

Der vorzeitig zerstörte Thrombozyt, die gestörte Immunantwort, die Immunmodulation und die Megakaryozytenstimulation: Immunthrombozytopenie als Modell¹

Paul Imbach

Zusammenfassung

Die Blutungskrankheit Immunthrombozytopenie ITP ist heute ein Modell für immunpathogenetische und therapeutische Fortschritte von chronisch entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen. Bei den Patienten ist eine gestörte Immunantwort feststellbar. Beim Kind tritt die ITP oft postinfektiös auf und ist von kurzer Dauer. Im Gegensatz dazu bleibt die ITP beim Erwachsenen vorwiegend langdauernd bestehen. Patienten ohne Blutungen können ohne Therapie beobachtet werden, jene mit Blutungen werden nach Richtlinien (Tabelle 1) behandelt/betreut. Therapeutisch wird durch verschiedene Agentien eine Immunmodulation der gestörten Immunkaskade angestrebt. Zusätzlich scheint in Zukunft auch eine Stimulation der Thrombopoese ein neuer Therapieansatz zu werden. Immunpathologische und immunmodulatorische Erkenntnisse der letzten Jahre werden beschrieben.

Die Immunthrombozytopenie ITP ist eine Blutungskrankheit, charakterisiert durch vorzeitige Plättchenzerstörung via (Auto-)Antikörper und/oder Immunkomplexe. Beim Kind tritt sie vorwiegend para- oder postinfektiös

auf und ist oft eine vorübergehende Störung. Eine Minderzahl von Kindern hat eine persistierende ITP, wie sie üblich ist beim Erwachsenen.

Ungefähr zehn bis zwölf von 100 000 Menschen erkranken jährlich neu an ITP, davon vier bis fünf Kinder und sechs bis sieben Erwachsene. Der Schweregrad ist abhängig von Blutungen, die bei individuell unterschiedlich tiefen Thrombozytenwerten auftreten. Die Ätiologie der ITP ist weitgehend unbekannt. Erste molekulargenetische Untersuchungen deuten auf eine genetisch fixierte Veranlagung hin. Inzidenz, Dauer und Schweregrad scheinen von Kontinent zu Kontinent verschieden. Ein Vergleich zwischen vietnamesischen und europäischen Kindern mit chronischer ITP ergab deutliche Unterschiede.

Der vorliegende Text will anhand der ITP die Bedeutung von immunpathologischen Prozessen bei entzündlichen und autoimmunen Krankheiten und immunmodulatorischen Therapieansätzen aufzeigen und im weiteren bezüglich der ITP die künftige Möglichkeit der Thrombozytenstimulation beschreiben.

Pathophysiologie

Die ITP tritt als primäre oder sekundäre Form auf. Die primäre Form ist eine isolierte Thrombozytopenie bei einem sonst gesunden Individuum. Die sekundäre Form umfasst alle anderen ITPs, z.B. zusammen mit Lupus erythematosus, HIV-, Helicobacter pylori-Infektion oder als Medikamentennebenwirkung.

Bei Patienten mit ITP sind die Selbsttoleranz und die effiziente Immunantwort in Gegenwart eines infektiösen oder autoimmunen Prozesses verän-

dert. Zirkulierende Antikörper und/oder Immunkomplexe adsorbieren an Thrombozyten entweder in einer spezifischen Form via Fab-Teil des Antikörpermoleküls, z.B. an ein Epitop eines Thrombozytenglykoproteins, oder unspezifisch via Fc-Teil des IgG-Moleküls. Antikörperbeladene Thrombozyten werden frühzeitig opsonophagozytiert und durch Makrophagen eliminiert (Abbildung 1).

Das Ausmass der Plättchenzerstörung und der Thrombozytenproduktion durch die Megakaryozyten bestimmt das Risiko der Blutungstendenz.

