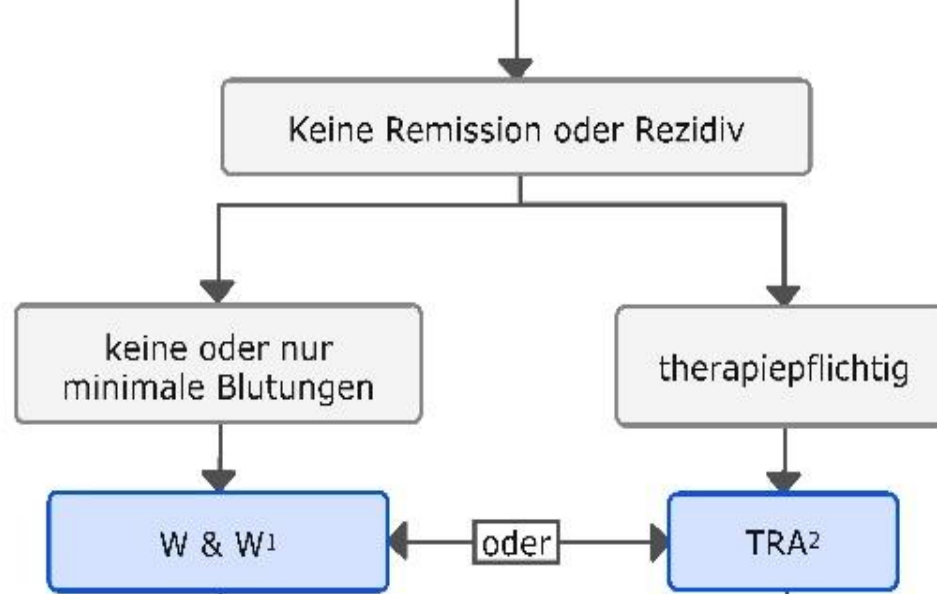
## Rezidiv / Refraktärität – TRA / SYK-Inhibitor

Autor / Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N	Ansprechrate (HR, OR <sup>3</sup> )	Langzeit- Ansprechen
Cheng, 2011	chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Eltrombopag 50	197	28 vs 79 p < 0,0001	10 vs 60 p < 0,0001
Kuter, 2008	chronische ITP, nach Splenektomie	Placebo	Romiplostim	63	0 vs 79 p < 0,0001	0 vs 38 p = 0,0013
Kuter, 2008	chronische ITP, keine Splenektomie	Placebo	Romiplostim	62	14 vs 88 p < 0,0001	5 vs 56 p < 0,0001
Jurczak, 2018	chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Avatrombopag	49	0 vs 66 p < 0,0001	0 vs 34 p = 0,009

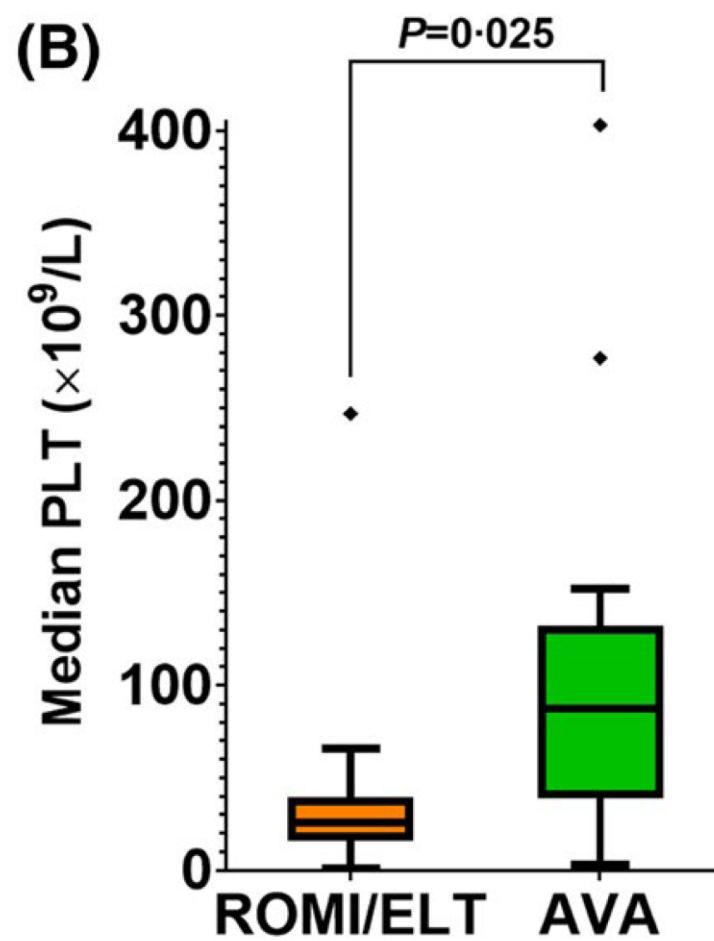
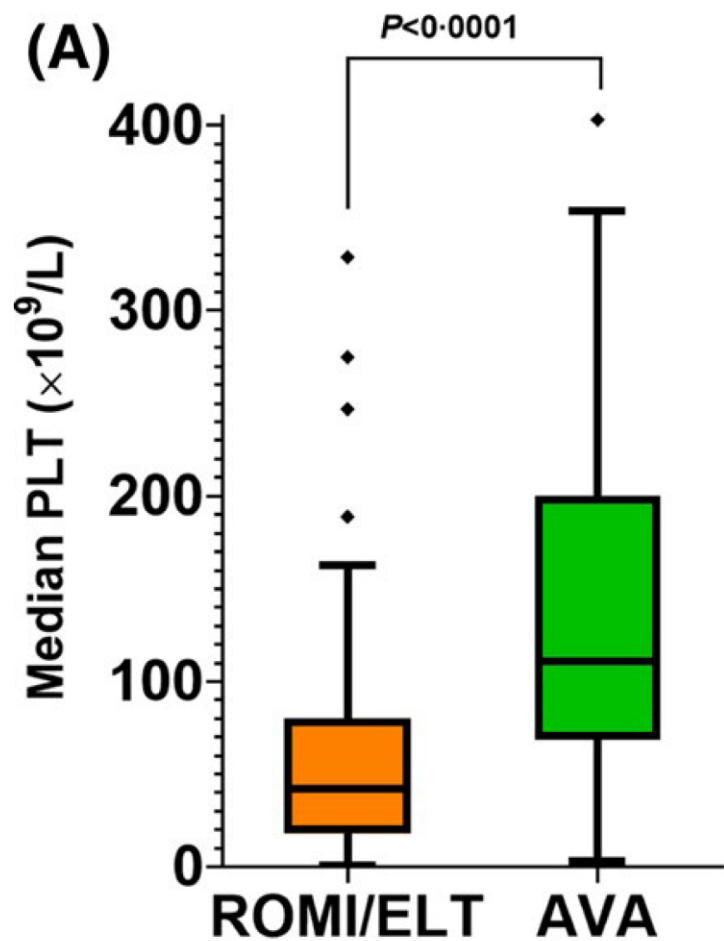
## Rezidiv / Refraktärität – TRA / SYK-Inhibitor

