

Aus der
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll)

Therapie und Langzeit-Verlauf von erwachsenen Patienten mit refraktärem
Evans-Syndrom im Rahmen einer Dosisfindungsstudie mit Mycophenolat-
Mofetil (MMF)

Dissertation
Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von:
Ernst Rudolf Christian Fibich
geboren am 1. Mai 1965 in Braunschweig

Gutachter:

Prof. Dr. med. V. Kiefel, Rostock
PD. Dr. med. H. Keysser, Halle
Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll, Halle

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens:

22.11.2003

Datum der Verteidigung:

7.4.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000006681

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006681>]

Kurzreferat

Das Evans-Syndrom (ES) ist die Kombination von coombs-positiver autoimmun-hämolytischer Anämie und Autoimmunthrombozytopenie (ITP) (Evans RS, 1949; Evans RS, 1951). Das ES ist, besonders im Erwachsenenalter, eine seltene Erkrankung. Daher existieren kaum Daten zur Therapie. Von Mai 1996 bis April 1999 wurden 8 Patienten mit steroidrefraktärem ES in eine prospektive vom Verfasser initiierte multizentrische Dosisfindungsstudie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) im Rahmen der ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) aufgenommen. In der vorliegenden Arbeit werden die Therapieergebnisse mit MMF bei dieser seltenen Erkrankung analysiert.

MMF zeigt in dieser Studie eine hervorragende Wirksamkeit bei Patienten mit refraktärem ES bei ausgezeichneter Verträglichkeit und einer Ansprechrate von 75% (6 von 8 Patienten). 6 Patienten erreichten eine komplette Remission (CR) der Hämolyse, 3 dieser Patienten eine CR der Thrombozytopenie, 2 eine sehr gute partielle Remission und ein Patient eine partielle Remission (PR). Nur 2 Patienten sprachen nicht an. Die Ansprechdauer der einzelnen Patienten beträgt 19-39+ Monate. Innerhalb der Studie und des Nachbeobachtungszeitraumes wurden keine infektiösen Komplikationen oder andere schwere medikamentenbedingte Nebenwirkungen beobachtet.

Diese Studie zeigt, dass MMF eine sichere und effektive therapeutische Alternative für Patienten mit refraktärem ES darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie und mögliche Behandlungsstrategien für Patienten mit ES werden kritisch diskutiert.

Fibich, Christian: Therapie und Langzeit-Verlauf von erwachsenen Patienten mit refraktärem Evans-Syndrom im Rahmen einer Dosisfindungsstudie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF)

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 74 Seiten, 2003

2. INHALTSVERZEICHNIS

KURZREFERAT	2
2. INHALTSVERZEICHNIS	3
2.1. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND GRAPHIKEN	6
3. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN:	7
4. EINFÜHRUNG	8
4.1. EVANS-SYNDROM	8
4.2. DIAGNOSESTELLUNG	8
4.3. INZIDENZ UND VERLAUF	9
4.4. THERAPIE DES EVANS-SYNDROMS	10
4.5. WIRKMECHANISMUS VON MYCOPHENOLAT-MOFETIL.....	11
4.6. KLINISCHE ANWENDUNG VON MMF	12
4.7. MMF IN DER THERAPIE AUTOIMMUN-HÄMATOLOGISCHER ERKRANKUNGEN	13
5. STUDIENDURCHFÜHRUNG	14
5.1. STUDIENDESIGN	14
5.2. STUDIENZIELE	14
5.2.1. Primäres Studienziel	14
5.2.2. Sekundäres Studienziel	14
5.3. EINSCHLUSSKRITERIEN	14
5.4. AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	15
5.5. STUDIENEINSCHLUSS UND ERHEBUNG VON PATIENTENDATEN	16
5.6. MEDIKAMENTE UND DOSISESKALATIONSSCHEMA	17
5.7. THERAPIEÜBERWACHUNG	18
5.8. THERAPIEABBRUCHKRITERIEN.....	18
5.9. BEGLEITMEDIKATION	19
5.10. ANSPRECH-KRITERIEN	19
5.10.1. Komplettemission/Complete Response (CR)	19
5.10.2. Sehr gute Teilremission/Very Good Partial Response (VGPR).....	19
5.10.3. Teilremission/Partial response (PR)	19
5.10.5. Kein Ansprechen/No change (NC)	20
5.10.6. Progress (PD).....	20

6. PATIENTEN	21
6.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	21
6.2. BEHANDLUNGSINDIKATIONEN	22
7. GRAPHISCHE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
7.1. PARAMETER DER AUSWERTUNG UND THERAPIEKONTROLLE	23
7.2. SUBGRUPPENANALYSE	24
8. ERGEBNISSE	25
8.1. THERAPIE UND REMISSIONSDAUER	25
8.2. ANSPRECHRATE AUF MMF-THERAPIE	25
8.3. ANSPRECHEN DER HÄMOLYSE	25
8.3.1. Ausgangswerte vor MMF-Therapie.....	25
8.3.2. Hämoglobinverlauf im Studienzeitraum (12 Wochen).....	26
8.3.3. Verlauf der Hämoglobinwerte im Zeitraum bis 2 Jahre	28
8.4. ANSPRECHEN DER THROMBOZYTOPENIE	29
8.4.1. Thrombozytenverlauf im Studienzeitraum	29
8.4.2. Zeit bis zum Erreichen einer Remission der Thrombozytopenie.....	30
8.5. VERGLEICH DES ANSPRECHENS VON HÄMOLYSE UND THROMBOZYTOPENIE ...	32
8.6. ANSPRECHDAUER UND FOLLOW-UP	35
8.6.1. Non-Responder	35
8.6.2. Rezidive unter MMF-Therapie	36
8.6.3. Langzeitresponder	36
8.7. WIRKDOSIS MMF	38
8.7.1. Subgruppenanalyse splenektomierter versus nicht-splenektomierter Patienten.....	39
8.8. TOXIZITÄT.....	40
8.9. BEGLEITTHERAPIE MIT KORTIKOSTEROIDEN UND I.V. IMMUNGLOBULINEN.....	41
9. DISKUSSION	45
9.1. DEFINITION DES KRANKHEITSBILDES UND PATHOPHYSIOLOGIE	45
9.2. STANDARDTHERAPIE UND EXPERIMENTELLE VERFAHREN	46
9.2.1. Therapiestandards	46
9.2.2. Cyclosporin A (CsA)	47
9.2.3. FK-506	48
9.2.4. Danazol	48
9.2.5. Azathioprim	49

9.2.6. <i>Plasmapherese/Immunadsorption</i>	49
9.2.7. <i>Cylophosphamid, Vincalkaloide und Polychemotherapie</i>	50
9.2.8. <i>Autologe und allogene Stammzelltransplantation (SZT)</i>	50
9.2.9. <i>Anti Rho-D</i>	51
9.2.10. <i>Anti-CD 40-Ligand</i>	51
9.2.11. <i>Rituximab®</i>	51
9.3. STELLENWERT DER STUDIENERGEBNISSE	52
9.4. DOSISSHEMA UND DOSISESKALATION	54
9.5. DIFFERENTES ANSPRECHEN DER HÄMOLYSE UND THROMBOZYTOPENIE	54
9.6. WEITERFÜHRUNG UND NACHFOLGEPROJEKTE	55
9.7. ZUSAMMENFASSUNG	56
11. ZENTRUMSLISTE	66
12. THESEN ZU DEN ERGEBNISSEN	67
13. CURRICULUM VITAE	68
14. ERKLÄRUNG	73
15. HILFSMITTEL	74
16. DANKSAGUNG	74

2.1. Verzeichnis der Tabellen und Graphiken

TAB.1: MORTALITÄT DER ITP NACH ALTER (COHEN, 1998)	10
ABB. 1: WIRKUNGSMECHANISMUS VON MMF	12
TAB. 2: BEHANDLUNGSINDIKATION BEI ES LAUT STUDIENPROTOKOLL.....	14
TAB. 3: SCHEMA DER BEGLEITUNTERSUCHUNGEN INNERHALB DER STUDIE ...	18
TAB. 4: PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	21
TAB. 5: AUSGANGSWERTE ALLER PATIENTEN BEI STUDIENBEGINN	23
ABB. 2: HÄMOGLOBINWERTVERLAUF, ALLE PATIENTEN BIS 12. WOCHE.....	26
ABB. 3: VERLAUF DES MEDIAN UND MITTELWERTES DER HÄMOGLOBINWERTE UNTER MMF.....	28
ABB. 4: THROMBOZYTENVERLAUF BIS WOCHE 12, UNTER MMF, ALLE PATIENTEN	29
ABB. 5: VERLAUF MEDIAN UND MITTELWERT DER THROMBOZYTENWERTE....	30
TAB. 6: ZEIT BIS REMISSION DER THROMBOZYTOPENIE UNTER MMF	31
ABB. 6: THROMBOZYTENVERLAUF BIS 96. WOCHE, ALLE PATIENTEN	32
ABB. 7: ZEIT BIS ANSPRECHEN: HÄMOLYSE VS. THROMBOPENIE.....	33
ABB. 8: KAPLAN-MEYER PLOT: ZEIT BIS ANSPRECHEN, HÄMOLYSE VS. THROMBOPENIE.....	34
ABB. 10: KAPLAN-MEYER PLOT THERAPIEDAUER MMF	37
TAB. 8: LANGZEITVERLAUF DER ES-PATIENTEN NACH STUDIENABSCHLUSS.	37
ABB. 11: KAPLAN-MEYER-PLOT: REMISSIONSDAUER NACH BEGINN MMF- THERAPIE.....	38
TAB 9: MMF-DOSIS UND ZEIT BIS ANSPRECHEN	39
ABB.12: MMF-DOSIS BEI ANSPRECHEN	40
TAB.10: TOXIZITÄTEN UNTER MMF-THERAPIE	41
TAB.11: BEGLEITTHERAPIE	42
ABB. 13: IVIG-THERAPIE VOR UND NACH MMF-STUDIE	42
ABB.14: STEROIDTHERAPIE VOR UND NACH MMF-STUDIE.....	43

3. Verwendete Abkürzungen:

AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ASH	American Society of Hematology
AZA	Azathioprim
CMV-PCR	Cytomegalievirus Polymerase Ketten Reaktion
COP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon (Kombinationschemotherapie)
CsA	Cyclosporin A
ES	Evans Syndrom
HWZ	Halbwertszeit
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
ITP	Immuntrombozytopenie
IFN- α	Interferon alpha
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KLH	Keyhole limpet hemocyanin
KMP	Knochenmarkpunktion
MA	Mycophenolic acid/Mycophenolsäure
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MMF	Mycophenolat Mofetil
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie
PaIg	plättchen-assoziierte Immunglobuline
SE	Standard-Error
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus
TTP	Thrombozytopenisch-thrombotische Purpura

4. Einführung

4.1. Evans-Syndrom

Das Evans Syndrom ist die Kombination von coombs-positiver autoimmun-hämolytischer Anämie (AIHA) und Autoimmunthrombozytopenie (ITP) ohne begleitende maligne oder Autoimmun-Erkrankung. Die Erstbeschreibung der Erkrankung 1949 durch Evans (Evans RS, 1949) beschrieb zusätzlich auch eine autoimmune Neutropenie bei einem Teil der Patienten.

Die Ursache des ES ist unbekannt. Es liegen Berichte vor, dass bei einigen Patienten im weiteren Verlauf Malignome oder andere Autoimmunerkrankungen aufgetreten sind. So ist das Auftreten von aplastischen Anämien oder einem systemischen Lupus Erythematosus (SLE) beschrieben worden (Campieri et al., 1997; Ciaffoni et al., 1987; Doll et al., 1987; Earle et al., 2001; Frolow et al., 1996; Ikeda et al., 2001; Jasty et al., 2000; Keung et al., 1997; Keung et al., 1998; Lippman et al., 1987; McLeod et al., 1999; Quiros et al., 1997). Verwandte Krankheitsbilder des ES sind die idiopathische Immunthrombozytopenie oder immunthrombozytopenische Purpura (ITP) und die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA). Gemeinsam ist diesen drei Erkrankungen ein Autoimmunmechanismus unbekannter Genese, in dessen Rahmen es unter Bildung von Antikörpern gegen Thrombozyten und/oder Erythrozyten aber möglicherweise auch durch T-Zell-vermittelte Immunmechanismen zu einem vermehrten Abbau dieser Zielzellen in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems kommt (Review in Gernsheimer, 2002).

4.2. Diagnosestellung

Klinisch sind die idiopathische ITP und das ES eine Ausschlussdiagnose. Der Ausschluss einer begleitenden malignen Erkrankung ist unbedingt notwendig. Die Diagnose einer ITP wie auch die eines ES erfolgt nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Beurteilung des peripheren Blutausstriches. Hierdurch werden andere, mit einer Thrombopenie oder Hämolyse einhergehenden Erkrankungen (z.B. TTP/HUS,

myelodysplastische Syndrome, Lymphome) festgestellt bzw. ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgt eine Knochenmarkspunktion zur Klärung der Frage nach dem Vorliegen einer nicht-leukämischen malignen Systemerkrankung. Die Spezifität immunologischer Untersuchungen (plättchen-assoziierte Immunglobuline, paIg) ist begrenzt (Kiefel et al., 1996; Monch et al., 1981), aber zur Bestätigung der Diagnose nützlich.

4.3. Inzidenz und Verlauf

Für das ES liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur wenige epidemiologische Daten vor (Mathew et al., 1997; Ng, 1992). Die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität in diesen Patientenserien war erheblich. In der Serie von Mathew et al. mit pädiatrischen Patienten starben 3 von 42 Patienten (7%). 15 Patienten (36%) mussten bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung splenektomiert werden (mittlere Ansprechdauer nach Splenektomie 1 Monat) und nur 14 (34%) waren zum Zeitpunkt der Publikation krankheitsfrei. In der Serie von Ng mit erwachsenen Patienten (mittleres Alter 24 Jahre) starben 40% der Patienten bereits im Rahmen der Primärtherapie mit IVIG/Steroiden an Blutungskomplikationen.

Im Vergleich hierzu ist die ITP mit einer Inzidenz von ca. 3-5/100.000 Einwohner die häufigste Autoimmunerkrankung des blutbildenden Systems bei Erwachsenen. Auch bei der ITP ist trotz des häufig blanden Verlaufes die Sterblichkeit infolge von Blutungskomplikation oder infektiösen Komplikationen der Immunsuppression erheblich. So sind 5-Jahres Sterblichkeit von fast 20% für jüngere Patienten (40-60 Jahre) veröffentlicht (s. Tab.1) (Cohen, 1998).

Die Prävalenz des ES im Erwachsenenalter kann nur nach der Rekrutierung in ITP-Studien geschätzt werden. In diesen Studien kommen ca. 2-3 Patienten mit ES auf 100 ITP-Patienten (Blanchette, 2002; Bussel, 2002; Cines and Blanchette, 2002; Delgado et al., 2002; Emilia et al., 2002). Für den klinischen Verlauf der refraktären Erkrankung bei Erwachsenen liegen keine Daten vor. Die 2 im Zeitraum 1993-1996 vor dieser Studie an der MLU behandelten Patienten sind allerdings beide an infektiösen Komplikationen verstorben.

4.4. Therapie des Evans-Syndroms

Patienten mit ES im Erwachsenenalter werden im allgemeinen ähnlich behandelt wie Patienten mit ITP (Ahn, 1990; Bussel and Szatrowski, 1995; Chemlal et al., 1999; Ciaffoni et al., 1987; Cunningham-Rundles, 2002; Duru et al., 2002; Eldor et al., 1993; Font et al., 2000; Jubelirer and Harpold, 2002; Qureshi et al., 2000; Rackoff and Manno, 1994; Scaradavou and Bussel, 1995; Y.C., 1998). Orale Kortikosteroide werden als Standardbehandlung angesehen. Es wird hiermit eine anfängliche Ansprechrate von ca. 80% erreicht (George, 2002), aber nur 10–20% der Patienten erleben eine langfristige Kontrolle der Erkrankung. Die Morbidität und Mortalität der ITP ist beträchtlich, auch hier liegen für das ES nur kasuistische Daten vor. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass die Mortalität für das ES aufgrund der im Vergleich zur ITP aggressiveren Therapie (Chang et al., 2001a; Chemlal et al., 1999; Gombakis et al., 1999; Marmont, 1999; Martino et al., 1997b; Musso et al., 1998; Oyama et al., 2001; Ozsoylu, 2000; Raetz et al., 1997; Willis et al., 2001; Zaja et al., 2002) eher höher liegt (Zugmaier et al., 2002). Mortalitätszahlen zur ITP wurden 1998 von Cohen et al. veröffentlicht.

TAB.1: MORTALITÄT DER ITP NACH ALTER (COHEN, 1998)

Altersgruppe	< 40 J.	40-60 J.	>60 J.
Risiko f. fatale Blutung/Pat.-Jahr	0.4%	1.2%	13%
5-Jahres-Mortalität	2.2%	17%	47.8%

Hochdosierte Immunglobuline (IVIG) sind bei ITP und ES bei akuter Blutung (George, 2002; George JN, 1996) oder hämolytischer Krise (ES) indiziert, haben aber meist nur kurzzeitigen Effekt. In einer einzigen Studie mit 40 Patienten wurden mittelhochdosierte Kortikosteroiden mit oder ohne IVIG in der Primärtherapie der ITP verglichen (Godeau et al., 2002). Hierbei erreichten Patienten unter IVIG schneller eine Remission, die Remissionsraten waren aber gleich. Aufgrund der geringen Patientenzahl waren Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität nicht auswertbar. Die Effizienz der IVIG-Therapie beim ES ist nicht exakt

belegt. Es liegen nur (positive) Fallbeschreibungen vor (Blanchette et al., 1992; Bussel and Szatrowski, 1995; Godeau et al., 2002; Kakaiya, 1982; Ng, 1992; Oda et al., 1985; Wang, 1988). Für Patienten mit steroidrefraktärer Erkrankung existiert mangels Daten kein Behandlungsalgorithmus.

Die meisten Patienten mit ES benötigen mit den derzeitigen Behandlungskonzepten eine langfristige Steroidtherapie. Es ist unklar, wie viele Patienten mit steroidrefraktärer Erkrankung möglicherweise auf Immunsuppressiva oder eine Splenektomie ansprechen würden. Es ist schwierig, den Effekt einer Behandlung des ES durch Messung allein der Blutwerte einzuschätzen, da diese durch hochdosierte IVIG oder Transfusionstherapie angehoben werden können. Eine nützliche Behandlungsform sollte vielmehr unter Langzeitaspekten nicht nur die Blutwerte anheben, sondern auch die Transfusionserfordernisse reduzieren, gut verträglich sein und die Notwendigkeit einer nebenwirkungsreichen Begleittherapie mit hohen Dosierungen von Kortikosteroiden (Tsang et al., 1998; Urbaniak-Kujda et al., 1999) vermindern.

