

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann

**Immunthrombozytopenie**  
**Krankheitsverlauf und Kosten der primären ITP in Deutschland**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Anja Baumann

aus  
Frankenberg/Eder

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Helmut Ostermann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Franz-Josef Falkner von Sonnenburg
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	15.03.2012

# I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis .....	3
II. Abkürzungsverzeichnis.....	7
III. Abbildungsverzeichnis.....	8
IV. Tabellenverzeichnis .....	9
V. Einleitung .....	11
Definition.....	9
Pathophysiologie .....	9
Einteilung.....	10
Epidemiologie .....	11
Krankheitsphasen .....	11
Klinik und Prognose der ITP .....	12
Schwere der Erkrankung .....	12
Therapie.....	13
VI. Zielsetzung und Fragestellung .....	15
VII. Methodik und Studiendesign.....	16
Identifikation von Studienpatienten .....	19
Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
Datensammlung.....	18
Auswertung.....	20
Kostenanalyse .....	22
VIII. Ergebnisse .....	24
Demographische Daten .....	24
Vorerkrankungen .....	25
Medikamente bei Diagnosedstellung .....	26
Krankheitsstadium .....	28
Schweregrad der Erkrankung .....	29
Krankheitsverläufe .....	30

Follow-up .....	32
Dokumentations- und Beobachtungsdauer .....	35
Hospitalisierung und ambulante Kontakte .....	38
Diagnostik .....	41
Blutungsereignisse .....	43
Infektkomplikationen .....	49
Therapien .....	48
Medikamentöse Therapie .....	48
Transfusionen .....	51
Splenektomie .....	52
Therapieansprechen .....	54
Subgruppenanalyse .....	59
IX. Kosten .....	59
Kosten aus Krankenhausperspektive .....	59
Kosten (aus Krankenhausperspektive) pro Krankheitsjahr .....	64
Kosten aus Krankenkassenperspektive .....	65
Kostenbilanz .....	69
X. Diskussion .....	71
XI. Zusammenfassung .....	79
XII. Referenzen .....	82
XIII. Anhang .....	89

## II. Abkürzungsverzeichnis

BB	Blutbild
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
CR	complete response, komplettes (Therapie-)Ansprechen
EK	Erythrozytenkonzentrat
DRG	Diagnosis Related Group, Fallpauschale
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FACS	fluorescence activated cell sorting, Durchflusszytometrie
FFP	fresh frozen plasma
ITP	Immunthrombozytopenie
IVIg	intravenous immunoglobulin
MRT	Magnetresonanztomographie
NR	no response, kein (Therapie-)Ansprechen
R	response, (Therapie-)Ansprechen
SD	standard deviation, Standardabweichung
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRA	Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist
VLP	vinca loaded platelets, vincristinbeladene Thrombozyten

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnosestellung.....	24
Abbildung 2: Einteilung in Krankheitsphasen.....	28
Abbildung 3: Schweregrad der Thrombozytopenie bei Studieneinschluss .....	30
Abbildung 4: Thrombozytenwerte am Ende des Dokumentationszeitraums.....	31
Abbildung 5: Dokumentationsdauer der einzelnen Patienten .....	35
Abbildung 6: Gesamtbeobachtungsdauer aller Patienten.....	36
Abbildung 7: Lokalisation der Blutungsereignisse .....	44
Abbildung 8: Blutungsereignissen in Abhängigkeit der Thrombozytopenie .....	44
Abbildung 9: Korrelation von Blutung und Ausprägung der Thrombozytopenie.....	45
Abbildung 10: Häufigkeit eines oder mehrerer Blutungstypen pro Blutungsereignis	46
Abbildung 11: Steroidtherapie .....	48
Abbildung 12: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive .....	63
Abbildung 13: Kostenbilanz .....	70

## IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In der Studie erhobene Daten .....	19
Tabelle 2: Alter bei Diagnosestellung .....	24
Tabelle 3: Komorbiditäten.....	25
Tabelle 4: Medikamente bei Diagnosestellung .....	26
Tabelle 5: Therapiestatus am Ende der Dokumentationszeit .....	31
Tabelle 6: Subgruppeneinteilung .....	33
Tabelle 7: Dokumentationsdauer.....	36
Tabelle 8: Gesamtbeobachtungsdauer.....	37
Tabelle 9: Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte .....	38
Tabelle 10: Stationäre Aufenthaltsdauer .....	38
Tabelle 11: Grund der stationären Aufnahme.....	39
Tabelle 12: Grund der ambulanten Vorstellung .....	40
Tabelle 13: Häufigkeit radiologischer Diagnostikverfahren .....	41
Tabelle 14: Knochenmarkdiagnostik .....	42
Tabelle 15: Lokalisation und Schweregrad der Blutungsereignisse.....	43
Tabelle 16: Therapieassoziierte Infektionen .....	47
Tabelle 17: Dauer der Prednison-/ Prednisolon-Therapie .....	49
Tabelle 18: Dexamethasontherapie.....	50
Tabelle 19: Übersicht über die eingesetzten medikamentösen Therapien .....	50
Tabelle 20: Transfusionen .....	51
Tabelle 21: Schweregrad der Thrombozytopenie bei Op-Beginn .....	53
Tabelle 22: Therapieansprechen .....	55
Tabelle 23: Gruppe 4: Alter.....	57
Tabelle 24: Gruppe 1: Alter.....	58
Tabelle 25: Anzahl der Komorbiditäten in Gruppe 1 und 4 .....	58
Tabelle 26: Anzahl der bei Erstdiagnose bereits eingenommenen Medikamente ....	58
Tabelle 27: Kosten der stationären Behandlung pro Patient aus Krankenhaussicht	60

Tabelle 28: Kosten der ambulanten Behandlung pro Patient aus Krankenhaussicht	61
Tabelle 29: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive .....	61
Tabelle 30: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive .....	62
Tabelle 31: Kosten pro Krankheitsjahr aus Krankenhausperspektive.....	64
Tabelle 32: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive .....	65
Tabelle 33: Kosten pro stationäre Behandlung aus Krankenkassenperspektive .....	66
Tabelle 34: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Therapie mit Steroiden ± IVIg.....	66
Tabelle 35: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Splenektomie .....	67
Tabelle 36: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Rituximab und/ oder VLP.....	67
Tabelle 37: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit persistierender Thrombozytopenie .....	68
Tabelle 38: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für einen während immunsuppressiver Therapie verstorbenen Patienten.....	68
Tabelle 39: Kosten aus Krankenkassen und Krankenhausperspektive .....	69
Tabelle 40: Vergleich der Kosten und Erlöse aus Krankenhausperspektive.....	69

## V. Einleitung

### V.1. Definition

Die Immunthrombozytopenische Purpura (ITP, M. Werlhof, früher: Ideopathische thrombozytopenische Purpura) ist eine erworbene, isolierte Immunthrombozytopenie mit einer unterhalb der Normgrenze liegenden Thrombozytenzahl bei ansonsten unauffälligem Blutbild und Differentialblutbild<sup>1;2;3</sup>.

Seit einer 2009 veröffentlichten Konsensuserklärung zur Standardisierung von Terminologie und Definitionen der ITP<sup>4</sup> wurde eine absolute Thrombozytenuntergrenze von  $< 100.000/\mu\text{l}$  zur Diagnosestellung festgelegt.

### V.2. Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegen der Erkrankung eine verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit und/ oder eine verminderte Thrombozytenbildung im Knochenmark zugrunde<sup>5</sup>.

Eine Beladung der Thrombozyten mit antithrombozytären Antikörpern führt zu deren Abbau im Retikuloendothelialen System (RES) und somit zu einer verkürzten Thrombozytenüberlebenszeit. Der Nachweis antithrombozytärer Antikörper, die in der Regel gegen Glykoproteine der Thrombozytenoberfläche gerichtet sind, gelingt bei 50 - 70% der ITP-Patienten<sup>6</sup>, ist jedoch zur Diagnosestellung nicht notwendig.

Nachdem früher allein der antikörpervermittelte Abbau der Thrombozyten als Ursache der ITP galt, zeigen die Ergebnisse neuerer Studien darüber hinaus eine Beeinträchtigung der Thrombozytenproduktion durch Autoantikörpervermittelte Unterdrückung der Megakaryopoese und eine relative Verminderung der Thrombopoetinspiegel<sup>5</sup>.

Der Auslöser für den Beginn der Autoantikörper-Reaktion ist unbekannt, jedoch gilt eine genetische Prädisposition bei einigen Patienten als wahrscheinlich<sup>7</sup>.

### V.3. Einteilung

Dem wachsenden Verständnis für die pathophysiologischen Zusammenhänge der ITP trägt folgende Einteilung der Immunthrombozytopenien Rechnung<sup>4</sup>:

1. Primäre ITP
2. Sekundäre ITP
  - medikamentös induziert
  - nach Impfung
  - bei Infektionen (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Helicobacter pylori)
  - bei Autoimmunerkrankungen u. a.
3. andere immunologisch vermittelte Thrombozytopenien
  - Heparininduzierte Thrombozytopenie (als Sonderform der medikamentös induzierten ITP)
  - Posttransfusionelle Purpura
  - Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie u. a.

Die primäre ITP ist eine Autoimmun-Erkrankung, deren Diagnose nach Ausschluss anderer Ursachen oder anderer mit einer Thrombozytopenie einhergehender Erkrankungen gestellt werden kann.

Differentialdiagnostisch kommen vor allem die Pseudothrombozytopenie, Leukämien, Lymphome, Lebererkrankungen, medikamentös induzierte Thrombozytopenien (inkl. HIT), Hypersplenismus, infektassozierte Thrombozytopenien (z.B. bei HIV, Malaria), eine disseminierte intravasale Gerinnung oder thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) in Betracht.

Als sekundäre ITP werden alle Formen einer immunvermittelten Thrombozytopenie mit Ausnahme der primären ITP bezeichnet. Beispiele der sekundären ITP sind die SLE-vermittelte, die HIV-vermittelte, die Helicobacter-pylori-vermittelte oder die medikamentös induzierte ITP.

Darüber hinaus werden Sonderformen wie die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) oder die Posttransfusionspurpura abgegrenzt.

#### V.4. Epidemiologie

Mit einer jährlichen Inzidenz von 2,7 pro 100.000 Einwohner zählt die ITP in Nordeuropa zu den seltenen Erkrankungen<sup>8</sup>.

Die Inzidenz ist alters- und geschlechtsabhängig, sie steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Frauen, insbesondere in der Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren, sind häufiger betroffen<sup>8;9;10</sup>. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei etwa 50 Jahren<sup>8</sup>.

#### V.5. Krankheitsphasen

Anhand des klinischen Verlaufs der Erkrankung wurde bisher die akute von der chronischen, länger als sechs Monate anhaltenden Form der ITP unterschieden<sup>9;11;12</sup>.

Vor allem im Kindes- und Adoleszentenalter treten akute Verlaufsformen mit bis zu 80% Spontanremissionen auf, wohingegen die chronische Form der ITP gehäuft im höheren Lebensalter zu beobachten ist. Jedoch sind auch bei der chronischen Form jenseits des sechsten Erkrankungsmonats in bis zu 20% der Fälle Spontanremissionen innerhalb des ersten Jahres beschrieben.

Um dem klinischen Verlauf der Erkrankung besser gerecht zu werden, wurde die frühere Einteilung in akute und chronische ITP durch eine Einteilung in drei Krankheitsphasen abgelöst<sup>4</sup>.

1. neu diagnostizierte ITP

bis drei Monate nach Diagnosestellung

2. persistierende ITP

Patienten, bei denen drei bis zwölf Monate nach Diagnosestellung nach Beendigung der Therapie das Therapieansprechen nicht erhalten blieb.

3. chronische ITP

Patienten mit einer seit mehr als zwölf Monaten andauernden ITP.

## V.6. Klinik und Prognose der ITP

Leitsymptom der ITP sind Blutungen, dabei prägen petechiale Einblutungen in Haut und Schleimhäute das klinische Erscheinungsbild.

Der Krankheitsverlauf ist ausgesprochen heterogen und reicht von einer milden, asymptomatischen, nicht behandlungsbedürftigen Thrombozytopenie bis hin zu letalen Verläufen aufgrund von Blutungskomplikationen bei schwerer oder schwerster therapierefraktärer Thrombozytopenie.

Studien zeigen insbesondere für jüngere Patienten unter 40 Jahren einen gutartigen Verlauf der Erkrankung mit einer im Altersvergleich im Wesentlichen unveränderten Lebenserwartung, wohingegen mit zunehmendem Alter das Risiko letaler Blutungskomplikationen deutlich ansteigt und bei Patienten über 60 Jahren zu einer 5-Jahres-Letalität von 47,8% im Vergleich zu 2,2% bei unter 40-jährigen führt<sup>3;13</sup>.

Für die Gesamletalität der Erkrankung sind neben Blutungskomplikationen therapieassoziierten Todesfällen aufgrund letal verlaufender Infektionen unter immunsuppressiver Therapie oder Komplikationen im Rahmen der Splenektomie<sup>10;14</sup> entscheidend.

Dabei sind die Haupttodesursachen der ITP-Patienten, Blutungen und Infektionen, in ihrer Häufigkeit etwa gleich verteilt.

## V.7. Schwere der Erkrankung

Das Risiko des Auftretens von Blutungen korreliert mit der Thrombozytenzahl. So ist bei einer Thrombozytenzahl  $> 100.000/\mu\text{l}$  nicht mit einer Blutungsneigung zu rechnen, bei Thrombozytenwerten von  $50.000 - 100.000/\mu\text{l}$  ist eine verstärkte Blutung nach Verletzungen zu erwarten. Bei  $30.000 - 50.000/\mu\text{l}$  sind Blutungen bereits nach kleinen Traumata und das Auftreten diskreter petechialer Blutungen in abhängigen Körperpartien zu beobachten.

Ein hohes Risiko für das Auftreten schwerwiegender Blutungskomplikationen mit der Gefahr zerebraler und intestinaler Spontanblutungen besteht bei Thrombozytenwerten unter  $20.000 - 30.000/\mu\text{l}$ <sup>11;12</sup>.

Die individuelle Blutungsneigung ist jedoch sehr unterschiedlich und so gibt es auch Patienten, die trotz Thrombozytenwerten unter 20.000/ $\mu$ l lange Zeit ohne Blutungskomplikationen leben.

Während die Schwere der Erkrankung bisher allein durch die Thrombozytenzahl als Indikator eines damit einhergehenden Blutungsrisikos definiert wurde, wurde in der 2009 veröffentlichten Konsensuserklärung<sup>4</sup> die Ausprägung vorhandener Blutungen als Grundlage der Beurteilung der Schwere der Erkrankung definiert. Als „schwere ITP“ gilt demnach, unabhängig von der vorliegenden Krankheitsphase, jede ITP mit klinisch relevanter Blutung, d. h. mit einem Blutungsereignis, das zum Beginn einer neuen oder zur Intensivierung einer bestehenden ITP-spezifischen Therapie führt.

## V.8. Therapie

Eine Indikation zum Beginn einer ITP-spezifischen Therapie besteht entsprechend aktuell gültiger Guidelines<sup>24</sup> unabhängig von der Thrombozytenzahl beim Vorliegen von Blutungen.

Darüber hinaus wird in der Praxis auch bei asymptomatischen Patienten nach Risikoabwägung (z.B. beruflich bedingtem Verletzungsrisiko, Sturzneigung) bei Thrombozytenwerten von  $< 30.000/\mu$ l aufgrund des damit einhergehenden Blutungsrisikos<sup>11;12</sup> die Einleitung einer Therapie erwogen.

Seit 1950 werden Glukokortikoide in der Primärtherapie der ITP eingesetzt, jedoch gibt es bis heute keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit einer Steroidtherapie im Vergleich zu Plazebo untersuchen.

Auch bezüglich der initialen Steroiddosis existieren widersprüchliche Daten: einige Studien zeigen einen rascheren Thrombozytenanstieg bei höherer Steroiddosis<sup>15;16</sup>, andere konnten kein besseres Ansprechen durch Erhöhung der Steroiddosis nachweisen<sup>17;18</sup>. Dennoch gilt bis heute die Empfehlung zur Erstlinientherapie der ITP mit Steroiden in Form von Prednison/ Prednisolon in einer täglichen Dosierung von anfänglich 1 - 4 mg/kg KG p.o. oder als Dexamethason-Stoßtherapie (40 mg täglich p.o. über vier Tage)<sup>24</sup> international als Standard.

Unabhängig von der Wahl des Steroids ist mit einem Ansprechen auf die Therapie nach zwei bzw. vier bis 14 Tagen zu rechnen<sup>4</sup>.

Die Ansprechraten einer Steroidtherapie liegen bei etwa zwei Dritteln, weniger als ein Drittel der Patienten erreicht eine Langzeitremission<sup>11</sup>.

Bei schwerwiegenden Blutung, d. h. allen transfusionspflichtigen oder die Organfunktion gefährdenden Blutungen, sowie bei allen cerebralen Blutungen besteht darüber hinaus die Indikation zur Gabe von Immunglobulinen in einer Dosierung von 1 - 2 g/kg KG verteilt über ein bis zwei Tage<sup>11;12;19;20</sup>.

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist bei lebensbedrohlichen Blutungen indiziert<sup>21</sup>.

Als Sekundärtherapie kommen bei Nicht-Ansprechen oder ab dem zweiten Rezidiv unter Berücksichtigung von klinischem Verlauf, Lebensalter und Komorbiditäten verschiedene Therapieoptionen in Betracht:

- die Splenektomie mit Ansprechraten von durchschnittlich 66% kompletter Remission bzw. durchschnittlich 88% kompletter und partieller Remission (Thrombozytenwerte > 50.000/ $\mu$ l). Im Mittel ist bei 15% dieser Patienten im weiteren Verlauf mit einem therapiebedürftigen Rezidiv zu rechnen<sup>38</sup>.
- die seit kurzem zur Verfügung stehende Dauertherapie mit Thrombopoetin-Analoga mit Ansprechraten um 80%<sup>22;23</sup> jedoch ohne weitergehende Langzeiterfahrungen.
- die Gabe von Rituximab mit einer Remissionsrate von ca. 50%.
- und die Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin oder Cyclophosphamid) mit Ansprechraten zwischen 20 und 60%.

Das individuelle Ansprechen auf die vorhanden therapeutischen Optionen ist dabei nicht vorhersehbar.

## VI. Zielsetzung und Fragestellung

Für die Therapie von ITP-Patienten in Deutschland lagen bisher nur Expertenempfehlungen der DGHO und Leitlinien der ASH vor, eine Leitlinie der DGHO, welche aus Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) entstanden ist, ist erst seit kurzem verfügbar<sup>24</sup>.

Als Standard-Erstlinientherapie gilt international übereinstimmend die Behandlung mit Kortikosteroiden. Die Sequenz weiterer Therapieoptionen ist jedoch strittig und von der individuellen Einschätzung des behandelnden Arztes abhängig.

In Betracht kommen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, Rituximab, Azathioprin, Vinca-Alkaloide oder eine Splenektomie.

Insbesondere die 2009 erfolgte Einführung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten stellt eine teure Dauertherapie zur Behandlung der ITP dar, welche von ökonomischer Bedeutung für das Gesundheitssystem sein könnte.