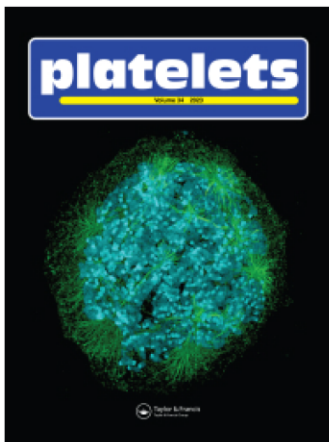
	<b>Romiplostim</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Avatrombopag</b>
<b>Molekülstruktur</b>	Peptid	„small molecule“	„small molecule“
<b>Angriffsort</b>	Extrazelluläre Domäne des TPO-Rezeptors	Transmembranöse Domäne des TPO-Rezeptors	Transmembranöse Domäne des TPO-Rezeptors
<b>Applikation</b>	s.c.	p.o.	p.o.
<b>Nahrung</b>	Kein Einfluss	Einfluss	Kein Einfluss
<b>Zulassung</b>	Behandlung der primären ITP bei erwachsenen Patient*innen, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Gluko-kortikoide, Immunglobuline).	Patient*innen ab Alter 1 Jahr und älter mit primärer ITP, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patient*innen gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Glukokortikoide, Immunglobuline).	Primäre, chronische ITP bei erwachsenen Patient*innen, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.
<b>Einschränkungen der Zulassung</b>	Nur Primäre ITP, Eine vorherige Mindestkrankungsdauer wurde nicht definiert!	Nur Primäre ITP, Mindestkrankungsdauer 6 Monate.	Nur Primäre ITP, Mindestkrankungsdauer 12 Monate.

