

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmune thrombozytopenische Purpura

Dana Yehudai, Vadasz Zahava

1 Einleitung

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist eine relativ weit verbreitete immunvermittelte Erkrankung, die bei ungefähr 5–10 von 100 000 Erwachsenen in der westlichen Welt auftritt. Merkmale dieser Erkrankungen sind eine isolierte Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) und das Fehlen erkennbarer auslösender und/oder zugrundeliegender Ursachen der Thrombozytopenie [1].

Eine gesteigerte Zerstörung der Thrombozyten, die in erster Linie auf Antikörper zurückzuführen ist, ist einer der Mechanismen der Thrombozytopenie. Aber auch eine direkte T-Zell-Toxizität gegen Thrombozyten und eine verminderte Thrombozytenproduktion zählen zu den Mechanismen der Thrombozytopenie.

Die Erkrankung kann entsprechend ihrer Dauer als akute, persistierende (3–12 Monate) oder chronische (> 1 Jahr) Purpura sowie auch entsprechend des Patientenalters (Erwachsene oder Kinder) klassifiziert werden [2].

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura *bei Kindern* ist in der Regel eine akute, selbstlimitierende Erkrankung, der eine Virusinfektion oder in seltenen Fällen auch eine Impfung (z. B. MMR) vorausgeht. Bei mehr als 60 % der pädiatrischen Patienten kommt es innerhalb von 6 Monaten zu einer Spontanheilung. Die idiopathische thrombozytopenische Purpura *bei Erwachsenen* dagegen hat einen schleichenden Beginn und nimmt in der Regel einen chronischen Verlauf; Spontanremissionen sind selten. Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung ist 56 Jahre; in der Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren sind Frauen häufiger betroffen, während in der Altersgruppe über 60 Jahren Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind.

Die Anzeichen und Symptome sind äußerst unterschiedlich und reichen von Symptomfreiheit oder geringfügigen Blutergüssen bis hin zu Episoden mit Blutungen, u. a. Blutungen des Magen-Darm-Trakts, der Haut, der Schleimhäute oder, in seltenen Fällen, intrakraniellen Blutungen (Abb. 1).

Es können verschiedene Faktoren zu einem Blutungsrisiko beitragen. Diese Faktoren müssen abgeklärt werden, bevor eine Entscheidung über die angemessene



Abbildung 1. Für die idiopathische thrombozytopenische Purpura typischer petechienartiger Ausschlag.

sene Behandlung getroffen wird: Schwere der Thrombozytopenie (korreliert in gewissem Umfang mit dem Blutungsrisiko), Alter, Lebensweise und Urämie.

Die Mortalitätsrate ist gering (1–2 %) und kann schweren Blutungen und Infektionen als Folgeerscheinungen der immunsuppressiven Therapie gleichermaßen zugeschrieben werden.

Die Untersuchung und Behandlung von Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura wird sehr unterschiedlich gehandhabt, was teilweise auf die Erkenntnis zurückzuführen ist, dass die idiopathische thrombozytopenische Purpura eine weniger maligne Erkrankung ist als bisher angenommen und konservativ behandelt werden sollte, wobei aggressive Therapieoptionen Patienten mit schwerer und symptomatischer Thrombozytopenie vorbehalten bleiben sollten [2].

2 Diagnostische Kriterien

2.1 Klinische Kriterien

- Leichter petechienartiger Ausschlag/Ecchymosen von Haut und Schleimhäuten
- Blutungsneigung (vgl. Tabelle 1).

2.2 Laborkriterien

- Isolierte Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^3/\text{ml}$).

3 Fachärztliche Diagnostik

Idiopathische thrombozytopenische Purpura ist eine Erkrankung, die sich durch eine Thrombozytopenie auszeichnet und zusammen mit petechienartigem Aus-

schlag und Blutungsneigung auftreten kann. Die Diagnosestellung erfolgt, wenn die Anamnese des Patienten, die körperliche Untersuchung, die Laborergebnisse (einschließlich Blutstatus) und der periphere Blutausschrieb keine andere Ursache für die Thrombozytopenie ergeben. Das Ansprechen auf krankheitsspezifische Therapien kann ebenfalls zur Unterstützung der Diagnose beitragen [1].