In einer retrospektiven Analyse von 50 am Klinikum Großhadern behandelten ITP-Patienten wurden daher Therapiealgorithmen identifiziert und Wirksamkeit, Ressourcenverbrauch und Kosten der Behandlung dieser Patienten analysiert.

Studienziel war die Bestimmung der in der ambulanten und stationären Behandlung der ITP in Deutschland am häufigsten eingesetzten Therapien bzw. Therapiesequenzen und der während Diagnostik und Therapie verbrauchten Ressourcen, sowie die Abschätzung der im Gesundheitssystem entstandenen Kosten.

## VII. Methodik und Studiendesign

Die Studie ist als monozentrische, retrospektive Analyse von 50 konsekutiv am Klinikum Großhadern behandelten Patienten mit zwischen 01.01.2000 und 31.12.2007 gestellter Erstdiagnose einer primären Immunthrombozytopenie durchgeführt worden.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum in der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern behandelt wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten.

Eine darüber hinausgehende Selektion von Patienten fand nicht statt.

Vor Studienbeginn wurde das Einverständnis der lokalen Ethikkommission eingeholt.

Als Beginn des Dokumentationszeitraums wurde jeweils der erste durch die ITP bedingte ambulante oder stationäre Kontakt eines Patienten definiert, der individuelle Dokumentationszeitraum endete mit dem letzten durch die ITP bedingten Kontakt des Patienten, jedoch spätestens im Juli 2008, dem Zeitpunkt der letzten Datensammlung.

Dokumentiert und ausgewertet wurden Datum der Erstdiagnose, alle im Zusammenhang mit Diagnosestellung und Erkrankung stehenden diagnostischen Maßnahmen, Krankheitsverlauf, Therapien und jeweiliges Therapieansprechen, sowie Outcome und Ressourcenverbrauch bei jedem einzelnen Patienten.

Der Grad der Thrombozytopenie und die Schwere von Blutungs- und Infektionskomplikationen wurden anhand der common toxicity criteria (CTC)<sup>25</sup> sowie nach klinischem Schweregrad beurteilt. Als klinisch schwerwiegende Ereignisse wurde in diesem Zusammenhang Blutungskomplikationen, die einer spezifischen Intervention oder Transfusion bedurften und Infektionen, die stationär behandelt wurden, definiert.

Die Auswertung sämtlicher Patientenunterlagen und Dokumentation wurde von einer Person durchgeführt.

Anhand der dokumentierten Ressourcenverbräuche wurden die Kosten für Diagnosestellung und Therapie jedes Patienten aus Krankenhaus- und Krankenkassenperspektive ermittelt.

Nach Abschluss der Datensammlung erfolgte Mitte November 2008 eine telefonische Befragung aller zu diesem Zeitpunkt nicht mehr am Klinikum Großhadern in Behandlung befindlicher Patienten zur Erstellung eines follow-up nach Abschluss des Dokumentationszeitraums der Studie.

In diesem halbstrukturierten Telefoninterview wurden der weitere Krankheitsverlauf, weitere Therapien und mit der Erkrankung in Zusammenhang stehende Krankenhausaufenthalte, sowie das subjektive Befinden erfragt.

Die durch dieses Patienteninterview erhaltenen Informationen wurden ebenfalls dokumentiert und bezüglich des Krankheitsverlaufs und der durchgeführten Therapien ausgewertet, sie flossen jedoch nicht in die Ressourcen- und Kostenanalysen ein.

### **VII.1. Identifikation von Studienpatienten**

Zur DRG-Abrechnung erfasste Daten aus den Jahren 2003 bis 2007, sowie zwischen 2000 und 2007 erstellte Arztbriefe wurden zur Identifikation potentieller Studienpatienten gesichtet und ausgewertet. Suchkriterien waren „ITP“, „M. Werlhof“, „Immunthrombozytopenie“ und „Thrombozytopenie“.

Mittels o. g. Suchkriterien konnten zunächst 194 Patienten identifiziert werden. Ein Einschluss in die Studie erfolgte erst nach Durchsicht der kompletten Krankenunterlagen und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

## VII.2. Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Erstdiagnose einer primären ITP zwischen 01.01.2000 und 31.12.2007
- Klinische Beobachtungszeit mindestens 6 Monate

### Ausschlusskriterien:

- Andere Genese der Thrombozytopenie (wie sek. ITP)
- MDS
- Aktive maligne Erkrankung
- Medikamenteneinnahme als mögliche Ursache der Thrombozytopenie

## VII.3. Datensammlung

Die Datensammlung erfolgte anhand der Patientenakten, sowie elektronisch gespeicherter Patientendaten und -befunde.

Erfasst wurden neben demographischen Daten und Komorbiditäten bzw. Vorerkrankungen alle ambulant oder stationär durchgeführten, mit der ITP im Zusammenhang stehenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, der Krankheitsverlauf, sowie die durch die Erkrankung oder deren Therapie entstandenen Komplikationen.

Berücksichtigt wurden hierbei auch mit der ITP in Zusammenhang stehende ambulante und stationäre Kontakte zu Ärzten außerhalb des Klinikums Großhadern, sofern diese in den Krankenakten vermerkt waren.

Alle erhobenen Daten wurden in einer MS Access Datenbank gesammelt, die Datenanalyse erfolgte mittels SAS, Version 9.1<sup>26</sup>.

Die im Einzelnen erhobenen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>
Demographische Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsjahr</li> <li>• Geschlecht</li> </ul>
Übrige Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komorbiditäten</li> <li>• Medikation bei Erstdiagnose             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Dauer der Einnahme</li> </ul> </li> </ul>
Daten der ITP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monat und Jahr der Erstdiagnose</li> <li>• Thrombozytenverlauf im Dokumentationszeitraum</li> <li>• Teilnahme an klinischer Studie zur Behandlung der ITP</li> <li>• Klinikaufenthalte             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aufnahme- und Entlassungsdatum</li> <li>◦ Aufnahmegrund</li> <li>◦ Art der Klinik und behandelnde Fachdisziplin</li> <li>◦ durchgeführte diagnostische und therapeutische Maßnahmen</li> </ul> </li> <li>• Ambulante Kontakte             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Datum</li> <li>◦ Grund des Kontaktes</li> <li>◦ Fachdisziplin des kontaktierten Arztes</li> <li>◦ durchgeführte diagnostische und therapeutische Maßnahmen</li> </ul> </li> <li>• Blutungskomplikationen             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Beginn, Ende und Dauer der Blutung</li> <li>◦ Schweregrad</li> <li>◦ Thrombozytenzahl bei Blutungsbeginn und im Verlauf</li> <li>◦ diagnostische und therapeutische Maßnahmen</li> <li>◦ Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären Therapie</li> </ul> </li> <li>• Infektionen             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Beginn- Ende und Dauer der Infektion</li> <li>◦ Schweregrad</li> <li>◦ diagnostische und therapeutische Maßnahmen</li> <li>◦ Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären Therapie</li> <li>◦ Ätiologie (viral, bakteriell, Mykose)</li> <li>◦ Lokalisation (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt)</li> </ul> </li> </ul>
Diagnostische Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Labordiagnostik</li> <li>• Radiologische Diagnostik</li> <li>• Knochenmarkpunktion</li> </ul>
Therapie der ITP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentöse Therapie</li> <li>• Transfusionen</li> <li>• Splenektomie</li> </ul>
Therapie von Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie von Blutungskomplikationen</li> <li>• Therapie von Infektkomplikationen</li> <li>• Therapie von Komplikationen nach Splenektomie</li> <li>• Therapie von Nebenwirkungen und Komplikationen der ITP-Therapie</li> </ul>
Kosten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus Krankenhausperspektive</li> <li>• Aus Krankenkassenperspektive</li> </ul>
Telefoninterview	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelles Befinden</li> <li>• Krankheitsverlauf nach dokumentiertem Zeitverlauf</li> <li>• Therapien und Krankenhausaufenthalte nach dokumentiertem Zeitverlauf</li> </ul>

Tabelle 1: In der Studie erhobene Daten

## **VII.4. Auswertung**

### **VII.4.1. Deskriptive Statistik**

Die Analyse der erfassten Daten erfolgte mittels SAS Software Version 9.1<sup>26</sup>, die Darstellung mittels deskriptiver Statistik.

Generiert wurden Häufigkeit, Median, Mittelwert, Varianz und Standardabweichung der jeweiligen Daten.

### **VII.4.2. Subgruppenanalyse**

Nach Analyse der individuellen Krankheitsverläufe wurden zunächst fünf Subgruppen definiert und die Patienten entsprechend ihrem Ansprechen auf verschiedene Therapieoptionen eingeteilt:

- komplette, dauerhafte Remission nach Steroidtherapie (ggf. in Kombination mit Immunglobulingabe)
- komplette, dauerhafte Remission nach Splenektomie
- komplette, dauerhafte Remission nach Gabe von Rituximab oder vincristinbeladener Thrombozyten
- chronische ITP
- therapieassoziierter Exitus

Als komplette, dauerhafte Remission wurde das Erreichen normaler Thrombozytenwerte ( $> 150.000/\mu\text{l}$ ) nach Therapie und in allen bis zum Ende des Dokumentationszeitraums durchgeführten Verlaufskontrollen definiert.

Die individuell unterschiedlichen Krankheitsverläufe führten zu sehr unterschiedlichen Ressourcenverbräuchen im Gesundheitswesen.

Die subgruppenspezifische Analyse erlaubt eine differenziertere Betrachtung der Ressourcenverbräuche und Kosten unterteilt nach unkomplizierten bzw. komplexen Krankheitsverläufen.

### VII.4.3. Berücksichtigung der aktuellen Konsensusvereinbarung

Nach Veröffentlichung der Konsensusvereinbarung zur Standardisierung von Terminologie und Definitionen der ITP<sup>4</sup> erfolgte zusätzlich eine Subgruppeneinteilung entsprechend der dort definierten Krankheitsphasen:

- neu diagnostizierte ITP  
Patienten in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung
- persistierende ITP  
Patienten mit anhaltender Erkrankung drei bis zwölf Monaten nach Diagnosestellung
- chronische ITP  
Patienten mit länger als zwölf Monate anhaltender Erkrankung

Darüber hinaus wurde der Krankheitsverlauf aller Patienten anhand der in der Konsensusvereinbarung<sup>4</sup> veröffentlichten Response-Kriterien beurteilt:

Als komplettes Ansprechen auf eine erfolgte Therapie („complete response“, CR) wird das Erreichen von mindestens 100.000/ $\mu$ l Thrombozyten bei fehlenden Blutungszeichen gewertet. Thrombozytenwerte zwischen 30.000/ $\mu$ l und < 100.000/ $\mu$ l werden bei fehlenden Blutungszeichen und nach Verdopplung der ursprünglichen Thrombozytenzahl als Ansprechen („response“, R) bezeichnet.

Als fehlendes Therapieansprechen („no response“, NR) werden Thrombozytenwerte < 30.000/ $\mu$ l bzw. ein Anstieg der Thrombozyten um weniger als 100% des Ausgangswertes (Verdopplung) angesehen.

Auch weiterhin vorhandene Blutungszeichen werden als fehlendes Therapieansprechen gewertet.

Das Therapieansprechen ist unabhängig vom Abschluss der Therapie und kann nach Ablauf der therapiespezifisch zu erwartenden Ansprechdauer beurteilt werden, der aktuelle Therapiestand (beendet/ nicht beendet) soll angezeigt werden.

Der Therapieerfolg einer Splenektomie soll ein bis zwei Monate postoperativ und nach Beendigung eventueller anderen Therapien erfolgen.

Eine spätere Remission, die zeitlich nicht mit dem zu erwartenden Ansprechen auf die initiierte Therapie übereinstimmt, soll als spontane Remission behandelt und nicht als Ansprechen auf die Therapie (CR oder R) eingestuft werden.

Eine längerfristige Kortisonbehandlung von mindestens zwei Monaten zur Gewährleistung einer Thrombozytenzahl von mindestens 30.000/µl bzw. zur Vermeidung von Blutungskomplikationen soll als „kortison-abhängige ITP“ bezeichnet werden.

## **VII.5. Kostenanalyse**

Der im Zusammenhang mit der ITP entstandene Ressourcenverbrauch und die dadurch entstandenen Kosten für medikamentöse und operative Therapien, radiologische, laborchemische und zytologische/ histologische Diagnostik, Transfusionen, Krankenhausaufenthalte sowie ambulante Versorgung wurden in der Kostenanalyse berücksichtigt.

Keine Berücksichtigung fanden hingegen weitere, z. B. aufgrund von Arbeitsunfähigkeit entstandene Kosten.

Zur Berechnung der entstandenen Kosten wurden die ermittelten Kosten der einzelnen Ressourcen (z. B. CT-Diagnostik) mit der jeweiligen, vom Patienten verbrauchten Anzahl multipliziert.

Davon abweichend wurden die Kosten der während eines stationären Aufenthaltes angefallenen Labordiagnostik nicht für jeden Patienten einzeln ermittelt, sondern die durchschnittlichen täglichen Kosten für Labordiagnostik bei ITP-Patienten anhand von Daten aus dem Medizin-Controlling ermittelt und mit der Dauer der Aufenthaltstage multipliziert. Unterschieden wurde dabei zwischen den durchschnittlichen täglichen Kosten für Labordiagnostik bei stationärem Aufenthalt in den Abteilungen hämatologische Normalstation, chirurgische Normalstation und Intensivstation.

Alle Kostenanalysen erfolgten aus Krankenkassen- sowie Krankenhaussicht.

Zur Erfassung der Kosten aus Krankenkassensicht wurden die stationären Kosten ermittelt und durch die Kosten einer ambulanten Versorgung in der

hämatologischen Ambulanz oder in einer Praxis, sowie die Medikamentenkosten ergänzt.

Für die Ermittlung der stationären Kosten wurde der DRG-Fallpauschalenkatalog 2008<sup>27</sup>, für die hämatologische Ambulanz des Klinikums Großhadern die mit den Krankenkassen vereinbarte Fallpauschale und für die Ermittlung der Kosten aus der ambulanten Versorgung in Praxen der EBM 2008<sup>28</sup> zugrunde gelegt.

Die Kosten der ambulanten medikamentösen Therapie wurden entsprechend den Angaben der Roten Liste 2008<sup>29</sup> berechnet, die Kosten der stationären medikamentösen Therapie sind in der DRG-Kostenpauschale bereits enthalten.

Die Erfassung der dem Krankenhaus insgesamt entstandenen Kosten für ärztliche und pflegerische Leistungen, Unterbringung, Medikation, Diagnostik und Therapie erfolgte durch Addition aller dem Krankenhaus im Rahmen der stationären und ambulanten Versorgung entstandenen Kosten auf Basis der vorliegenden Medizin-Controlling-Daten der Klinik.

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und Beobachtungszeiträume erfolgte die Darstellung der Kosten pro Patient und zusätzlich pro Krankheitsjahr.

In die Kostenanalyse pro Krankheitsjahr wurden jedoch nur die 45 Patienten einbezogen, die seit Diagnosestellung im Klinikum Großhadern behandelt wurden und für die somit Krankheitsverlauf und Ressourcenverbrauch lückenlos dokumentiert werden konnten.

Unter Berücksichtigung des individuellen Dokumentationszeitraums jedes Patienten erfolgte eine Einteilung in Gruppen mit einer Dokumentationsdauer unter einem Jahr, einer Dokumentationsdauer von mehr als einem, mehr als zwei und mehr als drei Jahren. Anschließend wurden die durchschnittlichen Kosten für das erste, zweite, dritte und vierte Jahr nach Diagnosestellung berechnet. Für die Berechnung der Kosten für das erste Jahr nach Diagnosestellung wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt, für die Kosten des zweiten Jahres nach Diagnosestellung ausschließlich die der Patienten mit einer Dokumentationsdauer von über einem Jahr usw.

## VIII. Ergebnisse

### VIII.1. Demographische Daten

In die Studie wurden 50 Patienten im Alter zwischen 18 und 92 Jahren eingeschlossen, das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 52,7 Jahren, der Median bei 55,5 Jahren.

29 der eingeschlossenen Patienten waren Frauen, 21 Männer, dies entspricht einem Verhältnis von 1,38:1.

	Anzahl	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Frauen</b>	29	49,4 (21,7)	43 (18-84)
<b>Männer</b>	21	57,4 (20,0)	61 (18-92)
<b>Gesamt</b>	50	52,7 (21,2)	55,5 (18-92)

Tabelle 2: Alter bei Diagnosestellung

Die Altersverteilung bei den Frauen zeigte einen zweigipfligen Verlauf mit einer erhöhten Inzidenz der Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr und einem erneuten Anstieg im Alter über 76 Jahren.

Bei den Männern stieg die Inzidenz der Erkrankung mit steigendem Lebensalter an.

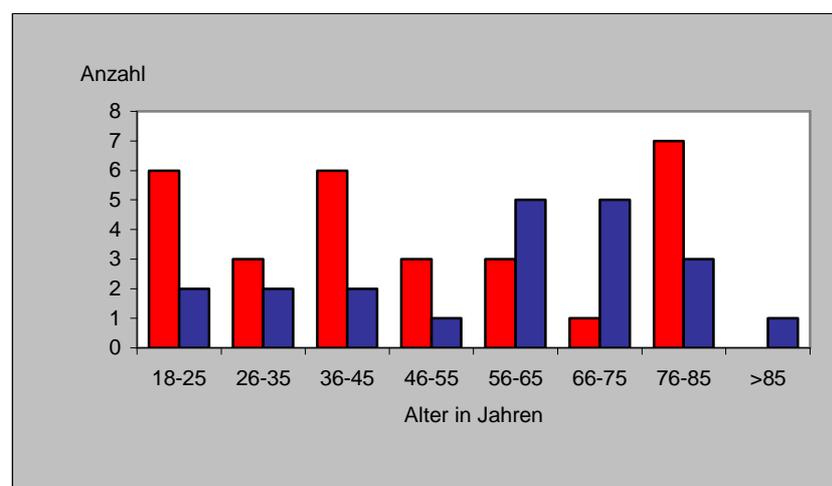


Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnosestellung; rot: Frauen, blau: Männer

## VIII.2. Vorerkrankungen

84% der Patienten wiesen bei Diagnosestellung mindestens eine Vor- bzw. Begleiterkrankung auf.

Am häufigsten waren kardiovaskuläre, endokrine, urogenitale, immunologische, neuropsychiatrische und gastrointestinale Erkrankungen.

Komorbidität	Anzahl
Kardiovaskulär	19 (38%)
Endokrin	18 (36%)
Urogenital	16 (32%)
Immunologisch	13 (26%)
Neuropsychiatrisch	13 (26%)
Gastrointestinal	13 (26%)
Hämatologisch/ lymphatisch	9 (18%)
Hepatisch/ biliär	8 (16%)
Sinnesorgane	7 (14%)
Muskuloskelettal	5 (10%)
Renal	3 (6%)
Dermatologisch	2 (4%)

Tabelle 3: Art und Häufigkeit von Komorbiditäten

Bei sämtlichen Vorerkrankungen ergab sich kein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang mit der diagnostizierten ITP, d. h. dem Vorliegen einer sekundären ITP, welche ein Ausschlusskriterium der Studie darstellt.