**Zweitlinientherapie**



**Avatrombopag  
Eltrombopag  
Romiplostim**





Platelets

**Thrombozyten > 100 x 10<sup>9</sup>/l  
Dauer > 6 Monate**

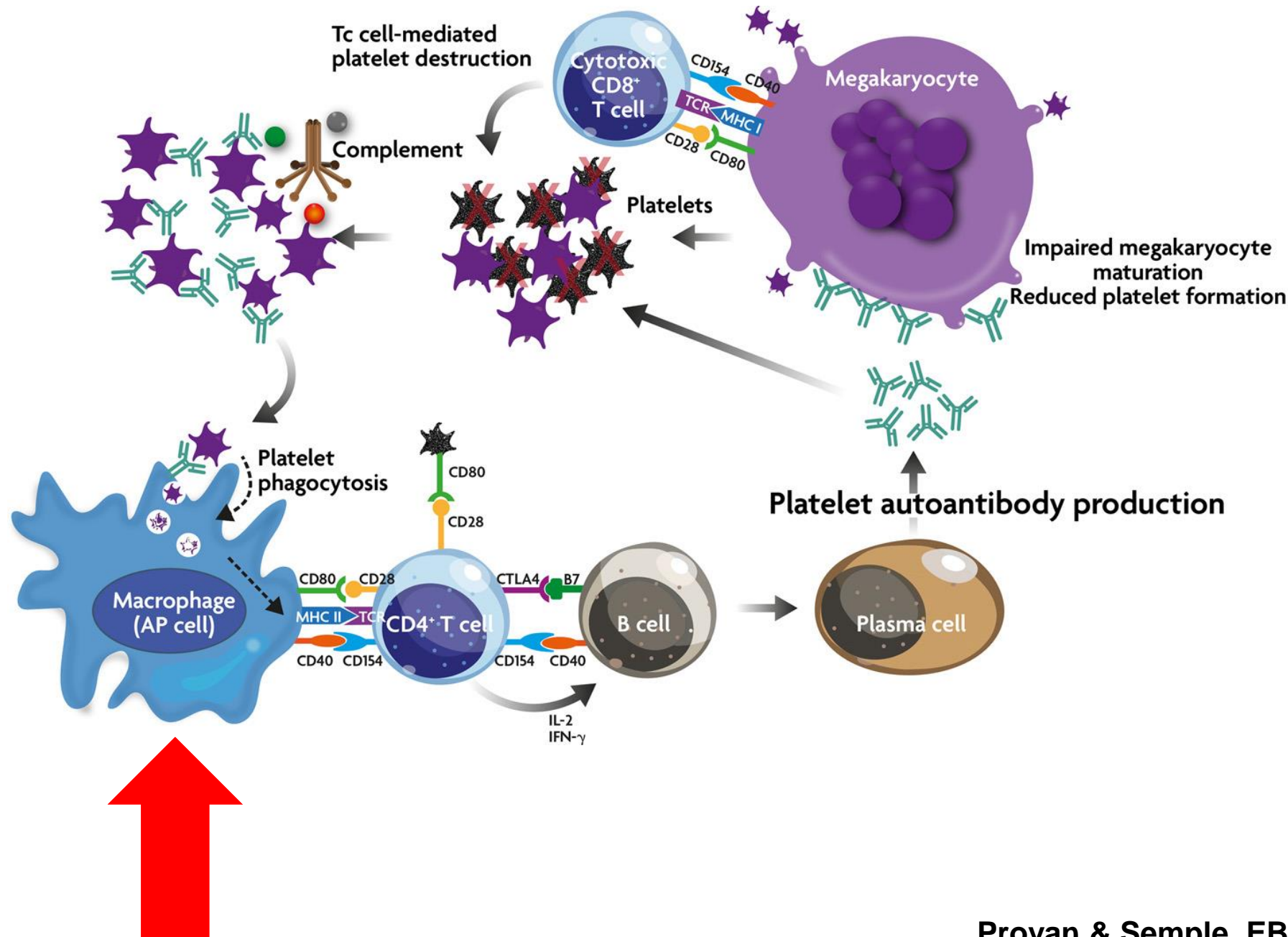
ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iplt20>

## European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia





Adele Barlassina, Tomás José González-López, Nichola Cooper & Francesco Zaja

To cite this article: Adele Barlassina, Tomás José González-López, Nichola Cooper & Francesco Zaja (2023): European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia, Platelets, DOI: [10.1080/09537104.2023.2170999](https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2170999)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2170999>

