Thrombozytopenie ohne bekannte Ursache

Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP)

Die Ursache der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura ist unklar. Sie wird aber doch häufig, insbesondere bei Kindern, durch einen vorangegangenen Infekt ausgelöst. Eine gestörte Immunantwort (Autoimmunität) kann die Entstehung begünstigen.

La cause du purpura thrombopénique idiopathique n'est pas claire. Mais il est souvent, surtout chez les enfants, déclenché par une infection antérieure. Des réponses immunitaires déréglées (auto-immunité) peuvent contribuer au développement

Prof. Dr. med. Christian Ludwig
Basel

Bei der ITP handelt es sich um eine erworbene Erkrankung, für deren Diagnose zwei Kriterien erfüllt sein müssen:

- Thrombozytopenie bei sonst unauffälligem Blutbild inkl. differenziertes weisses Blutbild sowie Blutausstrich, und
- es sind keine Erkrankungen oder Therapien/Medikamente beim Patienten bekannt, die für eine Thrombozytopenie verantwortlich sein könnten (vgl. Tab. 1) (1).

Als Ursache für eine ITP wird die Produktion von Thrombozyten(Tc)-spezifischen Antikörpern (IgG) verantwortlich gemacht, die zu einem beschleunigten Abbau der Tc führt, aber auch zu einer verminderten Tc-Produktion. Diese Tc-Antikörper sind nicht bei allen Patienten nachweisbar und deren Nachweis auch nicht entscheidend für die Behandlung der Patienten. Eine KM-Untersuchung wird vor allem bei Patienten >60jährig empfohlen, um ein MDS auszuschliessen (2–3).

Die Ursache von ITP's ist unklar, scheint aber doch häufig durch einen vorangegangenen (viralen) Infekt, vor allem bei Kindern, ausgelöst zu werden. Folgende Infektionen kommen ursächlich auch in Frage: Helicobacter pylori; HIV und Hepatitis-B. Eine gestörte Immunantwort kann die Entstehung einer ITP begünstigen, wie z.B. beim Antiphospholipid-Syndrom, SLE, Evans-Syndrom etc.

Die klinische Manifestation einer ITP beim Erwachsenen kann abrupt sein, häufiger jedoch schleichend mit dem Auftreten von Petechien, Purpura, Epistaxis, Zahnfleischblutungen etc. Das Auftreten von manifesten gastroinestinalen Blutungen oder grösseren Hämatomen ist jedoch die Ausnahme. Klinisch manifeste Blutungen scheinen bei Tc-Zahlen >10'000 x 109/l selten aufzutreten. Trotzdem wird bereits eine Behandlung bei einer Tc-Zahl zwischen 30 und 50'000 x 109/l im Allgemeinen empfohlen.

Währenddem spontane Remissionen bei Kindern mit ITP häufig sind, sind solche beim Erwachsenen selten (<10%). Andererseits scheint die Prognose beim Erwachsenen recht günstig zu sein und diese Tatsache sollte beim Behandlungsentscheid berücksichtigt werden. Sollte die klinische Beurteilung beim individuellen Patienten (in Anbetracht von Alter, Komorbiditäten etc.) von einem erhöhten Blutungsrisiko ausgehen, so wird die Behandlung im Allgemeinen mit Steroiden (Prednison 1 mg/kg) begonnen. Bei gutem Ansprechen kann die Dosis allmählich reduziert werden, z.B. über 4–6 Wochen unter regelmässiger Tc-Kontrolle. Häufig treten dabei Rezidive auf. Bei Patienten mit schwerer Tc-Penie kann auch eine Behandlung mit hoch dosiertem Dexamethason (40 mg i.v. oder per os über 4 Tage, wiederholt alle 14 bis 28 Tage) in Betracht gezogen werden (2–3).

TAB. 1 Differentialdiagnose bei Thrombozytopenie

- Falsch niedrige Tc-Zahl bei EDTA-abhängigen Agglutininen
- Medikamenten induzierte Tc-Penie: Heparin, Quinine, Sulfonamide, Acetaminophen (Paracetamol?), Cimetidine, Ibubrufen, Naproxen, Ampicillin, Piperaillin, Vancomycin
- Infektionen: HIV, Hepatitis-C, H. pylori, Varizella zoster
- Hypersplenismus bei chronischer Lebererkrankung
- Myelodysplastische Syndrome
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Kongenitale Thrombozytopenien

Bei Patienten, bei denen ein schneller Anstieg der Tc wichtig ist, können Steroide mit Immunoglobulinen (inklusive anti-D bei Rhesus-Positivität) appliziert werden. Sie sind auch eine Option bei Patienten mit einer Kontraindikation für Steroide (2–3).

Bei Rezidiv der ITP nach adäquatem Therapieversuch mit Steroiden, muss eine Splenektomie in Betracht gezogen werden. Die Splenektomie hat im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten die beste Chance auf eine komplette Remission einer ITP (ca. 65%) (2–3). Die postoperativen Komplikationen scheinen im Zeitalter der laparoskopischen Splenektomie deutlich geringer zu sein als früher.

Eine weitere Möglichkeit einer Zweitlinientherapie ist Rituximab (MabtheraR), ein anti-CD20 monoklonaler Antikörper, der routinemässig in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt wird. Bei der ITP wird eine Reduktion der Autoantikörper produzierenden Zellen mit dieser Behandlung angestrebt. Ein gutes Ansprechen auf Rituximab kann in 40–60% und eine komplette Remission in 30–40% der behandelten Patienten erwartet werden (4). Der Anstieg der Tc ist jedoch häufig von beschränkter Dauer. Ein direkter Vergleich von Rituximab versus Splenektomie gibt es nicht. Eine Rituximab-Therapie sollte vor allem bei Patienten, die keine guten Kandidaten für eine Splenektomie sind, in Betracht gezogen werden.