Die Immunantwort ist bei der ITP und andern entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen auf verschiedenen Ebenen gestört, wie bei immunomodulatorischer Behandlung belegt werden kann [1]. Die Erkenntnis der Störungen der Immunkaskade führte zur Entwicklung biologischer Therapie-modalitäten bei verschiedenen immunologischen Erkrankungen.

Bedeutung der immunologischen Erkenntnisse und thrombozytenstimulierenden Faktoren

Die folgenden zwei Entwicklungen der letzten 30 Jahre machten die ITP zum Modell der Immunmodulation und Thrombozytenstimulation:

1980 zeigte ein 12-jähriger Knabe mit schwerer chronischer ITP und Hypogammaglobulinämie aufgrund langdauernder immunsuppressiver Behandlung einen dramatischen Thrombozytenanstieg auf die Substitution mit dem neuen Antikörperkonzentrat als intravenös verabreichbares Immunglobulin IVIG von gesunden Blut/Plasma-Spendern. In einer Pilotstudie zeigten 12 normogammaglobulinämische Kinder mit ITP konsekutiv das

¹ Die Arbeit basiert auf Manuskripten für die Educational Sessions «Platelet Disorder» anlässlich des 13. Kongresses der Europäischen Hämatologie Association vom 12. bis 15. Juni 2008 in Kopenhagen, Dänemark, der Europaediatrics 2008 vom 14. bis 17. Juni in Istanbul, Türkei (Symposiumlecture) und des XXXII. Weltkongresses der International Society of Hematology vom 19.–23. Oktober 2008 in Bangkok, Thailand.

gleiche Phänomen [2]. Die Beobachtung wurde durch eine kontrollierte randomisierte Multizenterstudie erhärtet.

Dies war die erste gezielte Immunmodulation, die bei ähnlichen immunpathologischen Erkrankungen heute breite Anwendung findet (Abbildung 2). Die IVIG-Produktion stieg seit 1980 weltweit von 300 Kilogramm auf heute über 60 Tonnen pro Jahr (persönliche Information von Csl Behring).

1994 wurden rekombinante thrombopoetische Wachstumsfaktoren entwickelt und bei gesunden Probanden geprüft [3]. Die erste Generation der Faktoren musste wegen Autoantikörperbildung gestoppt werden. Die zweite Generation, jetzt von thrombopoetischen Agonisten (zurzeit AMG 531 für subkutane Anwendung, Eltrombopag und AKR 501 für orale Anwendung und andere) stimulieren das Wachstum von Thrombopoietinabhängigen Zelllinien und erhöhen die zirkulierenden Plättchen. Innerhalb der letzten fünf Jahre erwiesen sich die in klinischer Forschung befindlichen Agonisten als sicher, tolerabel und effizient [3]. Langzeitstudien und Thrombozytenaktivationsstudien sind zurzeit noch nicht abgeschlossen.

Obwohl der Serumspiegel bei Patienten mit ITP normal oder leicht erhöht ist, zeigen In-vitro-Studien eine reduzierte Megakaryozytenproduktion und eine verminderte Reifung in Gegenwart von Patientenplasma mit thrombozytenspezifischen Antikörpern. Die Beobachtung unterstützt die Erklärung der Wirksamkeit von thrombopoetischen Agentien.

Die neuen Aspekte führten zu neuen therapeutischen Ansätzen und induzierten eine Vielzahl von klinischen und labormässigen Studien bei ITP und andern immunbedingten Erkrankungen. Die Wirkungsmechanismen der Immunmodulation sind komplex. Sie werden durch Berichte auf dem Gebiet der Hämatologie, Neurologie, Dermatologie u.a. dokumentiert.