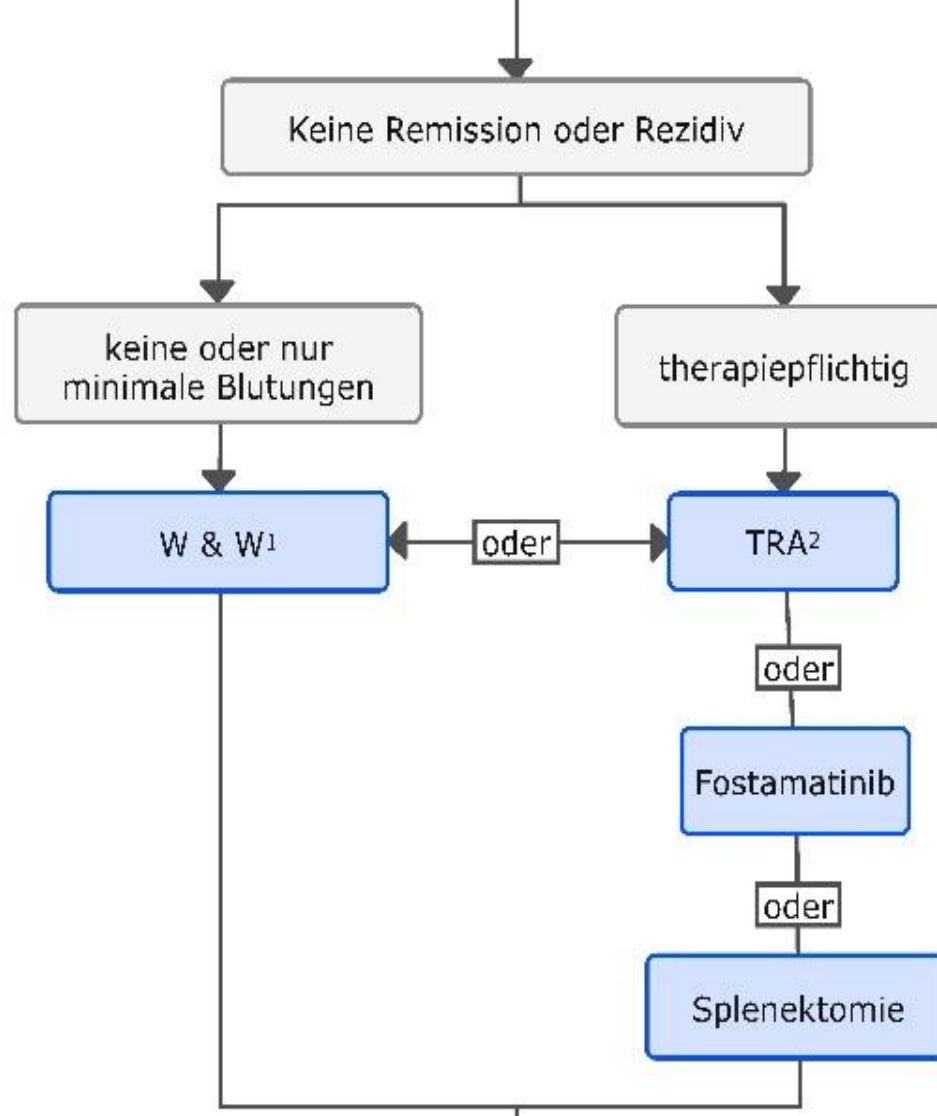


**Legend**

-  Normal platelet
-  Dying platelet
-  Antibody molecule
-  Complement



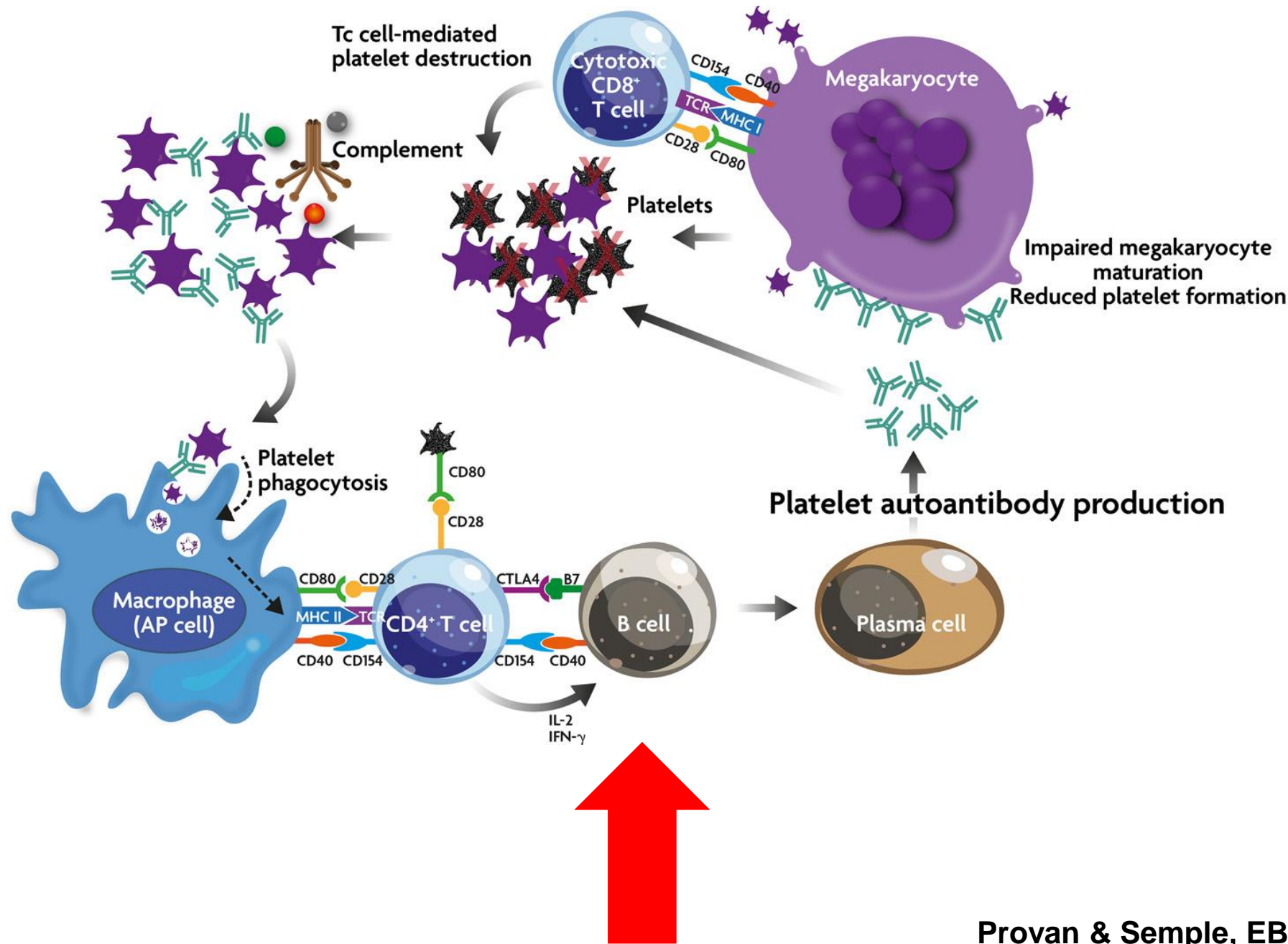
## Zweitlinientherapie







# Immunthrombozytopenie

## Rezidiv / Refraktärität – TRA / SYK-Inhibitor

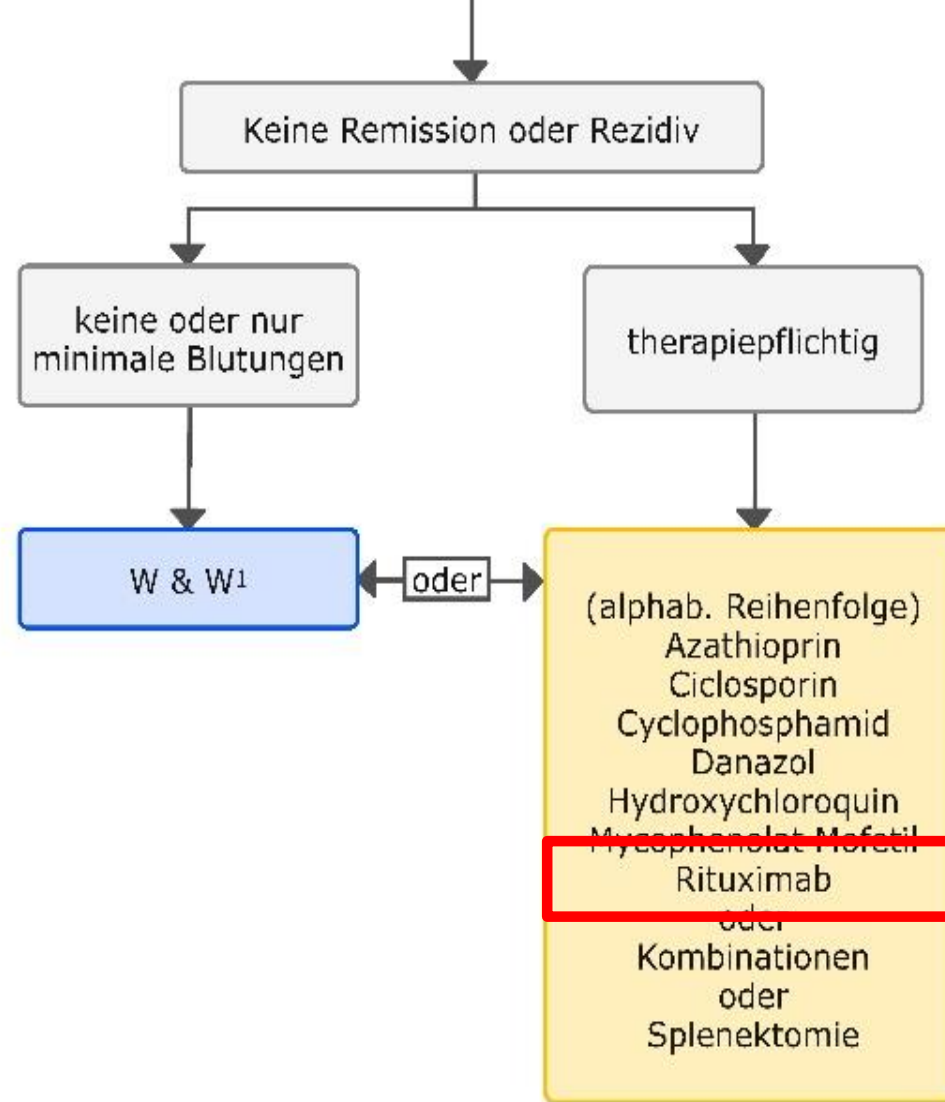
Autor / Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N	Ansprechrate (HR, OR <sup>3</sup> )	Langzeit- Ansprechen
Cheng, 2011	chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Eltrombopag 50	197	28 vs 79 p < 0,0001	10 vs 60 p < 0,0001
Kuter, 2008	chronische ITP, nach Splenektomie	Placebo	Romiplostim	63	0 vs 79 p < 0,0001	0 vs 38 p = 0,0013
Kuter, 2008	chronische ITP, keine Splenektomie	Placebo	Romiplostim	62	14 vs 88 p < 0,0001	5 vs 56 p < 0,0001
Jurczak, 2018	chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Avatrombopag	49	0 vs 66 p < 0,0001	0 vs 34 p = 0,009
Bussel, 2018	chronische ITP, ≥ Drittlinie (TRA)	Placebo	Fostamatinib	150	14 vs 43 p = 0,0006	2 vs 18 p = 0,0003



**Legend**

-  Normal platelet