Nachdem andere mögliche Ursachen für die Thrombozytopenie durch Prüfung der Patientenanamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten (die im Folgenden näher erläutert wird) ausgeschlossen wurden, muss die Untersuchung eines peripheren Blutausschriebs durch einen Hämatologen erfolgen. Der Ausschrieb muss auf für idiopathische thrombozytopenische Purpura untypische Zellanomalien (z. B. Schistozysten bei thrombotischer und thrombozytopenischer Purpura) untersucht werden.

Eine Untersuchung des Knochenmarks (Aspiration und Biopsie) kann in den folgenden Fällen in Betracht gezogen werden: Patienten über 60, bei denen eine Splenektomie erwogen wird und Patienten, die für eine idiopathische thrombozytopenische Purpura untypische systemische Symptome (z. B. Fieber, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie) aufweisen.

Andere relevante Laboruntersuchungen sind die Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörpern, die bei bis zu 40 % der Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura auftreten können (nur bei Patienten mit bestehendem Antiphospholipid-Syndrom angeraten), sowie Schilddrüsenfunktionstests, die Bestimmung des TSH-Werts und der antithyreoidalen Antikörper, da ein erheblicher Prozentsatz der Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura eine Schilddrüsenunterfunktion oder -überfunktion entwickelt.

Wenn eine Behandlung mit Anti-D-Immunglobulin in Betracht gezogen wird, müssen eine Untersuchung des Blutgruppen-Rh-Merkmals (D) und ein direkter Antiglobulintest durchgeführt werden.

Tabelle 1. Anzeichen und Symptome der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura.

System	Symptome
	Keine (asymptomatisch)
Haut oder Schleimhaut	Neigung zu Blutergüssen, Petechien, Nasenbluten, Zahnfleischbluten
Harn- und Geschlechtsorgane	Gynäkologische Blutungen, Hämaturie
Magen-Darm-Trakt	Bauchschmerzen, Blutungen im oberen und unteren Verdauungstrakt
ZNS	Kopfschmerzen, intrakranielle Blutungen
Allgemeinzustand	Erschöpfung, Schlafstörungen

4 Anforderungen an den Hausarzt

Eine idiopathische thrombozytopenische Purpura wird in vielen Fällen zunächst als Zufallsbefund bei einem routinemäßigen Blutbild durch den Hausarzt diagnostiziert. Wie bereits erwähnt, kann der klinische Zustand der Patienten von der Symptombefreiheit bis hin zur Vorgeschichte mit Blutungsepisoden, im schlimmsten Fall mit intrakraniellen Blutungen, reichen. Möglicherweise suchen die Patienten ihren Hausarzt aufgrund einer Neigung zu Blutergüssen, Nasen- und Zahnfleischbluten oder Erschöpfung auf. Eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung (die abgesehen von möglicher Purpura unauffällig sein sollte; eine moderate oder massive Splenomegalie schließt eine idiopathische thrombozytopenische Purpura aus) sind durchzuführen, wobei die Differentialdiagnostik für idiopathische thrombozytopenische Purpura zu berücksichtigen ist (Tabelle 2). Der Hausarzt muss zur Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Erkrankungen nach der Blutungsvorgeschichte (zahnärztliche Behandlungen, Operationen) fragen.

Tabelle 2. Differentialdiagnostik für idiopathische thrombozytopenische Purpura.

- Infektionskrankheiten (HIV, HCV, HBV, EBV usw.)
- Autoimmunkrankheiten (SLE, Evans-Syndrom)
- Maligne Erkrankungen (z. B. lymphoproliferative Erkrankungen)
- Leberkrankheiten
- Drogen/Medikamente und andere Toxine
- Knochenmarksstörungen (Myelofibrose, aplastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom)
- Kürzlich erfolgte Impfung
- Erbllich bedingte Thrombozytopenie (z. B. Wiskott-Aldrich-Syndrom, Bernard-Soulier-Syndrom usw.)

Das Blutbild muss eine isolierte Thrombozytopenie bei ansonsten unauffälligen Ergebnissen aufweisen. Patienten sind vom Arzt nach kürzlich erfolgten Impfungen und Transfusionen, Infektionen (Untersuchungen im Hinblick auf *H. pylori*, HCV, HIV, CMV und Parvovirus sind angeraten), erblich bedingten oder angeborenen Plättchenerkrankungen, der Exposition gegenüber Drogen/Medikamenten, Alkohol und Toxinen, der Vorgeschichte bezüglich hämatologischer Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen/durch Immundefizienz bedingten Erkrankungen sowie Erkrankungen der Leber und der Schilddrüse zu befragen [1–2]. In Fällen mit idiopathischen thrombozytopenischen Purpura bei Kindern sind vorhergehende Infektionen zu ermitteln.