Das klinische Bild der ITP

Unterschiedliche Schweregrade, Dauer und Verlauf prägen die ITP. Die Patienten fürchten sich vor Blutungen und sind tyrannisiert von tiefen Thrombozytenwerten. Der Verlauf kann vom

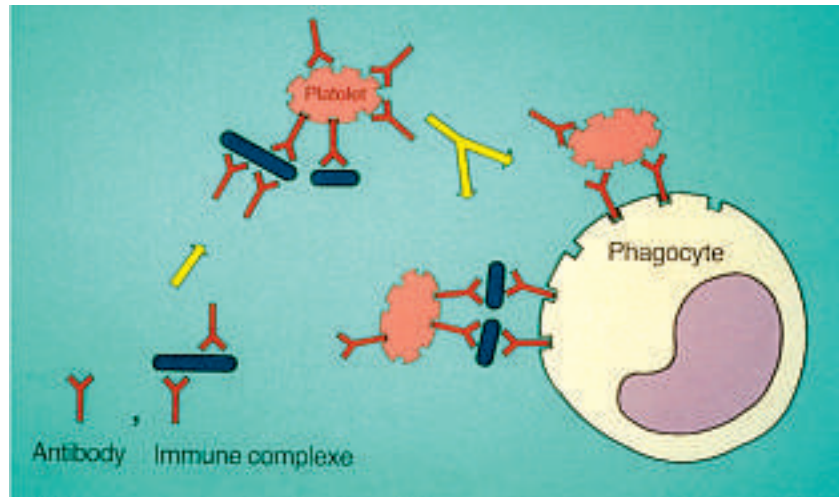


Abbildung 1. Pathogenetische Aspekte der ITP: Antikörper oder Immunkomplexe führen zur vorzeitigen Phagozytose von Plättchen.

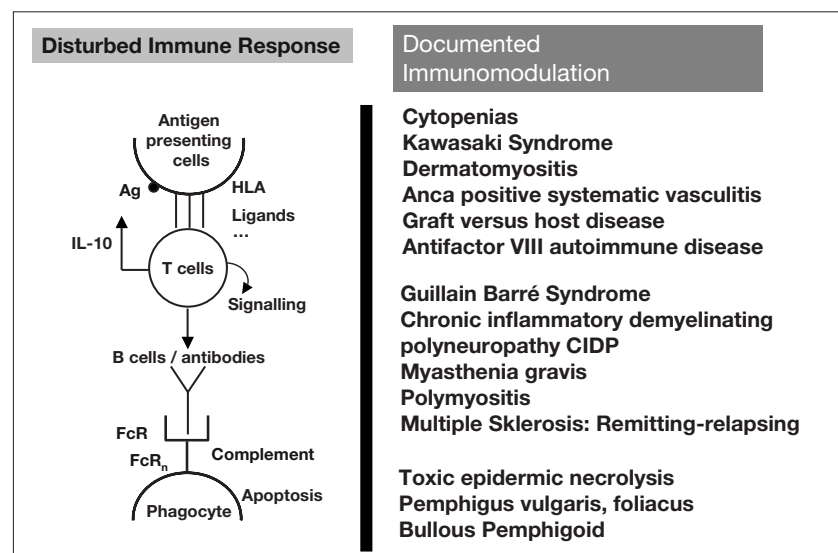


Abbildung 2. Beispiele von Krankheitsbildern mit gestörter Immunantwort und dokumentierter Immunmodulation.

Arzt nicht vorausgesagt werden. Die grosse Mehrzahl der Kinder und eine Minderzahl von Erwachsenen verlieren die ITP spontan oder nach Behandlung. In zwei prospektiven Registrierungsstudien der Intercontinental Childhood ITP Study (ICIS) Group hatten über zwei Drittel der über 3000 Kinder initial unter $20 \times 10^9/l$ Thrombozyten. Die Blutungen in der zweiten ICIS-Registrierung waren schwer bei 3,2%, mittelschwer bei 23,6% und mild oder keine Blutungen bei 73% [4]. Diese Resultate bestätigten frühere retrospektive Berichte und Übersichten. Intrakranielle Blutungen wurden bei 1:500–700 der Kinder beobachtet, wovon der Verlauf bei einem Drittel *fatal* war.