-  Dying platelet
-  Antibody molecule
-  Complement

## Drittlinientherapie



# Immunthrombozytopenie

## Rezidiv – Rituximab

	Rituximab (n=55)	Placebo (n=54)	p value*
<b>Efficacy outcomes</b>			
Treatment failure	32 (58%)	37 (68%)	0.65
Splenectomy	8 (15%)	14 (26%)	0.12
Overall response	40 (73%)	36 (67%)	0.15
Loss of overall response	27 (68%)	28 (78%)	0.01
Median duration of overall response (weeks)	36 (13–not reached)	7 (5–69)	0.01
Complete response	28 (51%)	21 (39%)	0.12
Loss of complete response	14 (50%)	13 (62%)	0.19
Median duration of complete response (weeks)	76 (32–not reached)	49 (20–95)	0.19

# Patient Q. L., 29 Jahre, weiblich

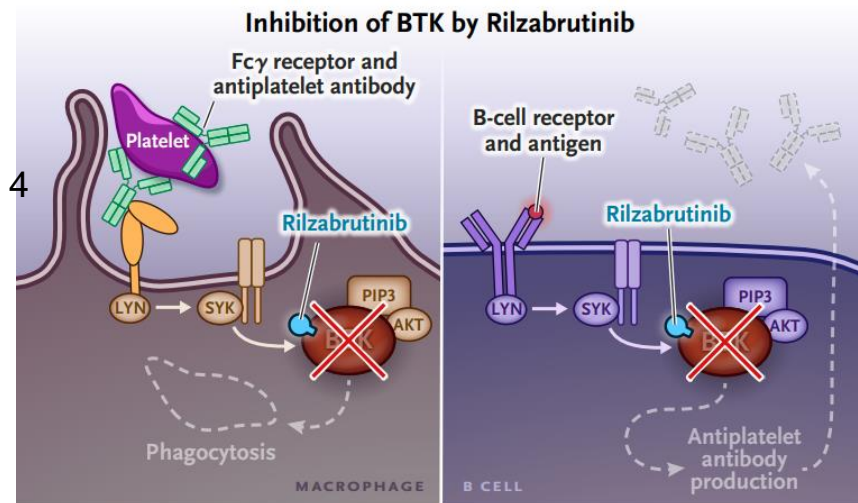
## Blutbild

Erythrozyten	3,9	/pl	(3,9-5,2)	<u>Verlauf</u>  Rezidiv unter Kortikosteroiden  Kein Ansprechen auf TRA  Rituximab: komplette Remission
Hb	12,0	g/dl	(11,8-15,8)	
Hämatokrit	35,0	%	(35-45)	
Leuko	4,71	/nl	(3,9-10,5)	
<b>Thrombo</b>	<b>9</b>	<b>/nl</b>	<b>(150-370)</b>	
MCV	89,7	fl	(80-101)	
MCH	30,8	pg	(27-34)	
Retikulozyten	1,5	%	(0,5-2,00)	