### VIII.3. Medikamente bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nahmen 52% (n = 26) der Patienten regelmäßig oder gelegentlich Medikamente ein. 20 Patienten nahmen Medikamente seit mehr als einem Jahr, acht Patienten kürzer als ein Jahr, bei zehn Patienten blieb die Dauer der Medikamenteneinnahme unbekannt. Insgesamt wurden 85 Medikamente eingenommen, dies entspricht bezogen auf das Gesamtkollektiv einem Mittel von 1,7 (SD 2,4) Medikamenten pro Patient.

Am häufigsten waren die Einnahme von Antihypertensiva und Analgetika.

	Anzahl (n = 85)
<b>Antihypertensiva</b>	21 (25%)
<b>Analgetika</b>	9 (11%)
<b>Antidiabetika</b>	6 (7%)
<b>Psychopharmaka</b>	6 (7%)
<b>Lipidsenker</b>	5 (6%)
<b>Sexualhormone</b>	4 (5%)
<b>Antiepileptika</b>	4 (5%)
<b>Antikoagulantien</b>	3 (4%)
<b>Vitamine</b>	3 (4%)
<b>Homöopathika</b>	3 (4%)
<b>Schilddrüsenhormone</b>	3 (4%)
<b>Aktivimpfungen</b>	2 (2%)
<b>sonstige</b>	13 (15%)

Tabelle 4: Medikamente bei Diagnosestellung

Auch hier ergaben sich bei Durchsicht der Krankenunterlagen keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen jeweiliger Medikamenteneinnahme und der diagnostizierten ITP.

Eine Medikamenteneinnahme über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr vor Auftreten der ITP wurde als sicher in keinem Zusammenhang stehend

eingestuft und die Einnahme über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten vor Auftreten der ITP als sehr wahrscheinlich in keinem Zusammenhang stehend gewertet.

Bei Medikamenteneinnahmen über einen kürzeren Zeitpunkt vor Auftreten der ITP erfolgte für jeden Einzelfall die Abschätzung bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Medikamenteneinnahme und ITP zum Ausschluss einer sekundären ITP. Patienten mit wahrscheinlichem oder möglichem Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und ITP wurden nicht in die Studie aufgenommen. Als Grundlage dieser Abschätzung dienten der individuelle Krankheitsverlauf des Patienten unter Berücksichtigung vorangegangener und späterer Exposition mit dem betreffenden, in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der ITP eingenommenen Medikament, sowie die einschlägige Literatur<sup>30</sup>.

#### VIII.4. Krankheitsstadium

Entsprechend der bereits zitierten aktuellen Konsensusvereinbarung<sup>4</sup> soll die Immunthrombozytopenie zukünftig in drei Krankheitsphasen eingeteilt werden: Patienten mit neu diagnostizierter ITP (bis drei Monate nach Diagnosestellung), Patienten mit persistierender ITP (drei bis zwölf Monate nach Diagnosestellung) und Patienten mit chronischer ITP (mehr als zwölf Monate nach Diagnosestellung).

Gemäß dieser Einteilung wurden unter Berücksichtigung der Patientenangaben im Telefoninterview in unsere Studie zehn Patienten mit neu diagnostizierter, 13 Patienten mit persistierender und 19 Patienten mit chronischer ITP eingeschlossen.

Bei acht Patienten war die Zuordnung zu einer der drei Krankheitsphasen nicht abschließend möglich: einer dieser Patienten verstarb wenige Wochen nach Diagnosestellung an einer Infektkomplikation, von sechs Patienten mit neu diagnostizierter ITP und einem Patienten mit persistierender ITP konnten keine follow-up-Informationen erhalten werden, sodass ein möglicher Übergang in eine persistierende bzw. chronische ITP nicht evaluiert werden konnte.

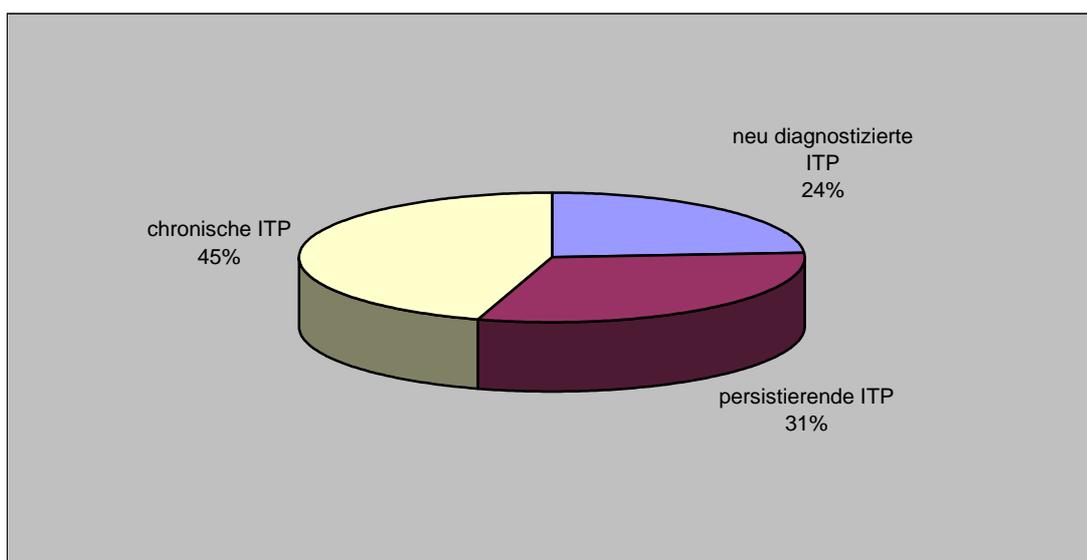


Abbildung 2: Einteilung in Krankheitsphasen (n = 42)

### **VIII.5. Schweregrad der Erkrankung**

Entsprechend der aktuellen Konsensusvereinbarung<sup>4</sup> soll der Schweregrad der Erkrankung und damit die Indikation zur Einleitung einer Behandlung nicht mehr wie bisher von der Anzahl der Thrombozyten, sondern vom Vorhandensein klinisch relevanter, d. h. zur Therapieeinleitung oder -intensivierung führender Blutungen abhängig gemacht werden.

In unserer Studie wiesen 41 Patienten (82%) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Blutungskomplikationen auf, bei zwei weiteren Patienten traten zu einem späteren Zeitpunkt Blutungen auf.

Bei 39 Patienten (78%) führten Blutungskomplikationen zur Einleitung bzw. Umstellung der ITP-Therapie, sodass bei diesen Patienten per definitionem eine schwere Erkrankung vorlag.

Der minimale Thrombozytenwert dieser Patienten lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei durchschnittlich 6.000/ $\mu$ l.

Sieben Patienten wurden allein aufgrund der Thrombozytopenie ohne Vorliegen von Blutungszeichen therapiert, ihr minimaler Thrombozytenwert lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Mittel bei 17.000/ $\mu$ l; vier Patienten erhielten keine Therapie, ihr minimaler Thrombozytenwert lag im Mittel bei 53.000/ $\mu$ l.

### VIII.6. Krankheitsverläufe

Die erste dokumentierte Thrombozytenzahl aller Patienten lag im Mittel bei 19.000/ $\mu$ l (SD 26.000), wobei 84% der Patienten eine schwere oder schwerste Thrombozytopenie mit Thrombozytenwerten  $\leq$  10.000/ $\mu$ l bzw. zwischen 10.000 und 30.000/ $\mu$ l aufwiesen.

Der jeweils niedrigste Thrombozytenwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. des Studieneinschlusses lag im Mittel bei 11.000/ $\mu$ l (SD 16.000), der Median bei 5.000/ $\mu$ l (Range 1.000 – 87.000/ $\mu$ l).

90% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Thrombozytenwerte von  $<$  30.000/ $\mu$ l, 68% von  $\leq$  10.000/ $\mu$ l auf.

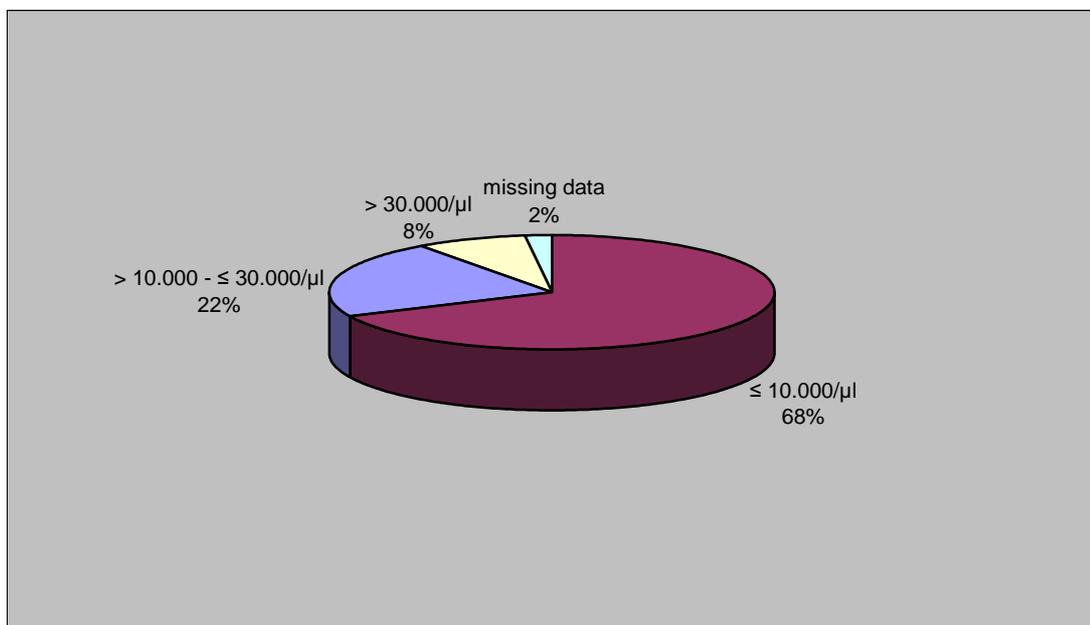


Abbildung 3: Schweregrad der Thrombozytopenie bei Studieneinschluss

Am Ende des Dokumentationszeitraums hatten 23 Patienten (46%) normale Thrombozytenwerte ( $>$  150.000/ $\mu$ l). 16 dieser Patienten hatten lediglich eine Steroidtherapie ggf. in Kombination mit Immunglobulinen erhalten, sechs wurden zusätzlich splenektomiert und vier erhielten darüber hinaus weitere Therapien.

19 Patienten (38%) hatten am Ende der Dokumentationszeit Thrombozytenwerte zwischen 50.000/ $\mu$ l und 150.000/ $\mu$ l und lediglich acht Patienten hatten Thrombozytenwerte unter 50.000/ $\mu$ l.

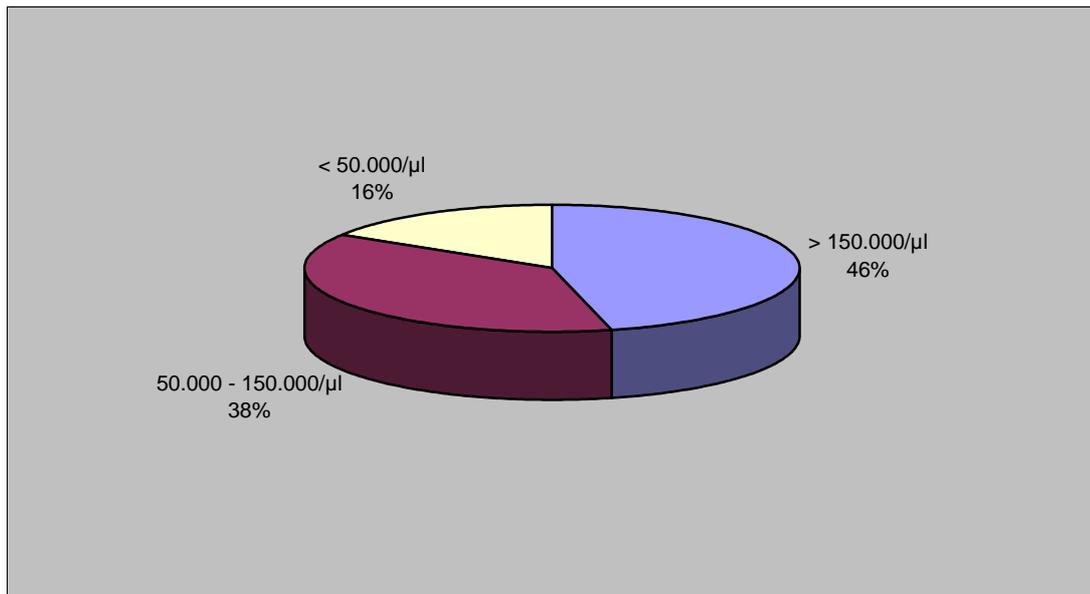


Abbildung 4: Thrombozytenwerte am Ende des Dokumentationszeitraums

Bei insgesamt 52% der Patienten war die ITP-Therapie am Ende des Dokumentationszeitraums jedoch nicht beendet: neun der 23 Patienten mit normalen Thrombozytenwerten, neun der 19 Patienten mit mäßiger Thrombozytopenie und alle acht Patienten mit deutlicher Thrombozytopenie wurden noch therapiert.

Thrombozyten [μl]	Gesamtzahl	Therapie noch andauernd
> 150.000	23	9
50.000 – 150.000	19	9
< 50.000	8	8

Tabelle 5: Therapiestatus am Ende der Dokumentationszeit

### VIII.7. Follow-up

Nach Beendigung der anhand der Patientenakten und elektronischen Patientenunterlagen durchgeführten Dokumentation erfolgte im November 2008 ein update aller Patienten anhand aktueller, zwischen September und Mitte November 2008 stattgehabter ambulanter oder stationärer Aufenthalte im Klinikum Großhadern bzw. mittels Telefoninterview.

Dabei wurden folgende Daten erfasst:

- Aktueller Remissionsstatus der ITP
- Rezidive nach Ende der Dokumentationszeit
- Therapien nach Ende der Dokumentationszeit
- Krankenhausaufenthalte nach Ende der Dokumentationszeit
- Thrombozytenverlauf und Häufigkeit der BB-Kontrollen

So konnten, in Einzelfällen auch durch Rücksprache mit dem Hausarzt oder nahen Angehörigen der Patienten, von 38 Patienten aktuelle Informationen erfasst werden.

Zwei Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben, ein Patient verweigerte die Auskunft. Neun Patienten waren telefonisch nicht erreichbar, z. T. waren die angegebenen Telefonnummern nicht mehr gültig und auch durch die in diesen Fällen konsultierten Hausärzte konnte kein Kontakt hergestellt und keine weitergehenden Auskünfte erlangt werden.

Von allen splenektomierten, mit Rituximab und/ oder vincristinbeladenen Thrombozyten behandelten Patienten, sowie von 70% der erfolgreich mit Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen behandelten und von 79% der Patienten mit persistierender Thrombozytopenie konnten aktuelle Informationen erhalten werden.

Bereits nach Auswertung der dokumentierten Patientendaten wurde eine Subgruppeneinteilung vorgenommen, welche anhand der Daten aus dem als Follow-up durchgeführten Telefoninterview überprüft und ggf. korrigiert wurde.

Entsprechend der dokumentierten Krankheitsverläufe erfolgte die Einteilung der Patienten in fünf Subgruppen:

Patienten mit

- dauerhafter kompletter Remission nach Erstlinientherapie mit Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen (IVIg)
- dauerhafter kompletter Remission nach Splenektomie
- dauerhafter kompletter Remission nach Gabe von Rituximab und/ oder vincristinbeladener Thrombozyten (VLP)
- persistierender Thrombozytopenie
- therapieassoziiertem Tod

Als komplette, dauerhafte Remission wurde das Erreichen normaler Thrombozytenwerte ( $> 150.000/\mu\text{l}$ ) nach Therapie und in allen bis zum Ende der Beobachtungszeit durchgeführten Verlaufskontrollen definiert.

Die Gesamtbeobachtungszeit wurde definiert als Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und letzter im follow-up erhobener Information, sodass die Gesamtbeobachtungszeit für die Mehrzahl der Patienten mit dem Telefoninterview im November 2008 endete.

Durch Gabe von Steroiden bzw. Steroiden in Kombination mit Immunglobulinen konnte bei 46% der Patienten eine dauerhafte komplette Remission, d. h. eine konstante, bis zum Ende der Beobachtungszeit anhaltende Normalisierung der Thrombozytenwerte erreicht werden.

Durch Splenektomie, Gabe von Rituximab und/ oder vincristinbeladener Thrombozyten (VLP) konnte bei 16% der Patienten eine dauerhafte komplette Remission erreicht werden.

Ein Patient starb aufgrund einer Sepsis unter Steroidtherapie.

Dauerhafte komplette Remission nach			Persistierende Thrombozytopenie	Therapie-assoziiertes Tod
Steroidtherapie +/- Ig	Splenektomie	Rituximab und/oder VLP		
23 (46%)	5 (10%)	3 (6%)	18 (36%)	1 (2%)

Tabelle 6: Subgruppeneinteilung am Ende der Gesamtbeobachtungszeit (n = 50)

Bei 36% der Patienten persistierte die Thrombozytopenie am Ende der Beobachtungszeit.

Nach neuer Definition<sup>4</sup>, welche eine Absolutgrenze der Thrombozyten von  $< 100.000/\mu\text{l}$  vorsieht, erlangten weitere drei Patienten (6%) ein komplettes Ansprechen („complete remission“, CR), sodass bei 30% der Patienten am Ende der Gesamtbeobachtungszeit auch nach neuer Definition eine chronische ITP bestand.

Bei 26 Patienten (52%) war am Ende des Dokumentationszeitraums die Therapie noch nicht abgeschlossen, wohingegen am Ende der Gesamtbeobachtungszeit lediglich noch fünf Patienten (10%) regelmäßig oder immer wieder eine ITP-spezifische Therapie erhielten.

Bei sechs Patienten konnte der Therapiestatus nach Ende der Gesamtbeobachtungszeit nicht evaluiert werden, ein Patient verstarb bereits während der Therapie an einer Infektkomplikation.

76% der Patienten hatten am Ende der Gesamtbeobachtungszeit die ITP-spezifische Therapie abgeschlossen.

### VIII.8. Dokumentations- und Beobachtungsdauer

Die dokumentierte Beobachtungszeit, als Dokumentationszeit definiert, begann am 01.01.2000 und endete am 30.09.2008.

Beginn der individuellen Dokumentationszeit eines Patienten war der erste, mit der Erkrankung ITP in Zusammenhang stehende Arztkontakt, erfasst wurden bis zum Ende des Dokumentationszeitraums alle in der Patientenakte dokumentierten, mit der ITP in Zusammenhang stehenden stationären und ambulanten Arztkontakte.

In der Regel erfolgte die Beobachtung der einzelnen Patienten nur über einen Teil des gesamten Dokumentationszeitraums und lag jeweils zwischen 0,2 und 72 Monaten.

Die durchschnittliche Dokumentationsdauer lag bei 15 Monaten (SD 18).

