

Immunthrombozytopenie: Grundlegender Wandel in der Therapie

Warum wurden die ITP-Leitlinien überarbeitet?

Prof. Matzdorff: Zum einen brachte es die Einführung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten mit sich: Romiplostim als Protagonist dieser neuen Substanzklasse wurde im Februar 2009 europaweit zugelassen, im April 2010 kam Eltrombopag auf den deutschen Markt. Zum anderen fanden sich viele Patienten in den alten US-amerikanischen¹ bzw. englischen² Guidelines nicht mehr



Prof. Dr. Axel Matzdorff
Caritasklinik St. Theresia
Saarbrücken

wieder, die aus den Jahren 1996 und 2003 stammen und demzufolge die heutige Versorgungsrealität nicht abbilden können.

Daher wurden – zunächst von einem internationalen Konsortium – neue Leitlinien entwickelt und in 2009 präsentiert³. Als sich herausstellte, dass es in gewissen Punkten keine Kompatibilität mit den Verhältnissen in Deutschland geben würde, hat sich eine gemeinsame Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH zusammengesetzt und eigene nationale Empfehlungen⁴ erstellt.

Also weichen die neuen Leitlinien nur in den Therapieempfehlungen von den bisherigen ab?

Prof. Matzdorff: Auch, aber nicht allein. Der wesentliche Punkt ist sicherlich, dass sich der Schweregrad einer ITP primär an der Blutungsneigung des Patienten orientiert und nicht, wie zuvor, an der Thrombozytenzahl.

Die klinische Ausprägung einer ITP kann sich von Patient zu Patient sehr deutlich unterscheiden: So gibt es Betroffene mit 20 000 Thrombozyten pro Mikroliter, bei denen überhaupt keine Symptome feststellbar sind, während andere mit 40 000/µl unter ständigen Blutungen leiden. In den bisherigen Leitlinien standen die Thrombozytenzahlen sehr stark im Vordergrund: Waren sie niedrig, musste der Patient behandelt werden, selbst wenn er völlig beschwerdefrei war. Alles andere wäre nach alter Einschätzung ein Kunstfehler gewesen.

Dies entspricht nicht mehr der heutigen Auffassung, weil die Verminderung der Thrombozyten – als Leitsymptom der ITP – nur bedingt mit der Prognose korreliert und demzufolge kein gutes Kriterium für eine allen Patienten gerecht werdende Leitlinien-Empfehlung ist.

»Hohe Steroiddosis nach ein, zwei Wochen reduzieren und dann zügig ausschleichen«

7 Fragen, 7 Antworten



Die deutschen Therapieempfehlungen sagen deshalb: Ein Patient, der trotz erniedrigter Thrombozytenwerte keine oder nur geringfügige Symptome aufweist, bei dem es nicht zu spontanen Blutungen kommt, muss nicht behandelt werden. Er kann aber behandelt werden, wenn er gemeinsam mit seinem Arzt zu diesem Schluss kommt. Die Therapie muss also individualisiert werden.

Welchen Behandlungsalgorithmus sehen die nationalen Leitlinien vor?

Prof. Matzdorff: Wichtig ist zunächst, dass sich beim Behandlungskonzept der chronischen ITP ein grundlegender Wandel vollzogen hat. Die Indikation zur Splenektomie wird heute immer zurückhaltender gestellt und die Verfügbarkeit der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erlaubt in vielen Fällen einen Verzicht auf die nebenwirkungsreichen Steroide und Immunsuppressiva.

Nicht geändert hat sich, dass Kortison als Initialtherapie beibehalten wird, weil viele Patienten darauf ansprechen. Neu ist allerdings die Einschränkung, dass eine längerfristige Steroidbehandlung unbedingt zu vermeiden bzw. – unter engermaschiger Kontrolle der Nebenwirkungen – nur ganz seltenen Ausnahmefällen vorbehalten ist. Generell gilt, dass die hohe Steroiddosis nach ein bis zwei Wochen reduziert und dann zügig ausgeschlichen werden soll, wobei die maximale Therapiedauer bei zwei bis drei Monaten liegt.

Da Kortison nur bei höchstens 20 % der Patienten einen dauerhaften Anstieg der Thrombozyten bewirkt, wurde früher der Fehler gemacht, bei einem Abfall wieder mit der Behandlung einzusetzen. Jetzt ist ganz klar formuliert, dass die hoch dosierte Steroidgabe nicht so weit geführt werden darf, dass die Cushing-Schwelle längerfristig überschritten wird.

