Thrombozytopenie und Thrombozytose – neue Therapieansätze

Michele Zoppi
Hämatologie-Onkologie, Spitalnetz Bern

Immunthrombopenie (ITP)

Die Immunthrombopenie, ursprünglich als idiopathische thrombozytopenische Purpura, idiopathische Thrombozytopenie bezeichnet, ist definiert durch einen manchmal vorübergehenden, oft aber länger dauernden Abfall der Thrombozyten unter 100 × 10^9/l. Die ITP ist durch einen gesteigerten Abbau der Thrombozyten durch das Monozyten-Phagozyten-System bedingt und kann zu einer vermehrten Blutungstendenz führen, wenn auch schwere Blutungskomplikationen selten sind. Die Krankheit ist schon lang bekannt, sie ist wohl zum ersten Mal 1775 durch Paul Werlhof beschrieben worden. Die Ursachen einer ITP sind vielfältig, meist bleiben sie unbekannt (primäre ITP), selten kann ein auslösendes Ereignis identifiziert werden, wie z.B. ein lymphoproliferatives Syndrom, eine Infektion, ein Lupus erythematodes u.a. (sekundäre ITP). Auch wenn die Diagnose durch das Fehlen eines spezifischen Labortests manchmal Schwierigkeiten bereitet – im Gegensatz zu den antierythrozytären Antikörpern bei der immunhämolytischen Anämie ist der Nachweis von antithrombozytären Antikörpern weder sensitiv noch spezifisch –, war die Therapie lange Zeit überschaubar: Steroide führen nach wie vor in 50–90% der Patienten zu einer Remission, ebenso die intravenösen Immunglobuline. Bei Versagen der Steroide oder bei längerdauerndem Bedarf an hohen Steroiddosen erfolgte die Splenektomie, in Reserve blieben andere Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Nun ist in den letzten Jahren mit den ersten Berichten über die Wirksamkeit des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab bei Behandlung der ITP Bewegung in die Szene gekommen. Rituximab – als Infusion wöchentlich an 4 aufeinanderfolgenden Wochen verabreicht – führt bei 50 bis 70% der Patienten zu einer Remission, definiert mit einem Anstieg der Thrombozyten auf Werte über 50 × 10^9/l. Leider sind die Remissionen oft nur vorübergehend, nur bei etwa 30% der Patientinnen und Patienten halten sie über ein Jahr an. Das Medikament ist gut verträglich, ob es aber langfristig der Splenektomie überlegen ist, konnte bisher nicht mit entsprechenden Studien belegt werden. Nicht unerheblich sind zudem die Kosten dieser Behandlung; bei einem durchschnittlich grossen und schweren Mann – 175 cm, 75 kg KG – machen die Medikamentenkosten über 12 000 CHF pro Therapiezyklus aus, die Therapie ist in der Schweiz nicht kassenpflichtig.

Viel Hoffnung wird nun in die neu verfügbaren Thrombopoietin-Analoga Romiplostim und Eltrombopag gesetzt. Beide Medikamente stimulieren den Thrombopoietin-Rezeptor auf den Megakaryozyten und können somit die Thrombozytenzahlen über die kritische Grenze von 50 × 10^9/l anheben. Romiplostim ist in einer Dosis von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich subkutan zu verabreichen, das Eltrombopag kann in einer Dosis von 50 bis 75 mg/Tag einmal täglich per os eingenommen werden. Beide Medikamente sind nun in der Schweiz registriert und in der Behandlung der ITP unter gewissen Einschränkungen kassenpflichtig. Kann nun diese Krankheit als problemlos behandelbar ad acta gelegt werden? Wahrscheinlich ist dies doch nicht der Fall, denn:

- bei beiden Medikamenten ist die Erfahrung in der Langzeitbehandlung noch sehr beschränkt, und um eine Langzeitbehandlung geht es bei dieser Krankheit bei den meisten Patientinnen und Patienten. Insbesondere ist das Risiko einer Knochenmarksfibrose noch nicht sicher abschätzbar.
- Der einer ITP zugrunde liegende Pathomechanismus – das Vorhandensein von gegen Thrombozyten und deren Vorläufer gerichteten Antikörpern – wird durch diese Therapie nicht beeinflusst (dies im Gegensatz zu einer Therapie mit Rituximab). Ist die ITP Ausdruck einer Autoimmun-Erkrankung, welche auch noch andere Systeme einbezieht (z.B. eines Lupus erythematodes oder einer Autoimmun-Hämolyse), wird diese durch die Therapie nicht behandelt.
- Da es die Ursache der Erkrankung nicht beeinflusst und diese Erkrankung häufig einen chronischen Verlauf über viele Jahre aufweist, sind die Kosten dieser Therapien enorm: beim Romiplostim (Nplate®) zwischen 4250 und 8250 CHF pro Monat, beim Eltrombopag (Revolade®) zwischen 1700 und 5000 CHF pro Monat.
- Beide Medikamente und Verabreichungsarten haben ihre Nachteile: Das Romiplostim muss aufgelöst und s.c. injiziert werden, was die meisten Patienten zwar rasch selbst erlernen, aber doch meist als umständlich und unangenehm empfinden; das Eltrombopag muss einmal täglich eingenommen werden, wobei die Einnahme nicht zusammen mit kalziumhaltigen Nahrungsmitteln, wie z.B. Milch, geschehen darf, da sonst die Resorption eingeschränkt ist.

Die beiden Medikamente stellen eine wertvolle therapeutische Option dar, ihr Stellenwert in der Behandlungssequenz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ITP bleibt allerdings noch weiter abzuklären.

Michele Zoppi

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

Essentielle Thrombozythämie und andere myeloproliferative Erkrankungen (MPS)

Patienten mit myeloproliferativen Syndromen (MPS) – dazu gehören nebst der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) die Polyzythämia vera (PV), die Essentielle Thrombozythämie (ET) und die Osteomyelofibrose (OMF) – weisen oft eine zu hohe Zellzahl auf. Während der Pathomechanismus der CML bereits seit längerer Zeit bekannt ist, wurde dieser bei den übrigen MPS erst kürzlich (mindestens teilweise) aufgedeckt. In vielen Fällen von MPS kann eine Mutation einer Tyrosinkinase (häufig von JAK2) nachgewiesen und somit die Diagnose affirmativ gestellt werden: Die JAK2-V617F-Mutation ist bei ca. 95% der Patientinnen und Patienten mit einer PV und bei ca. 50% derjenigen mit einer ET und einer OMF nachweisbar.

Bisher bestand die Therapie aus Phlebotomien, Hydroxiurea und/oder Interferon bei der PV und der ET, die OMF konnte meist nur symptomatisch behandelt werden. Die früher üblichen Behandlungsmodalitäten wie Radiophosphor (^{32}P) oder Busulfan werden wegen des damit erhöhten Risikos eines Überganges der Erkrankung in eine akute Leukämie nicht mehr routinemässig angewandt.

Es sind nun erste Resultate von Phase-II-Studien mit Hemmern der JAK-Kinase veröffentlicht worden, mit vielversprechenden Resultaten vor allem bei der sonst kaum therapierbaren OMF. Mit INCB018424, einem JAK2- und JAK1-Inhibitor, konnte bei über der Hälfte der behandelten Patientinnen und Patienten eine über 50%ige Reduktion der Milzgrösse und rasche Besserung der Symptome (Gewichtsverlust, Müdigkeit, Nachtschweiss, Juckreiz) erreicht werden. Die Verträglichkeit der Therapie war gut, limitierend war oft eine Thrombozytopenie. Weitere Tyrosinkinase-Hemmer werden zurzeit in Phase-I- und Phase-II-Studien bei der OMF, PV und ET geprüft, erste ermutigende Resultate sind zum Teil bekannt. Es ist zu hoffen, dass bald auch bei diesen Krankheiten ähnlich wirksame Therapien zur Verfügung stehen werden wie bei der CML. Dies würde die Patientinnen und Patienten und ihre behandelnden Ärzte freuen. Die Gesundheitsökonomen werden sich darüber freuen, dass auch diese Krankheiten sehr selten sind, noch seltener als die ITP.

Korrespondenz:
Dr. med. Michele Zoppi
Konsiliararzt, Belegarzt
Hämatologie-Onkologie
Spitalnetz Bern
Morillonstrasse 77
CH-3007 Bern
mzoppi@bluewin.ch

Literatur

1 Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168–86.
2 Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. Haematologica. 2007;92:1691–4.
3 Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB0108424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010;363(12):1117–27.
4 Kühne T. Immune Thrombocytopenia (ITP). 1st ed. Bremen: Uni-Med Science; 2010.