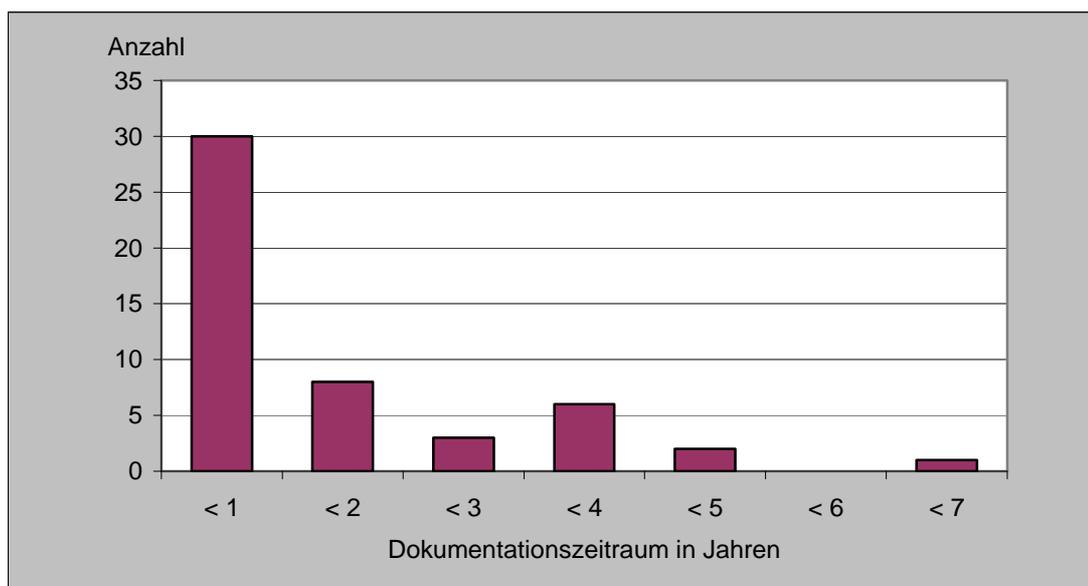


Abbildung 5: Dokumentationsdauer der einzelnen Patienten

Vor allem Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf, welche nach Erstlinientherapie mit Steroiden, ggf. in Kombination mit Immunglobulinen, rasch eine dauerhafte komplette Remission erreichten, wiesen eine kurze Dokumentationsdauer auf.

Die überwiegende Zahl der Patienten in dieser Gruppe hatte per definitionem eine akute ITP mit einem Krankheitsverlauf unter sechs Monaten bzw. zählte nach neuer Definition zu den Patienten mit neu diagnostizierter ITP.

	Dauerhafte komplette Remission nach			Persis- tierende Thrombo- zytopenie	Therapie- assozii- ter Tod
	Steroid- +/- IVIg	Splenek- tomie	Rituximab und/oder VLP		
<b>Mittlere Dokumentations- dauer [Monate] (SD)</b>	<b>8,5</b> (12,3)	<b>25,5</b> (32,3)	<b>22,5</b> (19,5)	<b>20,4</b> (19,8)	<b>1,5</b>
<b>Mediane Dokumentations- dauer [Monate] (Range)</b>	<b>3,7</b> (0,2-43,3)	<b>14,6</b> (0,4-72,3)	<b>22,8</b> (2,8-41,8)	<b>13,7</b> (0,3-53,4)	<b>1,5</b>

Tabelle 7: Dokumentationsdauer (aufgeschlüsselt nach Subgruppen)

Im Vergleich zum teilweise kurzen Dokumentationszeitraum, lässt die im Regelfall deutlich längere Gesamtbeobachtungsdauer eine gute Übersicht über den mittelfristigen Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten zu.

Lediglich Patienten, über die durch das Telefoninterview keine aktuellen Informationen erhältlich waren, wiesen teilweise eine Gesamtbeobachtungsdauer von unter einem Jahr auf.

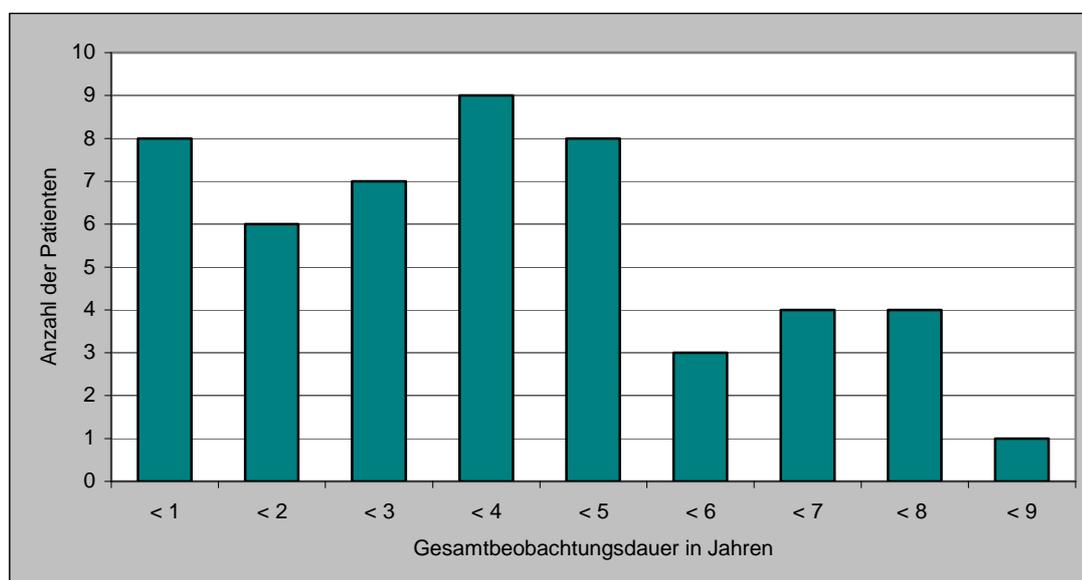


Abbildung 6: Gesamtbeobachtungsdauer aller Patienten

Unter Berücksichtigung der Daten aus dem Telefoninterview, welche betreffend Krankheitsverlauf und aktuellem Remissionsstand als zuverlässig eingestuft wurden, ergaben sich folgende Zeiten für follow-up bzw. als Gesamtbeobachtungszeit:

	Dauerhafte komplette Remission nach			Persistierende Thrombozytopenie	Therapie-assoziiertes Tod
	Steroiden +/- IVIg	Splenektomie	Rituximab und/oder VLP		
<b>Mittlere Dauer [Monate] (SD)</b>					
- Dokumentation	8.5	25.5	22.5	20.4	1.5
- follow-up	39.9 (20.8)	38.7 (38.4)	11.8 (8.9)	25.4 (18.3)	0
- gesamte Beobachtungszeit	<b>48.4</b>	<b>64.2</b>	<b>34.3</b>	<b>45.8</b>	<b>1.5</b>
<b>Mediane Beobachtungsdauer [Monate] (Range)</b>					
- Dokumentation	3.7	14.6	22.8	13.7	1.5
- follow-up	41.4 (10.6-76.6)	25.2 (10.8-93.5)	13.3 (2.3-20.0)	22.5 (0.9-50.1)	0
- gesamte Beobachtungszeit	<b>45.1</b>	<b>39.8</b>	<b>36.1</b>	<b>36.2</b>	<b>1.5</b>

Tabelle 8: Gesamtbeobachtungsdauer inkl. Follow-up-Zeit

### VIII.9. Hospitalisierung und ambulante Kontakte

Im Dokumentationszeitraum wurden 92 stationäre und 955 ambulante, mit der ITP im Zusammenhang stehende Arztkontakte dokumentiert.

In diesem Zeitraum wurde jeder Patient im Mittel zweimal für eine durchschnittliche Dauer von je zwölf Tagen stationär aufgenommen.

	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Krankenhausaufenthalte pro Patient</b>	2 (1,7)	1 (1-10)
<b>Aufenthaltsdauer einzelner Aufenthalte [Tage]</b>	12 (9)	9 (1-42)
<b>Gesamtdauer aller stationären Aufenthalte [Tage]</b>	24,6 (18,9)	19 (5-71)

Tabelle 9: Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte

Während der dokumentierten 92 stationären Aufenthalte wurden die Patienten 81-mal internistisch, 15-mal chirurgisch und 22-mal intensivmedizinisch versorgt.

In 23 Fällen erfolgte die stationäre Aufnahme nach Vorstellung in einer Notaufnahme.

Die mittlere Aufenthaltsdauer lag auf internistischen Stationen bei 12,8 Tagen, auf chirurgischen Stationen bei 8,8 und auf Intensivstationen bei 8,1 Tagen.

	Innere	Chirurgie	ICU
<b>Anzahl</b>	81	15	22
<b>Mittelwert (SD)</b>	12,8 (10,2)	8,8 (3,8)	8,1 (8,5)
<b>Median (Range)</b>	9 (1-50)	8 (1-18)	5,5 (1-22)

Tabelle 10: Stationäre Aufenthaltsdauer (aufgeschlüsselt nach Fachdisziplinen)

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte vor allem zur Diagnostik und Therapie neu aufgetretener, in der Regel sehr ausgeprägter Thrombozytopenien, welche zur Erstdiagnose der ITP führten.

Weitere Gründe für eine stationäre Aufnahme waren Blutungskomplikationen, Splenektomien, die Gabe von Immunglobulinen, vincristinbeladener Thrombozyten oder Rituximab, sowie die Übernahme von Patienten aus anderen Kliniken zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Darüber hinaus führten das Auftreten von Rezidiven, Infektkomplikationen, Komplikationen nach Splenektomie, Nebenwirkungen der medikamentösen ITP-Therapie sowie Elektivaufnahmen z. B. zur Durchführung einer Schädeldachplastik nach Kraniotomie im Rahmen einer ITP-bedingten cerebralen Blutung, zur stationäre Aufnahme.

Aufnahmegrund	Anzahl (n = 92)
Erstdiagnose	37 (40,2%)
Blutungskomplikationen	12 (13,0%)
Splenektomie	9 (9,8%)
intravenöse ITP-Therapie (z. B. Gabe von Rituximab, vincristinbeladener Thrombozyten o. ä.)	9 (9,8%)
Konsultation/ Übernahme	6 (6,5%)
andere	19 (20,7%)

Tabelle 11: Grund der stationären Aufnahme

Neben den stationären Aufenthalten wurden pro Patient durchschnittlich 22,2 ambulante Arztkontakte dokumentiert.

Die überwiegende Zahl der dokumentierten ambulanten Kontakte betraf die hämatologische Spezialambulanz des Klinikums (752 Kontakte), weitere 203 Kontakte mit Arztpraxen unterschiedlicher Fachrichtungen (Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Chirurgie und Orthopädie) konnten anhand der Patientenakten dokumentiert werden.

Überwiegend erfolgte die ambulante Vorstellung zur BB-Kontrolle und Prüfung klinischer Blutungszeichen während bzw. nach Beendigung der Therapie. Konsiliarische Vorstellungen bei Fachärzten erfolgten zur Prüfung von Diagnose und Therapie oder bei Auftreten von Komplikationen. Beispiele hierfür sind Therapierefrakterität, Wundheilungsstörungen nach Splenektomie oder Hüftkopfnekrose nach Steroidtherapie.

Weitere Gründe einer ambulanten Vorstellung waren das Auftreten von Rezidiven, Infekte unter immunsuppressiver Therapie oder die Behandlung von Wundheilungsstörungen.

<b>Konsultationsgrund</b>	<b>Anzahl (n = 955)</b>
Kontrolle unter laufender Therapie	476 (49,8%)
BB-Kontrolle (ohne Therapie)	311 (32,6%)
Überweisung/ konsiliarische Vorstellung	39 (4,1%)
Medikamentengabe	19 (2,0%)
Akute Blutungskomplikation	15 (1,6%)
andere	95 (9,9%)

Tabelle 12: Grund der ambulanten Vorstellung

### VIII.10. Diagnostik

Bei der Dokumentation wurden alle verfügbaren Daten bezüglich der durchgeführten Labordiagnostik, radiologischer Untersuchungen und Knochenmarkbiopsien erfasst.

Die Thrombozytenzahl im Blut wurde bei allen Patienten bestimmt, im Mittel wurden für jeden Patienten 34,5 (SD 33,3) Thrombozytenbestimmungen dokumentiert.

Antithrombozytäre Antikörper wurden bei 52% der Patienten bestimmt, im Mittel wurden 1,3 (SD 0,8) Antikörperbestimmungen pro Patient durchgeführt, der Nachweis antithrombozytärer Antikörper gelang in 50% der Fälle.

Bei 86% der Patienten wurden radiologische Untersuchungen durchgeführt. Die mittlere Anzahl radiologischer Untersuchungen im Dokumentationszeitraum betrug 5,1, der Median 3.

Dabei waren konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax und abdominelle Ultraschalluntersuchungen am häufigsten.

	Anzahl Patienten	Mittlere Anzahl (SD) pro Patient
<b>Röntgen-Thorax</b>	28 (56%)	2,1 (2,2)
<b>Abdomineller Ultraschall</b>	41 (82%)	2,2 (1,9)
<b>CT</b>	20 (40%)	2,8 (2,4)
<b>MRT</b>	6 (12%)	2,2 (0,8)
<b>Knochendichtemessung</b>	4 (8%)	1 (0)

Tabelle 13: Häufigkeit einzelner radiologischer Diagnostikverfahren

Bei 72% der Patienten wurde eine Knochenmarkbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

	<b>Anzahl Patienten</b>
<b>Knochenmarkzytologie</b>	36 (72%)
<b>Knochenmarkhistologie</b>	31 (62%)
<b>Zytogenetik</b>	8 (16%)
<b>FACS</b>	9 (18%)

Tabelle 14: Knochenmarkdiagnostik im Detail

### VIII.11. Blutungsereignisse

Bei 43 Patienten (86%) wurden durch die ITP verursachte Blutungsereignisse diagnostiziert.

85 Blutungsereignisse an 122 Lokalisationen wurden dokumentiert, darunter entsprechend der CTC Klassifikation<sup>25</sup> 39 schwere und vier sehr schwere Blutungen.

Am häufigsten traten Blutungen der Haut und Schleimhäute auf: Petechien und Purpura bei 70%, Hämatome und Epistaxis bei je 22% der Patienten.

Drei intracranielle Blutungen, eine leichte (Schweregrad 1 nach CTC) und zwei sehr schwere (Schweregrad 4 nach CTC) wurden dokumentiert.

	Anzahl Patienten	Anzahl Blutungsereignisse	CTC Grad 1	CTC Grad 2	CTC Grad 3	CTC Grad 4
<b>Petechien/Purpura</b>	35 (70%)	53 (43%)	7	16	30	0
<b>Epistaxis</b>	11 (22%)	19 (16%)	19	0	0	0
<b>Hämatome</b>	11 (22%)	13 (11%)	7	6	0	0
<b>Gastrointestinal</b>	8 (16%)	9 (7%)	4	0	5	0
<b>Oral</b>	6 (12%)	8 (7%)	8	0	0	0
<b>Hämaturie</b>	5 (10%)	8 (7%)	2	3	3	0
<b>Menorrhagie</b>	4 (8%)	4 (3%)	2	2	0	0
<b>Intracraniell</b>	3 (6%)	3 (3%)	1	0	0	2
<b>Chirurgisch</b>	3 (6%)	4 (3%)	1	0	1	2
<b>Muskulär</b>	1 (2%)	1 (1%)	1	0	0	0
<b>Summe</b>		<b>122</b>	<b>52 (43%)</b>	<b>27 (22%)</b>	<b>39 (32%)</b>	<b>4 (3%)</b>

Tabelle 15: Lokalisation und Schweregrad der Blutungsereignisse

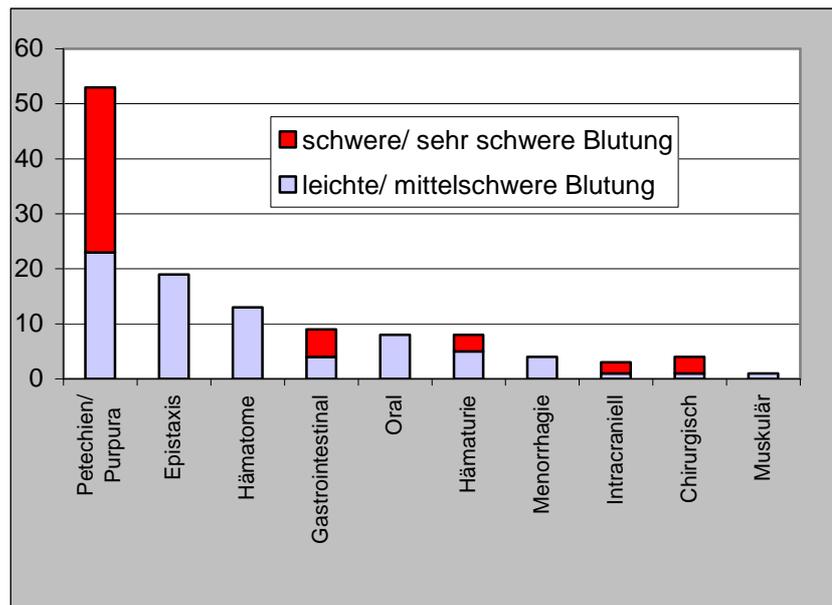


Abbildung 7: Lokalisation der Blutungsereignisse

Im Mittel erlitt jeder Patient zwei Blutungsereignisse (SD 2,1), der Median lag bei eins (Range 1-12).

62% der Blutungsereignisse traten während schwerster Thrombozytopenien (CTC Grad 4, < 10.000 Thrombozyten/ $\mu$ l) und 26% während schwerer Thrombozytopenien (CTC Grad 3, 10.000 - 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l) auf.

Bei einem Blutungsereignis ist der Schweregrad der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Thrombozytopenie unbekannt.

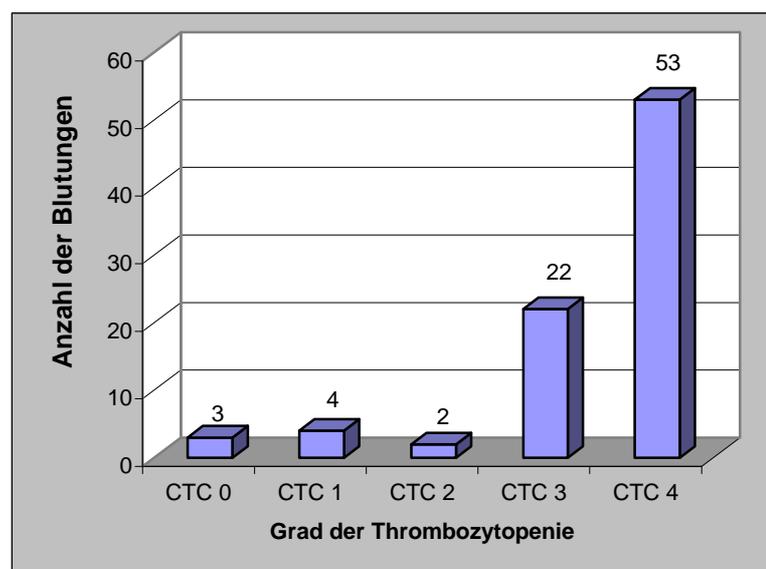


Abbildung 8: Anzahl der Blutungsereignissen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Thrombozytopenie (nach CTC-Kriterien)

Die Korrelation des Schweregrades der aufgetretenen Blutungen zu dem Schweregrad der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Thrombozytopenie zeigte das Auftreten schweren und schwerster Blutungsereignisse (CTC Grad 3 und 4) - mit einer Ausnahme - nur bei entsprechend stark verminderter Thrombozytenzahl (CTC Grad 3 und 4, Thrombozyten  $< 50.000/\mu\text{l}$  bzw.  $< 10.000/\mu\text{l}$ ).