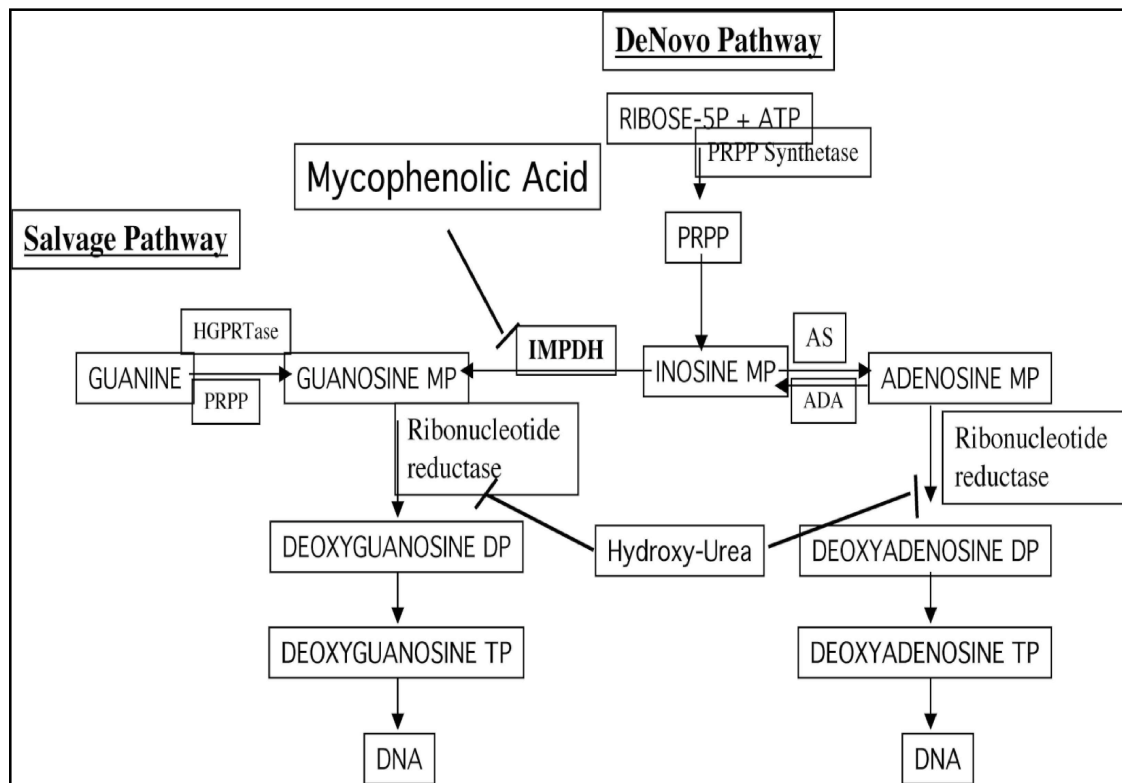
4.5. Wirkmechanismus von Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil, (MMF, Cellcept®, Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) ist ein Immunsuppressivum, das in der Immunsuppression nach der Transplantation solider Organe und hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) eingesetzt wird. Hepatisch wird es in seine aktive Komponente Mycophenolsäure (MA) umgewandelt. Es inhibiert die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), ein kritisches Enzym in der Guanin-Synthese (Abb.1, mit freundlicher Genehmigung Dr. Pantaleou, Genf). Humane Lymphozyten sind auf dieses Enzym zur Guaninsynthese angewiesen. Aktivierte Lymphozyten besitzen eine Isoform der IMPDH, die eine bis zu 7-fach höhere Affinität zu MA aufweist als die IMPDH von unaktivierten Lymphozyten (Epinette WW, 1987).

MA unterbindet in Tierversuchen die humorale Immunantwort auf Antigenstimulation z.B. mit KLH und einer dosisabhängigen Unterdrückung der humoralen Antwort auf Recall-Antigene. Auf zellulärer Ebene werden

sowohl T- als auch NK-Zellen inhibiert. Die orale Bioverfügbarkeit von MMF liegt bei 80%, wobei der Einfluss begleitender Nahrungszufuhr nicht bekannt ist (Bullingham R, 1996).

ABB. 1: WIRKUNGSMECHANISMUS VON MMF



4.6. Klinische Anwendung von MMF

Klinisch wird MMF seit Mitte der siebziger Jahre angewandt. Es existieren umfangreiche Daten zur Langzeitanwendung (bis zu 15 Jahren) bei Patienten mit Psoriasis (Epinette WW, 1987) und einige Daten zur Therapie der rheumatoiden Arthritis. MMF ist gut verträglich, hat kaum akute Nebenwirkungen und keine bekannte chronische Toxizität. Akut treten vor allem selbstlimitierende Diarrhöen auf, bei höheren Dosierungen auch Leukopenien. Ein vermehrtes Auftreten neoplastischer Erkrankungen wurde auch bei Langzeitanwendung bisher nicht berichtet (Epinette WW, 1987).

Bei Patienten, die aufgrund einer akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation mit 2000 mg bzw. 3000 mg MMF täglich behandelt

wurden, zeigten sich in der Gruppe mit der höheren Dosierung vermehrt CMV-Reaktivierungen (Group, 1995). Aufgrund dieser Tatsache wurde eine engmaschige Kontrolle der CMV-Replikation mittels PCR im Rahmen der hier beschriebenen Studie durchgeführt. Opportunistische Infektionen wurden in der laufenden Studie nicht beobachtet.

4.7. MMF in der Therapie autoimmunhämatologischer Erkrankungen

Bis zur Anwendung von MMF bei Patienten mit ITP und ES an der MLU gab es hierzu keinerlei publizierte Erfahrungen (Fibich C, 1998). Im Mai 1996 wurde erstmals eine Patientin mit einem seit 4 Jahren rezidivierenden Evans Syndrom und gleichzeitiger schwerer Hämolyse und Thrombozytopenie in der Klinik für Innere Medizin IV der MLU mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) behandelt. Die Hämolyse sprach innerhalb von 2 Tagen an. Der Hämoglobin-Wert erreichte innerhalb von 2 Wochen Normwerte. Der Anstieg der Thrombozytenwerte zog sich über mehrere Wochen hin, obgleich sich die klinischen Blutungszeichen innerhalb von 24 Stunden besserten und Thrombozytenwerte über 30 Gpt/l nach 2 Wochen MMF-Therapie erreicht wurden. Ermutigt durch die Erfolge bei dieser und 2 weiteren Patienten mit ITP wurde vom Autor dieser Arbeit in der Klinik für Innere Medizin IV der MLU im Juli 1996 ein Therapieprotokoll zu einer prospektiven Dosisescalations-Studie in Anlehnung an das Therapieschema der 1. Patientin initiiert. Diese Studie sollte die Sicherheit, Effizienz und minimale Wirkdosis von MMF bei Patienten mit Immunthrombozytopenie und Evans Syndrom untersuchen. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen einer auf Kortikosteroid-Therapie refraktären Erkrankung. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommissionen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, der Ärztekammer Sachsen und der Universität Freiburg/Breisgau positiv bewertet. Bis 9/99 wurden nach diesem Protokoll insgesamt 7 weitere Patienten mit ES behandelt. Die vorgelegte Arbeit stellt die bislang größte publizierte Kohorte an therapierefraktären ES Patienten des Erwachsenenalters dar, analysiert die Ergebnisse der MMF-Studientherapie und den Langzeitverlauf dieser Patienten.

5. Studiendurchführung

5.1. Studiendesign

Diese Studie war eine offene, multizentrische prospektive Phase I/II Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Effizienz und minimalen Wirkdosis von MMF bei Patienten mit ITP, ES and AIHA (Studientitel). Von 9/96 bis 1/2000 war diese Studie für Patientenrekrutierung geöffnet. Der letzte ES-Patient wurde 9/99 aufgenommen.

5.2. Studienziele

5.2.1. Primäres Studienziel

Primäres Studienziel war die Bestimmung der Effizienz (Ansprechrates in %) und die individuelle, minimale Wirkdosis in mg/Tag des MMF bei jedem Patienten.

5.2.2. Sekundäres Studienziel

Sekundäres Studienziel war die Untersuchung der Verträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.

5.3. Einschlusskriterien

Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen:

Behandlungsbedürftiges ES definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien:

TAB. 2: BEHANDLUNGSINDIKATION BEI ES LAUT STUDIENPROTOKOLL

Behandlungsindikation	Kriterium
Hämolyse	1a. jede Anämie mit einem Hämoglobin < 6.0 g/L
	1b. Symptomatische Anämie

	1c. Stabile steroid-refraktäre Hämolyse mit lebensbedrohliche Exazerbation in den vorhergegangenen 6 Monaten
Thrombozytopenie	2a. Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /L
	2b. Thrombozyten < 30 x 10 ⁹ /L mit Petechien oder Schleimhautblutung oder Epistaxis
	2c. Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /L mit Risikofaktoren für schwere Blutung (Bluthochdruck, schwere Blutung in der Vorgeschichte)

und zusätzlich

- steroid-refraktäre Erkrankung, definiert als kein oder nur zeitweises Ansprechen auf eine Kortikosteroidtherapie mit mindestens 150mg Prednisolon-Äquivalent täglich für mindestens 2 Wochen oder ≥20mg Prednisolon täglich als Dauertherapie

Die Altersgrenzen lagen bei 18 bis 75 Jahren.

Diese Einschlusskriterien wurden in Anlehnung an die publizierten Guidelines der American Society of Hematology (George JN, 1996) gewählt.

5.4. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden die folgenden Parameter gewählt:

- akute, nicht beherrschte Blutung
- neoplastische Erkrankungen (außer: Nicht-Melanom Hauttumor, Carcinoma i. S. der Cervix)
- CsA- oder IFN- α -Therapie in den vergangenen 2 Wochen
- Vincristin-Therapie in den letzten 2 Wochen
- floride CMV-Infektion oder andere, nicht behandelte Infekte
- HIV-Infekt

- Leberfunktionsstörung mit ALAT und ASAT mit mehr als 3-fachem Normbereich oder Bilirubin mit mehr als 2-fachem Normbereich

Zusätzlich wurden bei Studieneinschluss die Serologie für Hepatitis B und C, HSV, CMV, VZV, Toxoplasmose, ein direkter und indirekter Coombs-Test sowie ein Screening auf Autoantikörper (Rheuma-Faktor, AMA, anti-DS DANN-AK) zum Ausschluss einer zugrunde liegenden Kollagenose durchgeführt.

Eine aktuelle Röntgenaufnahme des Thorax und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zum Ausschluss einer malignen Erkrankung waren vor Studieneintritt gefordert (s. Tab.2).

5.5. Studieneinschluss und Erhebung von Patientendaten

Patienten wurden nach informiertem Einverständnis von ihren behandelnden Ärzten an die Studienzentrale in der MLU gemeldet.

Im Rahmen der Ersterhebung wurden zusätzlich zu den im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien geforderten Laborwerten folgende Daten erhoben:

- Alter, Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Vortherapien, wenn vorhanden auch Dauer und Qualität des Ansprechens
- Splenektomie ja/nein
- Steroid- und Immunglobulintherapie und jeweilige Dosis in dem der Studie vorausgegangen Monat
- Karnofsky-Status

5.6. Medikamente und Dosisescalationsschema

Aufgrund der extensiven immunsuppressiven Vorbehandlung der Patienten und aus Sorge um infektiöse Komplikationen wurde eine sehr langsame Dosisescalation gewählt. Die Studiendosierung war wie folgt vorgegeben:

MMF (Cell-Sept®, Fa. Hoffman LaRoche, Grenzach Wyhlen) ist erhältlich in Kapseln á 250 mg und 500 mg. Die Therapie wurde mit zunächst 2 x 250 mg MMF pro Tag begonnen. Bei ausbleibendem oder mäßigem Ansprechen (MR) (Definition vergleiche S. 21) wurde die Dosis nach 14 Tagen auf 2 x 500 mg gesteigert. Bei weiterem Ausbleiben eines Ansprechens nach 28 Tagen wurde die Dosis auf 2 x 1000 mg und nach weiteren 14 Tagen auf 2 x 1500 mg gesteigert. Sobald ein klinisches oder hämatologisches Ansprechen (partielle Remission oder besser, Definitionen vergleiche unter 5.8, Seite 21 f.) eintrat, sollte die MMF-Dosis nicht weiter gesteigert, sondern unverändert für die Dauer der Studie fortgesetzt werden. Bis zum Eintreten eines klinischen Ansprechens sollte auch die initiale Steroiddosierung zunächst weiter beibehalten werden. Eine Dosissteigerung von Kortikosteroiden wurde als PD/Therapieversagen gewertet.

Bei stabilem Ansprechen (>4 Wochen) wurde versucht, die Kortikosteroidtherapie ausschleichend zu beenden. Eine Reduktion der MMF-Therapie nach Studienende wurde in der ersten Protokollfassung noch empfohlen. Aufgrund der Erfahrungen innerhalb der Studie wurde ab der 2. Protokollfassung 9/97 empfohlen, die Therapie bei Ansprechen für weitere 6 Monate fortzusetzen. Bei stabilem Ansprechen nach 6 Monaten Therapie wurde dann versucht, die MMF-Therapie auszuschleichen. Kam es aufgrund eines Infektes zu einem passageren Abfall der Thrombozyten unter Studienbedingungen, sollte die MMF-Dosis nicht verändert werden, falls die Thrombozyten innerhalb von 2 Wochen zu einem Wert um den Ausgangswertes zurückkehrten. War dies nicht der Fall und der Patient nicht auf der maximalen MMF-Dosisstufe, sollte die MMF-Dosierung auf die nächste Dosisstufe gesteigert werden.

Eine Fortführung der Therapie bei Ansprechen über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus wurde in das Ermessen des behandelnden Arztes gestellt.

5.7. Therapieüberwachung

Die Studienpatienten wurden ab Studienbeginn wöchentlich mittels klinischer Untersuchung, Blutbild, klinischer Chemie unter Einschluss von Leberwerten, LDH und Haptoglobin untersucht, nach Woche 10 in 2-wöchigen Intervallen (siehe auch Tab.2), nach Studienende nach Ermessen des behandelnden Arztes. Ein Remissionsstatus wurde für das 1. Jahr 3-monatlich von der Studienzentrale angefordert.

Das Monitoring der CMV-Replikation wurde im Rahmen der Studie mittels eines quantitativen DNA-Hybridisierungs-Chemolumineszenz-Assays durchgeführt (Digene Hybrid Capture System, Digene, USA in: Wunderli, 1989).

TAB. 3: SCHEMA DER BEGLEITUNTERSUCHUNGEN INNERHALB DER STUDIE

Therapie-Tag	Blutbild	Virus-serologie, CMV-PCR	KMP	LDH Haptoglobin	Thr.-AK	Blutungs-Anamnese	klin. Status	Sono-Abd. Rö.-Thx	Auto-Ak:
-7	X	X	(X)		X	X		X	
0	X			X		X	X		X
7	X	X				X			
14	X			X		X	X		
21	X	X				X			
28	X			X		X	X	X	X
42	X					X			
56	X	X		X	X	X	X		
Bei CR			(X)		X		X	X	X

KMP=Knochenmarkpunktion

5.8. Therapieabbruchkriterien

Folgende individuelle Therapieabbruchkriterien wurden zu Beginn der Studie festgelegt:

- Infektion $\geq 3^\circ$ CTC
- Nachweis einer opportunistischen Infektion (CMV, Pneumocystis, Candida)
- therapieresistente Diarrhö $> 2^\circ$ CTC für > 7 Tage oder Diarrhö 4°

- jede Toxizität > 3°
- kein Ansprechen nach 10 Wochen

5.9. Begleitmedikation

Folgende Begleitmedikation(en) war(en) zugelassen:

- Kortikosteroid bis zu 100 mg/die Prednisolonäquivalent ohne Dosissteigerung in den 7 Tagen vor Studienbeginn
- Interventionen nach Ermessen des behandelnden Arztes bei akuten Blutungszeichen
- i.v.-Immunglobuline als Weiterführung einer Dauertherapie
- Metoclopramid
- Loperamid bei Diarhoe
- Orgametril zur Blutungsprophylaxe bei weiblichen Patienten

5.10. Ansprech-Kriterien

Die Ansprech-Kriterien wurden in Anlehnung an die Guidelines der American Society of Hematology (ASH) (George, 2002; George JN, 1996) sowie im Konsensus mit den Studienteilnehmern der OSHO in Wörlitz im Oktober 1996 wie nachfolgend aufgelistet erarbeitet.

5.10.1. Komplettremission/Complete Response (CR)

Thrombozytenzahlen >150 G/l, und Hb >125 g/l (im Normbereich), keine klinische Blutungsneigung, LDH im Normbereich, normale Megakaryozytenzahl im KM (optional).

5.10.2. Sehr gute Teilremission/Very Good Partial Response (VGPR)

Thrombozytenzahlen >50 G/l < 150 G/l, keine klinische Blutungsneigung, LDH < 50% des Ausgangswertes, Hämoglobin > 90 g/l aber < 125 g/l

5.10.3. Teilremission/Partial response (PR)

Thrombozytenzahlen >30 G/l < 50 G/l, keine klinische Blutungsneigung, LDH < 50% des Ausgangswert, transfusionsunabhängig

5.10.4. Minimales Ansprechen/Minor response (MR)

Thrombozytenzahlen unverändert (± 10 G/l Ausgangswert), Abnahme der klinischen Blutungsneigung (Frequenz d. Nasenblutens, keine frische Petechien), Hämolyseparameter unverändert oder LDH < 50% des Ausgangswertes, Transfusionsbedarf <50% des Ausgangsbedarfs (Erythrozytenkonzentrate/Woche).

5.10.5. Kein Ansprechen/No change (NC)

Thrombozytenzahlen unverändert, keine Abnahme der klinischen Blutungsneigung (Nasenbluten, frische Petechien), Hämolyseparameter unverändert, Transfusionsbedarf unverändert (Erythrozytenkonzentrate/Woche).

5.10.6. Progress (PD)

Abfall der Blutwerte und/oder vermehrter Transfusionsbedarf und Blutungsneigung

6. Patienten

6.1. Patientencharakteristika

In dem Zeitraum von 5/96 bis 1/99 wurden insgesamt 7 Patienten mit ES nach dem Studienprotokoll behandelt. Da die erste Patientin K.K. analog zum Studienprotokoll behandelt wurde, ist sie mit in die Auswertung aufgenommen worden. Von diesen 8 Patienten wurden einer in der Klinik für Innere Medizin IV behandelt (Pat.1), 2 im städtischen Klinikum Zwickau (Pat. 5, 6), 1 Patient im Vogtlandklinikum Plauen (Pat. 4) und 4 in Praxen niedergelassener hämato-onkologischer Fachärzte (Pat. 2, 3, 7, 8). Die Daten wurden zentral in der Klinik für Innere Medizin IV der MLU vom Verfasser gesammelt.

Das mediane Alter bei Studienbeginn betrug 41 Jahre, (Bereich 24-60 Jahre), 4 Patienten waren weiblich, 4 männlich. Alle Patienten hatten einen Karnofsky-Status von 85-100% und wurden ambulant behandelt. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug bei Studienbeginn 26 Monate (Bereich 13-37 Monate). Alle Patienten waren intensiv vorbehandelt mit im Median über 5 verschiedenen Therapieschemata. Alle Patienten hatten Hochdosis-Kortikosteroide (>2mg/kg Prednisolon oder Dexamethason 40mg/Tagx4) und IVIG erhalten. 4 Patienten waren erfolglos splenektomiert worden. Bei Pat. 1 (K.K.) war eine Milzteilembolisierung durchgeführt worden (Kegel, 1997). 7 von 8 Patienten hatten Azathioprim, 3 Cyclosporin A, 4 Patienten Chemotherapieschema, entweder COP oder Vincristin 0.5 mg/Woche erhalten.

Die Patienten-Charakteristika sind in der folgenden Tabelle kurz zusammengefasst:

TAB. 4: PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Patientenzahl	8
Männlich/weiblich	4:4
Alter in Jahren	24-60 (median 41)
Thrombozytenzahl/ Studienbeginn	3-99 x 10 ⁹ /L (median: 25.5)

Hämoglobin/Studienbeginn	2,9-9,7g/L (median: 5,84)
Coombs-Test positiv	7 (1 nicht untersucht)
Anzahl Vortherapien	2-8 (median: 5,5)
Cyclosporin A	4
Azathioprim	7
Chemotherapie (auch Vinca-alkaloide)	4
Hochdosis-Dexamethason (40mg/Tag x 4 alle 28 Tage)	8
IVIg	8
Erkrankungsdauer bei Studienbeginn (Monate)	13-37 (median: 26)

6.2. Behandlungsindikationen

Die Behandlungsindikationen (Definitionen der Schweregrade siehe Tab. 2) verteilten sich wie folgt:

Isolierte Thrombozytopenie (2a) stellte die Behandlungsindikation bei einem Patienten (#7) dar (Hämoglobin bei Studienbeginn 9.7 mmol/l, Thr.12 G/l).

Vorrangige Hämolyse mit begleitender, mäßiger Thrombopenie war Behandlungsindikation bei 2 Patienten (#3, HB, Hämoglobin 4.9 mmol/l, Thr. 99 G/l), #5 WP (Hämoglobin 4.5 mmol/l, Thr 45 g/l).

5 Patienten zeigten gleichzeitig eine therapiebedürftige Hämolyse und therapiebedürftige Thrombozytopenie. Die Thrombopenie bestand bei 3 Patienten in Kategorie 2a und 2 Patienten in Kategorie 2b. Eine Hämolyse mit Kategorie 1a bestand bei 3 dieser Patienten, 1 Patient erfüllte Kategorie 1b und ein Patient Kategorie 1c (stabile Hämolyse mit Hb 7 mmol/l unter 70 mg Prednisolon mit 3 lebensbedrohlichen hämolytischen Krisen in den vergangen 6 Monaten).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Hämoglobin- und Thrombozytenwerte bei Studienbeginn.