Intravenöse Immunglobuline ermöglichen fast immer einen raschen, allerdings auch nur vorübergehenden Thrombozytenanstieg, sodass sie nur als Notfallmaßnahme bei akuten und schweren Blutungen indiziert sind.

Ein großes Problem der Splenektomie besteht wiederum darin, dass ein Drittel der Patienten kurzfristig oder Jahre später einen therapiebedürftigen Rückfall erleidet – ganz

abgesehen von den Risiken, die eine Milzentfernung perioperativ oder noch nach Jahren birgt. Das nationale Expertenpanel hält es daher für sinnvoll, nur bei persistierender oder chronischer ITP mit klinischer Blutungsneigung eine Splenektomie in Betracht zu ziehen. Da auch bei Erwachsenen Spontanremissionen noch zwölf Monate nach Erstdiagnose einer ITP möglich sind, sollte immer versucht werden, die Milzentfernung bis zu diesem Zeitpunkt hinauszuschieben.

Welche medikamentösen Therapien stehen in der Second-line zur Überbrückung dieser zwölf Monate oder auch als Alternative zur Splenektomie zur Verfügung?

Prof. Matzdorff: Grundsätzlich möglich wäre eine Behandlung mit Immunsuppressiva aus den 1960er und 1970er Jahren – also Azathioprin, Cyclosporin, Cyclophosphamid, Vincristin etc. Da sie jedoch nur geringe Raten an dauerhaften Remissionen erzielen, dafür aber ein hohes Nebenwirkungspotenzial aufweisen und nicht zuletzt Infektionen bedingen können, die bei chronischen ITP-Patienten eine fast ebenso häufige Todesursache darstellen wie Blutungen, sehe ich ihren Einsatz in der zweiten Linie sehr kritisch.

»Die Therapie der ITP muss individualisiert werden«

Manche Zentren setzen als splenektomievermeidende Therapie Rituximab ein, das in keinem Land der Welt für ITP zugelassen ist. Rituximab scheint zwar bei 30 bis 40 % der Patienten eine längerfristige partielle oder komplette Remission über zwei, drei Jahre erreichen zu können, aber es ist aus mehrerlei Gründen auch ein sehr problematisches Medikament: Zum einen wurde in der jüngeren Vergangenheit von mehreren schweren Komplikationen bis hin zu Todesfällen berichtet, sodass die Therapie nur von jemandem durchgeführt werden sollte, der sich wirklich mit dem Präparat auskennt und auch die Nebenwirkungen beherrschen kann. Zweitens erfolgt die Anwendung bei ITP-Patienten mangels Zulassung grundsätzlich off-label, was dazu führt, dass die Kassen die Kostenübernahme nicht zusagen. Eine Empfehlung für Rituximab ist demzufolge schwierig, zumal mit den Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten inzwischen eine Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit zur Verfügung steht.

Erster Vertreter dieser Substanzklasse war Romiplostim. Wie unterscheidet sich der Peptibody von den herkömmlichen Therapieansätzen?

Prof. Matzdorff: Das Therapiekonzept der Thrombopoetin-Rezeptor-

Agonisten ist völlig neuartig – nicht umsonst wird Romiplostim als Sprunginnovation gewertet. Ähnlich wie das körpereigene Thrombopoetin bindet das Fusionsprotein an den Thrombopoetin-Rezeptor, stimuliert die Thrombopoese und erreicht so,

»Wir reparieren nicht den Patienten, wir behandeln ihn«

dass die Thrombozytenzahlen bei fast 80 % der Patienten in den sicheren Bereich steigen.

Mittlerweile liegen Langzeitdaten über mehr als fünf Jahre vor, die zeigen, dass Romiplostim beim weitaus größten Teil der Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen erreicht, wobei es sich auch bei längerfristiger Anwendung durch eine allgemein gute Verträglichkeit auszeichnet.