In diesem Fall trat bei mäßig verminderter Thrombozytenzahl (CTC Grad 2) postoperativ eine schwere Blutung (CTC Grad 3) auf, welche einer operativen Intervention bedurfte.

Darüber hinaus wurden zwei leichte und ein mäßig schweres Blutungsereignis (CTC Grad 1 bzw. 2) bei normalen Thrombozytenwerten (CTC Grad 0) dokumentiert: eine leichte, mit einer Splenektomie assoziierte Blutung, eine Hämatomneigung (CTC Grad 2), bei der die Bestimmung der Thrombozytenzahl jedoch erst bei Abklingen der Symptome erfolgte, sowie ein leichtes petechiales Blutungsereignis.

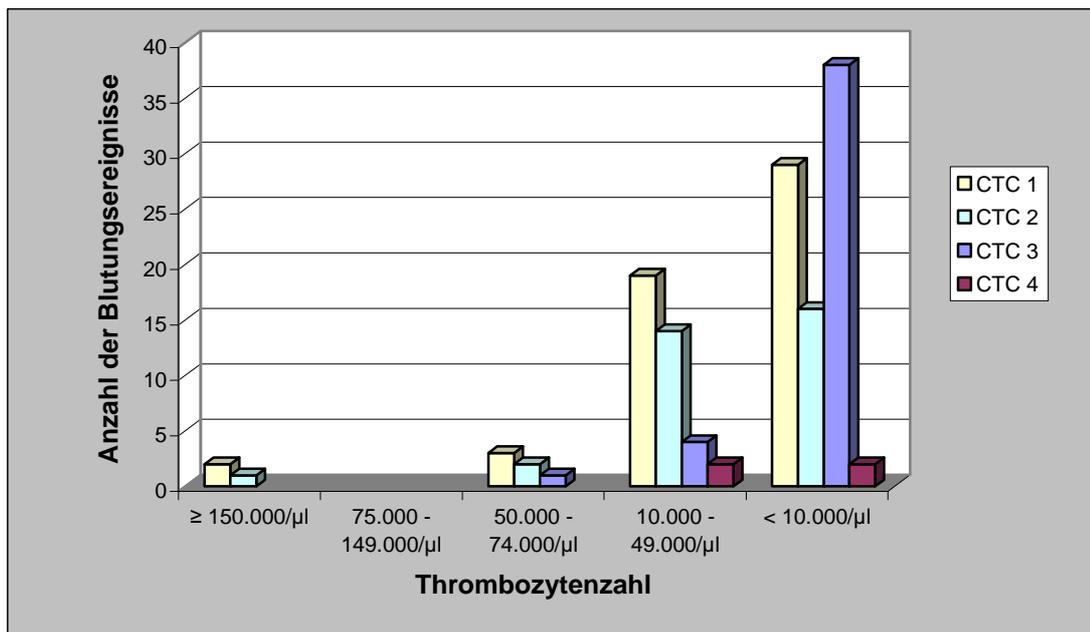


Abbildung 9: Korrelation von Blutungsschwere und Ausprägung der Thrombozytopenie

Bei 65% der Blutungsereignisse trat lediglich ein Blutungstyp (z. B. ausschließlich Petechien) auf, bei 35% waren zeitgleich zwei oder mehr Arten von Blutungsstigmata nachweisbar.

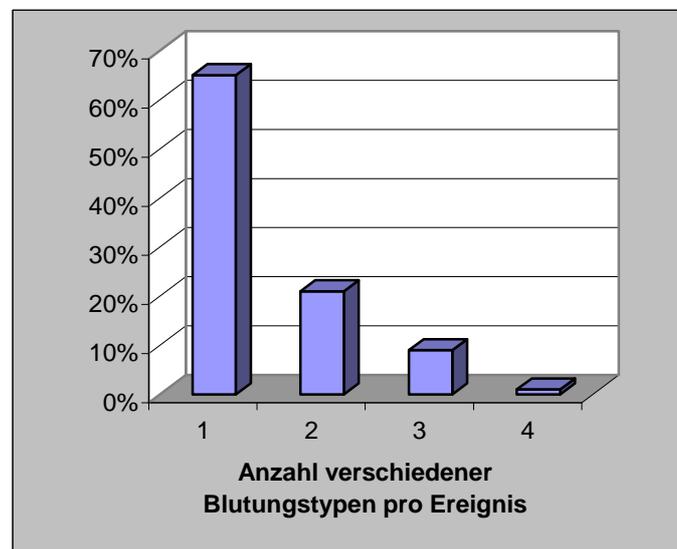


Abbildung 10: Häufigkeit eines oder mehrerer Blutungstypen pro Blutungsereignis

## VIII.12. Infektkomplikationen

Bei 24% der Patienten trat während des Dokumentationszeitraums eine mit der ITP in Zusammenhang stehende Infektion auf.

Insgesamt wurden 30 Infektionen dokumentiert, von denen 20 als therapieassoziiert gewertet wurden. Als therapieassoziierte Infektion wurden alle unter immunsuppressiver Therapie aufgetretenen Infektionen, sowie nach Splenektomie aufgetretene Wundheilungsstörungen definiert.

Von den 20 dokumentierten und als therapieassoziiert definierten Infektionen konnten elf (55%) als bakteriell und sechs (30%) als viral identifiziert werden. Bei den übrigen Infektionen war eine ätiologische Zuordnung nicht möglich.

Am häufigsten traten Infektionen der oberen oder unteren Atemwege, insbesondere Pneumonien auf, darüber hinaus kamen Bronchitiden, Wundheilungsstörungen, FUO und Herpesinfektionen vor.

Ein Patient verstarb an einer Sepsis auf dem Boden einer unter Steroidtherapie entstandenen Pneumonie. Er war 82 Jahre alt und litt an multiplen Vorerkrankungen.

Die durchschnittliche Dauer einer therapieassoziierten Infektion betrug 8,7 Tage (SD 6), der Median lag bei 7,5 Tagen (Range 2 - 26).

	Anzahl Infektionen	CTC Grad 1	CTC Grad 2	CTC Grad 3	CTC Grad 4
respiratorisch	11	5	3	2	1
Wundheilungsstörungen	4	0	2	2	0
dermatologisch	1	1	0	0	0
vaskulär	1	0	1	0	0
FUO	1	0	0	1	0
unbekannt	2	0	0	2	0
<b>Summe</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>1</b>

Tabelle 16: Therapieassoziierte Infektionen

### VIII.13. Therapien

Bei 46 der in die Studie eingeschlossenen Patienten (92%) lag eine behandlungsbedürftige ITP vor, zwei Patienten wurden bei chronischer, nicht behandlungsbedürftiger ITP lediglich beobachtet, ein Patient hatte eine Spontanremission und eine Patientin mit chronischer ITP und Thrombozytenabfall während zwei Schwangerschaften lehnte eine medikamentöse Therapie zur Anhebung der Thrombozytenzahl vor Geburt ab.

#### VIII.13.1. Medikamentöse Therapie

Alle 46 behandelten Patienten erhielten zunächst eine medikamentöse Therapie mit Steroiden.

29 dieser Patienten erhielten eine Co-Medikation, welche überwiegend zur Ulcus- und Osteoporoseprophylaxe (z. B. Pantoprazol, Vit. D) verabreicht wurde.

90% der mit Steroiden behandelten Patienten erhielten eine orale Steroidtherapie, 14% von ihnen wurden temporär, in der Regel zu Beginn der Therapie, intravenös mit Steroiden behandelt.

Bei 10% der Patienten erfolgte die Steroidtherapie ausschließlich intravenös.

76% (n = 35) der mit Steroiden behandelten Patienten erhielten ausschließlich Prednison bzw. Prednisolon, ein Patient wurde ausschließlich mittels Dexamethason-Stoßtherapie behandelt, 22% (n = 10) erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung sowohl Prednison bzw. Prednisolon als auch Dexamethason.

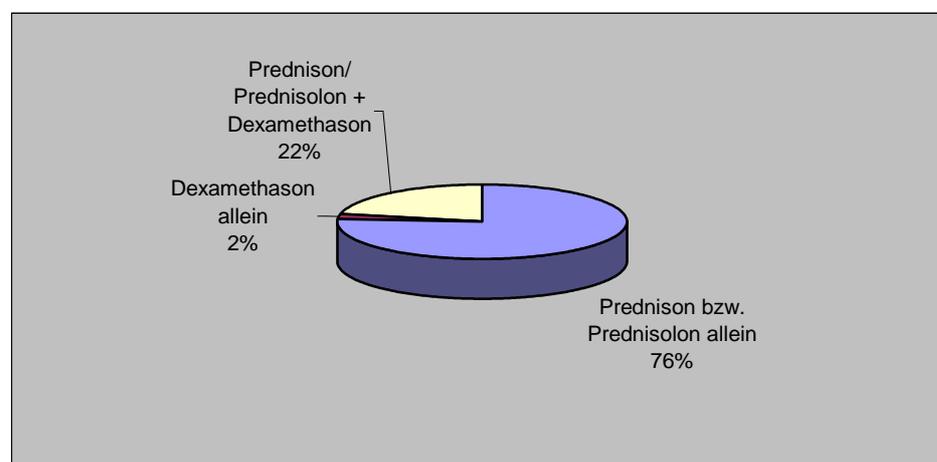


Abbildung 11: Eingesetzte Steroidtherapie

Die Prednison-/ Prednisolon-Therapie wurde meist mit einer Absolutdosis von 100 mg täglich begonnen und bei steigenden Thrombozytenwerten nach drei bis fünf Tagen erstmals reduziert. Die Mittlere Dosis lag bei ca. 1,5 mg/kg Körpergewicht.

Bei einzelnen Patienten erfolgte bei fehlendem Thrombozytenanstieg eine Dosiserhöhung auf maximal 200 mg täglich.

Die Dauer der Prednison-/ Prednisolontherapie richtete sich nach dem individuellen Ansprechen, die Dosis wurde bei allen Patienten regelmäßig entsprechend dem Thrombozytenverlauf angepasst.

Bei der Mehrzahl der Patienten war eine insgesamt mehrmonatige oder gar langfristige Prednison-/ Prednisolontherapie notwendig.

Therapiedauer	Anzahl	Mittelwert(SD)	Median (Range)
< 3 Monate	6*	1,6 (0,9)	1,8 (0,5-2,5)
3-6 Monate	13	4,6 (0,7)	5 (3,5-5,5)
> 6 Monate	9	17,4 (13,4)	12 (6,5-44)

Tabelle 17: Dauer der Prednison-/ Prednisolon-Therapie

\* darunter ein Patient unter Therapie verstorben und ein Therapieabbruch wegen Steroidpsychose

Zehn Patienten wurden mehrfach, d. h. initial und erneut nach längerem therapiefreiem Intervall mit Prednison bzw. Prednisolon behandelt, davon erhielten sieben Patienten ausschließlich Prednison bzw. Prednisolon, drei Patienten im Verlauf auch Dexamethason.

Bei fünf Patienten konnte die genaue Anzahl der Therapiezyklen bzw. deren Dauer nicht ermittelt werden.

Elf Patienten erhielten eine Dexamethason-Stoßtherapie von ein bis vier Therapiezyklen mit einer Dauer von in der Regel vier Tagen (Range 1-8).

Darüber hinaus wurde ein Patient langfristig mit Dexamethason 4x 5 mg pro Monat behandelt, bei den übrigen Patienten lag die Dosierung bei 40 mg pro Tag, nur ein Patient erhielt 20 mg täglich.

	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Median (Range)</b>
<b>Therapiezyklen</b>	19	1,9 (1,1)	1,5 (1-4)
<b>Therapiedauer/ Zyklus [d]</b>		3,9 (1,5)	4 (1-8)

Tabelle 18: Dexamethasontherapie

Neben der Steroidtherapie erhielten 25 Patienten (54% aller behandelten Patienten) zusätzlich Immunglobuline. Aufgrund von Steroidrefraktärität wurden fünf Patienten im Verlauf mit Rituximab, drei mit Cyclophosphamid und jeweils zwei Patienten mit Azathioprin bzw. vincristinbeladenen Thrombozyten (Vincristin-loaded-platelets, VLP) behandelt.

Neue Medikamente wie Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TRA) waren im dokumentierten Behandlungszeitraum noch nicht verfügbar bzw. nicht zugelassen und kamen daher nicht zum Einsatz.

	<b>Anzahl der Patienten (n = 50)</b>
<b>Steroide</b>	46 (92%)
<b>Immunglobuline</b>	25 (50%)
<b>Rituximab</b>	5 (10%)
<b>Cyclophosphamid</b>	3 (6%)
<b>Azathioprin</b>	2 (4%)
<b>VLP</b>	2 (4%)

Tabelle 19: Übersicht über die eingesetzten medikamentösen Therapien (VLP: vincristinbeladene Thrombozyten)

### VIII.13.2. Transfusionen

Aufgrund der ITP erhielten während der Dokumentationszeit 17 Patienten (34%) Transfusionen mit Thrombozyten- und/ oder Erythrozytenkonzentraten. Insgesamt wurden im Dokumentationszeitraum aufgrund der ITP 36 Erythrozytenkonzentrate und 55 Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Ein Patient erhielt perioperativ bei Splenektomie im Rahmen einer Massentransfusion mit 8 Thrombozyten- und 13 Erythrozytenkonzentraten zusätzlich 9 Einheiten fresh frozen plasma (FFPs).

	Anzahl transfundierter Patienten	Mittlere Anzahl von Transfusionen pro Patient (SD)	Mittlere Anzahl transfundierter Einheiten pro Patient (SD)
<b>TK</b>	13 (26%)	1,9 (1,9)	3,8 (4,8)
<b>EK</b>	9 (18%)	1,6 (0,5)	3,8 (3,9)
<b>FFP</b>	1 (2%)	1	9

Tabelle 20: Transfusionen

### VIII.13.3. Splenektomie

Im Dokumentationszeitraum wurden zwölf Patienten (24%) splenektomiert, bei einem Patienten musste zusätzlich in einer zweiten Operation vier Monate später eine prä- und intraoperativ zunächst nicht diagnostizierte Nebenmilz entfernt werden, nachdem 3,5 Monate nach Splenektomie ein Rezidiv aufgetreten war.

Darüber hinaus wurde nach Abschluss der individuellen Dokumentationszeit eine weitere Patientin splenektomiert, diese bleibt jedoch in den folgenden Berechnungen unberücksichtigt.

Postoperativ traten in jeweils drei Fällen Blutungs- bzw. Infektkomplikationen auf, wobei ein Patient sowohl von einer Blutung, als auch von einer Wundinfektion betroffen war.

Zwei der Wundinfektionen wurden intravenös antibiotisch behandelt (CTC Grad 3<sup>25</sup>), eine zusätzlich operativ saniert. Beide Infektionen führten zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Die dritte Wundinfektion war nur oberflächlich und wurde lediglich mit oraler Antibiose und lokaler Wundbehandlung saniert.

Zwei der postoperativ aufgetretenen Blutungen waren schwerwiegend (CTC Grad 3 bzw. 4<sup>25</sup>), die Patienten wurden transfundiert und die Blutungen operativ versorgt.

Die dritte postoperativ aufgetretene Blutung war gering (CTC Grad 1<sup>25</sup>), führte jedoch ebenfalls zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes.

Der Anteil an laparoskopisch durchgeführten Splenektomien lag bei 62%.

Von Diagnosestellung der ITP bis zur Splenektomie vergingen im Mittel 18,7 Monate; sechs Patienten wurden bereits im ersten Jahr der Erkrankung splenektomiert.

Präoperativ hatten die Patienten im Mittel Thrombozytenwerte von 68.000/ $\mu$ l (SD 59.000), der Median betrug 43.000/ $\mu$ l (Range 3.000 – 222.000).

Mit Hilfe medikamentöser Therapien und Transfusion von Thrombozytenkonzentraten gelang perioperativ in der Regel eine für die sichere Durchführung der Operation ausreichende Anhebung der

Thrombozytenzahl:

Thrombozyten [ $\mu$ l]	Anzahl*
> 150.000	1
75.000 – < 150.000	3
50.000 – < 75.000	6
10.000 – < 50.000	3
< 10.000	0

Tabelle 21: Schweregrad der Thrombozytopenie bei Op-Beginn

\* bei 1 Patienten wurde nach Splenektomie in zweiter Sitzung die Nebenmilz entfernt

Sieben Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Splenektomie eine Steroidtherapie, fünf Patienten erhielten präoperativ Immunglobuline, drei davon zusätzlich zur Steroidtherapie.

Drei Patienten erhielten präoperativ Thrombozytenkonzentrate, darunter eine Patientin, die aufgrund einer Steroid- und Immunglobulinrefraktärität perioperativ eine Massentransfusion mit Gabe von insgesamt acht Thrombozytenkonzentraten, 13 Erythrozytenkonzentraten und neun FFPs (fresh frozen plasma) benötigte.

Nur zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Splenektomie ohne weitere Therapie eine Thrombozytopenie Grad 1 bzw. 2 nach CTC und erhielten auch prä- oder perioperativ keine weiteren Medikamente oder Transfusionen.

#### VIII.14. Therapieansprechen

Entsprechend der bereits zitierten aktuellen Konsensusvereinbarung<sup>4</sup> soll das Ansprechen auf eine Therapie folgendermaßen beurteilt werden:

Thrombozytenwerte von mindestens 100.000/ $\mu$ l werden bei fehlenden Blutungszeichen als komplettes Ansprechen („complete response“, CR) bezeichnet.

Thrombozytenwerte zwischen 30.000/ $\mu$ l und < 100.000/ $\mu$ l werden bei fehlenden Blutungszeichen und Verdopplung der ursprünglichen Thrombozytenzahl als Ansprechen („response“, R) bezeichnet.

Als fehlendes Therapieansprechen („no response“, NR) werden Thrombozytenwerte unter 30.000/ $\mu$ l bzw. ein Anstieg der Thrombozyten um weniger als 100% des Ausgangswertes (Verdopplung) angesehen.

Auch weiterhin vorhandene Blutungszeichen werden als fehlendes Therapieansprechen gewertet.

Das Therapieansprechen ist unabhängig vom Abschluss der Therapie und kann nach Ablauf der individuell zu erwartenden Ansprechdauer einer Therapie (bei Prednison nach 4 - 28 Tagen<sup>12;18</sup>, bei Dexamethason nach 2 - 28 Tagen<sup>31;32</sup>, bei Immunglobulinen nach 1 - 7 Tagen<sup>33;34</sup>, bei Rituximab nach 7 - 180 Tagen<sup>35;36;37</sup>, bei Splenektomie nach 1 - 56 Tagen<sup>38</sup> und bei Vincristin nach 7 - 42 Tagen<sup>12</sup>) beurteilt werden.

Der aktuelle Therapiestand (beendet/ nicht beendet) soll angezeigt werden.