TAB. 5: AUSGANGSWERTE ALLER PATIENTEN BEI STUDIENBEGINN

Patient-# /Init.	Thrombozyten Gpt/l	Hämoglobin mmol/l
1/KK	4	2.9
2/GH	3	6.8
3/HB	99	4.9
4/SS	16	7.1
5/WP	57	4.5
6/SH	8	3.7
7/EM	12	9.7
8/BS	5	5.1

7. Graphische und statistische Auswertung

7.1. Parameter der Auswertung und Therapiekontrolle

Von allen Patienten wurden die Blutwerte für Thrombozyten und Hämoglobin über den Nachverfolgungszeitraum dargestellt. Es wurden folgende Parameter ausgewertet:

- Ansprechrate
- MMF-Dosis bei Ansprechen
- Ansprehdauer
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (besser als MR)
- Zeit bis zum besten Ansprechen
- Therapiedauer mit MMF
- Therapiefreie Remission
- Hämoglobinanstieg im Vergleich zum Ausgangswert und Zeit bis zum Erreichen eines signifikanten Mittelwertunterschiedes ($p < 0.05$)
- Thrombozytenanstieg im Vergleich zum Ausgangswert und Zeit bis zum Erreichen eines signifikanten Mittelwertunterschiedes ($p < 0.05$)

7.2. Subgruppenanalyse

Eine Subgruppen-Analyse wurde für die Parameter Alter, Geschlecht, Splenektomie und Anzahl der Vortherapien durchgeführt. Aufgrund der geringen Patientenzahl ergaben alle Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Differenzen.

8. Ergebnisse

Von 5/96 bis 2/99 wurden insgesamt 8 auswertbare Patienten mit ES erfasst. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung 5/2001 lag von allen Patienten eine Dokumentation mit einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten (25-61 Monate) vor.

8.1. Therapie und Remissionsdauer

Die mittlere MMF-Therapiedauer betrug 784 Tage (26 Monate) mit einem Bereich von 143-1315 Tagen (s. Abb. 9). Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren 3 Patienten aus der Studie ausgeschieden, 1 Patientin aufgrund eines Rezidives nach 1315 Therapietagen, 2 Patienten aufgrund von Nichtansprechen nach 143 bzw. 151 Therapietagen. Von den übrigen 5 Patienten befinden sich 3 in unbehandelter Remission von 5, 6 und 8 Monaten Dauer, 2 Patienten erhalten weiterhin MMF mit einer Gesamttherapiedauer von 26 bzw. 35 Monaten.

Die nicht protokollkonforme Therapiedauer mit MMF bis zur 18. bzw. 24. Woche der beiden nicht ansprechenden Patienten (#2 GH, # 4 SS) entgegen den Studienvorgaben, beruht auf Patientenwunsch bei minimalem Ansprechen und Mangel an therapeutischen Alternativen.

8.2. Ansprechrate auf MMF-Therapie

Insgesamt zeigten 6 der 8 (75%) Patienten ein Ansprechen auf die Studientherapie im Studienzeitraum. Zum Zeitpunkt des Follow-up befanden sich 5 der 8 Patienten in Remission (62.5%). Im nachfolgenden ist das Ansprechen nach Hämolyse und Thrombopenie getrennt analysiert.

8.3. Ansprechen der Hämolyse

8.3.1. Ausgangswerte vor MMF-Therapie

7 der 8 Patienten hatten bei Studieneintritt eine nachweisbare Hämolyse (s. Tab.5). Von diesen zeigten 6 Patienten (86%) ein Ansprechen im Studienzeitraum.

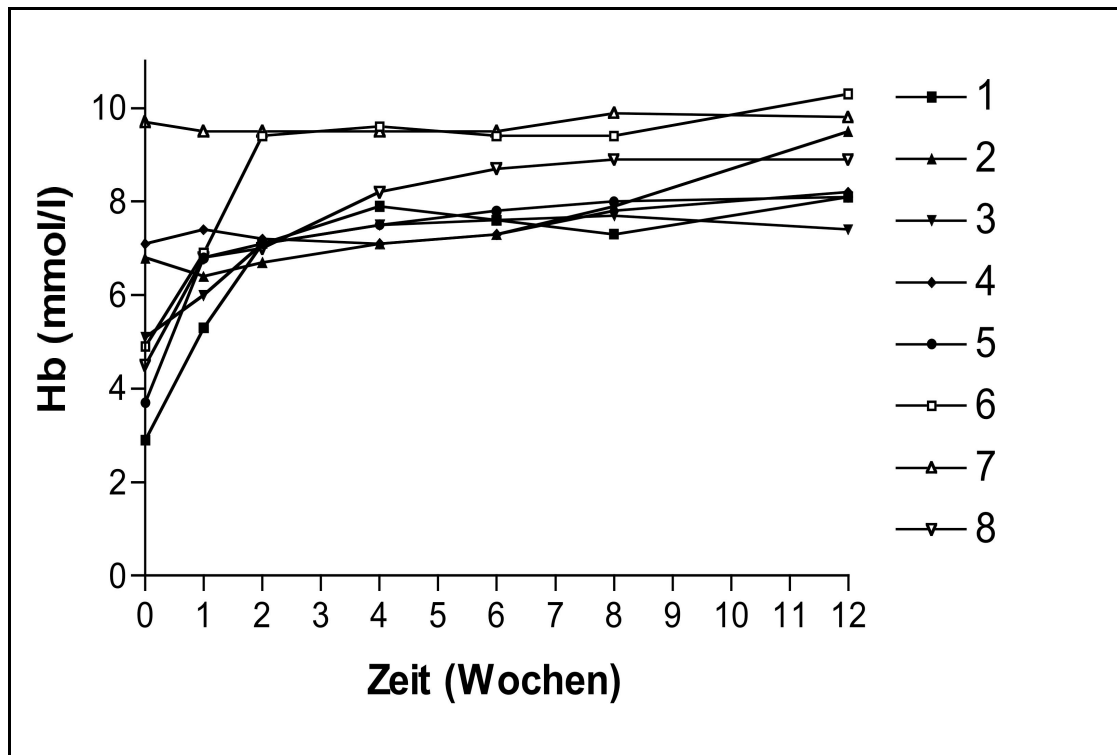
Bei 2 Patienten lag der Hb-Wert mit 7.1 bzw. 6.8 mmol/l im nicht dringlich therapiebedürftigen Bereich. Beide hatten aber eine schwere Thrombopenie mit Werten von 16 und 3 G/l als Studieneinschlusskriterium und Therapieindikation. Bei 5 Patienten lag der Hb-Wert zwischen 2.9 und 5.1 mmol/l.

Bei einer Patientin (#7) lag eine isolierte schwere Thrombozytopenie vor. Diese Patientin litt allerdings bei Erstdiagnose auch an einer schweren Hämolyse, die auf Kortikosteroide angesprochen hatte. Der durchschnittliche Hb-Wert für alle Patienten mit nachweisbarer Hämolyse lag bei 5.0 mmol/l (Median 4.9, Range 2.9-7.1 mmol/l).

8.3.2. Hämoglobinverlauf im Studienzeitraum (12 Wochen)

Die nachfolgende Grafik zeigt den frühen Verlauf der Hämoglobinwerte unter MMF Therapie.

ABB. 2: HÄMOGLOBINWERTVERLAUF BIS WOCHE 12, ALLE PATIENTEN



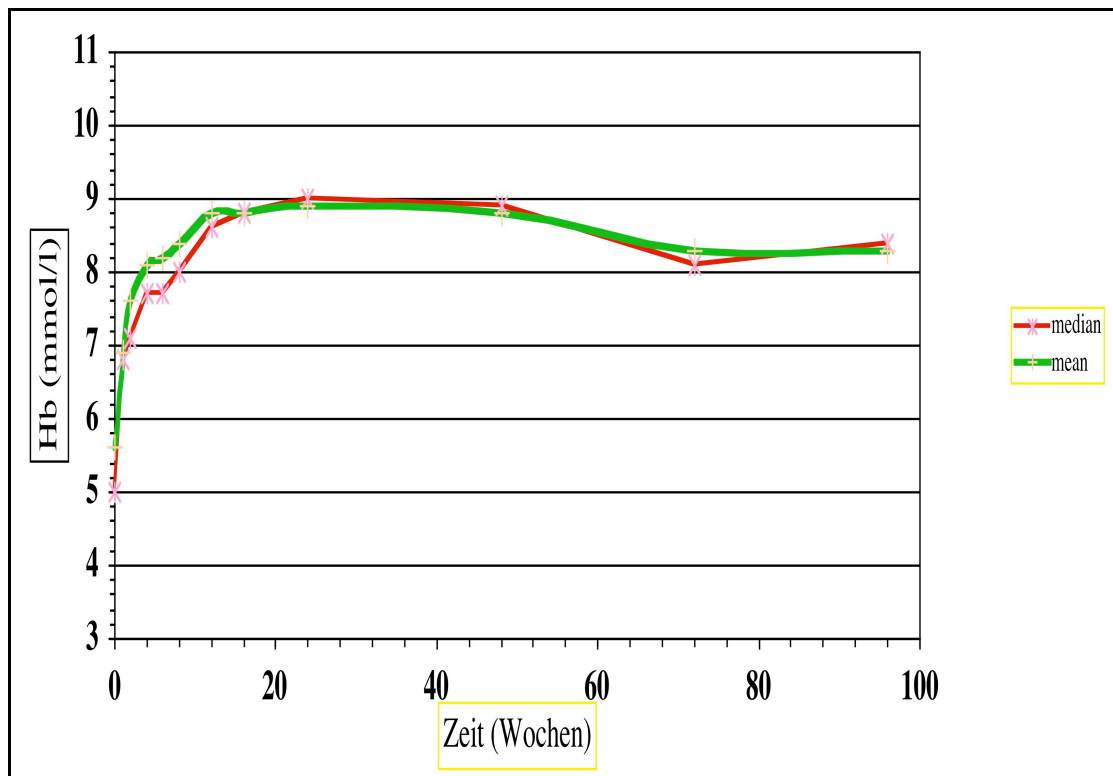
Nach 1 Woche Therapie mit MMF war der Hb-Wert bei bereits 6 von 7 Patienten angestiegen mit einem medianen Anstieg aller Patienten von 2.0 mmol/l (-0.4-3.1 mmol/l), der mediane Hb-Wert lag bei 6.5 mmol/l. Bereits zu diesem Zeitpunkt war der mittlere Anstieg des Hämoglobinwertes unter MMF statistisch signifikant (unpaired t-test $p=0.0342$, mittlerer Hb-Wert 5.000 ± 0.5778 mmol/l (SE), $N=7$ zum Zeitpunkt 0 Wochen versus mittlerer Hb-Wert 6.514 ± 0.2604 mmol/l (SE) bei $N=7$ zum Zeitpunkt 1 Woche). Der durchschnittliche Anstieg des Hämoglobinwertes lag bei 1.5 mmol/l (median 2.0, 95% CI -0.4-3.1 mmol/l).

In der 2. Therapiewoche kam es zu einem weiteren Ansteigen des Hb-Wertes bei allen Patienten mit Hämolyse. Der durchschnittliche Hb-Wert lag nun bei 7.3 mmol/l (median 7.1, Bereich 6.7-9.4 mmol/l). Der mittlere Anstieg betrug nun 2.3 mmol/l vom Ausgangswert (Median 2.5 mmol, Bereich -0.1-4.5 mmol/l). Auch dieser Anstieg ist hochsignifikant mit $p=0.0042$ bei einem medianen Unterschied von 2.37 mmol/l und einem 95% CI von 0.9068 bis 3.836 mmol. Ab der 2. Woche lag kein Patient mit dem Hb-Wert unter 6 mmol/l, dem Wert, der klinisch als Indikation für eine Erythrozytentransfusion betrachtet wird.

Ab der 4. Woche zeigte sich auch bei Patient #3, GH, der als einziger bis zu diesem Zeitpunkt keinen Anstieg des Hb-Wertes aufwies, ein allmählicher Hb-Anstieg, dieser Patient erreichte schließlich in der 12. Woche der MMF-Behandlung einen hochnormalen Hb-Wert von 9.5 mmol/l. Ab Woche 8 lagen 6 von 7 Patienten mit dem Hb-Wert im Normbereich und hatten damit eine vollständige Remission (CR) der Hämolyse laut Ansprechkriterien erreicht.

Der Verlauf des medianen und des mittleren (Mean) Hämoglobinwertes war fast deckungsgleich, wie die folgende Graphik zeigt.

ABB. 3: VERLAUF DES MEDIAN UND MITTELWERTES DER HÄMOGLOBINWERTE UNTER MMF



Da bereits in der 1. Woche MMF-Therapie ein signifikanter Mittelwertsunterschied des Hämoglobin-Anstieges erreicht war, wurde auf die Berechnung des Signifikanzniveaus für den weiteren Verlauf verzichtet.

Der mediane Zeitpunkt bis zum Ansprechen auf die MMF-Therapie lag bei 6 Tagen, die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen eines normalen Hb-Wertes bei 21 Tagen und die mittlere Dosis bei Ansprechen bei 1000 mg MMF/Tag (median 500 mg).

8.3.3. Verlauf der Hämoglobinwerte im Zeitraum bis 2 Jahre

6 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studienendes eine komplette Remission erreicht. Von diesen Patienten erlitt nur eine Patientin (#1, KK) ein Rezidiv, wie bereits geschildert.

Bei den übrigen 5 Patienten blieben die Hämoglobinwerte stabil im Normbereich.

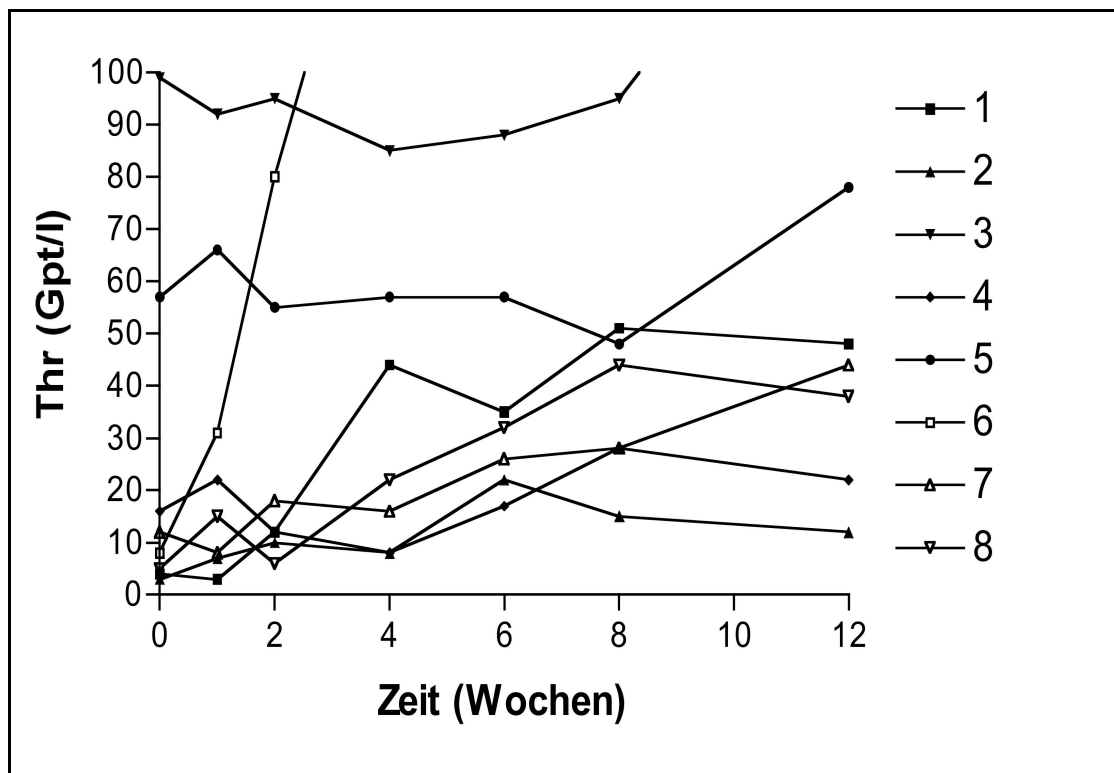
8.4. Ansprechen der Thrombozytopenie

7 von 8 Patienten wiesen eine nach Studienkriterien behandlungsbedürftige Thrombopenie auf, die bei 5 Patienten mit einer behandlungsbedürftigen Hämolyse kombiniert war, ein Patient zeigte eine Thrombozytopenie von 99 Gpt/l (siehe Tab.1).

8.4.1. Thrombozytenverlauf im Studienzeitraum

Die nachfolgende Graphik zeigt den Verlauf der Thrombozytopenie für den Zeitraum von 12 Wochen für alle Patienten. Diese Graphik deutet bereits an, dass das Ansprechen der Thrombozytopenie im Verlauf der MMF Therapie im Vergleich zum Ansprechen der Hämolyse deutlich verzögert erfolgte.

ABB. 4: THROMBOZYTENVERLAUF BIS WOCHE 12, ALLE PATIENTEN



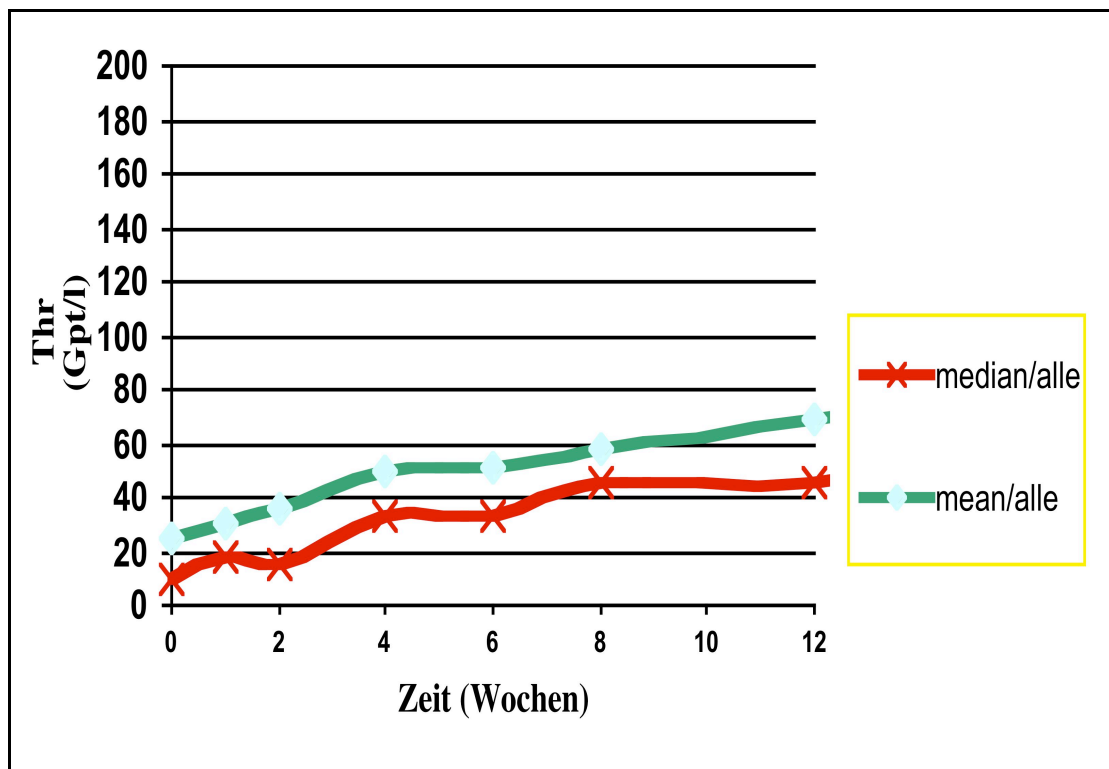
So betrug der mittlere Thrombozytenanstieg in der 1. Therapiewoche 5 Gpt/l (Median 5, Range -7- 23, 95%CI: -12.92 to 2.920 Gpt/l), in der 2

Woche 10.5 Gpt/l (Median 3.5, Range -4-72 Gpt/l, 95% CI: -31.67 to 10.67 Gpt/l), der mittlere Thrombozytenwert lag bei 36 Gpt/l.