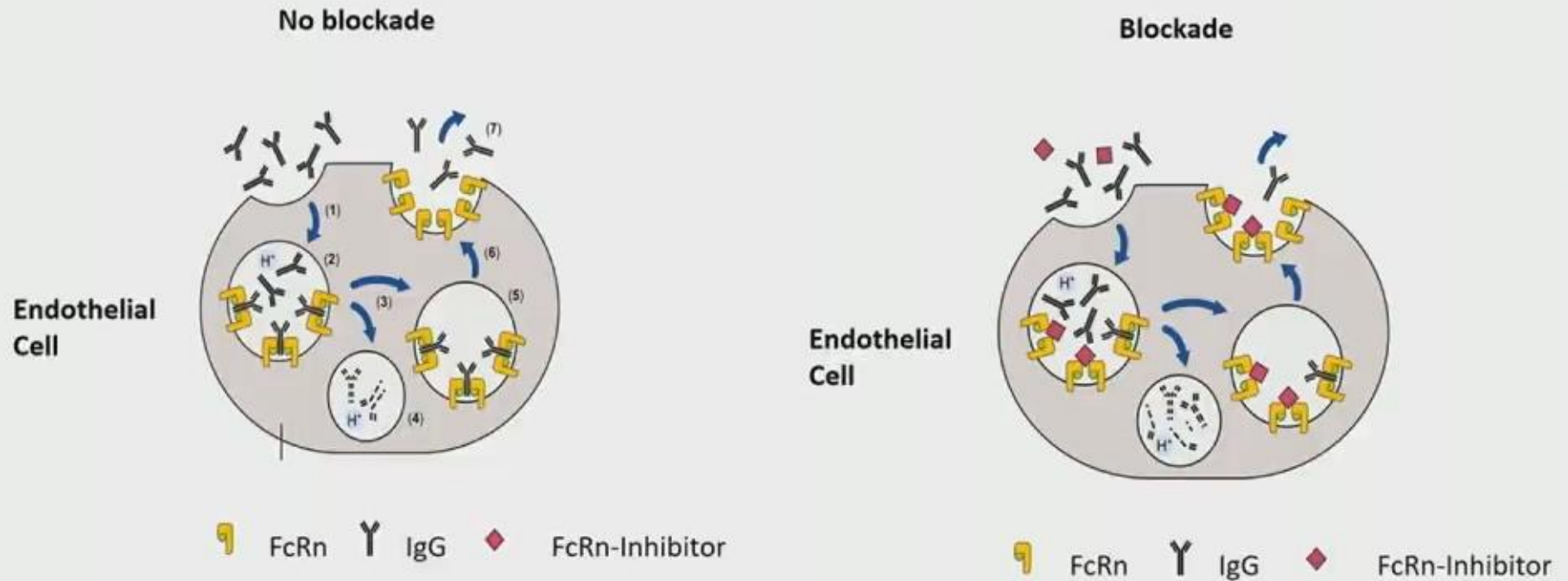
# Immunthrombozytopenie

## Rilzabrutinib

- Oraler Bruton´s Kinase Inhibitor
- Inhibition der Phagozytose/Auto-AK-Produktion
- Keine Inhibition der Plättchenaggregation!
- Multicenter Phase I/II-Studie
- n=60 Patienten, Mediane Anzahl an Vortherapien: 4
- Primärer Endpunkt:  
Sicherheit und Ansprechen:
  - 40% Ansprechen (2x Thrombos >50/ $\mu$ l)
  - Nur Grad I-II treatment-related Aes
- Aktuell laufende Phase III-Studie an der Charité aktiv (CVK)!