Darüber hinaus wurde festgelegt, dass die Beurteilung des Therapieerfolges einer Splenektomie ein bis zwei Monate postoperativ und nach Beendigung eventueller anderen Therapien erfolgen soll und späte Remissionen, die zeitlich nicht mit dem zu erwartenden Ansprechen auf die initiierte Therapie übereinstimmen (s. o.) als spontane Remission behandelt und nicht als Ansprechen auf die Therapie (CR oder R) eingestuft werden sollen.

Eine längerfristige Kortisonbehandlung von mindestens zwei Monaten zur Gewährleistung einer Thrombozytenzahl von mindestens 30.000/ $\mu$ l bzw. zur Vermeidung von Blutungskomplikationen soll als „kortison-abhängige ITP“ bezeichnet werden.

In unserem Studienkollektiv erhielten 46 Patienten (92%) eine ITP-spezifische Therapie; vier Patienten (8%) wurden nicht therapiert, zwei von ihnen waren nicht behandlungsbedürftig, bei zwei Patienten trat eine Spontanremission auf.

Im Dokumentationszeitraum wurden 65 Therapien durchgeführt, deren Ansprechen in 57 Fällen (88%) beurteilt werden konnte.

33 der durchgeführten Therapien (51%) führten nach Beendigung der Therapie zu einem kompletten Ansprechen („complete response“, CR), fünf (8%) zu einem Ansprechen („response“, R), in drei Fällen (5%) war kein Ansprechen auf die Therapie („no response“, NR) nachweisbar.

	<b>Anzahl</b>
<b>Therapierte Patienten</b>	46 (92%)
<b>Durchgeführte Therapien</b>	65
<b>Response beurteilbar</b>	57 (88%)
<b>Response nicht beurteilbar</b>	8 (12%)
<b>Komplettes Ansprechen (CR)</b>	36
<b>nach Abschluss der Therapie</b>	33 (92%)
<b>unter laufender Therapie</b>	3 (8%)
<b>Ansprechen (R)</b>	12
<b>nach Abschluss der Therapie</b>	5 (42%)
<b>unter laufender Therapie</b>	7 (58%)
<b>Kein Ansprechen (NR)</b>	4
<b>nach Abschluss der Therapie</b>	3 (75%)
<b>unter laufender Therapie</b>	1 (25%)
<b>Kortisonabhängige ITP</b>	5
<b>Spontanremission</b>	2
<b>Nicht behandlungsbedürftige ITP</b>	2

Tabelle 22: Therapieansprechen

Elf Therapien (17%) waren zum Zeitpunkt der Response-Beurteilung noch nicht abgeschlossen. Hier konnten in drei Fällen (27%) ein komplettes Ansprechen („complete response“, CR), in sieben Fällen (64%) ein Ansprechen („response“, R) und in einem Fall (9%) ein Therapieversagen („no response“, NR) nachgewiesen werden.

Bei fünf Patienten lies sich eine kortisonabhängige ITP im Sinne o. g. Definition feststellen.

In acht Fällen war das Ansprechen auf die jeweilige Therapie nicht beurteilbar. Ursächlich dafür war überwiegend eine zu kurze Therapiedauer (75%), in zwei Fällen konnte das Ansprechen nicht evaluiert werden.

## VIII.15. Subgruppenanalyse

Zusätzlich zur Gesamtbetrachtung wurden Subgruppenanalysen der Gruppen eins (Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Steroidtherapie ggf. in Kombination mit Immunglobulinen) und vier (Patienten mit chronischer ITP und persistierender Thrombozytopenie) durchgeführt (Einteilung siehe Seite 22). Analysiert wurden Unterschiede in der Zusammensetzung beider Gruppen bezüglich demographischer Zusammensetzung, Vorerkrankungen und die Einnahme von Medikamenten als Indikator weiterer, bei Auftreten der ITP noch behandlungsbedürftiger Erkrankungen.

### VIII.15.1. Demographie

Im Gesamtkollektiv der Studie sind 42% der Patienten Männer, 58% Frauen. Das mittlere Alter aller Patienten bei Diagnosestellung lag bei 52,7 Jahren, der Median bei 55,5 Jahren.

Dies entspricht der demographischen Zusammensetzung der Gruppe 4, Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, die zu 47% aus Männern und 53% Frauen besteht. Das mittlere Alter dieser Subgruppe lag bei 53,7 Jahren, der Median bei 56 Jahren. Das Alter der Frauen bei Diagnosestellung lag, wie im Gesamtkollektiv, im Mittel ca. acht Jahre unter dem der Männer.

	Anzahl	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Frauen</b>	9 (50%)	45,6 (17,4)	47 (19 – 77)
<b>Männer</b>	9 (50%)	62,7 (19,0)	67 (30 – 92)
<b>Gesamt</b>	18 (100%)	53,7 (19,7)	56 (19 – 92)

Tabelle 23: Gruppe 4: Alter bei Diagnosestellung

Gruppe 1, Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Gabe von Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen, setzt sich aus 65% Frauen und 35% Männern zusammen. Das mittlere Alter lag mit 47,2 Jahren und einem Median von 43 Jahren deutlich unter dem mittleren Alter des Gesamtkollektivs, wobei insbesondere das mittlere Alter der Männer (43,5 Jahre) mit 14 Jahren deutlich unter dem mittlere Alter des Gesamtkollektivs

lag, während das mittlere Alter der Frauen nur ca. zwei Jahre unter dem des Gesamtkollektivs lag.

	Anzahl	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Frauen</b>	15 (65%)	49,2 (25,0)	41 (18 – 84)
<b>Männer</b>	8 (35%)	43,5 (17,8)	49,5 (18 – 64)
<b>Gesamt</b>	23 (100%)	47,2 (22,5)	43 (18 – 84)

Tabelle 24: Gruppe 1: Alter bei Diagnosestellung

### VIII.15.2. Vorerkrankungen

Bei 74% (n = 17) der Patienten aus Gruppe 1 und 95% (n = 18) der Patienten aus Gruppe 4 waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine oder mehrere Vorerkrankungen bekannt. Patienten der Gruppe 1 hatten im Mittel 2,7, Patienten der Gruppe 4 3,9 Vorerkrankungen.

Im Vergleich dazu waren bei 84% aller Patienten aus dem Gesamtkollektiv Vorerkrankungen nachweisbar.

	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Gruppe 1</b>	2,7 (2,3)	2 (0 – 9)
<b>Gruppe 4</b>	3,9 (2,8)	3 (0 – 11)

Tabelle 25: Anzahl der Komorbiditäten in Gruppe 1 und 4

### VIII.15.3. Medikamente bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nahmen 57% der Patienten aus Gruppe 1 und 58% der Patienten aus Gruppe 4 Medikamente für andere bekannte Vorerkrankungen ein. Im Mittel nahmen die Patienten der Gruppe 1 1,7 und die Patienten der Gruppe 2 2,0 Medikamente ein.

	Mittelwert (SD)	Median (Range)
<b>Gruppe 1</b>	1,7 (2,3)	1 (0 – 10)
<b>Gruppe 4</b>	2,0 (2,5)	1 (0 – 9)

Tabelle 26: Anzahl der bei Erstdiagnose bereits eingenommenen Medikamente in Gruppe 1 und 4

## IX. Kosten

### IX.1. Kosten aus Krankenhausperspektive

Die einem Krankenhaus durch Diagnostik und Therapie eines ITP-Patienten insgesamt entstehenden Kosten setzten sich aus den Kosten für stationäre Aufenthalte und denen ambulanter Behandlungen zusammen.

Als Grundlage der Kostenberechnungen dienten die 92 stationären Aufenthalte bei 45 der 50 Studienpatienten, sowie die bei 39 Patienten dokumentierten 922 ambulanten, mit der ITP in Zusammenhang stehenden Arztkontakte.

Fünf Patienten bedurften im Dokumentationszeitraum keiner stationären Therapie, bei elf Patienten waren in ihren jeweiligen Krankenakten und elektronisch gespeicherten Daten keine ambulanten Arztkontakte verzeichnet.

Die aus Krankenhausperspektive erfassten Kosten beinhalten alle dem Krankenhaus durch Unterbringung, Verpflegung, ärztliche und pflegerische Betreuung eines Patienten während Diagnosestellung und Therapie der ITP entstandenen Kosten.

Sie lagen bei durchschnittlich € 8.519,- pro Krankenhausaufenthalt (n = 92).

Hauptkostenpunkt einer stationären Behandlung waren zum einen die stationäre Unterbringung des Patienten inklusive der damit einhergehenden ärztlichen und pflegerischen Versorgung, sowie der durchgeführten Laboruntersuchungen und zum anderen der Einsatz teurer Medikamente. Die radiologische und zytologische/ histologische Diagnostik wie auch Splenektomie und Transfusionen verursachten hingegen durchschnittlich vergleichsweise geringe Kosten.

Insgesamt verursachte jeder der 45 stationär behandelten Patienten durchschnittlich Kosten von € 17.455,- für stationäre Behandlungen inklusive der während des stationären Aufenthaltes durchgeführten Diagnostik und Therapie.

	<b>Mittelwert (SD) [€]</b>	<b>Median (Range) [€]</b>
<b>Stationärer Aufenthalt + Labordiagnostik</b>	<b>9.658</b> (7.972)	<b>6.879</b> (1.810 – 32.776)
<b>Splenektomie</b>	<b>757</b> (1.324)	<b>0</b> (0 – 5.239)
<b>Radiologische Diagnostik</b>	<b>259</b> (364)	<b>148</b> (0 – 1.872)
<b>Knochenmarkbiopsie</b>	<b>316</b> (468)	<b>211</b> (0* – 1.933)
<b>Transfusionen</b>	<b>618</b> (1.918)	<b>0</b> (0 – 12.275)
<b>Medikamentöse Therapie</b>	<b>5.847</b> (10.713)	<b>295</b> (0 – 65.308)
<b>Summe</b>	<b>17.455</b> (18.231)	<b>11.143</b> (1.858 – 97.893)

Tabelle 27: Kosten der stationären Behandlung pro Patient aus Krankenhaussicht,  
(n = 45)

Für die ambulante Betreuung der 39 Patienten, bei denen ambulante Arztkontakte in der Patientenakte dokumentiert waren, entstanden dem Krankenhaus Kosten von durchschnittlich € 1.771,- für pro Patient, ebenfalls inklusive der Kosten für Diagnostik; sowie ärztliche und pflegerisch Betreuung. Kosten für Medikamente entstehen einem Krankenhaus bei ambulanter Therapie nicht, sie werden den Kostenträgern separat in Rechnung gestellt.

Die weit überwiegende Zahl der 922 dokumentierten ambulanten Arztkontakte betraf die Hämatologische Ambulanz der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern, die dort ermittelten Kosten wurden daher stellvertretend auch für andere ambulante Kontakte verwendet, da für diese keine genauen Zahlen verfügbar waren.

Zur Berechnung der Kosten für ärztliche und pflegerische Leistungen wurden die jährlichen Personalkosten der in der Ambulanz tätigen Ärzte und Pflegekräfte ermittelt und anhand der jährlichen, über drei Jahre gemittelten

Anzahl an Patientenkontakten dividiert. Der so für eine ambulante Vorstellung in der Hämatologischen Ambulanz ermittelte durchschnittlichen Wert für ärztliche und pflegerische Versorgung wurde jedem ambulanten Kontakt eines Patienten zugrunde gelegt. Unberücksichtigt blieben die Kosten für Verwaltung und oberärztliche Betreuung der Ambulanz.

Die entstandenen Kosten für Labordiagnostik, radiologische Untersuchungen u. a. wurde anhand der Daten aus dem Medizin- Controlling ermittelt.

	<b>Mittelwert (SD) [€]</b>	<b>Median (Range) [€]</b>
<b>Ambulante Vorstellung + Labordiagnostik</b>	<b>1.543</b> (1.821)	<b>1.040</b> (80 – 8.160)
<b>Radiologische Diagnostik</b>	<b>84</b> (172)	<b>0</b> (0 – 806)
<b>Knochenmarkbiopsie</b>	<b>144</b> (406)	<b>0</b> (0 – 1.722)
<b>Transfusionen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Summe</b>	<b>1.771</b> (2.095)	<b>1.120</b> (80 – 8.296)

Tabelle 28: Kosten der ambulanten Behandlung pro Patient aus Krankenhaussicht, (n = 39)

Hochgerechnet auf alle 50 Studienpatienten verursachte jeder Patient während seines individuellen Dokumentationszeitraums durchschnittlich Kosten von insgesamt € 17.091,- ± € 18.859,- (Mittelwert ± SD) für stationäre und ambulante Behandlung seiner ITP.

Mit durchschnittlich € 15.710,- ± 18.068,- betrug der Anteil der stationären Versorgung über 90% an den insgesamt entstandenen Kosten; für die ambulante Versorgung ergab sich eine Summe von durchschnittlich € 1.381,- ± € 1.988,- pro Patient.

	<b>Mittelwert (SD) [€]</b>	<b>Median (Range) [€]</b>
<b>Stationäre Behandlung</b>	<b>15.710</b> (18.068)	<b>9.718</b> (0 – 97.893)
<b>Ambulante Behandlung</b>	<b>1.381</b> (1.988)	<b>560</b> (0 – 8.296)
<b>Summe</b>	<b>17.091</b> (18.859)	<b>10.650</b> (1.188 – 105.701)

Tabelle 29: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive; (n = 50)

Die höchsten Kosten entstanden durch die stationäre Versorgung der Patienten selbst, sowie durch den Einsatz teurer Medikamente wie beispielsweise Rituximab.

Dies zeigte sich besonders bei der subgruppenspezifischen Kostenanalyse: auch unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Therapie- und Beobachtungszeiträume zeigten sich die mit Abstand höchsten Kosten in der Gruppe, die nach Einsatz teurer medikamentöser Therapien eine komplette Remission erreichte. Bei unkompliziertem Krankheitsverlauf mit kompletter Remission nach Gabe von Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen waren die Kosten am niedrigsten.

	<b>Mittelwert (SD) [€]</b>	<b>Median (Range) [€]</b>
<b>Komplette, dauerhafte Remission nach Steroidtherapie +/- Ig</b>	<b>10.090</b> (6.871)	<b>9.409</b> (1.188 – 26.129)
<b>Komplette, dauerhafte Remission nach Splenektomie</b>	<b>22.727</b> (12.912)	<b>26.480</b> (4.609 – 33.337)
<b>Komplette, dauerhafte Remission nach Rituximab oder VLP</b>	<b>51.141</b> (47.712)	<b>30.486</b> (17.235 – 105.701)
<b>Persistierende Thrombozytopenie</b>	<b>19.547</b> (18.830)	<b>8.943</b> (2.190 – 56.904)
<b>Therapieassoziierter Exitus</b>	<b>6.744</b>	<b>6.744</b>

Tabelle 30: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive  
(aufgeschlüsselt nach Subgruppen)

Auch die Gruppe der Patienten mit chronisch persistierender Thrombozytopenie verursachte im Durchschnitt im Vergleich zu den anderen Gruppen eher niedrige Kosten, was durch die Heterogenität der Gruppe, welche auch Patienten ohne oder mit nur geringer Therapieintensität beinhaltet, zu erklären ist.

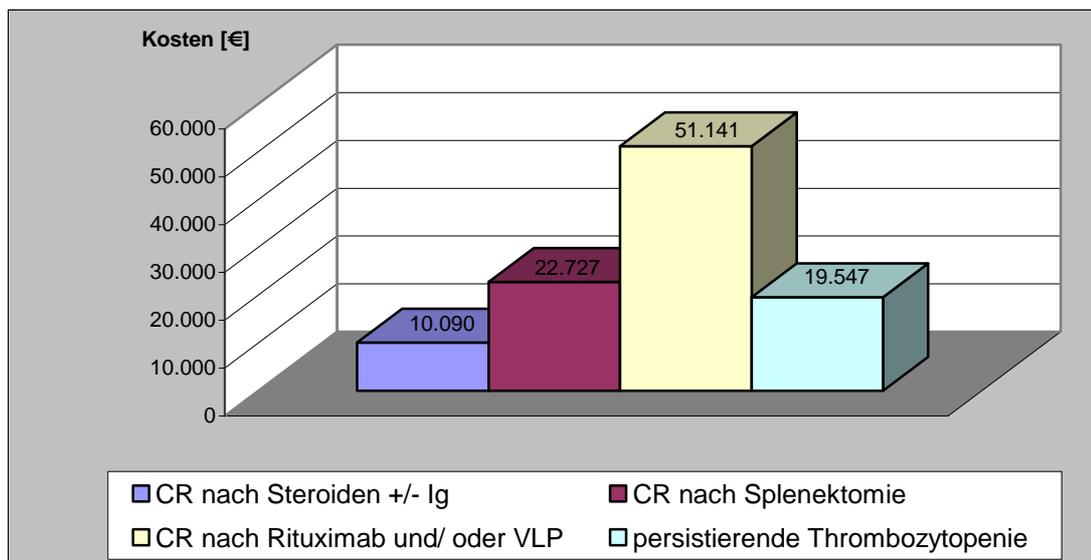


Abbildung 12: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenhausperspektive  
(aufgeschlüsselt nach Subgruppen)

## IX.2. Kosten (aus Krankenhausperspektive) pro Krankheitsjahr

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten erfolgte die Kostenanalyse aus Krankenhausperspektive zusätzlich pro Krankheitsjahr.

In diese Analyse wurden nur die 45 Patienten einbezogen, deren Einschluss in die Studie mit dem Datum der Erstdiagnose identisch war.

Berücksichtigt wurden alle im jeweiligen Jahr bzw. bis zum Ende des Beobachtungszeitraums entstandenen Kosten.

Die höchsten Kosten für Diagnostik und Therapie eines ITP-Patienten entstanden im ersten Jahr der Erkrankung; sie lagen durchschnittlich bei € 12.463,- (SD € 12.632,-).

Zeit seit Erstdiagnose	Anzahl Patienten	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
≤ 1 Jahr	45	<b>12.463</b> (12.632)	<b>7.827</b> (560 - 55.808)
> 1 Jahr	16	<b>1.938</b> (3.760)	<b>320</b> (0 - 12.387)
> 2 Jahre	10	<b>9.601</b> (28.030)	<b>434</b> (0 - 89.343)
> 3 Jahre	7	<b>7.101</b> (18.374)	<b>228</b> (0 - 48.769)

Tabelle 31: Kosten pro Krankheitsjahr aus Krankenhausperspektive

Die im Vergleich zu allen anderen Jahren auffallend niedrigen Krankheitskosten im zweiten Jahr der Erkrankung dürften durch überwiegend ambulant durchführbare Therapien, anhaltende Remissionen und den noch nicht erfolgten Einsatz teurer Rezidivtherapien zustande kommen. Auch die hohe Anzahl von Patienten mit langfristiger, über mehrere Monate andauernder Steroidtherapie dürfte die Kosten im zweiten Erkrankungsjahr niedrig halten.

Der erneute Kostenanstieg im dritten und vierten Erkrankungsjahr wiederum dürfte am ehesten dem Einsatz teurer Therapien, welche beim erneuten Auftreten von Rezidiven nach mehrfacher Steroidtherapie, nach Splenektomie oder bei Steroidversagen zum Einsatz kommen, geschuldet sein.