Wenn die Diagnose einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura gestellt wurde, muss der Hausarzt die relativen und absoluten Kontraindikationen für eine Kortikosteroidtherapie untersuchen.

5 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura bei Erwachsenen ist in der Regel eine chronische Erkrankung, die eine Langzeitnachbeobachtung erfordert. Eine Behandlung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura gilt nur bei Patienten mit Symptomen und bei Patienten mit bestehendem Blutungsrisiko (Alter > 60 Jahre, Thrombozytenzahl $< 20 \times 10^9/l$, Vorgeschichte mit Blutungsepisoden, verordnete Antikoagulationstherapie, Prädisposition durch den Beruf oder die Lebensweise) als angemessen. Solange ein Patient keine Symptome aufweist und nur eine leichte Thrombozytopenie vorliegt, sollte er nicht behandelt werden, da die Therapie nicht in erster Linie darauf abzielt, eine normale Thrombozytenzahl, sondern eine sichere Thrombozytenzahl zu erreichen [2, 3].

Der Hausarzt muss Veränderungen der Thrombozytenzahl erkennen — dies erfordert eine routinemäßige Überwachung der Thrombozytenzahl — und der Patient muss nach Anzeichen für Blutungen, anstehenden elektiven Operationen oder anderen geplanten invasiven Eingriffen gefragt werden.

Bei Veränderungen des klinischen Status oder des Laborstatus des Patienten muss dieser einen Hämatologen aufsuchen.

Prognose

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura ist eine chronische Erkrankung mit unterschiedlicher Prognose; Spontanremissionen sind selten. Viele Patienten sind symptomfrei oder berichten lediglich von geringen Blutergüssen, während es bei anderen Patienten zu schwerwiegenden Blutungen kommen kann. Die geschätzte Rate tödlicher Blutungen liegt bei 0,0162–0,0389 Fällen pro erwachsenem Patienten mit bestehendem Risiko pro Jahr.

Bei Kindern ist die idiopathische thrombozytopenische Purpura in der Regel nur von kurzer Dauer und bei über 60 % der Fälle kommt es innerhalb von 6 Monaten zu einer Spontanheilung [1].

Blutuntersuchungen

Die wichtigste im Rahmen der Nachbeobachtung notwendige Blutuntersuchung (sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Patienten) ist die Ermittlung des Blutstatus — Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert müssen überwacht werden.

Bei mit Kortikosteroiden behandelten Patienten müssen Blutdruck, Blutzuckerwerte und Kaliumwerte überwacht werden und es sind augenärztliche Untersuchungen durchzuführen.

6 Therapie

Die Behandlungsentscheidung muss von den Ärzten (Hausarzt und Hämatologe) und dem Patienten gemeinsam getroffen werden und ist je nach Schwere der Erkrankung, dem Alter des Patienten, Begleiterkrankungen und dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein aktueller Blutungen individuell zu treffen.

In den seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Blutungen oder vor chirurgischen Eingriffen muss sofort eine Therapie eingeleitet werden. In diesem Fall schließt die Behandlung Prednison und IVIG (intravenöse Immunglobuline) ein. Andere Möglichkeiten zur schnellen Therapie sind hochdosiertes Methylprednisolon, Thrombozytentransfusionen, Antifibrinolytika und Notfall-Splenektomie [1].

Überraschenderweise ist in der Literatur nur eine begrenzte Anzahl randomisierter kontrollierter Studien bekannt, bei denen konventionelle Therapien die Grundlage für die Behandlungsentscheidung bilden — im Gegensatz zu neuen Behandlungen (einschließlich thrombopoetischer Wachstumsfaktoren), für die bereits einige evidenzbasierte Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen.

Nachdem die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie getroffen wurde, sind *Kortikosteroide* der Standard für die ersten Therapieschritte. In der Regel werden Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon oder hochdosierte Dexamethasone eingesetzt. Ungefähr ein Drittel der Patienten spricht in der ersten Woche (teilweise oder komplett) auf die Behandlung an, doch nur bei 10–15 % kommt es zu einer andauernden Remission [3]. Es gibt Nachweise, die darauf hindeuten, dass hochdosierte Dexamethasone einen Vorteil beim Erreichen eines dauerhaften Therapieansprechens bietet.