In der ICIS-Registrierung 1 wurden ungefähr ein Drittel der Kinder initial mit IVIG behandelt (mThrombozytenzahl: $8,1 \times 10^9$), etwas mehr als ein Drittel mit Kortikosteroiden (mThrombozytenzahl $13,3 \times 10^9$). Die übrigen Kinder wurden ohne Therapie beobachtet (Thrombozytenzahl $28,6 \times 10^9$) [4].

Im Unterschied zu Adoleszenten und Erwachsenen verschwindet die ITP beim Kind oft spontan, der Verlauf des Schweregrades nimmt ab. Im ICIS-Register 1 hatten 30% der Kinder sechs Monate nach Diagnose eine persistierende ITP, wovon ein Viertel (25,7%) nach zwölf Monaten keine ITP mehr hatte, während 63% eine milde und 11,3% eine therapierefraktäre ITP auf-

wiesen. Ähnliche Verlaufbilder wurden in retrospektiven Zusammenstellungen beobachtet.

Bei Erwachsenen scheint die ITP oft langdauernd und behandlungsbedürftig. Prospektive Studien sind bislang nicht bekannt.

Therapeutische Behandlung und Betreuung

Die obenbeschriebenen immunmodulatorischen Optionen und die Feststellung des geringen Blutungsrisikos haben die Behandlung der ITP verändert. Die Thrombozytenstimulation

wird in Zukunft möglicherweise eine zusätzliche Option werden.

Während IVIG und Anti-D-Immunglobuline zu einem raschen Thrombozytenanstieg führen (innerhalb von einem bis drei Tagen) ist der Anstieg bei thrombozytenstimulierender Unterstützung erst nach 5 bis 14 Tagen markant. Die Wirkung hält an, solange die Medikation fortgesetzt wird.

Abbildung 3 zeigt, dass die ITP auf verschiedenen Stufen therapeutisch beeinflusst werden kann: Antigene können durch Antibiotika (z.B. Helicobacter pylory-bedingte ITP) oder durch Viro-

statika (bei HIV-ITP) eliminiert oder reduziert werden. Die Funktion und Zahl der T-Zellen wird mit Cyclosporin A oder Tacrolimus moduliert. B-Zellen und Antikörperproduktion werden durch monoklonale Antikörper (z.B. Anti-CD-20, Anti-CD-52) verändert, die Opsonophagocytose kompetitiv durch Anti-D IgG beeinflusst. IVIG reguliert die Immunantwort auf verschiedenen Stufen.

Bei der Patientenbetreuung bewährt sich das einfache Schema «Staging und Management» (Tabelle 1), das sich nach Blutungszeichen und Lebensqualität (beim Kind) richtet: Stadium 3 wird therapiert, bei Stadium 2 wird punktuell interveniert (auch bei Operationen/aktivem Sport usw.); Ziel ist, das Stadium 1 zu erreichen, in dem oft nur beobachtet wird (mit regelmässigen ärztlichen Kontrollen).

Zurzeit wird bei Stadium 2 oder 3 folgendes therapeutisches Vorgehen empfohlen (siehe Tabelle 1) [5]:

- Standard-Behandlung:
- IVIG: 0,4–0,8 g/kg Körpergewicht (KG) einmalig.
 - Anti-D Immunglobulin: 50–75 µg/kg KG einmalig.
 - Kortikosteroide: beim Kind 4 mg/kg KG täglich während zwei bis vier Tagen, dann ausschleichen; beim Erwachsenen: individuell.

- Thrombopoietin-Agonist: in klinischer Prüfung.

Notfall-Behandlung:

- Beginn mit Kortikosteroiden 30 mg/kg KG oder Dexamethason 1–2 mg/kg KG.
- Gefolgt von IVIG: 0,8–1,0 g/kg KG pro Dose.
- Als Drittes: Thrombozyten-Transfusion.