Erstmals zum Zeitpunkt der 12. Woche liegt ein statistisch signifikanter Thrombozytenanstieg vor (Mean 43.5, 95% CI 4.8-82.1 Gpt/l, $p=0.032$).

Auch hier sind, wie im Verlauf der Hämoglobinwerte Median und Mittelwert annähernd deckungsgleich.

ABB. 5: VERLAUF MEDIAN UND MITTELWERT DER THROMBOZYTENWERTE



8.4.2. Zeit bis zum Erreichen einer Remission der Thrombozytopenie

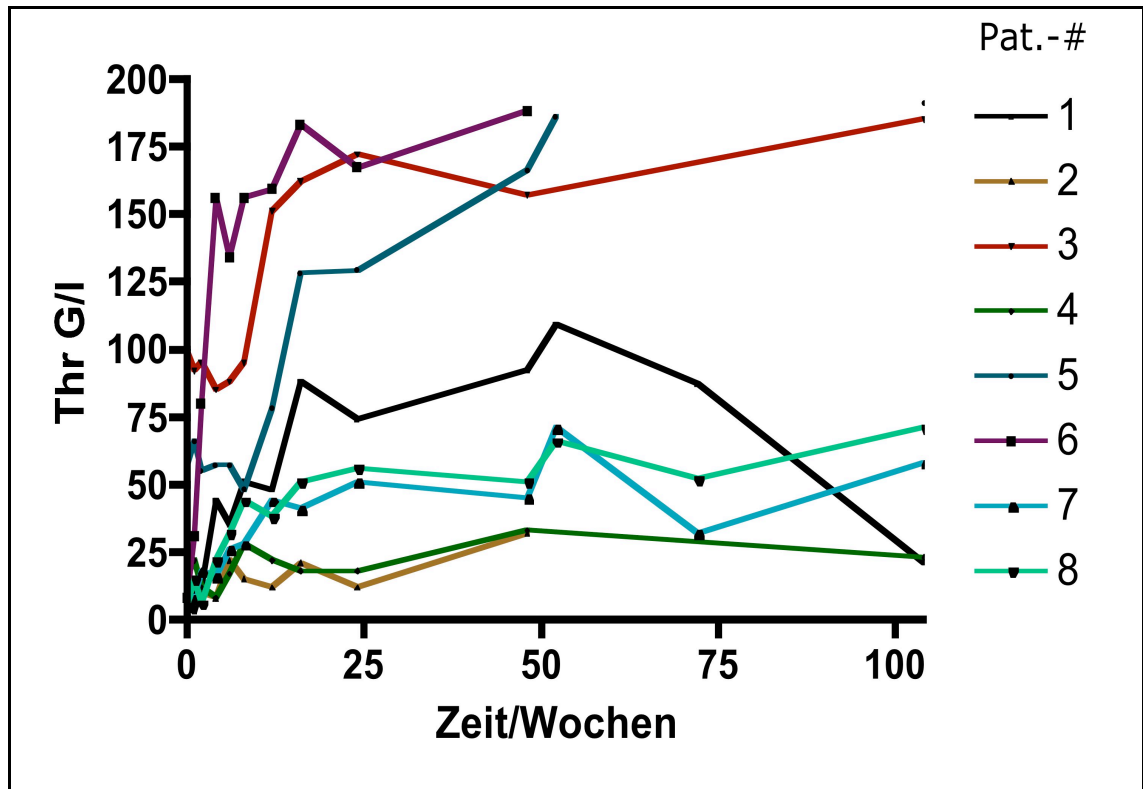
Die nachfolgende Tabelle zeigt sowohl den Zeitraum bis zu Erreichen eines ersten Ansprechens (mindestens Teilremission) als auch den Zeitraum bis zum Erreichen des besten Ansprechens der Thrombozytopenie.

TAB. 6: ZEIT BIS REMISSION DER THROMBOZYTOPENIE UNTER MMF

Pat-Nr.	Zeit bis Ansprechen, >MR/Tage	Zeit bis max. Ansprechen/Tage
1	28.0	84.0
2	n.a.	n.a.
3	77.0	91.0
4	n.a.	n.a.
5	80.0	280.0
6	7.0	18.0
7	14.0	182.0
8	81.0	221.0
Mean/Tage	47.83	146.0
95% CI	10.91-84.76	43.04-249.0

Bei 3 der 6 Patienten, die ein Ansprechen der Thrombozytopenie zeigten, trat dieses nach Tag 70 auf. Wenn diese Patienten alleine nach dem Ansprechen der Thrombozytopenie innerhalb der Studie behandelt worden wären, hätte ein Ansprechen der Thrombozytopenie wahrscheinlich nie gezeigt werden können. Der langfristige, individuell teilweise auch schwankende Verlauf der Thrombozytenwerte über 2 Jahre für alle Patienten ist in der folgenden Graphik gezeigt.

ABB. 6: THROMBOZYTENVERLAUF BIS WOCHE 96, ALLE PATIENTEN



Auch nach Abschluss des Studienzeitraumes von 12 Wochen kam es bei 5 der 6 Patienten zu einem weiteren Anstieg der Thrombozytenzahlen. Das Maximum des Thrombozytenwertes wurde bei 4 der 6 Patienten erst nach mehr als 5 Monaten Immunsuppression erreicht (Tag 146, 182, 221, 280).

Aufgrund fehlenden Ansprechens bei isolierter Thrombozytopenie sind nach 10 Wochen wie im Studienprotokoll definiert 2 Patienten ausgeschieden (#2 und #4), es liegen aber trotzdem Werte von diesen Patienten aus dem Follow-up vor. Diese Patienten erhielten auf eigenen Wunsch und in Ermangelung anderer Therapieoptionen MMF nicht wie vorgegeben bis zum Zeitpunkt Tag 70 sondern bis Tag 145 bzw. Tag 151.

8.5. Vergleich des Ansprechens von Hämolyse und Thrombozytopenie

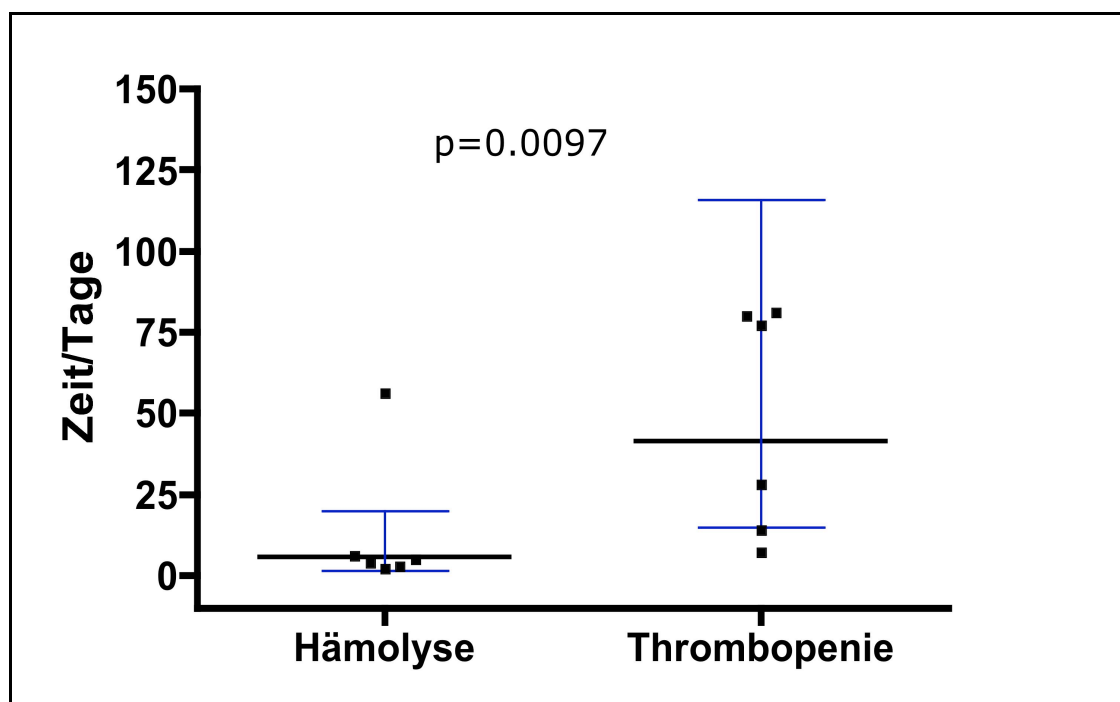
Wie bereits oben gezeigt unterschieden sich das Ansprechverhalten der Hämolyse und der Thrombozytopenie erheblich voneinander sowohl in ihrer Kinetik als auch in der Qualität des Ansprechens. So betrug die mittlere Zeitdauer bis zum Erreichen eines Ansprechens (MR) für die Thrombozytopenie 63 Tage (median 77, range 7-151 Tage) verglichen mit im Mittel 13 Tagen (Median 5, Range 1-56 Tage) bis zum Ansprechen der Hämolyse. Der mittlere Unterschied beträgt 58 Tage mit einem 95% CI von bis 21.27-94.73 Tagen. Dies ist im log-rank Test hochsignifikant ($p=0.0097$).

Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten des initialen Ansprechens der Hämolyse versus der Thrombozytopenie für alle Patienten beträgt 5.5 versus 78 Tage ($p=0.0097$ im Log-Rank-Test).

Auch der Zeitraum bis zur besten unter MMF-Therapie erreichten Remission war für Hämolyse und Thrombozytopenie unterschiedlich. So dauerte es im Mittel 53 Tage (median 40, Range 40-84 Tage) bis zur besten Remission der Hämolyse, aber 147 Tage (median 151, Range 18-280 Tage, $p < 0.045$ log-rank Test) bis zur besten Remission der Thrombopenie.

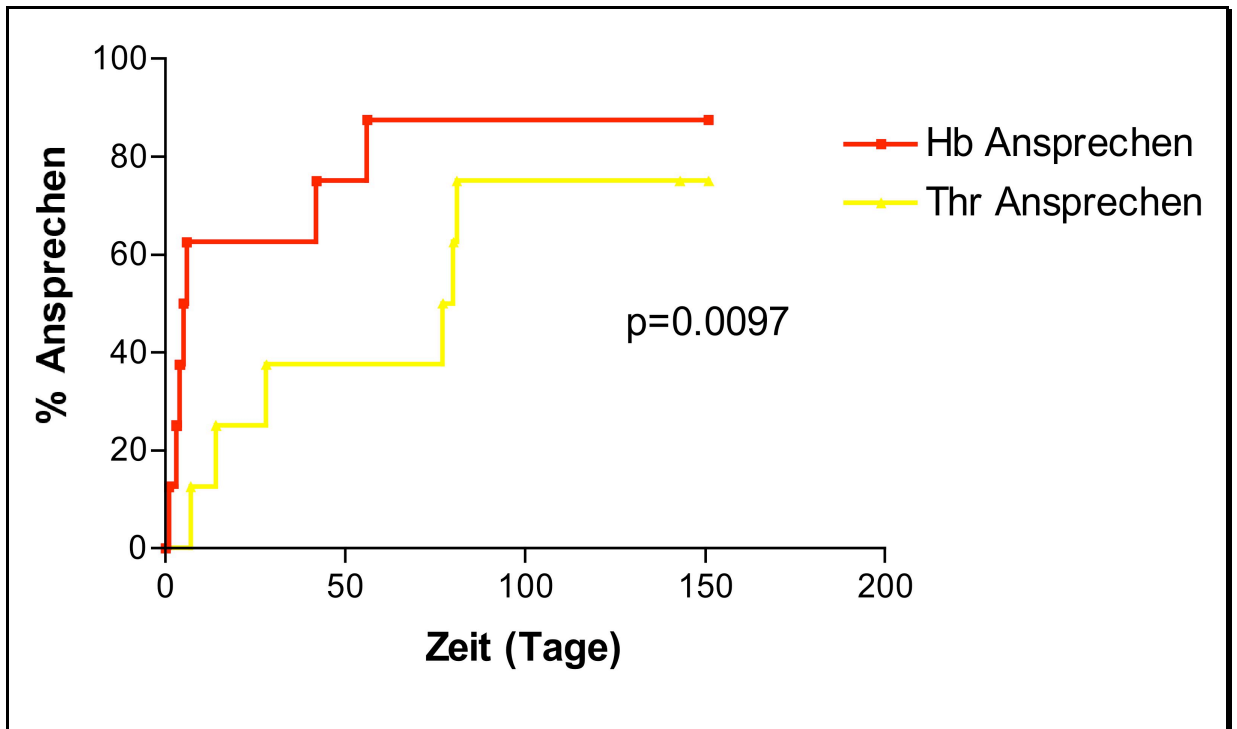
Auch dieses ist, wenn auch nur knapp, signifikant (Abb.9, mittlerer Unterschied -87.70 Tagen, 95% CI -195.1 to 19.76 Tage, $p=0.045$).

ABB. 7: ZEIT BIS ANSPRECHEN: HÄMOLYSE VS. THROMBOPENIE



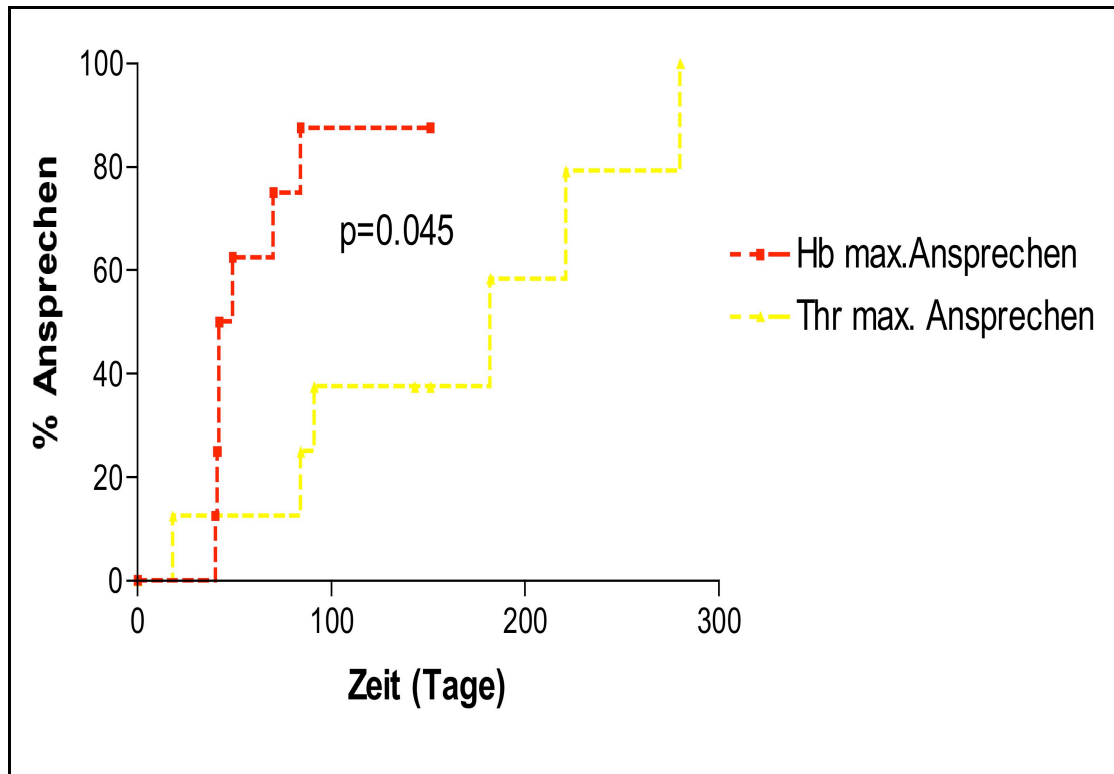
Dieses kann auch in einem Kaplan-Meier Plot dargestellt werden, das die unterschiedliche Kinetik des Ansprechens nochmals unterstreicht.

ABB. 8: KAPLAN-MEYER PLOT: ZEIT BIS ANSPRECHEN, HÄMOLYSE VS. THROMBOPENIE



Während nach 70 Tagen bei allen Patienten mit Hämolyse ein Ansprechen zu verzeichnen war, hatten zu diesem Zeitpunkt erst 3 von 8 Patienten ein Ansprechen der Thrombopenie erreicht. Das mittlere Zeitintervall bis zum besten Ansprechen der Thrombozytopenie lag bei 146 Tagen mit einem Bereich von 43.04-249.0 Tagen. Auch dieses ist hochsignifikant different vom Ansprechen der Hämolyse.

ABB.9: KAPLAN-MEYER PLOT: ZEIT BIS ZUM BESTEN ANSPRECHEN, HÄMOLYSE VS. THROMBOPENIE



Es bleibt zu diskutieren, ob eine Weiterführung der Therapie über Tag 150 hinaus bei den 2 als Therapieversager klassifizierten Patienten #2 und #4 sinnvoll gewesen wäre. Das späteste Ansprechen der Thrombozytopenie bei den übrigen Patienten trat um Tag 80 auf, allerdings zeigte sich auch bei 2 Patienten bis Tag 221 bzw. Tag 280 eine weitere Besserung der Thrombozytopenie, so das ein spätes Ansprechen durchaus möglich erscheint.

8.6. Ansprechdauer und Follow-up

8.6.1. Non-Responder

Bei 2 Patienten (#2 und 4) wurde nach 145 bzw. 151 Tagen aufgrund ungenügenden Ansprechens der Thrombozytopenie MMF bei einer Dosis von 2000 mg abgesetzt. Bei diesen beiden Patienten bestand eine mäßiggradige Hämolyse bei Studieneintritt, die aber nicht primäre

Therapieindikation war. Obwohl sich bei beiden Patienten eine geringe, aber nur passagere Besserung der Hb-Werte zeigte, blieb der eine Patient (#4) weiterhin durch die Thrombozytopenie symptomatisch mit petechialen und mukosalen Blutungen. Dieser Patient erhielt nachfolgend einen Behandlungsversuch mit einem anti-CD20 Antikörper, der gleichfalls erfolglos verlief. Wiewohl symptomatisch, ist der Patient zum Zeitpunkt der Nachsorge am Leben.

Der Patient #2 zeigte ein passageres, aber minimales Ansteigen des Hb-Wertes und der Thrombozyten unter MMF. Er erfüllte zu keinem Zeitpunkt die Kriterien einer Remission. Auch hier wurde nach 10 Wochen ein Therapieversagen konstatiert, aus Mangel an therapeutischen Alternativen das MMF aber erst nach 5 Monaten Therapie bei refraktärer Thrombopenie beendet. Für die Studie wurden beide Patienten zum Zeitpunkt 10 Wochen als Therapieversager gewertet.

8.6.2. Rezidive unter MMF-Therapie

1 Patientin (#1) erlitt nach 32 Monaten MMF-Therapie bei einer Dosis von 2000 mg/Tag ein Rezidiv der Hämolyse und Thrombopenie nach Erreichen einer CR der Hämolyse und VGPR der Thrombozytopenie. Mit zusätzlicher hochdosierter Steroidmedikation erreichte sie eine erneute PR für 12 Monate bis zum Auftreten eines therapierefraktären Rezidives. Nach einer Gesamttherapiedauer von 44 Monaten wurde das MMF dann abgesetzt.