Wenn die Behandlung mit Glukokortikosteroiden versagt, stehen mit *IVIG* und *Anti-D* für RhD-positive Patienten ohne Splenektomie andere Therapieoptionen (die auch als Erstlinientherapie gelten) zur Verfügung. Der Nutzen dieser beiden Therapien ist vorübergehend (meistens 2–4 Wochen), allerdings können Anti-D-Infusionen im Vergleich zu IVIG in kürzerer Zeit verabreicht werden, können die Notwendigkeit einer Splenektomie senken und sorgen für ein potenziell längeres Ansprechen auf die Therapie [1–3].

Zweitlinientherapie

Die Splenektomie (offen oder laparoskopisch) gilt traditionell als Zweitlinientherapie nach Versagen einer Erstlinientherapie. Da es innerhalb eines Zeitraums von 6–12 Monaten nach der Diagnose zu Spontanremissionen oder Verbesserungen

kommen kann, wird die Splenektomie in der Regel frühestens nach 6 Monaten durchgeführt [1].

Bei ungefähr 25 % der Patienten kommt es nach einer Splenektomie zu einem Rückfall. Die Betroffenen werden als Patienten mit chronischer refraktärer ITP definiert. Bei diesen Patienten muss die Entwicklung von Nebenmilzen ausgeschlossen werden [2]. Die Patienten erhalten in der Regel einen Monat vor oder zwei Wochen nach der Operation eine Impfung gegen verkapselte Bakterien.

Heute gibt es verschiedene Alternativen für die Zweitlinientherapie, die sowohl vor als auch nach einer Splenektomie Anwendung finden können (ohne Präferenz für eine bestimmte Therapie). Zu diesen Therapieoptionen zählen:

1. Monoklonaler Anti-CD20-Antikörper **Rituximab** — 60 % der Patienten sprechen darauf an, 40 % weisen ein komplettes Therapieansprechen auf [4];
2. **Danazol**, ein abgeschwächtes Androgen mit einer Ansprechrate von > 60 % für > 2 Monate;
3. **Dapsone**, ein Kortikosteroid-sparender Wirkstoff — kann eine Splenektomie um bis zu 32 Monate hinauszögern [1];
4. **Azathioprine** — Ansprechrate von 45–55 %;
5. **Cyclophosphamide** — Ansprechrate von 25–85 % mit leichter bis moderater Toxizität;
6. **Cyclosporine-A** — klinische Verbesserung bei mehr als 80 % der Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht angesprochen haben; komplette Remission bei 42 % [1];
7. **Mycophenolate mofetil** (Immunsuppressivum) und Vincaalkaloide — Ansprechrate von ungefähr 40–50 %, aber kein dauerhaftes Ansprechen;
8. **Thrombopoietin-Rezeptor-Antagonisten**, ein neuartiger therapeutischer Ansatz, der nicht das Immunsystem modulieren, sondern die Thrombozytenproduktion anregen soll — zwei Wirkstoffe, **Eltrombopag** (nicht-peptidisch, TPO-mimetisch, Verabreichung einmal täglich oral) und **Romiplostim** (peptidisch, TPO-mimetisch, Verabreichung einmal pro Woche subkutan) mit FDA-Zulassung für die Behandlung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura: Ansprechrate von 80–89 %, die bei kontinuierlicher Gabe zwischen 1,5 Jahre (Eltrombopag) und 4 Jahre (Romiplostim) andauert [5].

Drittlinientherapie (für Erwachsene, die auf die Erst- und Zweitlinientherapie nicht ansprechen)

Bei ungefähr 30 % der Patienten wird nach einer Splenektomie oder nach der Erstlinien- und Zweitlinientherapie keine zufriedenstellende Verbesserung erreicht oder es kommt zu einem Rückfall. Für diese Patientengruppe gibt es nur begrenzte medizinische Möglichkeiten. Diese sind mit dem Patienten, der über die toxischen Nebenwirkungen dieser Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären ist, zu besprechen: Kombinationschemotherapie (Cyclophosphamid, Prednison und Vincristin plus Azathioprin Etoposid); Campath-1H und hämatopoetische Stamm-

zellentransplantation — nur bei Patienten mit schwerer refraktärer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura mit Blutungskomplikationen, die nicht auf andere Behandlungsformen ansprechen [1].

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: 168–86.
- [2] Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med* 2010; 3: 305–11.
- [3] Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99: 4–13.
- [4] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 125: 232–9.
- [5] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–71.