Refraktäre ITP:

- Thrombopoietin-Agonist: in klinischer Prüfung.
- Monoklonale Anti-CD-20-, Anti-CD-52 Antikörper.
- Cyclosporin A: 2–5 mg/kg KG täglich, Tacrolimus.
- Vincristin i.v.: 1,5 mg (max. 2 mg)/m² wöchentlich × 4–6 plus 2 mg/kg KG Kortikosteroide während der drei ersten Tage nach Vincristin pro Woche.
- Bei Erwachsenen: Splenektomie erwägen.

- Weitere Optionen: Interferon, Mycophenolat-Mofetil, hochdosiertes Kor-

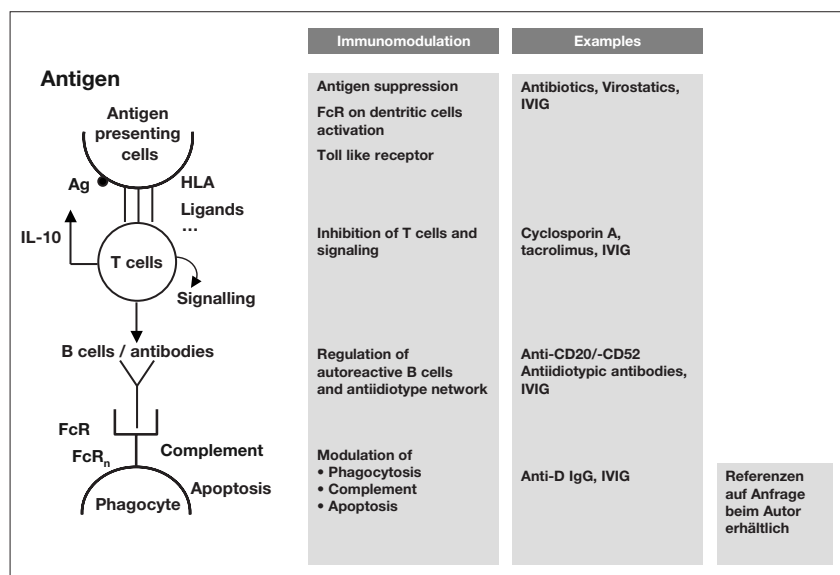


Abbildung 3. Immunmodulation auf verschiedenen Ebenen der Immunantwort bei ITP.

Stadium / Blutung	Thrombozytenwert (x 10 ⁹ /L)	Behandlung / Betreuung
1 Leichte Blutung, normaler Lebensstil	>10 - 20	Einverständnis für Beobachtung
2 Mittelschwere Blutung, Einschränkung des Lebensstils	< 10 - 20	Punktuelle Therapie, um Stadium 1 zu erreichen
3 Schwere lebensbedrohliche Blutung	Mostly < 10	Therapie

Tabelle 1. Stadien und Empfehlungen zur Behandlung und Betreuung der Patienten mit ITP.

tikosteroid oder Dexamethason, Immunsuppressiva oder Zytostatika.

Klinische Forschung

Retrospektive Fallserien, Übersichten, Richtlinien und Publikationen von Meetings liefern Informationen. Wegen der Heterogenität der ITP bleiben Empfehlungen und Therapien kontrovers. Deshalb hat die ICIS seit zehn Jahren weltweit prospektive Register veranlasst (www.unibas.ch/itpbasel) mit dem Ziel, Grundlagen für eine evidenzbasierte Studie zu erreichen [4].

Das neue PARC-ITP-Register (Pediatric and Adult Registry of Chronic ITP) hat zum Ziel, Erwachsene und Kinder mit langdauernder ITP vom Zeitpunkt der Diagnose an während fünf bis zehn Jahren zu verfolgen und

Untergruppen zu definieren. Bisher wurden über 1400 Patienten von 66 Instituten in 27 Ländern weltweit registriert. Es werden der natürliche Verlauf, demografische Daten, Ansprechen auf Therapien, Lebensqualität, genetische Analysen und andere Aspekte erfasst. Eine der Nebenstudien untersucht Polymorphismen und genetische Variationen. Erste Publikationen weisen auf genetisch bedingte Störungen der Immuntoleranz und Immunantwort hin, womit der Kreis der Immunpathologie und Immunmodulation geschlossen scheint.

