

Vom Internationalen ITP Consensus Report zur gemeinsamen Leitlinie DGHO/DGTI/GTH

Prof. Dr. med. A. Matzdorff
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie
Onkologisches Zentrums [DGHO]
Cariatsklinik St. Theresia
Rheinstrasse 2, 66113 Saarbrücken
Tel.: (0681) 406-1101 FAX:-1103
e-mail: a.matzdorff@caritasklinik.de

Die ITP ist mit weniger als 5 Patienten bei 10.000 Einwohnern eine seltene Erkrankung ("Orphan Disease").

In den 80er und 90er Jahren waren die Therapiemöglichkeiten begrenzt und umfassten neben Steroiden und der Splenektomie lediglich Azathioprin, Vincristin und Cyclophosphamid (Folie 2). Seither sind zahlreiche neue Behandlungsmöglichkeiten (Rituximab, Ciclosporin, Mycophenolat mofetil, zuletzt die Thrombopoietin Rezeptor Agonisten) hinzugekommen. Mit weiter entwickelten Labormethoden können geringste Mengen Thrombozyten-Antikörper spezifisch nachgewiesen werden. Gleichzeitig stellen immer mehr Patienten die Frage, ob sie bei niedrigen Thrombozytenzahlen, aber fehlenden oder nur minimalen Blutungen überhaupt behandelt werden müssen (Folie 3).

1996 wurde von der American Society of Hematology eine Leitlinie veröffentlicht (George JN et al. Blood 1996), die die Therapie aller Patienten mit Thrombozytenwerten unter 30.000/ μ l, unabhängig von der klinischen Blutungsneigung vorsah (Folie 4). Seit 2009 gibt es die neuen Empfehlungen einer internationalen Expertenkommission (Provan D. et al. Blood 2010). Darin steht lediglich, dass man bei Thrombozytenwerten über 50.000/ μ l in der Regel auf eine Therapie verzichten kann. Bei niedrigeren Werten muss individuell abgewogen werden. Diese Formulierung lässt zahlreiche Fragen offen:

- Welche Untersuchungen sind bei Erstvorstellung und welche bei bekannten, aber therapieresistenten Patienten sinnvoll?
- Soll man asymptomatische Patienten überhaupt behandeln?
- Kann man Thrombopoietin Rezeptor Agonisten auch vor Splenektomie geben?
- Welche ist die beste 2./3.-Linien Therapie?
- Muss man den Patienten über „off-label“ Therapien informieren?

2010 hat wurde deshalb eine gemeinsame Leitlinie der DGHO, GTH und DGTI publiziert (Matzdorff A et al. Onkologie 2010).

Diagnostik (Folie 6): Die deutschsprachigen Empfehlungen unterstreichen die Wichtigkeit der Blutbilduntersuchung. Bei jedem neuen Patienten mit V.a. ITP muss ein in der Begutachtung von Blutaussstrichen erfahrener Arzt den Ausstrich zeitnah beurteilen, um eine TTP/HUS oder eine akute Leukämie sicher auszuschließen. Eine Knochenmarkpunktion ist in der Regel nur bei atypischen Symptomen (Milzvergrößerung, Lymphknotenvergrößerung, minimaler oder völlig fehlender Ansprache auf 1. und 2.-Linien Therapie, vor Splenektomie, Alter > 60) notwendig.

Therapie (Folien 8-12): in den deutschsprachigen Empfehlungen wird die Notwendigkeit zur Behandlung von der Thrombozytenzahl entkoppelt. Nur wenn ein Patient stark (WHO °III/°IV) blutet muss man ihn behandelt. Wenn er weniger stark blutet (°0-°2) kann man ihn

behandeln, muss das aber nicht. Eine niedrige Thrombozytenzahl ist für sich allein keine zwingende Therapieindikation. Insbesondere besteht keine Notwendigkeit, langfristig oder gar dauerhaft Steroide zu verabreichen, nur um die Thrombozytenzahl hoch zu halten.

Die Splenektomie ist weiterhin die Therapie mit der höchsten dauerhaften Erfolgsrate; dies sollte allen Patienten vermittelt werden (Folie 13). Es besteht jedoch kein Zwang zur Splenektomie, wenn der Patient nach einer 1.-Linien Therapie rezidiert und nicht oder nur minimal blutet.

Viele Patienten fragen nach einer „Splenektomie-ersetzenden“ oder „verzögernden“ Therapie (Splenectomy-Sparing Therapy) mit Thrombopoietin Rezeptor Agonisten oder Rituximab vor Splenektomie. Die Internationale Konsensus Leitlinie listet Thrombopoietin Rezeptor Agonisten (TRAs) und Rituximab als valide 2.-Linien Therapie-Optionen und Alternative zur Splenektomie (Folie 14).

Nach dieser publizierten Einschätzung von Fachexperten muss allen Ärzten, die ITP Patienten in Deutschland behandeln, geraten werden, ihre Patienten über diese Möglichkeiten zu informieren, unabhängig davon, ob TRAs vor Splenektomie und Rituximab eine behördliche Zulassung haben oder nicht. Die fehlende Zulassung kann im Fall einer Komplikation nach Splenektomie – die nicht selten sind – nicht als Argument dafür dienen, dass der Patient nicht über diese Therapiealternativen aufgeklärt wurde. Bei fehlender Aufklärung über Therapiealternativen besteht dann das Risiko der Arzthaftung. Die deutsche Therapiempfehlung nennt TRAs und Rituximab als Alternativen zur Splenektomie. Die fehlende Kostendeckung im gesetzlichen Krankenversicherungsbereich kann die medizinische Empfehlung nicht unterbinden. Eine Verordnung auf Privatrezept wäre grundsätzlich möglich. Es sollte gegenüber dem Patienten unterstrichen werden, dass TRAs und Rituximab relativ neue Therapien der ITP darstellen, während man mit der Splenektomie seit vielen Jahren Erfahrungen gesammelt hat. Die langfristigen Wirkungen und Nebenwirkungen der neuen Medikamente sind noch nicht absehbar, z.B. braucht man sicher noch einige Jahre, um das Risiko der Markfibrose bei TRAs abschliessend bewerten zu können. Kürzlich wurden auch neue Infektionsrisiken nach Rituximab beschrieben (Folien 15-17).

Zusammenfassung (Folie 18)

- Bei der Erstvorstellung eines Patienten mit V.a. ITP sind eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und die Untersuchung des Blutausstriches notwendig, eine KM-Biopsie allerdings nur bei atypischen Symptomen.
- Die Therapie richtet sich nach der Blutungsneigung. Es ist vertretbar, bei a- oder oligosymptomatischen Patienten mit der Therapie zuzuwarten.
- Allen Patienten muss vermittelt werden, dass die Splenektomie immer noch die effektivste Therapie ist. Es gibt aber häufig keine zwingende Indikation zur Splenektomie in der 2nd-Line, ausser wenn der Patient stark blutet und auf keine bisherige Therapie anspricht.
- Thrombopoietin Rezeptor Agonisten und Rituximab sind international akzeptierte Therapiealternativen und werden als Splenektomie-sparende Therapie angeboten. Der Patient sollte über diese Alternativen informiert werden.

Referenzen

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

Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40

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. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-96

Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, Hiller E, Kiefel V, Müller-Beisenhirtz H, Ostermann H, Rummel M, Sachs UJ, Salama A. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. *Onkologie* 2010; 33(suppl 3):2-20