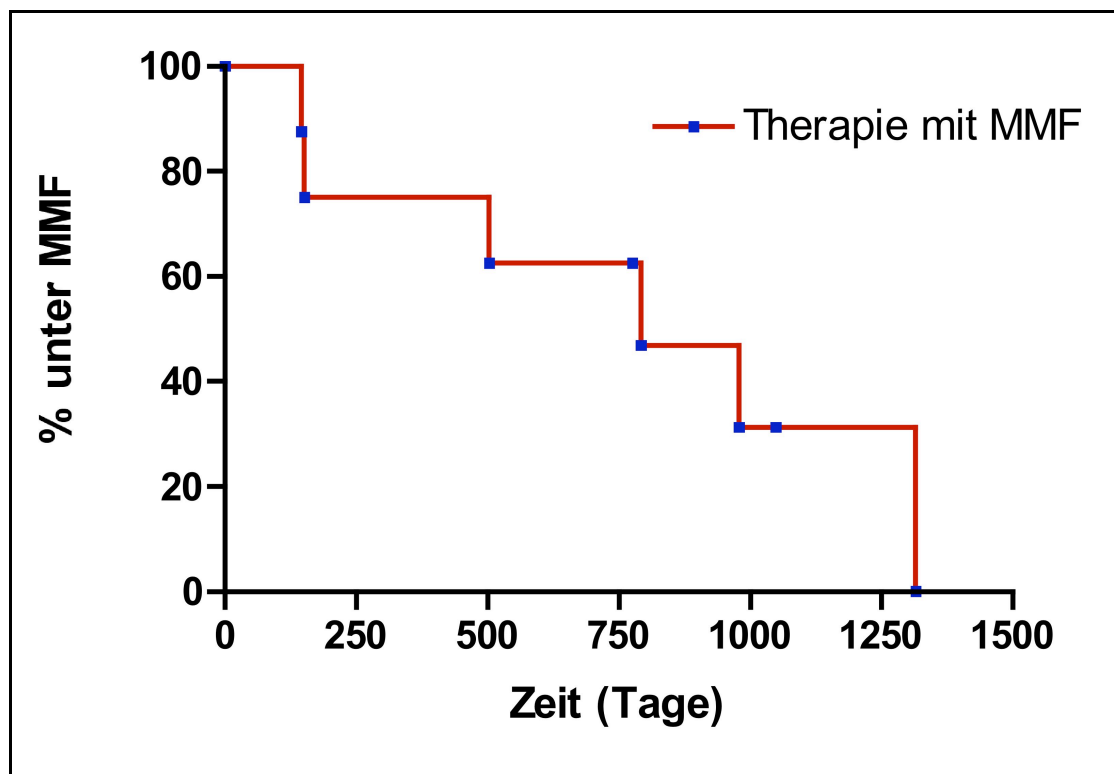
8.6.3. Langzeitresponder

Im weiteren Studienverlauf blieben der Hb-Wert und die Thrombozyten bei den verbleibenden 5 Patienten stabil. 4 dieser Patienten erreichten erst nach Studienende das maximale Ansprechen der Thrombopenie. Keiner dieser Patienten hat bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up ein Rezidiv erlitten. Damit verblieben 5 von 8 Patienten (57%) bei einer mittleren Nachverfolgung von 35 Monaten (Median 33, Range 25-61 Monate) in Remission. Von diesen sind 3 Patienten (#2, 6, 7) in unbehandelter Remission mit einem unbehandelten Zeitraum von 5.3, 5.5 und 8.1 Monaten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 25 Monaten (32, 26

und 17 Monate). 2 Patienten (#5 und 8) befinden sich nach einer Behandlungsdauer von 26 bzw. 35 Monaten unter Therapie mit MMF in einer Dosierung mit 2000 bzw. 500 mg/Tag in einer vollständigen Remission der Hämolyse.

Die nachfolgende Kaplan-Meyer Kurve zeigt die MMF-Therapiedauer der Studienpatienten.

ABB. 10: KAPLAN-MEYER PLOT THERAPIEDAUER MMF



In der nachfolgenden Tabelle sind noch einmal die Daten zu Ansprechen und Therapiedauer zusammengefasst.

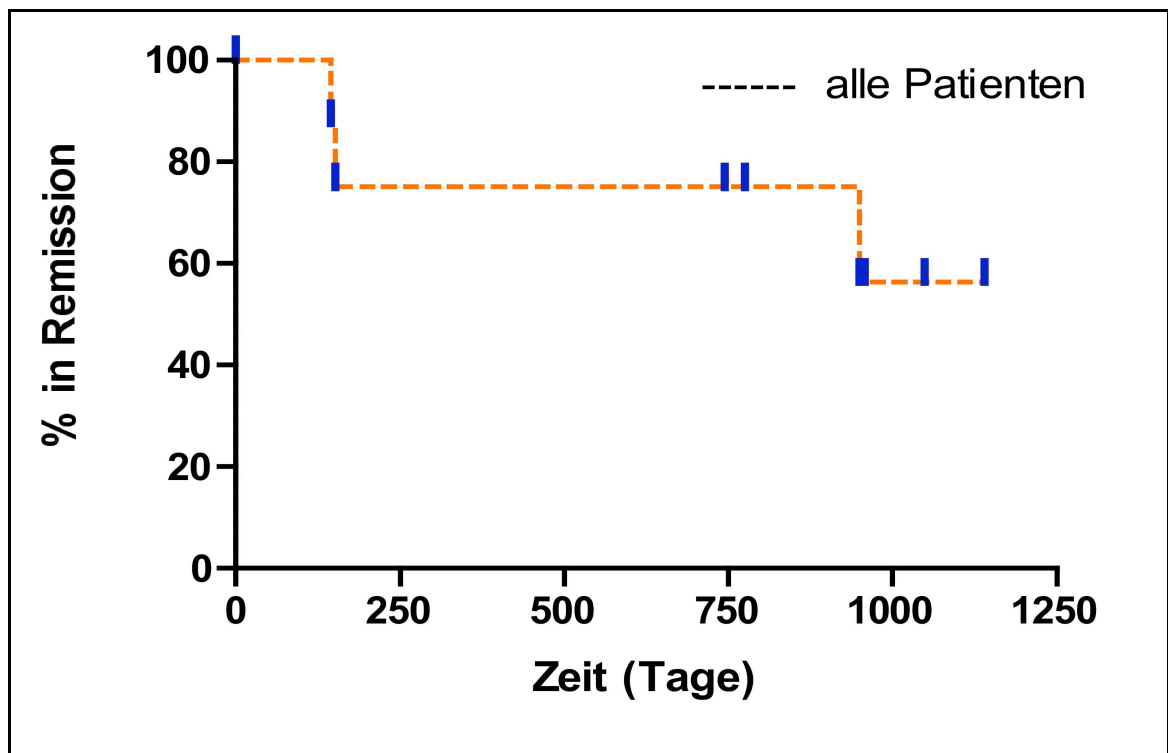
TAB. 8: LANGZEITVERLAUF DER ES-PATIENTEN NACH STUDIENABSCHLUSS

Pat.-#	Studien-Einschluss	Follow-up/ Monate	Event	Datum	MMF-Stopp	Tage mit MMF	Monate mit MMF
1	Mai-96	61	Rezidiv	Dez-98	Dez-99	1315	44
2	Aug-98	34	NC	Dez-98	Nov-98	145	5
3	Apr-98	38	0		Dez-00	979	33

4	Okt-98	32	NC	Mär-99	Jan-99	151	5
5	Jul-98	35	0			1049	35
6	Okt-98	32	0		Dez-00	792	26
7	Mai-99	25	0		Sept-00	503	17
8	Apr-99	26	0			775	26

Die nachfolgende Graphik zeigt die Remissionsdauer der Studienpatienten. Aus darstellungstechnischen Gründen sind die beiden MMF-refraktären Patienten bis zum Tag des Absetzens des MMF als Remission eingezeichnet.

ABB. 11: KAPLAN-MEYER-PLOT: REMISSIONSDAUER NACH BEGINN MMF-THERAPIE



8.7. Wirkdosis MMF

Die mittlere Dosis bei Ansprechen für alle Patienten betrug 1000 mg/Tag, im Median 500 mg. Bei 3 Patienten (#2,4,7) war das Ansprechen der Thrombopenie dosisbestimmend. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Rohdaten für die Analyse des Ansprechverhaltens.

TAB 9: MMF-DOSIS UND ZEIT BIS ANSPRECHEN

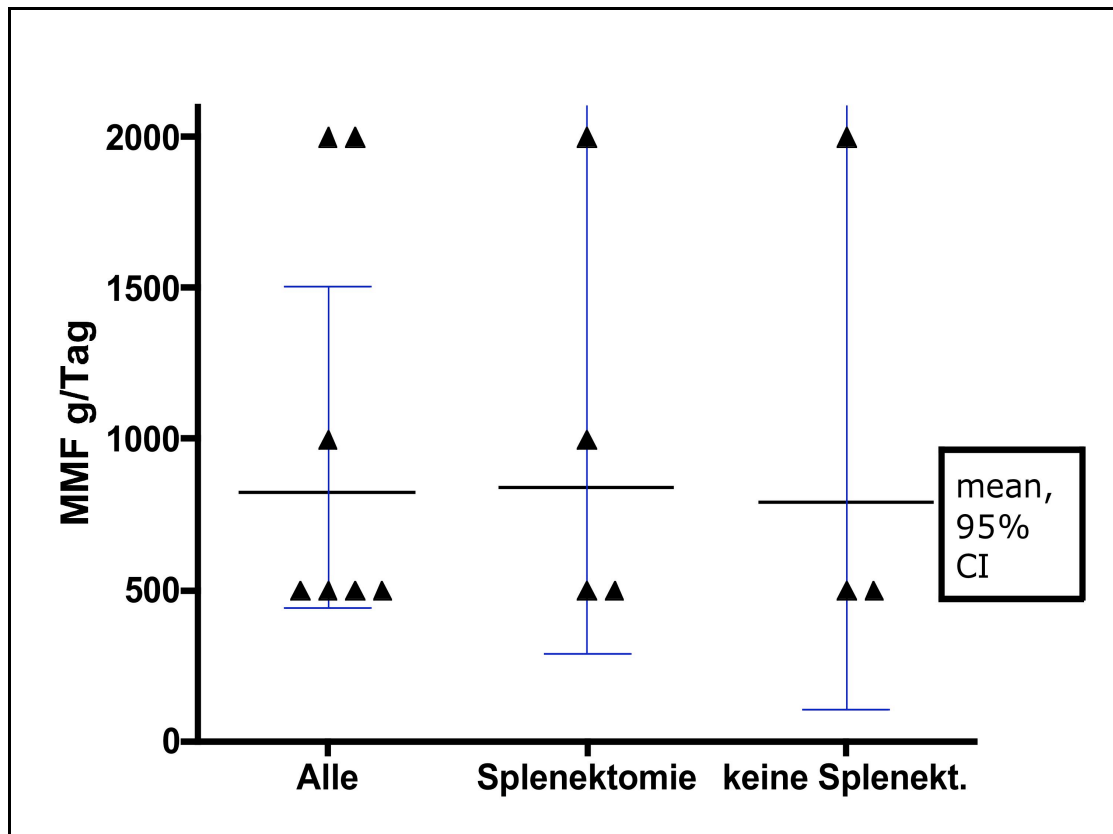
Pat.-#	Splenektomie j/n	Dosis bei Ansprechen	Tage bis Ansprechen Hb	Tage bis Ansprechen Thr	Tage bis max. Ansprechen Hb	Tage bis max. Ansprechen Thr
1	N	500	2	28	84	84
2	J	3000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
3	J	1000	5	77	42	91
4	N	2000	(56)	n.a.	n.a.	n.a.
5	J	2000	6	80	42	280
6	N	500	3	7	40	18
7	J	500	n.a.	14	n.a.	182
8	J	500	4	81	41	221
Mittel		1000	13	63	53	147
median		500	5	77	42	151
Min		500	2	7	40	18
Max		2000	56	151	84	280

8.7.1. Subgruppenanalyse splenektomierter versus nicht-splenektomierter Patienten

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Ansprechdosis zwischen splenektomierten versus nicht-splenektomierten Patienten (splenektomiert N=4, mittlere Ansprechdosis 1000 mg, \pm 353.6 mg, nicht splenektomiert 1000 mg \pm 500 mg, 95% CI -1521 -1521, p=0.3536).

Weiterhin bestand auch kein Unterschied im Intervall zum Ansprechen der Hämolyse (splenektomiert, N=3, mittlere Zeit bis Ansprechen 5.000 \pm 0.5774 Tage, nicht splenektomiert, N=3, mittlere Zeit bis Ansprechen 20.33 \pm 17.84 Tage, p 0.4386) und der Thrombopenie (splenektomiert, N=4, mittlere Zeit bis Ansprechen 63.00 \pm 16.36 Tage, nicht splenektomiert, N=3, mittlere Zeit bis Ansprechen 62.00 \pm 44.91Tage, p 0.9820) zwischen diesen beiden Patientengruppen (Graphik nicht gezeigt).

ABB.12: MMF-DOSIS BEI ANSPRECHEN



Auch die Aufteilung in Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Anzahl der Vortherapien ergab keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

8.8. Toxizität

Insgesamt liegen Daten zu 190 Therapiemonaten mit MMF in einer mittleren Dosierung von 1000 mg/Tag bei 8 Patienten mit ES auswertbar vor. Die Toxizität der MMF-Therapie war insgesamt gering. Es kam zu keiner Toxizität über Grad 2, kein Patient brach aus Toxizitätsgründen die Studie ab. Die dokumentierten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden Grad 1 mit Blähungen und vermehrter Stuhlfrequenz (2-4x tgl.), die selbstlimitierend waren. Darüber hinaus traten bei einer Patientin eine orale Herpesinfektion, die mit oralem Aciclovir gut behandelt werden konnte sowie ein bronchopulmonaler Infekt unklarer Genese auf, der mit Antibiotika ambulant therapiert wurde. Bei Patient # 4 wurde 3 Monate nach Studienende unter Steroidtherapie mit 25 mg Prednisolon/Tag

ebenfalls nach klinischem Bild ein oraler HSV-Infekt diagnostiziert, der aber als nicht mit MMF in Zusammenhang stehend gewertet werden konnte.

TAB.10: TOXIZITÄTEN UNTER MMF-THERAPIE

CTC-Grad	Neutropenie	Infektion	Gastrointestinale NW
1-2°	1/8 Pat. 8%	2/8 Pat.* 25%	3/8 Pat. 37.5%
3-4°	0	0	0

8.9. Begleittherapie mit Kortikosteroiden und i.v. Immunglobulinen

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurden alle Patienten entweder mit intravenösen Immunglobulinen (N=5, 1 Pat keine Angabe) oder Kortikosteroiden (N=7) oder beidem (N=4) behandelt. Ausgewertet wurde die mittlere Wochendosis im Monat vor Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Studienendes nach 12 Wochen. Die folgende Tabelle zeigt die Rohdaten der IVIG- und Prednisolon-Begleittherapie aller 8 Patienten.

TAB.11: BEGLEITTHERAPIE

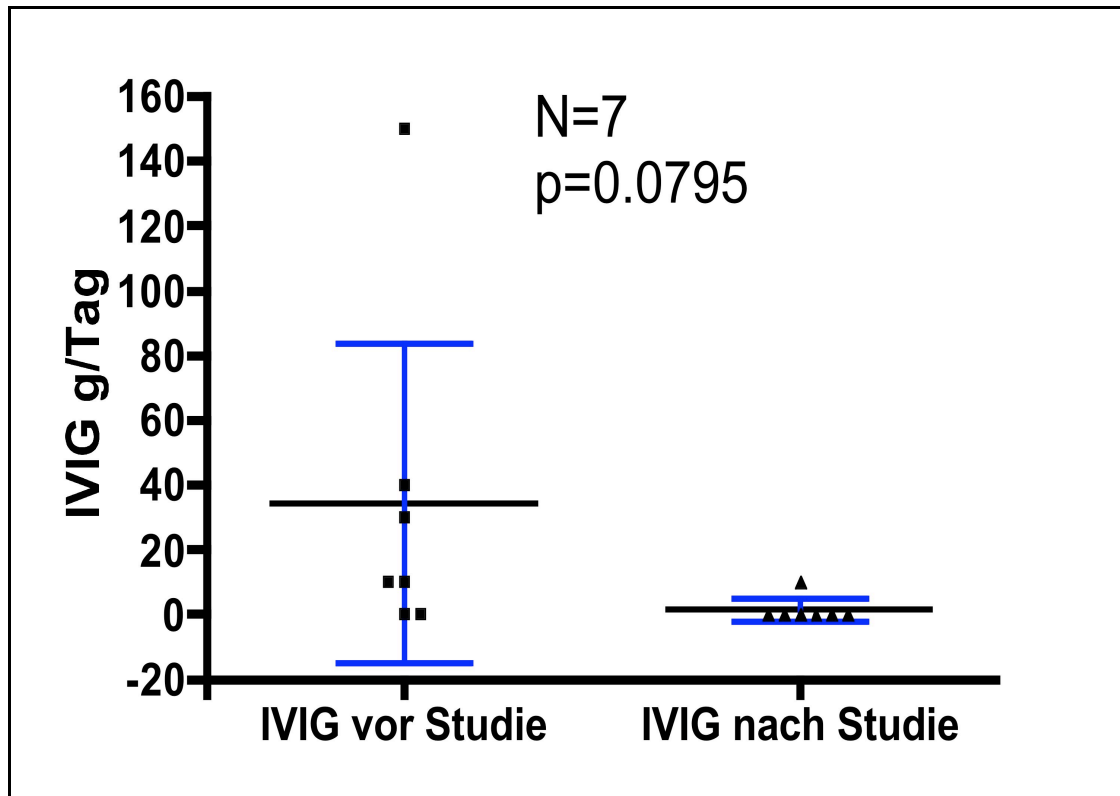
Pat.-Nr.	IVIG g/Woche vor Studie	IVIG g/Woche nach Studie	Prednisolon mg/Tag vor Studie	Prednisolon mg/Tag nach Studie
1	40	0	80	5
2	10	10	0	0
3	0	0	25	5
4	10	0	12.5	20
5	30	0	20	0
6	0	0	20	0
7	150	0	75	0
8	k.A.	k.A.	50	0
Mittel	34.29	1.43	35.31	3.75
median	10	0	22.5	0
Min	0	0	0	0
Max	150	10	80	20

Die mittlere Dosierung für IVIG betrug ca. 34 g/Woche, im median 10 g, nach 12 Wochen erhielt nur 1 Patient (#2) noch seine vor Studienbeginn gegebene Dauertherapie, da er auf MMF nicht angesprochen hatte 8s. Tab.11.

Diese Unterschiede sind im paired one-tailed t-test knapp nicht signifikant different, (N=7, mittlerer Unterschied 32.9g, 95% CI -17.15 to 82.87g, (p=0.0795), auch nicht, wenn die Patienten ausgeschlossen werden, die zu Studienbeginn kein IVIG erhalten haben (N=5, 95% CI -28.80 to 120.8g, p=0.0815).

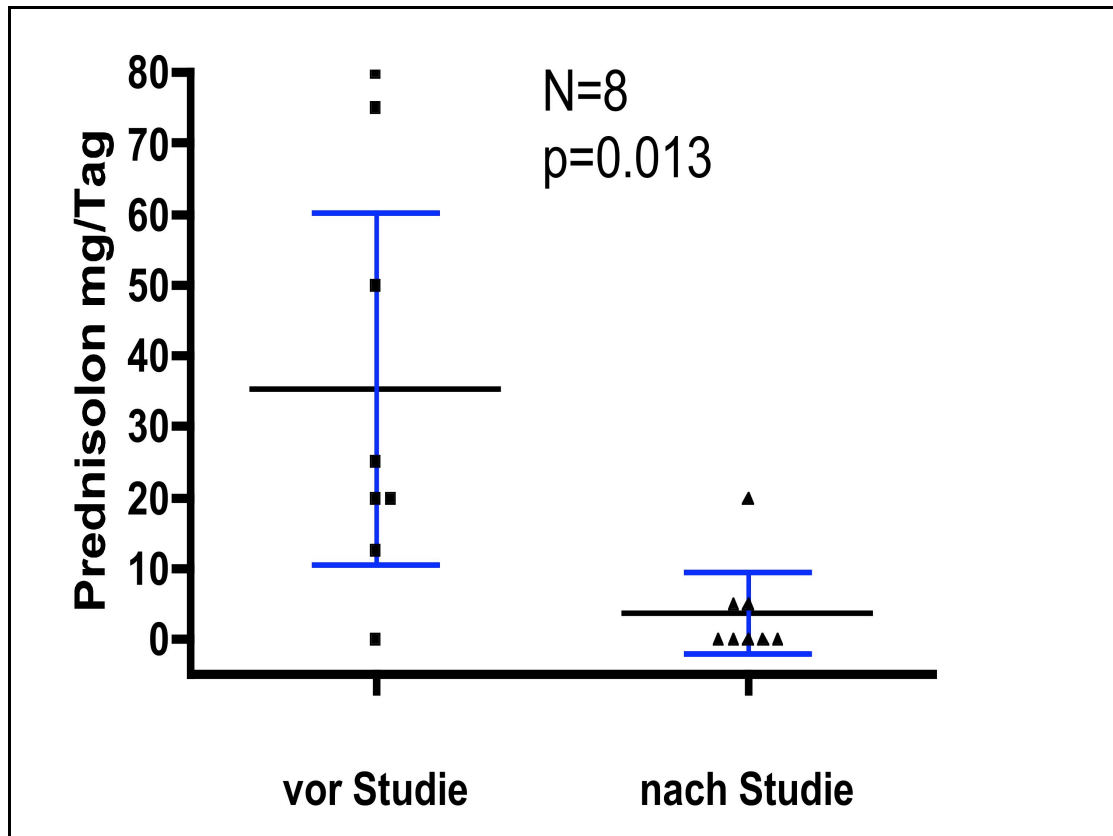
Die nachfolgende Grafik zeigt die Mittelwerte der IVIG-Begleittherapie mit 95% Konfidenzintervall.