Prof. Dr. Paul Imbach
Universitätskinderhospital beider Basel,
Kinderklinik Aarau
paul.imbach@unibas.ch
Eine ausführliche Referenzliste ist beim Autor erhältlich

Literatur

- 1 Negi VS, Elluru S, Sibéil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchikine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol.* 2007, May 27 (3): 322–45.
- 2 Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981 Jun 6;1(8232):1228–31.
- 3 Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007 Jun 1;109(11):4607–16.
- 4 Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet.* 2001, 358(9299):2122–5.
- 5 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002, 346(13):995–1008.



1. Die ITP wurde zum Modell der Immunmodulation ...
 - A ... weil die Antikörper-beladenen Thrombozyten häufig zu Blutungen führen.
 - B ... weil die Thrombozytenfunktion bei der ITP gestört ist und durch Beeinflussung der Immunkaskade die Thrombozytenzahl ansteigt.
 - C ... weil andere immunologisch bedingte Krankheiten mit immunmodulatorischen Agentien in ähnlicher Weise wie bei der ITP beeinflusst werden können.
 - D ... weil die gestörte Immunantwort bei der ITP durch Immunsuppression reguliert wird.
 - E ... weil neben anderen geänderten Blutwerten der ITP nur die Thrombozyten moduliert werden.
2. Die ITP benötigt keine immunmodulatorische Behandlung mit Ausnahme ...
 - A ... bei Thrombozytenwerten über $30 \times 10^9/l$ und vorhandenen Blutungszeichen.
 - B ... von kombinierter Krankheit, z.B. Lupus mit ITP ohne Blutung.
 - C ... bei gleichzeitiger Splenomegalie, die den Abbau der Thrombozyten fördert.
 - D ... bei einem Thrombozytenanstieg nach thrombopoietischen Agonisten.
 - E ... wenn der Patient keinen Kontaktsport betreibt oder keine operativen Eingriffe benötigt.

Die Antworten finden Sie im Internet unter www.sulm.ch/pipette.html.

1. Le PTI est devenu un modèle de modulation de l'immunité ...
 - A ... parce que les thrombocytes chargés d'anticorps provoquent fréquemment des hémorragies.
 - B ... parce que la fonction thrombocytaire est dérégulée dans le PTI, et qu'en agissant sur la cascade immunitaire on fait augmenter le nombre de thrombocytes.
 - C ... parce que des agents immunomodulateurs peuvent agir sur d'autres maladies de nature immunologique, de manière similaire au processus agissant dans le PTI.
 - D ... parce que le dérèglement de la réponse immunitaire caractéristique du PTI, peut être éliminé par l'immunosuppression.
 - E ... parce que, dans le profil de valeurs sanguines modifiées caractéristique du PTI, seuls les thrombocytes seront modulés.
2. Le PTI ne demande pas de traitement immunomodulateur, à l'exception des cas suivants ...
 - A ... dépassement des valeurs de thrombocytes $30 \times 10^9/l$ et présence de signes d'hémorragie.
 - B ... on se trouve face à une pathologie combinée, p.ex. lupus avec PTI sans hémorragie.
 - C ... elle est associée à une splénomégalie favorisant la dégradation des thrombocytes.
 - D ... le nombre de thrombocytes augmente sous l'action des agonistes thrombopoïétiques.
 - E ... lorsque le patient ne pratique aucun sport de contact ou lorsqu'aucune intervention chirurgicale n'est nécessaire.

Vous trouverez les réponses sur internet sous www.sulm.ch/pipette.html.