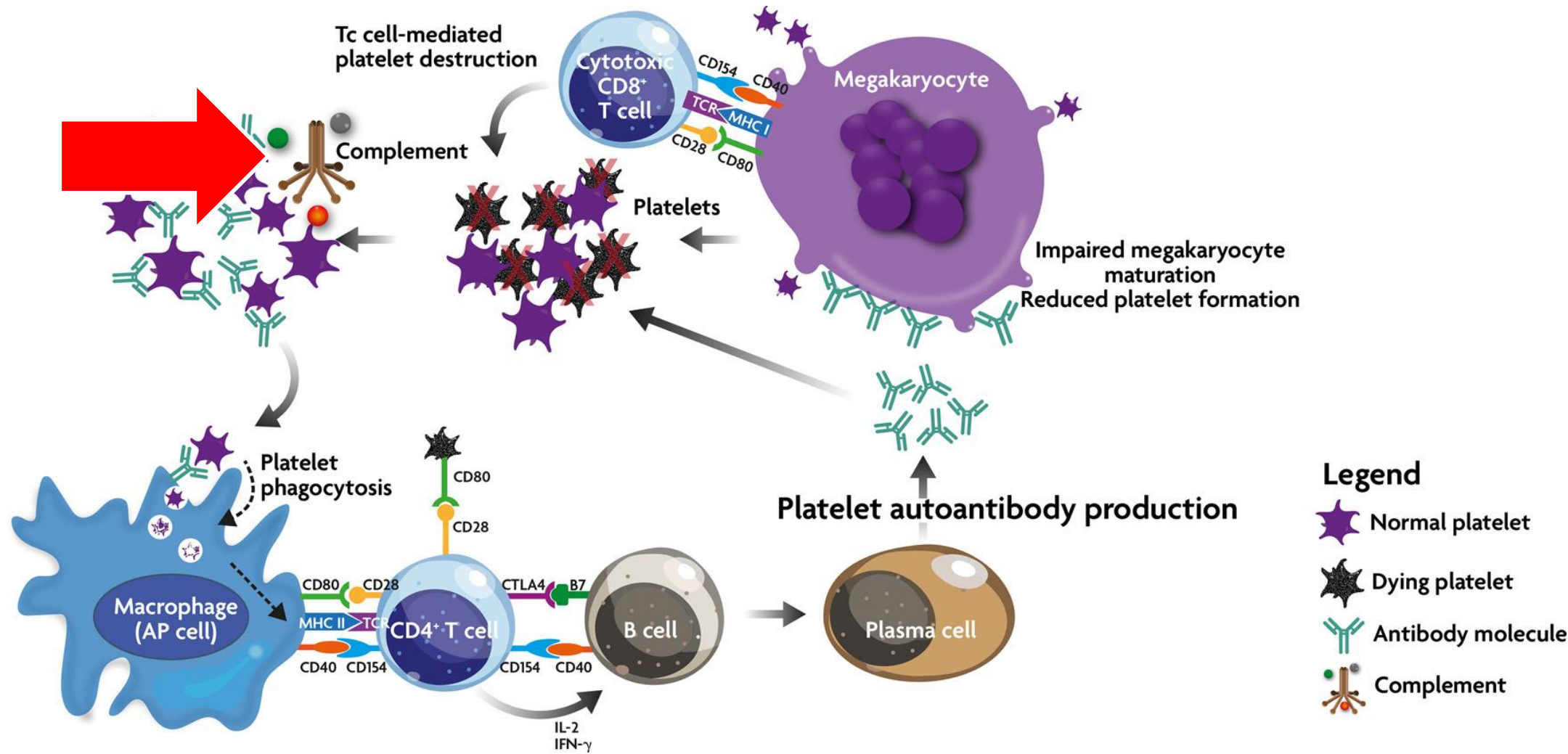
## IgG recycling through FcRn



Modified from: Qi T and Cao Y. Int J Molec Sci (2021) 22:3048

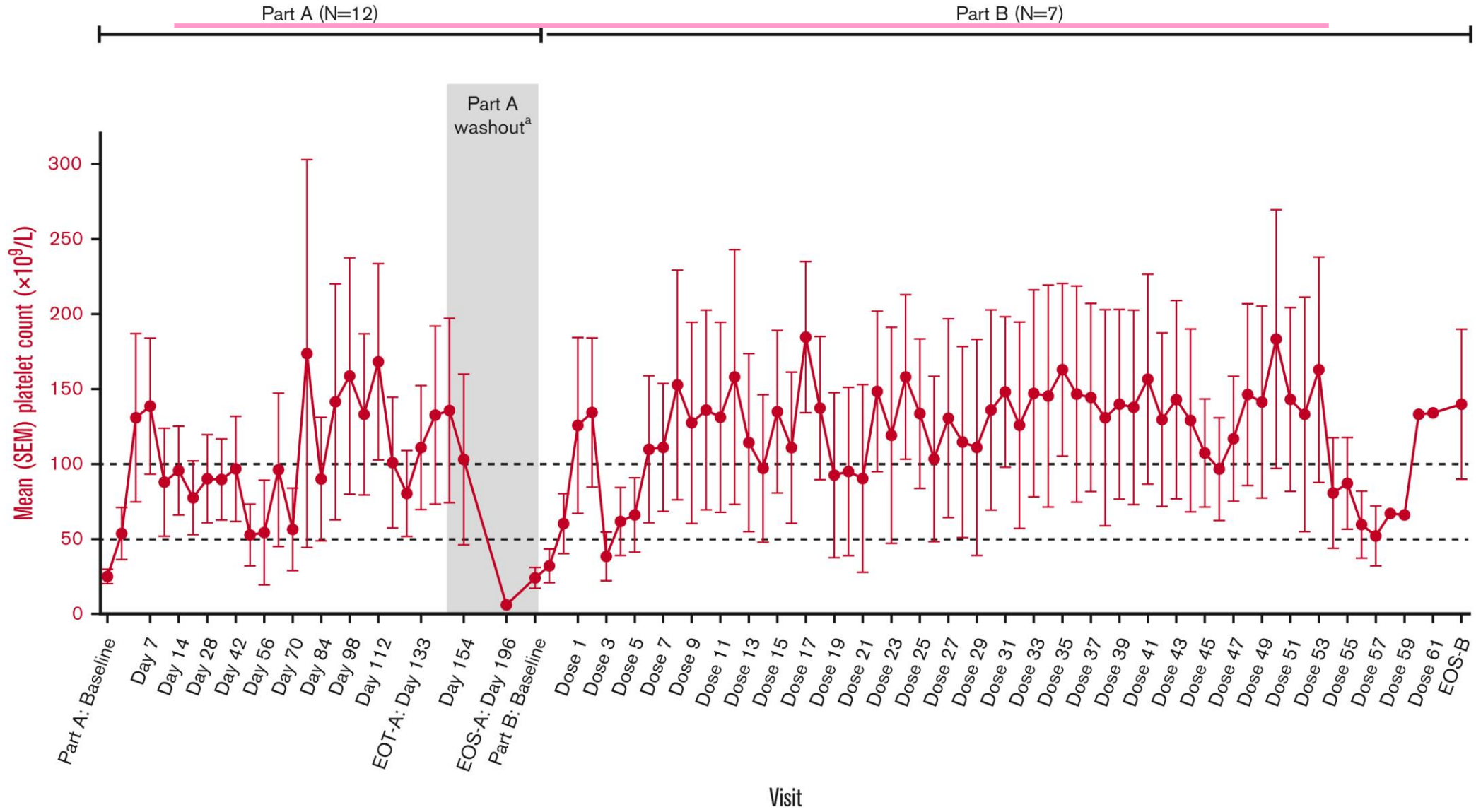


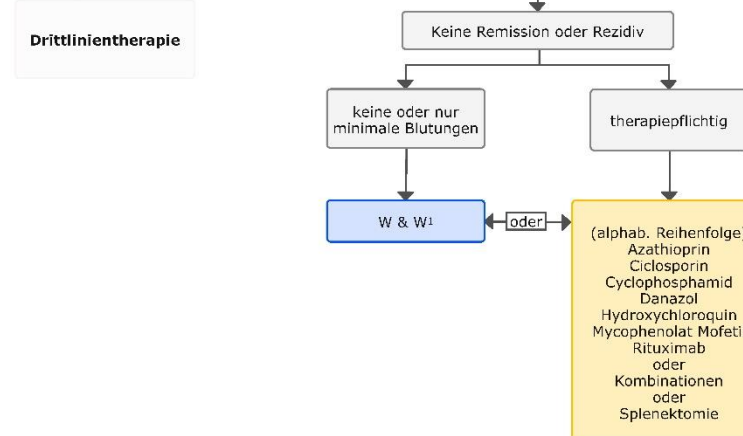
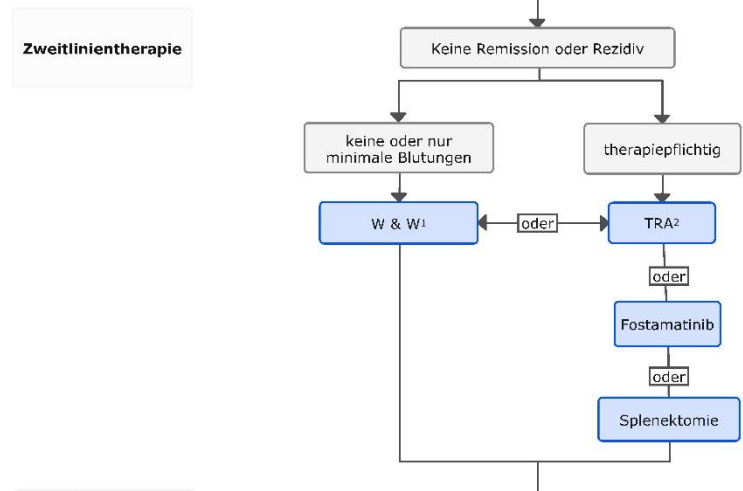
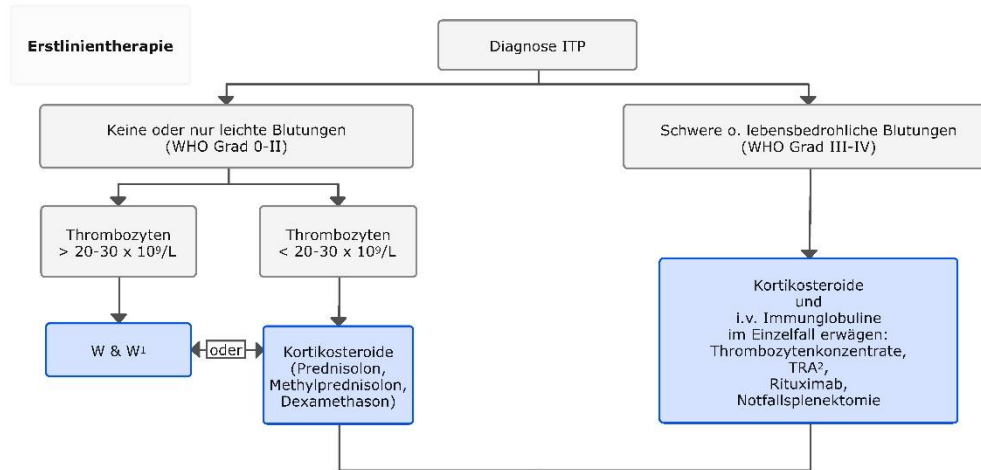




# Immunthrombozytopenie

## Sutimlimab





## Perspektiven

**BTK Inhibitor**

**Rilzabrutinib**

**Proteasom Inhibitor**

**Bortezomib**

**Anti-CD38 AK**

**Daratumumab**

**Mezagitamab**

**FcRn Blocker**

**Efgartigimod**

**Rozanolixizumab**

**Neuraminidase Inhibitor**

**Oseltamivir**

**C1s Inhibitor**

**Sutimlimab**



**Vielen Dank  
für die Aufmerksamkeit**