ABB. 13: IVIG-THERAPIE VOR UND NACH MMF-STUDIE



Die mittlere Prednisolondosis aller Patienten betrug zu Studienbeginn ca. 35 mg/Tag (median 22.5 mg/Tag), wobei 1 Patient keine Steroide erhielt. Nach 12 Wochen MMF-Therapie betrug die mittlere Prednisolondosis aller Patienten nur noch 3.75 mg/Tag, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits 5 Patienten aufgrund exzellenten Ansprechens ohne Kortikosteroide geführt wurden (s. Tab.11). Dieser Unterschied ist nicht nur statistisch hochsignifikant (N=8, mittlere Steroidreduktion 31.5 mg, 95% CI 5.052-58.07 mg, one-tailed t-test, $p=0.013$), sondern belegt auch das Bedürfnis, soweit klinisch vertretbar, diese nebenwirkungsreiche und den Patienten belastende Therapie möglichst bald abzusetzen. Während zu Studienbeginn noch 7 von 8 Patienten Prednisolon erhielten, waren es nach 12 Wochen nur noch 3 Patienten, wobei einer dieser Patienten nicht angesprochen hatte. (#4) und bei 2 Patienten die Dosis auf 5 mg/Tag als Substitutionsdosis aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz gesenkt worden war.

ABB.14: STEROIDTHERAPIE VOR UND NACH MMF-STUDIE



Damit kam es im Rahmen der Studie zu einer hochsignifikanten Reduktion der Kortikoidbegleittherapie für die behandelten Patienten. Selbst Patienten die vor MMF-Therapie hohe Dosierungen Prednisolon benötigten, um die Hämolyse oder Blutungsneigung auf zu ein klinisch erträgliches Mass zu reduzieren, erreichten innerhalb des Studienzeitraumes eine Remission mit Kortikosteroiddosierungen unterhalb der Cushing-Schwelle oder waren sogar ohne Steroidmedikation.

9. Diskussion

9.1. Definition des Krankheitsbildes und Pathophysiologie

Das Evans-Syndrom ist die Kombination aus Autoimmunhämolyse und Immunthrombozytopenie, die zeitgleich oder auch sequentiell auftreten können. Die Genese dieser Erkrankung ist ungeklärt. Wie auch bei Falldarstellungen von Patienten mit isolierter Autoimmunthrombopenie oder Hämolyse wird zwischen idiopathischen und sekundären Formen unterschieden, die zum Beispiel mit Medikamenten, anderen Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantation in ursächlichem Zusammenhang stehen (Campieri et al., 1997; Ciaffoni et al., 1987; Doll et al., 1987; Earle et al., 2001). Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschliesslich mit idiopathischen Formen des Evans-Syndromes, ein Ausschluss einer malignen Erkrankung war Einschlussvoraussetzung für die dargestellte Studie. Es ist unklar, ob die Unterscheidung von Patienten mit idiopathischem versus sekundärem Evans-Syndrom zur Identifizierung von Gruppen mit differenter Prognose und unterschiedlichem Ansprechen auf Therapie führen würde. Allerdings erscheint eine immunsuppressive Behandlung eines Patienten mit einer malignen Erkrankung zumindest problematisch.

Es gibt derzeit kaum Untersuchungen, die sich mit der Pathophysiologie des Evans-Syndromes befassen. Für T-Zellen bei ITP-Patienten sind sowohl eine pathologische Aktivierung beschrieben (Karakantza et al., 2000), wie auch T-Zell-Dysfunktion (für die ITP) (Mylvaganam et al., 1989b; Mylvaganam et al., 1988; Peng et al., 2003).

Aufgrund der vorliegenden Antikörper gegen Oberflächenantigene der Erythrozyten und Thrombozyten (Ciaffoni et al., 1987; Fuse et al., 1998; Kakaiya et al., 1981; Kiefel, 2001; Kuwana et al., 2002; Pegels et al., 1982) steht eine Beteiligung der B-Zellen zweifelsfrei fest. Es muss aber bezweifelt werden, dass ein vollständiger Analogieschluss von Autoimmunhämolyse oder ITP zum Evans-Syndrom zulässig ist. Selbst in diesen beiden besser untersuchten Krankheitsbildern ist bekannt, dass sowohl T-Zell gerichtete Therapien (Kappers-Klunne and van't Veer, 2001; Peng et al., 2003) als auch B-Zell-gerichtete Therapien (Delgado et al., 2002; Zaja et al., 2002) und ungerichtete Manipulationen des

Immunsystems (Bell, 2002; Godeau et al., 2002; Louwes et al., 2001; Oyama et al., 2001; Ozsoylu, 2000; Szold et al., 2002; Willis et al., 2001; Zaydan et al., 2002) erfolgreich sein können. Daher sind Rückschlüsse von Wirkmechanismen der eingesetzten Medikamente auf den oder die Pathomechanismen des ES, der AIHA oder der ITP nur begrenzt hilfreich, da möglicherweise nur der Effektormechanismus einer zugrundeliegenden immunologischen Störung behandelt wird. Dies wäre auch vereinbar mit dem unter Steroidtherapie chronisch rezidivierenden/remittierenden Verlauf des ES, was dafür sprechen könnte, dass ein Effektormechanismus kupiert wird, das auslösende Agens aber nicht behandelt wird. In zukünftigen Studien wären daher immunologische Untersuchungen wie spezifische T-Zell-Antworten, T-Zell Subpopulation und Zytokininduktion sinnvoll, auch wenn sie möglicherweise nur hilfreich sind, den Umfang der Immunsuppression zu definieren, der zum Erreichen einer Remission notwendig ist.

9.2. Standardtherapie und experimentelle Verfahren

9.2.1. Therapiestandards

Für das steroidrefraktäre ES gibt es derzeit keine Standardtherapie. Die Wahl von Therapeutika ist auch dadurch erschwert, dass der Pathomechanismus der Hämolyse und der Thrombopenie nicht bekannt ist. Sowohl B-Zell-gerichtete Therapien mit einem Mensch-Maus chimären Antikörper gegen CD 20 (Stasi et al., 2001), Immunglobuline (Nuss and Wang, 1987; Oda et al., 1985) gegen T-Zellen wirksame Immunsuppressiva (Rackoff and Manno, 1994), Splenektomie (Font et al., 2000), anabole Steroide (Ahn, 1990; Cervera et al., 1995) als auch Zytostatika (Chang et al., 2001a; Chang et al., 2001b; Guerrero et al., 1994) und allogene oder autologe Stammzelltransplantation (Marmont, 1999; Martino et al., 1997a; Oyama et al., 2001) sind in Einzelfällen eingesetzt worden. Die in diesen Serien beschriebenen Patienten waren, ähnlich wie die Patienten in der eigenen Serie, umfangreich vorbehandelt.

In der nachfolgenden Diskussion werden sowohl die hochdosierte IVIG-Gabe als auch die hochdosierte Methylprednisolongabe nicht ausführlich abgehandelt. Beide Modalitäten werden routinemäßig bei bekannter kurzfristiger Wirksamkeit, aber ungenügend belegter und wahrscheinlich nur geringer Langzeitwirkung eingesetzt (Oda et al., 1985; Ozsoylu, 2000; Rackoff and Manno, 1994). Sie haben als Überbrückungstherapie und Notfallintervention bei Blutung oder lebensbedrohlicher Hämolyse einen gesicherten Stellenwert. Ihr Einfluss in Kombinationstherapie auf die Remissionsrate und das Langzeitergebnis anderer Immunsuppressiva ist aber nicht untersucht.

9.2.2. Cyclosporin A (CsA)

Die größten vorliegenden Fallstudien zur CsA-Therapie bei ITP stammen von der holländischen Arbeitsgruppe Kappers-Klune mit 20 Patienten und der italienischen Arbeitsgruppe um Emilia mit 12 Patienten (Emilia et al., 1996; Emilia et al., 2002; Kappers-Klunne and van't Veer, 2001). Allerdings befand sich nur in der italienischen Publikation ein Patient mit ES.

Während die italienische Arbeitsgruppe mit niedrigen CsA-Dosierungen arbeitete (2-3 mg/kg Körpergewicht) und damit eine Ansprechrate von ca. 80% bei 40% CR erreichte, sah die holländische Arbeitsgruppe mit standarddosierten CsA (5-6 mg/kg Körpergewicht) und Cortikosteroiden mit 0.4mg/kg Körpergewicht Prednisolon nur eine Ansprechrate von 50-60% bei 20 Patienten mit steroidrefraktärer ITP, von denen 10 nicht splenektomiert waren. Bei einer Therapiedauer von maximal 4 Monaten kamen es allerdings bei fast allen Patienten zu einem Rezidiv, sodass 9 von 10 der nicht-splenektomierten Patienten nachfolgend im Rezidiv oder bei CsA-Toxizität splenektomiert wurden. Im Gegensatz dazu sah die italienische Gruppe bei einer medianen Therapiedauer von 40 Monaten unter 10 Patienten, die auf CsA ansprachen, nur 1 Rezidiv. Auch die beobachteten therapiebedingten Nebenwirkungen der Therapie scheinen für das italienische Therapieschema zu sprechen, bei dem kein toxizitätsbedingter Therapieabbruch auftrat, während 6/20 Patienten in Holland die Therapie nicht tolerierten. Insofern scheint eine gewisser

Analogieschluss zu den in der eigenen Arbeit beschriebenen Ergebnissen zulässig, dass nämlich eine eher moderat dosierte, aber langfristige immunsuppressive Therapie effektiver ist als eine toxische und höher dosierte.

Ob diese Ergebnisse auf die Therapie von Patienten mit ES übertragbar sind bleibt offen. Beschrieben ist das Ansprechen des Patienten in der Emilia-Studie sowie ein weiterer pädiatrischer Fallbericht (Ucar et al., 1999) und der Fall eines erwachsenen Patienten (Tsudo and Moriguchi, 1996). Damit könnte CsA eine therapeutische Alternative für Patienten mit steroidrefraktärem ES darstellen.

9.2.3. FK-506

Für FK 506/Tacrolimus liegen keine Fallserien zur Therapie des ES oder der ITP vor.

9.2.4. Danazol

Danazol ist ein anaboles Steroid mit abgeschwächter androgener Wirkung. Die Wirksamkeit von Danazol bei Patienten mit steroidrefraktärer ITP ist in 3 größeren Fallserien beschrieben (Ahn et al., 1989; Edelmann et al., 1990; Mylvaganam et al., 1989a). Die größte hiervon umfasste 96 Patienten (Ahn et al., 1989), von denen 45 auch splenektomiert waren. Es konnte eine Ansprechrate von 61% gezeigt werden. Auch hier lag die Zeit bis zum Ansprechen der Thrombopenie, ähnlich wie in der eigenen MMF-Studie, bei 2.7 Monaten. Eine Therapie über den Zeitraum von 1 Jahr oder mehr verringerte die Rezidivrate im Vergleich zu einer Therapiedauer von weniger als 6 Monaten.

In der US-amerikanischen Studie von Mylvaganam (Mylvaganam et al., 1989a) wurde Danazol in der niedrigen Dosis von 50 mg/die eingesetzt (Standarddosis 400-800 mg). Auch hier wurde eine Ansprechrate von ca. 50% gesehen. Die immunologischen Veränderungen (T-Zell-Subpopulationen, Reaktion auf Mitogene) korrelierten nicht mit dem Ansprechverhalten.

Vergleichsstudien liegen für Danazol, wie auch für alle anderen Therapiemodalitäten nicht vor. Der Stellenwert dieses sicherlich interessanten Ansatzes bei Patienten mit ES ist schwer einzuordnen, Danazol ist aber bei geeigneten Patienten mit ES als therapeutische Alternative in Erwägung zu ziehen.

Die Kombination von CsA und Danazol ist in einem einzigen Fallbericht erwähnt (Chemlal et al., 1999). Der Stellenwert dieser Kombination kann aus diesem Fallbericht aber nicht abgeleitet werden.

9.2.5. Azathioprim

Für Azathioprim liegen 2 Studien mit 53 Patienten (Quiquandon et al., 1990) und mit 20 Patienten (Schiavotto et al., 1993) bei steroidrefraktärer ITP vor. Hierbei schwanken die Remissionsraten zwischen 10% in der Schiavotto-Studie und ca. 60% in der Quiquandon-Studie, wobei in letzterer immerhin 33% Langzeitremissionen (17/53 Pat.) nach 7-182+ Monaten auftraten, davon 10 ohne Weiterführung der Therapie.

Trotz dieser widersprüchlichen Daten ist Azathioprim für Kliniker aufgrund der Vertrautheit mit dem Nebenwirkungsprofil des Medikamentes eine brauchbare Alternative bei steroidrefraktärer ITP. Auch hier fehlen aber Vergleichsdaten zu anderen Immunsuppressiva sowie Daten zur Anwendung bei ES-Patienten.

9.2.6. Plasmapherese/Immunadsorption

In der Literatur existieren 3 Berichte zu Protein-A-Immunadsorption (Fabrizio et al., 2000; Guthrie and Oral, 1989) und 4 Fallberichte zu Plasmapheresen bei Patienten mit ITP und ES (Blanchette et al., 1984; Marder et al., 1981; Patel et al., 1996; Patten and Reuter, 1980; Tauchi et al., 1989). Diese Verfahren scheinen mit einer Ansprechrate von ca. 30-40% zumindest in Notfallsituationen ein therapeutischer Ausweg zu sein. Langzeitverläufe von Patienten die nur mit Plasma-Austausch behandelt wurden fehlen, die Patienten in diesen Serien wurden alle in

Vorbereitung einer Splenektomie behandelt und erhielten begleitend Steroide.

9.2.7. Cyclophosphamid, Vincalkaloide und Polychemotherapie

Cyclophosphamid wurde in unterschiedlichen Dosierungen und Schemata v.a. bei der ITP eingesetzt. Die Ansprechraten bei i.v. Stoßtherapie scheinen besser zu sein als bei oraler, prolongierter Applikation (Reiner et al., 1995). Auch Vincalkaloide zeigen Ansprechraten bis zu 50% bei steroidrefraktären ITP-Patienten. (Review unter (Bussel, 2002; Kiefel, 1993)), ein positiver Fallbericht liegt für einen ES-Patienten vor (Guerrero et al., 1994). Direkt vergleichende Daten zur Therapie mit Immunsuppressiva existieren nicht. Die Teratogenität und Myelotoxizität scheint bei den gewählten Schemata allerdings tolerabel und auch Langzeitremission wurden berichtet.

Auch von den Chemotherapie-Schemata zur Therapie des M. Hodgkin abgeleitete Protokolle wurden zur Behandlung der refraktären ITP verwandt. In einer Fallserie von 10 Patienten (Figueroa et al., 1993) zeigte sich eine Ansprechrate von 60% mit 4/6 Patienten in Langzeitremission von 11-126+ Monaten.

9.2.8. Autologe und allogene Stammzelltransplantation (SZT)

Auch die Dosissteigerung des Cyclophosphamid bis zur Myeloablation mit autologer SZT bei ITP-Patienten wurde in kleinen Fallserien untersucht. Hier war allerdings eine nicht unerhebliche therapiebedingte Mortalität von ca. 10% zu verzeichnen bei einem massiven Transfusionsbedarf (bis zu 50 Thrombozyten-hochkonzentrate bei einzelnen Patienten) und einer Frührezidivrate von ca. 30%.

Zwei Fallberichte von ES-Patienten (Marmont, 1999; Martino et al., 1997a) zeigen auch, dass weder durch die Stammzellmobilisierung noch durch die Hochdosistherapie ein schnelles Ansprechen zu erreichen ist, vielmehr ist mit schweren hämorrhagischen und infektiösen Komplikation zu rechnen.

Auch ein Fallbericht einer allogenen Stammzelltransplantation existiert (Oyama et al., 2001).

Summarisch muss die autologe und allogene SZT angesichts der beschriebenen Toxizitäten, des nicht wesentlich verbesserten Verlaufes und der immensen Kosten als Therapie bei verzweifelten Fällen bezeichnet werden, bei denen konventionelle medikamentöse Behandlungen nicht mehr zur Verfügung stehen.

9.2.9. Anti Rho-D

Anti Rho-D ist ein polyklonaler Antikörper gegen das Rho-D Antigen auf Erythrozyten. Es wirkt wahrscheinlich über eine Absättigung oder Blockierung des retikulo-endothelialen Systems mit antikörper-beladenen Erythrozyten. Anti Rho-D ist wirksam bei Patienten mit steroidrefraktärer ITP vor Splenektomie mit dosisabhängigen Ansprechraten bis über 50% und einer Wirkdauer zwischen 20-27 Tagen (Bussel, 2002). Es wird daher vor allem in der Vorbereitung zur Splenektomie eingesetzt. Anti Rho-D ist bislang nicht bei Patienten mit ES eingesetzt worden.

9.2.10. Anti-CD 40-Ligand

Anti-CD 40-Ligand ist bisher nur bei Patienten mit refraktärer ITP untersucht. Hier waren Dauer und Qualität des Ansprechens unbefriedigend, derzeit wird ein neuer Antikörper klinisch getestet (Bussel, 2002).

9.2.11. Rituximab®

Rituximab® (HoffmannLaRoche, Grenzach Wyhlen, FRG) ist ein Mensch-Maus chimärischer Antikörper mit einem murinen Fab-Fragment gegen CD 20, einem auf fast allen Zellen der B-Zellreihe exprimierten Oberflächenantigen und einem humanen Fc-Rezeptor. Rituximab ist zur Therapie von niedrig- und hochmalignen Lymphomen zugelassen.

2001 wurde erstmals eine größere Fallserie veröffentlicht, in der die Effektivität von Rituximab bei Patienten mit ITP beschrieben wurde (Stasi et al., 2001). Es wurde bei multiple vorbehandelten ITP-Patienten darunter auch 2 Patienten mit einer hämolytischen Anämie in der Vorgeschichte, eine Ansprechrate von über 50% erreicht ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Dieses wurde in kleineren Fallserien bestätigt (Cohen and Polliack, 2002; Delgado et al., 2002; Seipelt et al., 2001; Stasi et al., 2001; Stasi et al., 2002; Zaja et al., 2002). Rituximab scheint auch bei paraneoplastisch auftretenden Immundefizienzen wirksam zu sein.

Allerdings zeigte sich bei Patienten mit idiopathischer ITP, dass sowohl die Kinetik des Ansprechens als auch die Dauer erheblich interindividuell variieren können (Stasi et al., 2002) und einige Patienten erst sehr spät ansprechen oder eine Erhaltungstherapie zu benötigen scheinen. Der in der MLU behandelte Patient zeigte kein Ansprechen seiner Thrombopenie nach einem Rituximab-Zyklus. Derzeit werden unterschiedliche Dosierungsschemata in nordamerikanischen Studien untersucht.

Für ES-Patienten existieren derzeit keine Anwendungsbeobachtungen mit Rituximab, allerdings waren bereits in der Stasi-Arbeit 2 Patienten beschrieben, die nach der vorliegenden Studie die Kriterien für ein ES erfüllt hätten, aber wie auch der in dieser Studie beschriebene Patient nicht ansprachen. Der Einsatz von Rituximab bei ES-Patienten könnte aber durchaus Sinn machen, da auch bei Patienten mit AIHA ein Ansprechen belegt ist (Zaja et al., 2002).