Derzeit wissen wir noch nicht, ob durch die dauerhafte Erhöhung der Thrombozytenwerte eine Art Desensibilisierung eintritt, dergestalt, dass das Immunsystem sich an die Thrombozytenzahl gewöhnt, sie akzeptiert und kein Abbau mehr stattfindet. Uns sind einige wenige Patienten bekannt, bei denen die Thrombozytenzahl nach Absetzen von Romiplostim hoch blieb. Ob diese Zahl höher ist als die Spontanheilungsrate, muss die Zukunft weisen. Wir können aber jetzt schon sagen, dass 80 bis 90 % der mit Romiplostim behandelten Patienten ihre bisherige Medikation, vor allem die Steroide, reduzieren oder ganz absetzen konnten. Das bedeutet einen enormen Zugewinn an Lebensqualität.

Kann man nicht auch auf die Splenektomie verzichten? Immerhin gelten Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten als Zweitlinientherapie mit dem höchsten Evidenzgrad.

Prof. Matzdorff: Das ist korrekt. Leider ist die europäische Zulassung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten auf ITP-Patienten begrenzt, die bereits splenektomiert sind oder bei denen eine Splenektomie kontraindiziert ist. Diese Formulierung bietet natürlich einen breiten Spielraum für Interpretationen. Was heißt kontraindiziert? Reicht es, dass ein Patient sagt, ich lasse mir die Milz nicht entfernen? Folgt der Arzt dieser Auslegung und verordnet Romiplostim, könnte es durchaus sein, dass die Kostenträger der Auffassung sind, die Weigerung des Patienten sei medizinisch, aber nicht sozialrechtlich als Kontraindikation zu werten.

Momentan ist es so, dass das Argument der Ablehnung in dem einen Bundesland für eine Kostenzusage ausreichend, in einem anderen nicht. Im Sinne des Patienten würde ich mir wünschen, dass sich die Kostenträger generell dafür entscheiden, die Ablehnung der Splenektomie als

ausreichende Begründung zu betrachten, um die Kostenübernahme für Romiplostim zuzusagen.

Was raten Sie einem Patienten, der auch nach zwölf Monaten eine Milzentfernung ablehnt – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist oder Operation?

Prof. Matzdorff: Natürlich bespreche ich das weitere therapeutische Vorgehen und die dafür verfügbaren Optionen ausführlich mit dem Patienten. Die Zeiten, dass der Arzt mehr oder weniger allein entscheidet, ob ein Patient splenektomiert wird, sind zum Glück vorbei. Schon die Leitlinie verpflichtet ja dazu, gründlich über die Risiken einer Splenektomie aufzuklären. Würde man den Patienten nicht informieren und es käme unter der Milzentfernung zu einer Komplikation, was nicht selten ist – wer trägt dann die Schuld?

Entscheidet sich der Patient nach ausreichender Aufklärung weiterhin gegen eine Milzentfernung, dann kann ich ihn nicht dazu zwingen. Realität ist, dass sich 70 % der chronischen ITP-Patienten dagegen entscheiden. In den USA würden sie Romiplostim auch völlig problemlos statt der Splenektomie bekommen. Natürlich könnte auch ich jederzeit Romiplostim verordnen, aber dann nur auf Privatrezept, womit ich den Konflikt lediglich auf den Patienten weiterverlagert hätte. Nehme ich es auf meine Kappe, gehe ich wiederum das Risiko eines Regresses ein.

Deshalb stelle ich bei jedem Patienten, der eine Splenektomie ablehnt und stattdessen einen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten wünscht, einen Antrag und bitte um die Zusage zur Regressbefreiung. Dem wurde bisher immer stattgegeben. Angesichts dessen, dass wir hier von nicht unwesentlichen Regressbeträgen reden, ist die Kostenzusage für jeden Arzt eine wichtige Absicherung.

In unserem Gesundheitssystem verschränken sich leider noch allzu oft Probleme des medizinischen Bereichs mit versicherungsrechtlich verankerten Kriterien und viele unserer Patienten sind in diesem Dilemma alleingelassen. Aber Ärzte sind keine Mechaniker – wir reparieren nicht den Patienten, wir behandeln ihn!

Interview: Marianne E. Tippmann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie u. Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin u. Immunhämatologie (DGTI), Deutsche Gesellschaft für Thrombose- u. Hämostaseforschung (GTH)

Quellen:

- George JN et al., Blood 1996; 88: 3–40
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force, Br J Haematol 2003; 120: 574–596
- Provan D et al., Blood 2010; 115: 168–186
- Matzdorff A et al., Onkologie 2010; 33(Suppl.3): 1–22

siehe auch:
www.dgho.de/onkopedia/
Immunthrombozytopenie