### IX.3. Kosten aus Krankenkassenperspektive

Zusätzlich zur Ermittlung der tatsächlich für Diagnostik und Therapie der ITP angefallenen Kosten (Kosten aus Krankenhausperspektive) erfolgte die Ermittlung der Kosten aus Krankenkassenperspektive, welche der an die Krankenhäuser geflossenen Erlöse entspricht. Sie wurden auf Berechnungsgrundlage des deutschen DRG Katalogs 2008<sup>27</sup>, der die Erlöse der Krankenhäuser für stationäre Behandlungen festlegt, berechnet.

Stationär durchgeführte Behandlungen führten durchschnittlich zur Erstattung von € 8.773,- pro Patient (n = 50) bzw. € 4.754,- pro stationärem Aufenthalt (n = 92). Mit dieser Fallpauschale wurden alle im Rahmend des stationären Aufenthaltes für Unterbringung, Betreuung, Diagnostik und Therapie angefallenen Kosten abgegolten.

Zusätzlich wurden pro Patient für die ambulante Behandlung der hämatologischen Spezialambulanz des Klinikums Großhadern € 288,- bzw. der Praxis eines niedergelassenen Arztes € 90,- erstattet.

Grundlage dieser Berechnung waren die zwischen Krankenhaus bzw. Hausärzten und den gesetzlichen Krankenkassen für die Behandlung eines Patienten ausgehandelten Quartalspauschalen.

Hinzu kamen Kosten für Medikamente in Höhe von durchschnittlich € 1.629,- pro Patient.

Kosten pro Patient für	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
- Stationäre Behandlung	<b>8.733</b> (9.952)	<b>4.722</b> (0 – 40.977)
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>288</b> (350)	<b>159</b> (0 – 1.429)
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>90</b> (185)	<b>0</b> (0 – 736)
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>1.629</b> (5.606)	<b>33</b> (0 – 32.380)
<b>Summe</b>	<b>10.781</b> (13.982)	<b>5.244</b> (237 – 74.427)

Tabelle 32: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive

	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
<b>Kosten pro stationärem Aufenthalt*</b>	<b>4.754</b> (4.536)	<b>3.636</b> (210 – 31.391)

Tabelle 33: Kosten pro stationäre Behandlung aus Krankenkassenperspektive

\* N = 92, für manche Patienten wurde mehr als ein stationärer Aufenthalt dokumentiert

Zur genaueren Analyse erfolgte zusätzlich die Berechnung der den Krankenkassen durchschnittlich entstandenen Kosten aufgeschlüsselt nach den o. g. Subgruppen: durchschnittlich wurden für Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Therapie mit Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen € 4.594,-, für Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Splenektomie € 16.052,-, für Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Gabe von Rituximab und/ oder vincristinbeladener Thrombozyten € 40.592,-, für Patienten mit persistierender Thrombozytopenie € 12.703,- und für den an einer Sepsis während immunsuppressiver Therapie verstorbenen Patienten € 6.011,- erstattet.

Kosten pro Patient für	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
- Stationäre Behandlung	<b>4.362</b> (2.892)	<b>3.888</b> (0 – 10.046)
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>199</b> (268)	<b>119</b> (0 – 1.112)
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>71</b> (166)	<b>0</b> (0 – 736)
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>62</b> (19)	<b>28</b> (0 – 320)
<b>Summe</b>	<b>4.594</b> (2.760)	<b>3.888</b> (237 – 10.046)

Tabelle 34: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Therapie mit Steroiden +/- Immunglobulinen (n = 23)

Kosten pro Patient für	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
- Stationäre Behandlung	<b>14.607</b> (8.069)	<b>16.230</b> (3.636 – 22.332)
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>159</b> (183)	<b>159</b> (0 – 318)
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>333</b> (354)	<b>333</b> (0 – 656)
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>953</b> (1.816)	<b>68</b> (0 – 3.676)
<b>Summe</b>	<b>16.052</b> (9.727)	<b>16.784</b> (3.691 – 26.948)

Tabelle 35: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Splenektomie (n = 4)

Kosten pro Patient für	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
- Stationäre Behandlung	<b>23.373</b> (16.024)	<b>19.505</b> (9.638 – 40.977)
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>582</b> (400)	<b>635</b> (159 – 953)
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>99</b> (92)	<b>116</b> 0 – 181)
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>16.537</b> (13.744)	<b>9.413</b> (7.818 – 32.380)
<b>Summe</b>	<b>40.592</b> (29.548)	<b>27.482</b> (19.868 – 74.427)

Tabelle 36: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit kompletter dauerhafter Remission nach Gabe von Rituximab und/ oder vincristin-beladener Thrombozyten (n = 3)

Kosten pro Patient für	Mittelwert (SD) [€]	Median (Range) [€]
- Stationäre Behandlung	<b>10.855</b> (12.077)	<b>4.088</b> (0 – 40.420)
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>393</b> (421)	<b>159</b> (0 – 1429)
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>55</b> (149)	<b>0</b> (0 – 635)
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>1.400</b> (4.851)	<b>6</b> (0 – 21.140)
<b>Summe</b>	<b>12.703</b> (14.204)	<b>5.188</b> (318 – 45.019)

Tabelle 37: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für Patienten mit persistierender Thrombozytopenie (n = 18)

Kosten pro Patient für	[€]
- Stationäre Behandlung	<b>5.789</b>
- Ambulante Behandlung in der hämatologischen Ambulanz GH	<b>0</b>
- Ambulante Therapie in Arztpraxen	<b>214</b>
- Medikamentenkosten (ambulant)	<b>8</b>
<b>Summe</b>	<b>6.011</b>

Tabelle 38: Gesamtkosten pro Patient aus Krankenkassenperspektive für einen einzelnen, während immunsuppressiver Therapie mit Steroiden an Pneumonie und Sepsis verstorbenen Patienten

#### IX.4. Kostenbilanz

Ein Vergleich der dem Klinikum Großhadern für die Behandlung eines ITP-Patienten durchschnittlich entstandenen Kosten von € 17.091,- mit der durchschnittlichen Erstattung durch die Krankenkassen in Höhe von € 10.781,- zeigt, dass die Behandlung eines ITP Patienten für das Klinikum Großhadern durchschnittlich mit nicht durch die Krankenkassen erstatteten Kosten in Höhe € 6.310,- verbunden war.

Insbesondere jeder stationäre Aufenthalt eines ITP-Patienten war mit einem durchschnittlichen Defizit von € 3.763,- für das behandelnde Klinikum verbunden.

	Mittlere Kosten aus Krankenhausperspektive	Mittlere Erstattung durch Krankenkassen
<b>Kosten pro Krankenhausaufenthalt [€]</b>	<b>8.517,-</b>	<b>4.754,-</b>
<b>Gesamtkosten pro Patient [€]</b>	<b>17.091,-</b>	<b>10.781,-</b>

Tabelle 39: Kosten aus Krankenkassen und Krankenhausperspektive

Die erneute Analyse der Daten aufgeschlüsselt nach den definierten Subgruppen zeigte, dass unabhängig vom Krankheitsverlauf durchschnittlich keine kostendeckende Versorgung der ITP-Patienten im Klinikum Großhadern möglich war.

ITP-Patienten mit	Kosten [€]	Erlös [€]
<b>kompletter, dauerhafter Remission nach Steroidtherapie +/- Ig</b>	<b>10.090</b>	<b>4.594</b>
<b>kompletter, dauerhafter Remission nach Splenektomie</b>	<b>22.727</b>	<b>16.052</b>
<b>kompletter, dauerhafter Remission nach Rituximab oder VLP</b>	<b>51.141</b>	<b>40.592</b>
<b>persistierender Thrombozytopenie</b>	<b>19.547</b>	<b>12.703</b>
<b>therapieassoziiertem Exitus</b>	<b>6.744</b>	<b>6.011</b>

Tabelle 40: Vergleich der Kosten und Erlöse aus Krankenhausperspektive (aufgeschlüsselt nach Subgruppen)

Durchschnittlich entstand dem Krankenhaus bei der Behandlung eines Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Therapie mit Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen ein Verlust von € 5.496,-, bei der Behandlung eines Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Splenektomie ein Verlust von € 6.675,-, bei der Behandlung eines Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Gabe von Rituximab und/ oder vincristinbeladener Thrombozyten ein Verlust von € 10.549,-, bei der Behandlung eines Patienten mit persistierender Thrombozytopenie ein Verlust von € 6.844,- und bei der Behandlung des an einer Sepsis während der immunsuppressiven Therapie verstorbenen Patienten ein Verlust von € 733,-.

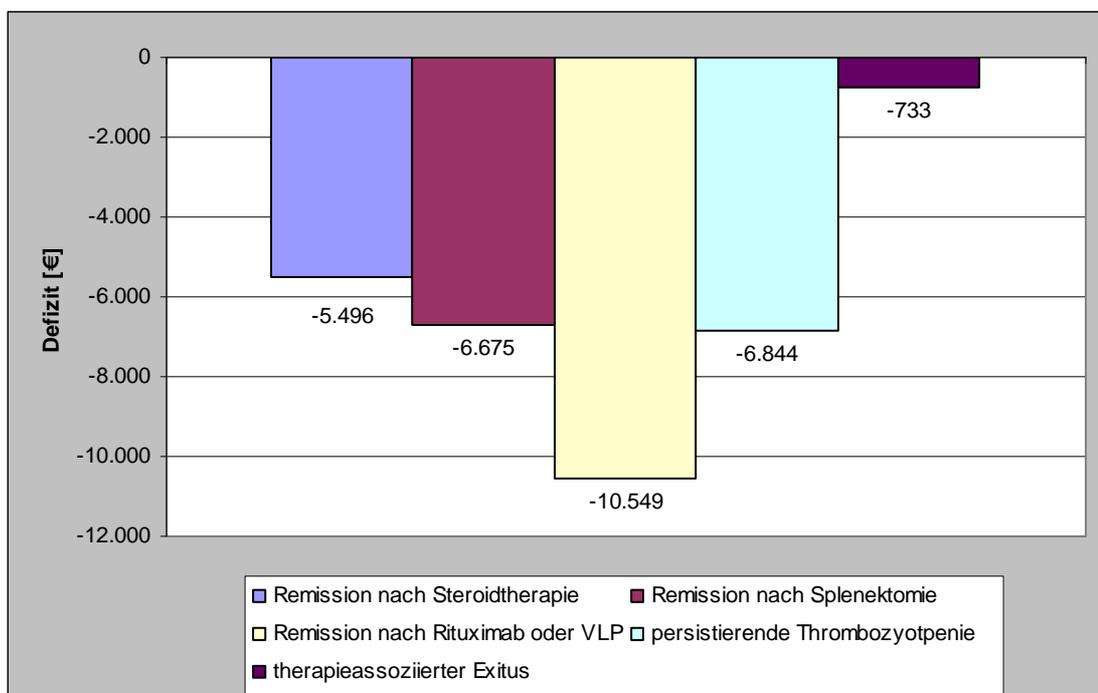


Abbildung 13: Kostenbilanz

## X. Diskussion

Unsere Studie ist monozentrisch und basiert auf den Daten einer deutschen Universitätsklinik. Sie bildet die Realität der Diagnostik und Therapie der primären ITP in Deutschland, sowie die damit verbundenen Kosten ab.

Die Durchführung an einem großen, universitären Zentrum könnte das Patientenkollektiv allgemein und damit auch die Studienpopulation beeinflussen, da möglicherweise insbesondere durch Überweisung von Patienten aus Krankenhäusern der Regelversorgung und gezielte Zuweisung niedergelassener Ärzte, eine Selektion stattfindet, die zu einem Kollektiv mit vermehrt kompliziertem Krankheitsverlauf oder einer gehäuften Anzahl von Risikopatienten führen könnte.

Für diese Hypothese der Patientenselektion im Sinne einer Zunahme von Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf spricht der hohe Anteil (78%) von Patienten mit schwerer ITP<sup>4</sup>, d. h. dem Vorliegen von Blutungskomplikationen, die zur Einleitung oder Umstellung einer ITP-spezifischen Therapie führen.

Ein Vergleich unseres Studienkollektivs mit allen 2007 in Deutschland stationär wegen der Diagnose „ICD10: D69 Purpura und andere hämorrhagische Diathesen“ behandelten Patienten<sup>39</sup> zeigt, dass unser Studienkollektiv mehr jüngere Patienten (< 50 Jahre; 37% vs. 31%) und weniger ältere (> 70 Jahre; 30% vs. 35%) als das Gesamtkollektiv enthält. Der Anteil an Patienten mittleren Alters (50 - 70 Jahre) ist in beiden Kollektiven identisch (33% vs. 34%).

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass niedergelassene Ärzte dazu neigen, jüngere Patienten in große Behandlungszentren zu überweisen, während ältere Patienten primär (also bei unkompliziertem Krankheitsverlauf) in Krankenhäusern der Regelversorgung oder ambulant behandelt werden.

Insgesamt entspricht die Altersstruktur unseres Studienkollektivs jedoch weitgehend der Krankheitsverteilung in Deutschland.

Verglichen mit epidemiologischen Daten anderer Studien<sup>10;14;40</sup> ist unser Patientenkollektiv in Alter und Geschlecht ebenfalls identisch mit den dortigen Kollektiven.

Krankheitsverlauf, Häufigkeit von Komplikationen und Ressourcenverbrauch sind bei einer monozentrischen Studie vermutlich nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv aller ITP-Patienten. Zum einen erhöht sich bei komplexen Krankheitsverläufen die Anzahl diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, zum anderen könnte im universitären Umfeld die Tendenz bestehen, weitergehende diagnostische Maßnahmen durchzuführen bzw. neue, häufig kostenintensive Therapien einzusetzen. Hierfür sprechen u. a. die hohe Zahl an Knochenmarkuntersuchungen, sowie der Einsatz teurer Therapien wie die Gabe von Rituximab bzw. vincristinbeladener Thrombozyten bei 10% der Patienten.

Das retrospektive Design der Studie und die Dokumentation aus vorhandenen Krankenakten führen zu Ungenauigkeiten im Vergleich zu prospektiven Studien und somit zu einer Verminderung der Datenqualität.

Krankheitsverlauf und Komplikationen wurden in den Akten unterschiedlich gut dokumentiert und nicht alle Gründe für Therapieentscheidungen detailliert festgehalten.

Günstig für die Datenqualität war hingegen die Auswertung sämtlicher Krankenakten durch eine Person, sodass Konstanz in der Bewertung und Dokumentation der Daten gegeben war.

Ein Einschlusskriterium der Studie war die Erstdiagnose der ITP zwischen 2000 und 2007 mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten zum Zeitpunkt der Studiendokumentation.

Eine Mindestdauer für die Behandlung im Klinikum Großhadern wurde für den Einschluss in die Studie hingegen nicht festgelegt, sodass die Dauer der im Studienzentrum durchgeführten Betreuung individuell sehr unterschiedlich war und von einer kompletten, z.T. bei Studienende weiter anhaltenden Betreuung bis zur kurzfristigen, meist stationären Betreuung bei Erstdiagnose oder dem Auftreten von Komplikationen reichte.

Dies führt zum einen zu großen Schwankungen in der individuellen Dokumentationsdauer, zum anderen zu einer Unterschätzung des Ressourcenverbrauchs der Patienten mit kurzer Beobachtungsdauer, da dieser nur für die im Studienzentrum durchgeführten Maßnahmen lückenlos dokumentiert werden konnte.

In den Krankenakten vieler Studienpatienten fanden sich Unterlagen über ambulante oder stationäre ITP-Behandlungen bei niedergelassenen Ärzten bzw. in anderen Kliniken. Die Dokumentation dieser Kontakte beschränkt sich jedoch auf die in den Unterlagen verfügbaren Informationen und ist somit sowohl betreffend der einzelnen, während des dokumentierten Kontakts stattgehabten Maßnahmen, als auch der Anzahl der insgesamt stattgefundenen Kontakte eines Patienten unvollständig. Dies führt dazu, dass die errechneten Ressourcenverbräuche und Kosten bei allen zumindest teilweise außerhalb des Klinikums Großhadern betreuten Patienten niedriger als real abgebildet werden.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Hauptkostentreiber die stationäre Behandlung und die eingesetzten Medikamente sind.

Alle Patienten, die einmal in Großhadern betreut wurden, wurden – wie sich im follow-up-Interview bestätigte – in der Regel auch beim Auftreten von Komplikationen wieder in das Behandlungszentrum überwiesen. Die Daten für die stationären Behandlungen sind daher im Wesentlichen vollständig, die realen Kosten für die stationäre Behandlung unseres Studienkollektivs sollten somit sehr gut wiedergeben sein.

Bezüglich des zweiten Kostentreibers, dem Einsatz teurer Medikamente, konnten wir aus den verfügbaren Unterlagen entnehmen, dass die Verabreichung teurer medikamentöser Therapien (wie die Gabe von Rituximab oder Immunglobulinen) in der Regel nicht in Krankenhäusern der Regelversorgung oder Arztpraxen durchgeführt wird, sondern die jeweiligen Patienten für diese Therapien in den Spezialambulanzen des Behandlungszentrums bzw. stationär vorgestellt werden.

Es ist daher anzunehmen, dass außerhalb eines Behandlungszentrums zwar viele, vor allem steroidale Therapien ambulant durchgeführt werden, jedoch die kostenintensiven Therapien fast vollständig erfasst wurden.

Zusammenfassend sind die analysierten Ressourcenverbräuche und Kosten unserer Studie durch folgende Punkte limitiert:

1. Der monozentrische Charakter der Studie, mit der Wahl eines universitären Behandlungszentrum könnte zu einer Patientenselektion mit einer höheren Zahl an Risikopatienten und komplizierten

Krankheitsverläufen und somit zu einer Überschätzung der realen Kosten aller ITP-Patienten in Deutschland geführt haben.

2. Die außerhalb des Studienzentrums durchgeführten Behandlungen wurden nur unvollständig erfasst, darüber hinaus war die Behandlung bei 52% der Patienten am Ende des Dokumentationszeitraums noch nicht abgeschlossen, sodass diesbezüglich die realen Kosten unterschätzt wurden.
3. Bei 10% der Patienten stimmten Studieneinschluss und Datum der Erstdiagnose nicht überein. Dies führt wegen der im ersten Behandlungsjahr überdurchschnittlich hohen Kosten (s. o.) zu einer Unterschätzung der realen Kosten der Erkrankung.
4. Im Studienprotokoll wurde keine Mindestbeobachtungsdauer definiert, was zu besonderer Unsicherheit bei der Abschätzung der Ressourcenverbräuche und Kosten der Patienten mit nur kurzzeitiger Behandlung im Studienzentrum führt, da nur die dort durchgeführten Behandlungen lückenlos erfasst werden konnten.

Trotz o. g. Einschränkungen halten wir die in dieser Studie errechneten Ressourcenverbräuche und Kosten für eine gute Abschätzung der realen Kosten aller ITP-Patienten. Ein Vergleich mit anderen Studiendaten ist bislang nicht möglich, da mit Ausnahme von Einzelfallberichten, keine Kostenanalysen dieses Patientenkollektivs veröffentlicht wurden.