Aufgrund seiner geringen Toxizität ist Rituximab eine willkommene Addition im therapeutischen Arsenal und möglicherweise auch ein sinnvoller Kombinationspartner für Immunsuppressiva wie CsA oder MMF, sobald die optimale Dosis und Verabreichungsschema weiter untersucht sind.

9.3. Stellenwert der Studienergebnisse

Diese Arbeit beschreibt eine Kohorte von Patienten mit Evans-Syndrom, die innerhalb einer prospektiven klinischen Studie behandelt wurden. Es handelt sich um die grösste in der Literatur beschriebene Kohorte von

erwachsenen ES-Patienten. Da das ES eine sehr seltene Erkrankung mit einer erheblichen krankheitsspezifischen aber auch therapiebedingten Mortalität (Ng, 1992) ist, besteht ein Bedarf an effektiven, nebenwirkungsarmen Therapieoptionen. Selbst in großen Serien von ITP-Patienten finden sich jeweils nur vereinzelte ES-Patienten (Pizzuto J, 1984; Sandler, 2001; Stasi et al., 2001; Tyndall et al., 2001), so dass Rückschlüsse darüber, ob die bei ITP effektive Therapien auch bei ES wirken, schwierig sind. Diese Fallserie ist daher in der Zahl der behandelten Patienten, der Homogenität der Behandlung und der Nachbeobachtung einzigartig.

Diese Studie wurde möglich, da eine grössere Gruppe an ES-Patienten zur Verfügung stand und keine konkurrierende Studie zu dieser Erkrankung innerhalb der OSHO vorlag.

Die Ergebnisse dieser Therapiestudie sind unter zwei Aspekten bemerkenswert:

Zum einen handelt es sich bei MMF um eine nebenwirkungsarme Therapie. Es kam zu keiner schwerwiegenden Komplikation und keinem nebenwirkungsbedingten Studienabbruch. In vergleichbaren Studien, die meist vorrangig ITP-Patienten einschließen werden aufgrund der Morbidität und Mortalität dieser Erkrankungen bzw. der autoimmun-hämatologischen Zytopenien sogar Verfahren wie eine autologe Stammzelltransplantation als vertretbar erachtet, die eine therapiebedingte Mortalität von 5-10% mit sich bringen (Tyndall et al., 2001).

Auch scheinen die Tendenz anderer Studien mit Azathioprim und v.a. CsA belegt zu werden, dass in der Therapie der autoimmunen Zytopenien eine sanfte, langfristige Immunsuppression notwendig aber auch effektiver ist als eine intensive und kurzdauernde. Dies mag auch das schlechte Ansprechen auf die autologe SZT erklären, da diese möglicherweise durch die nur kurze Applikation der Chemotherapie die langlebigen Memory-T- und B-Zellen, die den Krankheitsprozess unterhalten, nicht effektiv supprimieren kann.

Weiterhin ist das langfristige Ansprechen von 6 der 8 Patienten bemerkenswert, die sich nunmehr seit einem Zeitraum von 2-3.5 Jahren nach Therapiebeginn und in 3 von 6 Fällen auch ohne Behandlung in

Remission befinden. Dieses muss bei einer chronisch rezidivierenden Erkrankung als ungewöhnlich gelten. Es kann angenommen werden, dass MMF an dieser immunologischen Stabilisierung einen erheblichen Anteil hat. Auch ist bemerkenswert, dass die vor Studienbeginn notwendige Therapie mit IVIG und Kortikosteroiden in fast allen Fällen reduziert und abgesetzt werden konnte. Insbesondere für eine Kortikosteroid-langzeittherapie sind schwerste Nebenwirkungen wie Osteoporose, opportunistische Infekte und M. Cushing häufig. Eine Ersparnis von Steroiden in der Therapie autoimmunhämatologischen Erkrankungen ist daher hochwillkommen.

9.4. Dosisschema und Dosisescalation

Das gewählte Therapieschema benutzte eine sehr vorsichtige Dosisescalation. In der Immunsuppression nach Organ- oder Knochenmark sind initiale Dosierungen von 2-3 g/Tag gebräuchlich. Es bleibt zu diskutieren, ob eine schnellere Dosisescalation des MMF oder eine Weiterführung über den initial gewählten Studienzeitraum von 3 Monaten bei Non-respondern zu einer Verbesserung des Ansprechens, insbesondere der Thrombozytopenie geführt hätte. Aufgrund des Ansprechens der Hämolyse sehr früh im Verlauf der Studientherapie wurde für ES-Patienten eine nur relativ niedrige Tagesdosierung erreicht. Da aber in allen ES-Patienten mit Hämolyse ein Ansprechen dokumentiert werden konnte, wurden hier auch Patienten mit persistierender Thrombozytopenie weiterbehandelt, so dass ein späteres Ansprechen der Thrombozytopenie gezeigt werden konnte. 4 von 6 Patienten zeigten ein Ansprechen der Thrombozytopenie nach Tag 180 der MMF-Therapie. Es sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein, zu untersuchen, ob eine prolongierte Therapie mit niedrigeren Dosierungen oder eine mit der maximalen Dosis (2-3 g/Tag) begonnene Therapie in dieser Patientengruppe vorteilhafter wäre.

9.5. Differentes Ansprechen der Hämolyse und Thrombozytopenie

Dieses differente Ansprechen der Hämolyse und der Thrombozytopenie mit einem hochsignifikant schnelleren Ansprechen der Hämolyse ist auch aus pathophysiologischen Gesichtspunkten interessant, da es unterschiedlichen Pathomechanismen der Zellzerstörung oder Kinetik der Antikörper möglich erscheinen lässt. Dies ist auch in anderen Studien mit Azathioprim beobachtet worden. In Nachfolgestudien könnte dieser Fragestellung nachgegangen werden. Aus der vorliegenden Studie lässt sich retrospektiv kein Material mehr asservieren, insbesondere nicht für funktionelle Assays an T- oder B-Zellen.

Interessant ist auch der Ansatz einer chinesischen Arbeitsgruppe, die die Auswirkungen einer Kostimulationsblockade im Vergleich mit und in Kombination mit einer konventionellen T-Zell Suppression bei Patienten mit ITP untersuchte (Peng et al., 2003). Diese Arbeitsgruppe zeigte, dass CsA alleine und in Kombination mit einer CTLA-4 Blockung in einem Teil der Patienten (7 von 11) in vitro eine plättchenspezifische Anergie der T-Zellen hervorrief. Dieses korrelierte mit dem klinischen Ansprechen. Ein derartiges Modell könnte für die Untersuchung der Wirkmechanismen des MMF und zur Evaluation potentiell synergistischer Medikamentenkombinationen benutzt werden. Hierfür wären derzeit vor allem Kombinationen aus Immunsuppressiva und Rituximab interessant, da trotz der differenten Wirkmechanismen sehr wohl ein klinischer wirksamer Synergismus vorliegen könnte.

9.6. Weiterführung und Nachfolgeprojekte

Aufgrund der Daten dieser Studie befasst sich eine Arbeitsgruppe der OSHO um Prof. Dr. W. Knauf am Klinikum Benjamin-Franklin in Berlin mit der Therapie der steroidrefraktären paraneoplastischen AIHA bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie. Hier konnten nach vorläufigen Ergebnissen (Knauf, persönliche Mitteilung 4/03) sowohl die hohe und dauerhafte Ansprechrate als auch das schnelle Eintreten einer Remission der Hämolyse bestätigt werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten erscheint eine wichtigere Rolle des MMF in der Primär- und Salvagetherapie der autoimmun-hämatologischen Erkrankungen in Zukunft möglich. Dies muss aber in prospektiven, wenn

möglich randomisierten Studien geprüft werden. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung wird es notwendig sein, diese Fragestellung in großen Studiengruppen zu untersuchen, die es aber für autoimmunhämolytische Erkrankungen derzeit nicht gibt. Wie die Rekrutierung dieser Studie zeigte, haben selbst große hämatologische Zentren im Studienzeitraum nur ein oder zwei Patienten einbringen können.

Daher erscheint es vor allem notwendig, kooperative Studien zu autoimmunhämolytischen Erkrankungen in den bestehenden hämatologischen Studiengruppen zu etablieren.

9.7. Zusammenfassung

Alle dargestellten Therapiemodalitäten sind aufgrund der Seltenheit des ES schlecht untersucht. Dies wird sich auch voraussichtlich in absehbarer Zeit nicht ändern. MMF ist ein Immunsuppressivum, das sich aufgrund seiner Wirksamkeit und seines günstigen Nebenwirkungsprofils bei Autoimmunhämolyse und Immunthrombopenie zur Therapie des ES im Rezidiv oder bei steroidrefraktärer Erkrankung in dieser Studie bewährt hat. Der Stellenwert dieses Medikamentes in früheren Erkrankungsstadien oder im Vergleich zu anderen Salvagetherapien sollte weiter untersucht werden.

10. Bibliographie

1. Ahn, Y.S. (1990) Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol*, **84**, 122-129.
2. Ahn, Y.S., Rocha, R., Mylvaganam, R., Garcia, R., Duncan, R. and Harrington, W.J. (1989) Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med*, **111**, 723-729.
3. Bell, W.R., Jr. (2002) Role of splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*, **16**, 39-41.
4. Blanchette, V. (2002) Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood Rev*, **16**, 23-26.
5. Blanchette, V.S., Hogan, V.A., McCombie, N.E., Drouin, J., Bormanis, J.D., Taylor, R. and Rock, G.A. (1984) Intensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, **24**, 388-394.
6. Blanchette, V.S., Kirby, M.A. and Turner, C. (1992) Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol*, **29**, 72-82.
7. Bullingham R, M.S., Nicholls A, Hale M.. (1996) Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol*, **36**, 315-324.
8. Bussel, J.B. (2002) Novel approaches to refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*, **16**, 31-36.
9. Bussel, J.B. and Szatrowski, T.P. (1995) Uses of intravenous gammaglobulin in immune hematologic disease. *Immunol Invest*, **24**, 451-456.
10. Campieri, C., Zanchelli, F., Stefoni, S. and Bonomini, V. (1997) Evans syndrome in renal transplantation: correlation between drops in platelet and red blood cell counts and rejection [letter]. *Nephron*, **77**, 119-120.
11. Cervera, H., Jara, L., Pizarro, S., Enkerlin, H., Fernandez, M., Medina, F., Fraga, A. and Miranda, J. (1995) Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol*, **22**, 1867-1871.
12. Chang, D., Yoo, D., Kim, T., Jun, J., Lee, I., Bae, S., Kim, I. and Kim, S. (2001a) Induction of remission with intravenous immunoglobulin and cyclophosphamide in steroid-resistant Evans' syndrome associated with dermatomyositis. *Clin Rheumatol*, **20**, 63-66.

13. Chang, D.K., Yoo, D.H., Kim, T.H., Jun, J.B., Lee, I.H., Bae, S.C., Kim, I.S. and Kim, S.Y. (2001b) Induction of remission with intravenous immunoglobulin and cyclophosphamide in steroid-resistant Evans' syndrome associated with dermatomyositis. *Clin Rheumatol*, **20**, 63-66.
14. Chemlal, K., Wyplosz, B., Grange, M., Lassoued, K. and Clauvel, J. (1999) Salvage therapy and long-term remission with danazol and cyclosporine in refractory Evan's syndrome [letter]. *Am J Hematol*, **62**, 200.
15. Ciaffoni, S., Ferro, I., Potenza, R. and Campo, G. (1987) Evans syndrome: a case of autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia caused by anti-Jka. *Haematologica*, **72**, 245-247.
16. Cines, D.B. and Blanchette, V.S. (2002) Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, **346**, 995-1008.
17. Cohen, Y. and Polliack, A. (2002) Sustained complete remission of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) of 10 years duration after only two infusions of rituximab. *Hematol J*, **3**, 61-62.
18. Cohen, Y.C. (1998) Longterm outcome of chronic immune thrombocytopenia. *American Soc. of Hematology*, Vol. 89.
19. Cunningham-Rundles, C. (2002) Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*, **16**, 61-64.
20. Delgado, J., Bustos, J.G., Jimenez-Yuste, V. and Hernandez-Navarro, F. (2002) Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, **87**, 215-216.
21. Doll, D., List, A. and Yarbro, J. (1987) Evans' syndrome associated with microcystic adenoma of the pancreas. *Cancer*, **59**, 1366-1368.
22. Duru, F., Fisgin, T., Yarali, N. and Kara, A. (2002) Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. *Pediatr Hematol Oncol*, **19**, 219-225.
23. Earle, C., Chen, W., Ryan, D. and Mayer, R. (2001) Oxaliplatin-induced Evan's syndrome. *Br J Cancer*, **84**, 441.
24. Edelmann, D.Z., Knobel, B., Virag, I. and Meytes, D. (1990) Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J*, **66**, 827-830.
25. Eldor, A., Gillis, S. and Ben Yehuda, D. (1993) The response to treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **1**, 69-70.

26. Emilia, G., Messori, C., Longo, G. and Bertesi, M. (1996) Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*, **93**, 341-344.
27. Emilia, G., Morselli, M., Luppi, M., Longo, G., Marasca, R., Gandini, G., Ferrara, L., D'Apollò, N., Potenza, L., Bertesi, M. and Torelli, G. (2002) Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **99**, 1482-1485.
28. Epinette WW, P.C., Jones EL, Greist MC. (1987) Mycophenolic acid for psoriasis. A review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol*, **17**, 962-971.
29. Evans RS, D.R. (1949) Acquired hemolytic anemia. 1. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease. 2. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood*, **1949**, 1196-1213.
30. Evans RS, T.K., Duane RT. (1951) Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch Intern Med*, **87**, 48-65.
31. Fabrizio, F., Luzzatto, G., Ramon, R., Randi, M.L., De Silvestro, G. and Girolami, A. (2000) Treatment of refractory ITP with extracorporeal immunoadsorption over a protein-A sepharose column: a report of two cases. *Haematologica*, **85**, 889-890.
32. Fibich C. (1998) MMF in the treatment of steroid-refractory ITP and ES. *Blood*, **92**, 716.
33. Figueroa, M., Gehlsen, J., Hammond, D., Ondreyco, S., Piro, L., Pomeroy, T., Williams, F. and McMillan, R. (1993) Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, **328**, 1226-1229.
34. Font, J., Jimenez, S., Cervera, R., Garcia-Carrasco, M., Ramos-Casals, M., Campdelacreu, J. and Ingelmo, M. (2000) Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases [In Process Citation]. *Ann Rheum Dis*, **59**, 920-923.
35. Frolow, M., Jankowski, M., Swadzba, J. and Musial, J. (1996) [Evan's syndrome with antiphospholipid-protein antibodies]. *Pol Merkuriusz Lek*, **1**, 344-345.
36. Fuse, I., Higuchi, W., Narita, M., Watanabe, T., Hattori, A. and Aizawa, Y. (1998) Overproduction of antiplatelet antibody against glycoprotein IIb after splenectomy in a patient with Evans syndrome resulting in acquired thrombasthenia. *Acta Haematol*, **99**, 83-88.
37. George, J.N. (2002) Initial management of adults with idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*, **16**, 37-38.

38. George JN, W.S., Raskob GE et al. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, **88**, 3-40.
39. Gernsheimer, T. (2002) Pathophysiology and thrombokinetics in autoimmune thrombocytopenia. *Blood Rev*, **16**, 7-8.
40. Godeau, B., Chevret, S., Varet, B., Lefrere, F., Zini, J.M., Bassompierre, F., Cheze, S., Legouffe, E., Hulin, C., Grange, M.J., Fain, O. and Bierling, P. (2002) Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*, **359**, 23-29.
41. Gombakis, N., Trahana, M., Athanassiou, M. and Kanakoudi-Tsakalidou, F. (1999) Evans syndrome: successful management with multi-agent treatment including intermediate-dose intravenous cyclophosphamide. *J Pediatr Hematol Oncol*, **21**, 248-249.
42. Group, E.M.M.C.S. (1995) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet*, **345**, 1321-1325.
43. Guerrero, B.M., Kessler, S.P., Ortiz, C.M. and Fernandez, M.C. (1994) [Favorable response to vinblastine in an idiopathic case of Evans Syndrome]. *An Med Interna*, **11**, 341-344.
44. Guthrie, T.H., Jr. and Oral, A. (1989) Immune thrombocytopenia purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients. *Semin Hematol*, **26**, 3-9.
45. Ikeda, K., Maruyama, Y., Yokoyama, M., Kato, N., Yamamoto, H., Kaguchi, Y., Nakayama, M., Shimada, T., Tojo, K., Kawamura, T. and Hosoya, T. (2001) Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Intern Med*, **40**, 1004-1010.
46. Jasty, R., Strouse, P. and Castle, V. (2000) Fatal lymphoproliferative disease as a complication of Evans syndrome [In Process Citation]. *J Pediatr Hematol Oncol*, **22**, 460-463
47. Jubelirer, S.J. and Harpold, R. (2002) The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*, **8**, 73-76.
48. Kakaiya, R. (1982) Evans syndrome [letter]. *Br J Haematol*, **52**, 680-681.
49. Kakaiya, R., Sherman, L., Miller, W. and Katz, A. (1981) Nature of platelet antibody in Evans syndrome: a case report. *Ann Clin Lab Sci*, **11**, 511-515.

50. Kappers-Klunne, M.C. and van't Veer, M.B. (2001) Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*, **114**, 121-125.
51. Karakantza, M., Mouzaki, A., Theodoropoulou, M., Bussel, J. and Maniatis, A. (2000) Short report: Th1 and Th2 cytokines in a patient with Evans' syndrome and profound lymphopenia [In Process Citation]. *Br J Haematol*, **110**, 968-970
52. Kegel, T., C. Behrmann, C. Schöber, O. Kellner, C. Fibich, H.J. Schmoll. (1997) Partial splenic embolisation in a patient with Evan's Syndrome refractory to glucocorticoids: a case-report. *DGHO*, **20**, Abstract 744.
53. Keung, Y., Cobos, E., Bolanos-Meade, J., Issarachai, S., Brideau, A. and Morgan, D. (1997) Evans syndrome after autologous bone marrow transplant for recurrent Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*, **20**, 1099-1101.
54. Keung, Y., Mallarino, M. and Cobos, E. (1998) Drug-induced Evans syndrome [letter]. *Ann Intern Med*, **128**, 327.
55. Kiefel, V. (1993) [Chemotherapy in therapy-refractive immunothrombocytopenic purpura]. *Dtsch Med Wochenschr*, **118**, 1914.
56. Kiefel, V. (2001) Platelet Antibodies and Diagnosis of Immune-Mediated Thrombocytopenia [Record Supplied By Aries Systems]. *Infus Ther Transfus Med*, **28**, 209-217
57. Kiefel, V., Freitag, E., Kroll, H., Santoso, S. and Mueller-Eckhardt, C. (1996) Platelet autoantibodies (IgG, IgM, IgA) against glycoproteins IIb/IIIa and Ib/IX in patients with thrombocytopenia. *Ann Hematol*, **72**, 280-285.
58. Kuwana, M., Okazaki, Y., Kaburaki, J., Kawakami, Y. and Ikeda, Y. (2002) Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol*, **168**, 3675-3682.
59. Lippman, S., Winn, L., Grumet, F. and Levitt, L. (1987) Evans' syndrome as a presenting manifestation of atypical paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Med*, **82**, 1065-1072.
60. Louwes, H., Vellenga, E., Houwerzijl, E.J. and de Wolf, J.T. (2001) Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol*, **80**, 728-732.
61. Marder, V.J., Nusbacher, J. and Anderson, F.W. (1981) One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, **21**, 291-298.