Weitere potentielle 2. Linien-Medikamente bei ITP sind Azathioprin, Cyclosporin-A, Cyclophosphamid, Danazol, Dapsone, Mycophenolat mofetil und Vincristin (3).

Vermehrte Tc-Produktion durch Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten

Bei Patienten mit chronischer ITP, d.h. Dauer >3 Monate, Tc <50 x 109/l und keinem adäquaten Ansprechen auf Splenektomie und Rituximab (oder eine Kontraindikation für eine Splenektomie) gibt es neuere Medikamente, die nicht primär den Tc-Abbau beeinflussen, sondern über eine vermehrte Tc-Produktion die Tc-Zahl zu stabilisieren versuchen. Dabei handelt es sich einerseits um Romiplostim (NplateR) und um Eltrombopag (RevoladeR), beides Thrombopoietin-Rezeptor (Rc)-Agonisten.

Bei Romiplostim handelt es sich um ein „Peptibody" d.h. um ein Peptid, das am Thrombopoietin-Rc bindet und mit einem Fc-Fragment fusioniert ist. Letzteres ist für eine verlängerte Serumhalbwertszeit verantwortlich. Romiplostim muss einmal pro Woche s.c. appliziert werden. Seine Wirksamkeit wurde bei Patienten mit chronischer ITP untersucht (5–6).

Unter dieser Therapie konnten Komedikationen mit Steroiden und Immunoglobulinen signifikant reduziert werden und auch die Inzidenz von Blutungsepisoden wurde signifikant reduziert. Als Nebenwirkungen traten Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Müdigkeit auf. Bei Eltrombopag handelt es sich um einen oral applizierbaren, nicht-peptidischen Thrombopoietin-Rc-Agonisten. Auch hier konnte in randomisierten Studien die Wirksamkeit der Substanz nachgewiesen werden, sowohl bezüglich Reduktion der Blutungsneigung als auch bezüglich vermindertem Bedarf für Steroide etc. Bei der Anwendung dieser Medikamente sollte nicht das Ziel sein, die Tc-Zahl zu normalisieren, sondern eine Tc-Zahl von ca. 50 x 109/l an zu streben.

Beide Medikamente haben Toxizitäten, die beim Langzeitgebrauch zu beachten sind, z.B. eine Zunahme des Retikulums im KM, dessen Bedeutung aktuell noch unklar ist, sowie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Eltrombopag ist potentiell hepatotoxisch, und eine regelmässige Kontrolle der Leberwerte ist notwendig. Beide Medikamente können die Tc-Zahlen anheben, ohne einen Einfluss auf den Krankheitsprozess zu haben, benötigen deshalb eine kontinuierliche Applikation und sind auch mit hohen Kosten verbunden (7–8).

Prof. Dr. med. Christian Ludwig
Leiter Medizinische Klinik, Chefarzt Onkologie St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30, 4058 Basel
Christian.Ludwig@claraspital.ch

Literatur
am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Bei der ITP beim Erwachsenen treten im Gegensatz zur ITP beim Kind seltener Spontanremissionen auf
- Das Ziel bei Behandlung ist eine sichere Tc-Zahl zu erreichen, um schwere Blutungen zu vermeiden
- Die Behandlung (z.B. mit Steroiden) sollte nicht unnötig lang fortgesetzt werden
- Patienten mit zufällig entdeckter Tc-Penie und ohne Symptome sollten nicht behandelt werden
- Therapie: 1. Wahl sind Steroide
- Bei Therapieversagen unter oder nach Behandlung mit Steroiden, wird der erneute Einsatz von Steroiden (ev. auch Dexamethason i.v.), die Gabe von Immunoglobulinen oder Rituximab in Betracht gezogen. Eine Splenektomie erzielt die besten anhaltenden Remissionen
- Bei einer chronischen refraktären ITP können Thrombopoietin-Rc-Agonisten, Romiplostim oder Eltrombopag zum Einsatz kommen. Beide Medikamente müssen kontinuierlich appliziert werden

Messages clé

- Dans le PTI de l'adulte au contraire au PTI chez les enfants se produisent de moins souvent des rémissions spontanées
- Le but du traitement est d'atteindre un nombre de Tc sur pour éviter des saignements abondants
- Le traitement (par exemple avec des stéroïdes) ne doit pas être poursuivi plus longtemps que nécessaire
- Les patients découvers par hasard avec une Tc-pénie et sans symptômes ne devraient pas être traités
- La thérapie: de premier choix sont les stéroïdes
- Pour le traitement échoué ou après un traitement aux stéroïdes l'utilisation renouvelée des stéroïdes (peut-être aussi par dexaméthasone, iv), l'application d'immunoglobulines, ou le rituximab peuvent être pris en considération
- La splénectomie permet d' obtenir les meilleures rémissions durables.
- Dans le PTI chronique réfractaire les agonistes des récepteurs de la thrombopoétine, Romiplastim ou Eltrombobag peuvent être utilisés. Les deux médicaments doivent être administrés en permanence

Literatur:

1: Rodeghiero F. et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report form the international working group. Blood 2009; 113: 2386.

2: Psaila B. et al: Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. Br J Haematol 2008; 143: 16

3. Provan D et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168.

4: Arnold D.M. et al.: Systemic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007; 146:25

5: Kuter DJ et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet 2008; 371: 395

6: Kuter DJ et al.: Romiplostim or standard care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2010; 363: 1889

7: Bussel JB et al.: Eltromopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237.

8: Bussel JB et al.: Effect of eltrombopag on platlet counts and bleeding during treatment of chronic thrombocytopenic purpura: a randomized, double blind, placebo –controlled trial. Lancet 2009; 373: 641.