62. Marmont, A. (1999) Immune ablation and stem cell transplantation for severe Evans syndrome and refractory thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant*, **23**, 1215-1216.
63. Martino, R., Sureda, A. and Brunet, S. (1997a) Peripheral blood stem cell mobilization in refractory autoimmune Evans syndrome: a cautionary case report. *Bone Marrow Transplant*, **20**, 521.
64. Martino, R., Sureda, A. and Brunet, S. (1997b) Peripheral blood stem cell mobilization in refractory autoimmune Evans syndrome: a cautionary case report [letter; comment]. *Bone Marrow Transplant*, **20**, 521.
65. Mathew, P., Chen, G. and Wang, W. (1997) Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol*, **19**, 433-437.
66. McLeod, A., Pai, M., Carter, R., Squire, J. and Barr, R. (1999) Familial Evans syndrome: a report of an affected sibship. *J Pediatr Hematol Oncol*, **21**, 244-247.
67. Monch, H., Breithaupt, H. and Mueller-Eckhardt, C. (1981) Immunological studies in a case of Evans' syndrome. *Blut*, **42**, 27-32.
68. Musso, M., Porretto, F., Crescimanno, A., Bondi, F., Polizzi, V., Scalone, R. and Mariani, G. (1998) Autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation for systemic lupus erythematosus complicated by Evans syndrome. *Lupus*, **7**, 492-494.
69. Mylvaganam, R., Ahn, Y.S., Garcia, R.O., Kim, C.I. and Harrington, W.J. (1989a) Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator. *Am J Med Sci*, **298**, 215-220.
70. Mylvaganam, R., Ahn, Y.S., Sprinz, P.G., Garcia, R.O. and Harrington, W.J. (1989b) Sex difference in the CD4 + CD45R+ T lymphocytes in normal individuals and its selective decrease in women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Immunol Immunopathol*, **52**, 473-485.
71. Mylvaganam, R., Garcia, R.O., Ahn, Y.S., Sprinz, P.G., Kim, C.I. and Harrington, W.J. (1988) Depressed functional and phenotypic properties of T but not B lymphocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **71**, 1455-1460.
72. Ng, S. (1992) Evans syndrome: a report on 12 patients. *Clin Lab Haematol*, **14**, 189-193.
73. Nuss, R. and Wang, W. (1987) Intravenous gamma globulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, **9**, 164-167.
74. Oda, H., Honda, A., Sugita, K., Nakamura, A. and Nakajima, H. (1985) High-dose intravenous intact IgG infusion in refractory

- autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome). *J Pediatr*, **107**, 744-746.
75. Oyama, Y., Papadopoulos, E.B., Miranda, M., Traynor, A.E. and Burt, R.K. (2001) Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant*, **28**, 903-905.
76. Ozsoylu, S. (2000) Megadose methylprednisolone for Evans syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*, **17**, 725-726.
77. Patel, T.C., Moore, S.B., Pineda, A.A. and Witzig, T.E. (1996) Role of plasmapheresis in thrombocytopenic purpura associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Mayo Clin Proc*, **71**, 597-600.
78. Patten, E. and Reuter, F. (1980) Evans' syndrome: possible benefit from plasma exchange. *Transfusion*, **20**, 589-593.
79. Pegels, J., Helmerhorst, F., van, L.E., van, d.P.-v.D.C., Engelfriet, C. and von, d.B.A. (1982) The Evans syndrome: characterization of the responsible autoantibodies. *Br J Haematol*, **51**, 445-450.
80. Peng, J., Liu, C., Liu, D., Ren, C., Li, W., Wang, N., Xing, N., Xu, X. and Chen, G. (2003) Effects of B7-blocking agent and/or CsA on induction of platelet specific T-cell anergy in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **101**, 2721-2726.
81. Pizzuto J, A.R. (1984) Therapeutic experience on 934 adults with
82. idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the
83. cooperative Latin American group on hemostasis and thrombosis. *Blood*, **64**, 1179.
84. Quiquandon, I., Fenaux, P., Caulier, M.T., Pagniez, D., Huart, J.J. and Bauters, F. (1990) Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*, **74**, 223-228.
85. Quiros, J.d., Pinto, V., Hevia, S. and Vigon, R. (1997) Immune complex-mediated haemolytic anaemia and Evans syndrome induced by diclofenac. *Vox Sang*, **72**, 121-123.
86. Qureshi, S., Zaman, S. and Iqbal, J. (2000) Intravenous immunoglobulin G therapy in Evans syndrome [In Process Citation]. *JPMA J Pak Med Assoc*, **50**, 321-323
87. Rackoff, W. and Manno, C. (1994) Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, **16**, 156-159.
88. Raetz, E., Beatty, P. and Adams, R. (1997) Treatment of severe Evans syndrome with an allogeneic cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant*, **20**, 427-429.

89. Reiner, A., Gernsheimer, T. and Slichter, S.J. (1995) Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **85**, 351-358.
90. Sandler, S.G. (2001) Intravenous Rh immune globulin for treating immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*, **8**, 417-420.
91. Scaradavou, A. and Bussel, J. (1995) Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol*, **17**, 290-295.
92. Schiavotto, C., Castaman, G. and Rodeghiero, F. (1993) Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica*, **78**, 29-34.
93. Seipelt, G., Bohme, A., Koschmieder, S. and Hoelzer, D. (2001) Effective treatment with rituximab in a patient with refractory prolymphocytoid transformed B-chronic lymphocytic leukemia and Evans syndrome. *Ann Hematol*, **80**, 170-173.
94. Stasi, R., Pagano, A., Stipa, E. and Amadori, S. (2001) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **98**, 952-957.
95. Stasi, R., Stipa, E., Forte, V., Meo, P. and Amadori, S. (2002) Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **99**, 3872-3873.
96. Szold, A., Kais, H., Keidar, A., Nadav, L., Eldor, A. and Klausner, J.M. (2002) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease. *Surg Endosc*, **16**, 155-158.
97. Tauchi, T., Suzuki, A., Fujimura, T., Iwabuchi, H., Ohyashiki, J.H., Ohyashiki, K., Toyama, K. and Nagasawa, H. (1989) [Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura which responded to protein A column]. *Rinsho Ketsueki*, **30**, 1289-1293.
98. Tsang, K., Lam, P., Yuen, K., Ooi, C., Lam, W. and Ip, M. (1998) *Rhodococcus equi* lung abscess complicating Evan's syndrome treated with corticosteroid. *Respiration*, **65**, 327-330.
99. Tsudo, M. and Moriguchi, T. (1996) [Effective cyclosporine therapy to resistant-Evans syndrome]. *Rinsho Ketsueki*, **37**, 1289-1292.
100. Tyndall, A., Passweg, J. and Gratwohl, A. (2001) Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Ann Rheum Dis*, **60**, 702-707.

101. Ucar, B., Akgun, N., Aydogdu, S., Kirel, B. and Idem, S. (1999) Treatment of refractory Evans' syndrome with cyclosporine and prednisone. *Pediatr Int*, **41**, 104-107.
102. Urbaniak-Kujda, D., Cielinska, S., Kapelko-Slowik, K., Mazur, G. and Bronowicz, A. (1999) Disseminated nocardiosis as a complication of Evans' syndrome. *Ann Hematol*, **78**, 385-387.
103. Wang, W. (1988) Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, **10**, 330-338.
104. Willis, F., Marsh, J.C., Bevan, D.H., Killick, S.B., Lucas, G., Griffiths, R., Ouwehand, W., Hale, G., Waldmann, H. and Gordon-Smith, E.C. (2001) The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*, **114**, 891-898.
105. Wunderli, W., M.K. Kagi, E. Gruter, J.D. Auracher. (1989) Detection of Cytomegalovirus in peripheral leucocytes by different methods. *J. Clin. Microbiol.*, **27**, 1916-1917.
106. Y.C., C. (1998) Mortalität der ITP nach Altersgruppe.
107. Zaja, F., Iacona, I., Masolini, P., Russo, D., Sperotto, A., Prosdocimo, S., Patriarca, F., de Vita, S., Regazzi, M., Baccarani, M. and Fanin, R. (2002) B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica*, **87**, 189-195.
108. Zaydan, M.A., Turner, C. and Miller, A.M. (2002) Resolution of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura following syngeneic peripheral blood progenitor transplant. *Bone Marrow Transplant*, **29**, 87-89.
109. Zugmaier, G., Jager, R., Neubauer, A., Mennel, H.D., Knabbe, C. and Dienes, H.P. (2002) [Fatal bleeding complications caused by Evans syndrome (autoimmune thrombocytopenia and hemolytic anemia) and type II autoimmune hepatitis in a 56-year-old patient]. *Med Klin*, **97**, 88-90.

11. Zentrumsliste

Praxis PD Dr. R. Rohrberg, Niemeyerstraße, Halle
Praxis Dr. Spohn, Halle
Klinikum Chemnitz, Klinik für Hämatologie
Städt. Klinikum Cottbus, Abtlg. für Hämatologie
Elisabeth-KH Halle, Klinik für Innere Medizin
KH Zella-Mehlis, Klinik für Innere Medizin/Hämatologie
Siloah-KH Hannover, Abtlg. für Hämatologie
Praxis Dr. Hoffmann, Leipzig
Praxis Dr. Fehling, Landshut
Praxis Dr. Hyoff, Stralsund
Praxis Dr. Uhle, Magdeburg
Vogtland Klinik Plauen
Universität Leipzig
Universität Dresden
Ernst-v.-Bergmann Klinikum, Potsdam
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin IV

12. Thesen zu den Ergebnissen

Das Evans-Syndrom, eine Kombination aus coombs-positiver Hämolyse und autoimmuner Thrombozytopenie ist eine seltene, aggressive und therapie-refraktäre Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Derzeit existiert für das refraktäre Evans-Syndrom kein therapeutischer Standard. Es ist daher dringend notwendig, verträgliche und effektive Therapeutika zu untersuchen, die die Langzeitbehandlung von Patienten mit Evans-Syndrom ermöglichen.

Mycophenolat-Mofetil (MMF, CellCept®, HoffmannLaRoche, Grenzach-Whylen, FRG) hat sich in dieser Studie als hervorragendes, zu Langzeiteinsatz geeignetes Medikament zur Behandlung des refraktären Evans-Syndromes erwiesen. Damit bietet sich MMF als Referenzarm für zukünftige Therapiestudien dieser Erkrankung an.

In zukünftigen Studien sollte das in dieser Studie bestätigte differente Ansprechen von Hämolyse und Immunthrombopenie weiter untersucht werden.

Die Untersuchung von MMF bei Patienten mit ES im Vergleich oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva oder Antikörpertherapien erscheint ebenfalls sinnvoll.

13. Curriculum vitae

Ernst Rudolf **Christian** Fibich

Kiefernweg 34, Whg 04-18
06120 Halle



Geburtstag: 1.5.1965
Geburtsort: Braunschweig
Nationalität: Deutsch

Schulen:

1971-75 Grundschule in Eckerförde, Westercelle u. Altencelle
1976-85 Gymnasium Ernestinum, Celle, altsprachlicher Zweig,
1981-82 Austauschschüler in Altamont, Illinois, USA,
1985 Abitur am Gymnasium Ernestinum
1985-93 Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover

Famulaturen:

7-8/86 Infektionsstation, Universität Freiburg i. Br.,
2-3/87 Unfallchirurgie, KH Kitzbühel , Östereich
9-10/88 Innere Medizin, Angiologie, MHH, Prof. Alexander
2-3/89 Unfallchirurgie, MHH, Hannover, Prof. H. Tscherne
2-3/90 Innere Medizin, British Military Hospital, Hannover, Chief-
Surgeon Captain Wright
3-5/91 Innere Medizin, Immunologie/Infektionsstation, MHH

Praktisches Jahr

Abteilung für diagnostische Radiologie, MHH, Hannover, Prof. Galanski
Innere Medizin, MHH, Rheumatologie, Prof. H. Zeidler und Pulmonologie,
Prof. A. Zabel,
Unfallchirurgie, Universität Innsbruck, Östereich, Prof. E. Beck

Examen:

8/88	Physikum
9/90	1. medizinisches Staatsexamen, Note „befriedigend“
3/92	2. medizinisches Staatsexamen mit der Gesamtnote „gut“
17.6.93	3. medizinisches Staatsexamens, Note „sehr gut“
22.6.93-4/95	AiP und Assistenzarzt , Abteilung für Immunologie der MHH, Prof. Dr. H. Deicher, ab 1/95 Prof. Dr. R.E. Schmidt
5-9/95	HIV-Labor Prof. I. Schedel, Abteilung für Immunologie and Transfusionsmedizin
11-12/95	“visiting physician” am Fred-Hutchinson Cancer Research-Center, Seattle, Wa., Prof. Storb
11/95-12/00	Assistenzarzt Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie, Martin-Luther-Universität (MLU), Prof. Dr. H.-J. Schmoll, Halle/Saale,
1/01-12/02	Fellowship Knochenmarks-Transplantation am Tom-Baker-Cancer-Center, Calgary, Alberta, Canada
seit 2/03	Assistenzarzt Klinik für Innere Medizin IV, MLU

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie/DGHO
- Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie/Onkologie-OSHO
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-transplantation (DAG-KBT)
- International AIDS Society
- American Society of Hematology

Veröffentlichungen (chronologisch):

Fibich C., Jakschies D., Deicher H., von Wussow P., Evidence for low-titered nIFN-antibodies in sera of healthy donors. Annual Meeting of the International Society of Interferon Research 1989

Jakschies D, Fibich C, Hochkeppel HK, Deicher H., von Wussow P., The expression of the IFN-induced Mx-homologous protein in human PBL. 6th spring session of the German Society of Immunology 1990

von Wussow P, Jakschies D, Hochkeppel HK, Fibich C, Penner L, Deicher H., The human intracellular Mx-homologous protein is specifically induced by type I interferons. Eur J Immunol. 1990 Sep;20(9):2015-9.

Panagiotou P., Fibich C., Von Wussow P., Treatment with rIFN- α , Fotemustine and Dacarbazine in Metastatic Malignant Melanoma, ECCO 1995

Fibich C. , Jakschies D., Deicher H., von Wussow P. In vivo detection of Interferons. Fresenius J. Anal Chem 337:1990, 36

Sutor GC, Fibich C, Kirscher P, Kuske M, Schmidt RE, Schedel I, Deicher H. Poststenotic cavitating pneumonia due to *Rhodococcus equi* in HIV infection. AIDS. 1996 Mar;10(3):339-40.

M.Frick, A. Adomeit, C. Fiebich, et al., Results from the first Interim Analysis of a phase-III trial of tandem high-dose chemotherapy vs conventional chemotherapy in high-risk breast-cancer. 50, Ann Hematology, 77

W. Voigt, C. Hoang-Vu, C. Fibich, C. Schöber, T. Dunn, H. Dralle, H.J. Schmoll, Activity of new cytostatic agents 2'-2' Difluorocytidine (gemcitabine, GM), -ethyl-10-[-1-piperidino] carboxy camptothecin (CPT-11) and Cisplatin in human anaplastic thyroid cell-lines. 439. Onkologie, 1997, 20

Fibich C, Schöber Ch, Schmoll H.-J. A woman with steroid-resistant ITP and mixed connective tissue disease treated with mycophenolate-Mofetil. 321, Onkologie, 1997, 20

Jordan K., Ch. Schöber, C. Fibich, H.-J. Schmoll, Oral granistron/dexamethasone in the treatment of acute and delayed emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. 508, Onkologie, 1997, 20

Fibich, C, Schöber Ch, Schmoll, H.-J. Treatment of refractory hemolytic anemias with Mycophenolat-Mofetil (Cell-Sept®). P-0154, Brit. J Hem 1998, 102,

Fibich, C, Schöber Ch, Kegel, T, Bulankin, A, Schädlich, B, Kellner, O, Schmoll, H.-J. Paclitaxel in combination-chemotherapy for mobilisation of peripheral blood stem cells (PBSC) for multi-cycle High-dose chemotherapy of solid tumors. P-289, Brit. J Hem 1998, 102,

Fibich, C, Kegel Th, Kellner O., Poblitzki A., Grothey A., Dempke W., Schöber C., Schmoll H.-J. T-ICE with PBSC in the treatment of relapsed or refractory germ-cell tumors, soft-tissue sarcomas and other solid tumors. S10b, BMT, Suppl. 3, 1999, 23

C. Fibich, F. Fiedler, M. Herold, T. Kegel, C. Schöber, H.J. Schmoll, Mycophenolat-Mofetil (CellSept®, MMF) in the treatment of steroidrefractory autoimmune thrombocytopenia and Evan's Syndrome, Proceedings of the American Society of Hematology, 1998, Abstract and poster 716

Kroeger, N., Frick M., Eimermacher H., Kirchner H., Kienast J., Berdel W.E., Fiebich C., Moormann., Zander A.R. Tandem vs single high dose chemotherapy (HDC) for chemosensitive metastatic breast-cancer. Interim results from Randomized Trial Abstract 606, ASCO 2000,

Long-Term-Follow-Up of a Phase I-II Study of Myco- Phenolate-Mofetil (MMF) in Refractory Evans-Syndrome. (Christian Fibich, Robert Rohrberg, Helga Sommer, Heike Spohn, Axel Grothey, Hans-Joachim Schmoll, East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO) Blood 98, 11:1854

Low Dose Antithymocyte Globulin Incorporated into GVHD Prophylaxis for Matched Related Donor Stem Cell Transplantation Results in Low Morbidity and No Mortality from Acute GVHD. James A. Russell, Peter Duggan, Ahsan M. Chaudhry, Christian Fibich, Douglas Stewart, Stefan Gluck, J. Dean Ruether, Donald Morris, Christopher Brown. Blood 98, 11:2773

Allogeneic Stem-Cell-Transplantation for Chronic Lymphatic Leukemia (CLL) with ATG-Containing Conditioning: Evidence for Improved Survival and Preservation of Graft vs Leukemia Effect. C FIBICH, D STEWART, J LUIDERS, C BROWN, D MORRIS, , S GLÜCK, V PARAMESWARAN, A CHAUDRY, JA RUSSELL Blood 100, 11:798

Improved survival in adult matched sibling stem cell transplant (SCT) recipients given pre-transplant low-dose antithymocyte globulin (ATG): A matched pair analysis. JA Russell, A Chaudhry, C Fibich, D Quinlan, S Glück, D Morris, CB Brown, R Parameswaran, D Stewart, Proc. ASH 2002,

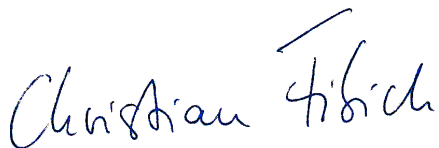
Flow-cytometric assay of REO-virus oncolysis in AML-cell-lines, Abstract 11, CBRG, 5/2002,

14. Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde von mir, Christian Fibich, unter ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt. Insbesondere das Studienprotokoll wurde von mir verfasst und die Auswertung der Patientendokumentation wurde von mir vorgenommen. Für die Dokumentation externer Patienten bin ich Frau Dr. med. H. Spohn, onkologische Praxis Halle, Frau Dr. H. Sommer, Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Zwickau und Herrn PD Dr. R. Rohrberg, onkologische Praxis Niemeyerstraße, Halle zu Dank verpflichtet.

Die klinische Studie wurde durch den Verfasser 1996 initiiert und der Ethikkommission der MLU Halle vorgelegt. Nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission wurde die Studie im Oktober 1997 der ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO) mit der Bitte um Zusammenarbeit vorgelegt. Im Zeitraum von November 1996 bis zum Ende der Studie im September 1999 wurden von der Studiengruppe 7 Patienten mit therapierefraktärem ES in die Studie rekrutiert. Die Erfassung und Auswertung und Nachverfolgung dieser Patienten erfolgte zentral durch den Verfasser an der MLU in Halle. Eine letztmalige Nachbeobachtung erfolgte im Mai 2001.

Diese Arbeit ist bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden.



Christian Fibich, Halle, Mai 2003

15. Hilfsmittel

Diese Arbeit wurde unter Verwendung folgender Hilfsmittel fertiggestellt:

Macintosh Powerbook G3 266 mhz

Prism 3 für Macintosh

Office für Mac OS vX, (Word, Excel, Powerpoint)

Endnote 6 für Mac OS X

16. Danksagung

Meinem hochverehrten klinischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll bin ich für die freundliche Überlassung des Themas dankbar.

Meinen tiefsten Dank schulde ich dem verstorbenen Herrn Oberarzt Dr. med. Christoph Schöber, der mich ermutigte, dieses klinische Projekt zu initiieren und immer, auch in den Tagen seiner eigenen schweren Erkrankung mit Anregungen und hilfreicher Kritik zur Verfügung stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Studiensekretariat der Klinik für Innere Medizin IV, namentlich Frau A. Straka für ihre hervorragende logistische Unterstützung sowie Herrn Dr. A. Grothey für Korrekturen und Anregungen.

Meiner Frau, Ilona Fibich möchte ich für die mit Geduld ertragenen Jahre in Halle und ihre fortwährende, bedingungslose Unterstützung danken, ohne die diese Arbeit vielleicht nie vollendet worden wäre.