Im abschließenden halbstrukturierten Telefoninterview wurden Daten über den weiteren Krankheitsverlauf inklusive weiterer Therapien und Krankenhausaufenthalte nach Abschluss der individuellen Beobachtungszeit, sowie der aktuelle Status der Erkrankung erfragt. Die erreichbaren Patienten zeigten sich durchweg über Ihre Erkrankung gut informiert, sodass die erhobenen Daten als zuverlässig eingeschätzt wurden. Eine Aussage über die in der follow-up-Zeit entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten ist jedoch anhand der erhobenen Daten nicht möglich.

Unsere Studie wurde vor Veröffentlichung einer Publikation von Rodeghiero et al.<sup>4</sup>, die als Konsensuserklärung namhafter Experten Terminologie,

Definitionen und die Beurteilung des Therapieansprechen bei der ITP neu festlegt, konzipiert und durchgeführt, sodass die dort veröffentlichten neuen Definitionen und Standards nur teilweise berücksichtigt werden konnten.

Dennoch konnten alle wesentlichen neuen Definitionen der ITP, wie die Thrombozytenzahl von  $< 100.000/\mu\text{l}$  als Diagnosekriterium, die Einteilung nach Krankheitsphasen in neu diagnostizierte, persistierende und chronische ITP, die klinische Einschätzung des Vorliegens einer schweren ITP, sowie die Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechen in der Auswertung zusätzlich zu den bisher gängigen Einteilungen berücksichtigt werden. Lediglich die Dauer des Therapieansprechens wurde im Rahmen unserer Studie nicht erfasst und konnte daher keine Berücksichtigung finden.

Blutungen und Infektionen gelten allgemein als Hauptkomplikationen der ITP<sup>14</sup>. Zur Erfassung beider Komplikationen wurden im Studienprotokoll die CTC-Kriterien<sup>25</sup> verwendet. Eine spezifischere Beurteilung der Blutungskomplikationen durch Verwendung eines ITP-spezifischen Blutungsscores (z.B. ITP Bleeding Scale, IBLS<sup>41</sup>) war aufgrund der retrospektiven Analyse nicht möglich, weil in der Regel nicht alle zur Einordnung in einen solchen Score erforderlichen Daten in den Akten erfasst waren, da die überwiegende Zahl der Patientenakten vor Veröffentlichung o. g. Scores im Jahre 2007 erstellt wurde und zum Zeitpunkt der Behandlung unserer Studienpatienten kein ITP-spezifischer Blutungsscore etabliert war.

Da jedoch die CTC-Klassifikation zur Einschätzung von Blutungskomplikationen bei ITP nur eingeschränkt geeignet ist, nahmen wir darüber hinaus eine klinische Beurteilung der Blutungskomplikationen entsprechend der Definition im bereits zitierten Konsensuspapier von Rodeghiero et al.<sup>4</sup> vor.

Bei 86% der Patienten in unserem Studienkollektiv wurde im Dokumentationszeitraum eine ITP-bedingte Blutungskomplikation diagnostiziert, darunter drei Patienten mit intracranieller Blutung. 78% der Patienten hatten per definitionem<sup>4</sup> eine schwere ITP, 90% Thrombozytenwerte  $< 30.000/\mu\text{l}$  und damit in der Regel eine behandlungsbedürftige Erkrankung.

Darüber hinaus fanden wir 20 therapieassoziierte Infektionen, darunter ein

Patient mit einer letal verlaufenen Sepsis.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen zum einen die Notwendigkeit der ITP-Therapie zur Vermeidung schwerer Blutungsereignisse, zum anderen die notwendige Berücksichtigung möglicher schwerer therapiebedingter Komplikationen, welche vermehrt ältere, multimorbide Patienten betreffen<sup>11;42</sup>.

Insbesondere die hohe Anzahl von Patienten mit schwerer ITP, d.h. einer ITP mit klinisch relevanter Blutung, und die insgesamt hohe Zahl von Blutungskomplikationen erklären darüber hinaus einen Teil der hohen Ressourcenverbräuche und Kosten unseres Studienkollektivs.

Standarttherapie der neu diagnostizierter, behandlungsbedürftigen ITP ist bis heute die Steroidtherapie<sup>24;4</sup>. Und auch in unserem Studienkollektiv erhielten alle behandlungsbedürftigen Patienten zunächst eine Therapie mit Steroiden. Obwohl in aktuellen Guidelines dazu geraten wird, eine längerfristige Therapie mit Steroiden möglichst zu vermeiden<sup>24</sup> wurden neun Patienten länger als sechs Monate und 13 Patienten zwischen drei und sechs Monate mit Steroiden behandelt.

24% der Patienten in unserer Studie wurden splenektomiert, darunter befand sich ein Patient, bei dem erst postoperativ eine Nebenmilz diagnostiziert wurde, deren zusätzliche Entfernung zu einer Remission der Erkrankung führte.

Dieser Kasus unterstreicht die Ergebnisse früherer Studien, in denen bei bis zu 12% der Non-Responder nach Splenektomie akzessorisches Milzgewebe nachgewiesen werden konnte<sup>43</sup>.

Die Splenektomierate in unserer Studie ist mit den Raten anderer Studien vergleichbar, welche stark variieren und zwischen 12%<sup>10</sup> und 58%<sup>14</sup> liegen, sie erscheint jedoch im Hinblick auf die Zahl von Patienten mit einer länger als zwölf Monate andauernden Steroidtherapie bemerkenswert.

Die Splenektomie ist als Therapie der ITP mit dem Ziel einer langfristigen Remission etabliert<sup>19;22</sup>, die zu erwartenden Remissionsraten liegen bei ca. 60%<sup>4;38</sup>. In unserer Studie lag die Rate dauerhafter kompletter Remissionen nach Splenektomie bei 33%. Eine weitere Patientin hatte eine für zehn Monate

anhaltende komplette Remission, bei vier Patienten war postoperativ kein relevanter Thrombozytenanstieg nachweisbar, sodass bereits kurz nach der Splenektomie (in der Regel nach wenigen Wochen) aufgrund dringender Behandlungsindikation weitere Therapien begonnen wurden, die ein mögliches späteres Ansprechen auf die erfolgte Splenektomie verdecken, was die niedrige Ansprechrate der Splenektomie in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studienkollektiven mit erklären könnte.

26% der Patienten in unserem Studienkollektiv erhielten Transfusionen mit Thrombozytenkonzentraten. Ursächlich hierfür war vor allem die Schwere der aufgetretenen Blutungskomplikationen, jedoch auch notwendige präoperative Thrombozytentransfusionen vor Splenektomie. Dies zeigt, dass die Thrombozytentransfusion bei ITP Patienten eine nicht seltene klinische Notwendigkeit darstellt.

Bei 84% aller Studienpatienten wurde bei Diagnosestellung mindestens eine Vorerkrankung diagnostiziert. Dies entspricht den Ergebnissen großer epidemiologischer Studien, die ein erhöhtes Auftreten anderer Erkrankungen bei ITP-Patienten, auch bereits vor Diagnosestellung im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen konnten<sup>44;45</sup>.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigte sich eine erhöhte Zahl von Vorerkrankungen bei Patienten der Gruppe 4 (Patienten mit persistierender Thrombozytopenie) im Vergleich zu Patienten mit dauerhafter kompletter Remission nach Erstlinientherapie mit Steroiden ggf. in Kombination mit Immunglobulinen (Gruppe 1): 74% in Gruppe 1 versus 95% in Gruppe 4. Im Gesamtkollektiv wiesen 84% der Patienten Vorerkrankungen auf.

Ursächlich dafür dürfte am ehesten das höhere Durchschnittsalter der Patienten mit persistierender Thrombozytopenie sein, Studien über einen Zusammenhang zwischen der Anzahl von Vorerkrankungen und dem klinischen Verlauf der primären ITP existieren nicht.

Die Heterogenität der Erkrankung und die unterschiedliche Dauer der Dokumentationszeit der Patienten in unserem Studienkollektiv führten zu einer starken Divergenz der in unserer Studie ermittelten Kosten pro Patient, die aus

Krankenhaussicht zwischen € 1.858,- und € 97.893,- für stationäre Behandlungen und zwischen € 80,- und € 8.296,- für ambulante Behandlungen lagen. Die durchschnittlichen Kosten pro Patient betragen € 17.091,-.

Während die Kosten für Patienten mit neu diagnostizierter ITP bei durchschnittlich € 12.749,-  $\pm$  € 11.663,- lagen, stiegen sie bei Patienten mit chronischer ITP auf durchschnittlich € 29.868,-  $\pm$  € 29.397,- an.

Die Kosten von durchschnittlich € 8.519,- pro stationärem Aufenthalt liegen deutlich über den durchschnittlichen Kosten von € 5.238,- für eine stationäre Behandlung in einer deutschen Universitätsklinik<sup>46</sup>.

Sie entsprechen jedoch den Ergebnissen einer großen amerikanischen Studie, in der die Kosten der stationären Behandlung eines ITP-Patienten mit durchschnittlich \$ 16.476,- im Vergleich zu den durchschnittlichen Kosten aller stationären Behandlungen (\$ 10.039,-) ebenfalls deutlich höher lagen<sup>47</sup>.

Die Analyse der Kosten pro Krankheitsjahr, in die nur die Patienten einbezogen wurden, bei denen Studieneinschluss und Datum der Erstdiagnose zusammenfielen, zeigte mit im Mittel € 12.463,- die höchsten Kosten im ersten Krankheitsjahr. Dies dürfte durch die häufigen Blutungskomplikationen und stationären Therapien bei Erstdiagnose verursacht sein. Im zweiten Krankheitsjahr waren die Kosten pro Patient mit im Mittel € 1.938,- am niedrigsten und stiegen im dritten und folgenden Krankheitsjahr erneut auf € 9.601,- bzw. € 7.101,- an. Dieser erneute Anstieg der Kosten dürfte vor allem am Einsatz kostenintensiver Therapien und der Notwendigkeit stationärer Behandlungen beim Auftreten von nicht mehr mittels Steroiden zu behandelnder Rezidive liegen.

Neuere, viel versprechende Therapieoptionen wie der Einsatz von Thrombopoetin-Rezeptor Agonisten bleiben in der Studien vollkommen unberücksichtigt, da es für sie zum Zeitpunkt der Studiendokumentation noch keine klinische Zulassung gab.

## **XI. Zusammenfassung**

In unserer retrospektiven Studie wurden 50 Patienten mit der Erstdiagnose einer primären Immunthrombozytopenie hinsichtlich Krankheitsverlauf, Schwere der Erkrankung, Therapien, Therapieansprechen und Blutungs- und Infektkomplikationen untersucht, sowie die durch Diagnostik und Therapie entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten analysiert.

29 Frauen und 21 Männer mit einem mittleren Alter von 53 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen.

84% der Patienten wiesen Vorerkrankungen vor allem kardiovaskulärer, endokriner und urogenitaler Genese auf, 52% nahmen Medikamente, am häufigsten Antihypertensiva und Analgetika ein.

24% der eingeschlossenen Patienten hatten eine neu diagnostizierte ITP<sup>4</sup>, 31% eine persistierende und weitere 45% eine chronische Erkrankung.

Bei Einschluss in die Studie wiesen 90% der Patienten Thrombozytenwerte von  $\leq 30.000/\mu\text{l}$  auf.

Am Ende der Dokumentationszeit hatten 46% der Patienten normale Thrombozytenwerte. 16 dieser Patienten hatten lediglich eine Steroidtherapie ggf. in Kombination mit Immunglobulinen erhalten, sechs wurden zusätzlich splenektomiert und vier erhielten darüber hinaus weitere Therapien.

Bei insgesamt 52% der Patienten war die ITP-Therapie am Ende der Beobachtungszeit jedoch nicht beendet: neun der 23 Patienten mit normalen Thrombozytenwerten, neun der 19 Patienten mit mäßiger Thrombozytopenie und alle acht Patienten mit deutlicher Thrombozytopenie wurden zum Ende der Dokumentationszeit noch therapiert.

Am Ende der Gesamtbeobachtungszeit hatten 60% der Patienten konstant normale Thrombozytenwerte, neun Patienten waren dauerhaft thrombozytopen. Drei Patienten erhielten dauerhaft eine ITP-spezifische Therapie, zwei weitere Patienten erhielten bei Abfall der Thrombozyten mehrfach eine Steroidtherapie.

Bei sechs Patienten konnte der Therapiestatus nach Ende der Gesamtbeobachtungszeit nicht evaluiert werden, ein Patient verstarb bereits

während der Therapie an einer Infektkomplikation.

20 Patienten erreichten normale Thrombozytenwerte nach Steroidtherapie ggf. in Kombination mit Immunglobulinen, fünf Patienten nach Splenektomie, vier nach Gabe von Rituximab, VLP oder Cyclophosphamid und ein Patient spontan.

Die durchschnittliche Dokumentationszeit eines Patienten lag bei 15 Monaten, die Gesamtbeobachtungsdauer unter Berücksichtigung der follow-up-Daten bei durchschnittlich 41 Monaten.

Während der Dokumentationszeit wurden 90% der Patienten mindestens einmal stationär behandelt, 10% ausschließlich ambulant betreut. 40% der stationären Aufenthalte erfolgten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, bei 13% war die notfallmäßige Aufnahme aufgrund von Blutungskomplikationen notwendig.

Neben den 92 stationären Aufenthalten wurden 955 ambulante Kontakte, dokumentiert. Hauptgründe der ambulanten Kontakte waren Kontrollen während und nach Abschluss der ITP-spezifischen Therapie.

Bei allen Patienten wurden Blutbildkontrollen durchgeführt, 52% wurden auf das Vorliegen antithrombozytärer Antikörper untersucht, die in der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden konnten. Eine Knochenmarkbiopsie wurde bei 72% der Patienten durchgeführt, 86% wurden radiologisch untersucht; Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und Röntgen-Thorax Untersuchungen standen im Vordergrund.

Bei 86% der Patienten wurden Blutungskomplikationen diagnostiziert, 85 Blutungsereignisse, darunter 39 schwere und vier sehr schwere wurden dokumentiert.

Am häufigsten traten Blutungen der Haut und Schleimhäute auf: Petechien/Purpura in 70%, Hämatome in 22% und Epistaxis in 22%. der Fälle. Drei intracranielle Blutungen wurden dokumentiert.

Bei 24% der Patienten trat eine mit der ITP in Zusammenhang stehende Infektion auf. Insgesamt wurden 30 Infektionen vor allem der oberen und unteren Atemwege mit einer durchschnittlichen Dauer von neun Tagen dokumentiert

Bei 92% der eingeschlossenen Patienten lag eine behandlungsbedürftige ITP vor, welche in allen Fällen zunächst mit Steroiden therapiert wurde. Die Dauer der Steroidtherapie lag häufig bei über sechs Monaten, auch Langzeittherapien wurden durchgeführt.

Aufgrund der ITP erhielten im Dokumentationszeitraum 17 Patienten Transfusionen mit Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentraten.

Zwölf Patienten wurden splenektomiert. Postoperativ traten in jeweils drei Fällen Blutungs- bzw. Infektkomplikationen auf. Von Diagnosestellung bis zur Splenektomie vergingen im Mittel 18,7 Monate.

Insgesamt wurden 65 Therapien durchgeführt, deren Ansprechen entsprechend den aktuellen Konsensurichtlinien<sup>4</sup> in 88% der Fälle beurteilt werden konnte.

33 Therapien führten nach Beendigung zu einer kompletten Remission, fünf zu einer partiellen Remission, in drei Fällen war kein Ansprechen auf die Therapie nachweisbar. Weitere elf Therapien waren zum Zeitpunkt der Response-Beurteilung noch nicht abgeschlossen.

Bei fünf Patienten wurde eine kortisonabhängige ITP diagnostiziert.

Insgesamt verursachte jeder Patient Kosten von durchschnittlich € 17.091.

Hauptkostenpunkte waren neben der stationären Versorgung der Einsatz teurer Medikamente wie beispielsweise Rituximab.

Die höchsten Kosten für Diagnostik und Therapie eines ITP-Patienten entstanden im ersten Jahr der Erkrankungen, hier fielen Kosten von durchschnittlich € 12.463,- an.

Demgegenüber betrug die Erstattung durch die Krankenkassen durchschnittlich €10.781,- pro Patient, was einem durchschnittlichen Defizit von € 6.310,- entspricht.

## XII. Referenzen

- <sup>1</sup> Cines DB, Blanchette VS.  
Immune thrombocytopenic purpura.  
New England Journal of Medicine 2002;346(13):995-1008.
- <sup>2</sup> Provan D.  
Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice.  
European Journal of Haematology 2009;82(71):8-12.
- <sup>3</sup> Rodeghiero F.  
Idiopathic thrombocytopenic purpura: an old disease revisited in the era of evidence-based medicine.  
Haematologica 2003;88(10):1081-1087.
- <sup>4</sup> Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al.  
Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group.  
Blood 2009; 113(11):2386-2393.
- <sup>5</sup> Cooper N, Bussel J.  
The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura.  
British Journal of Haematology 2006;133(4):364-374.
- <sup>6</sup> Gernsheimer T.  
Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis.  
The Oncologist 2009;14(1):12-21.
- <sup>7</sup> Maia MH, Peixoto RL, de Lima CP, Magalhaes M, Sena L, Costa PS, Barbosa FB, de Oliveira LF, Romero M, Silva CN, dos Santos EJ.  
Predisposition to idiopathic thrombocytopenic purpura maps close to the major histocompatibility complex class I chain-related gene A.  
Human Immunology 2009;70(3):179-183.
- <sup>8</sup> Michel M.  
Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients.  
European Journal of Haematology 2009;82(71):3-7.
- <sup>9</sup> Gernsheimer T.  
Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura.  
European Journal of Haematology 2008;(69):3-8.
- <sup>10</sup> Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR.  
Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients.  
British Journal of Haematology 2003;122(6):966-974.
- <sup>11</sup> Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy.  
British Journal of Haematology 2003;120(4):574-596.

- 
- <sup>12</sup> George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I.  
Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology.  
Blood 1996;88(1):3-40.
- <sup>13</sup> Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T.  
High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood 1991;77(1):31-33.
- <sup>14</sup> Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A.  
Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Blood 2001; 97(9):2549-2554.
- <sup>15</sup> von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der Lelie H:  
High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia.  
British Medical Journal 1988; 296:249-250
- <sup>16</sup> Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P  
High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmunethrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids.  
American Journal of Hematology 1995; 48 (4):282-284
- <sup>17</sup> Mazzucconi MC, Francesconi M, Fidani P, Nucci GD, Gandolfo CM, Afeltra A, Masala C, Prima MD, Rocchi G, Resta S, Mandelli F:  
Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a multicentric protocol.  
Haematologia 1985; 70 (4):329-336
- <sup>18</sup> Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G  
Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults.  
Blood 1988; 71 (4): 1165-1169
- <sup>19</sup> Rodeghiero F.  
First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: re-evaluating the need to treat.  
European Journal of Haematology 2008;(69):19-26.
- <sup>20</sup> Stasi R.  
Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm.  
European Journal of Haematology 2009; 82 (71):13-19.
- <sup>21</sup> Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O:  
Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia.  
Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008;100 (5):762–765.
- <sup>22</sup> Rodeghiero F, Ruggeri M.  
Chronic immune thrombocytopenic purpura. New agents.  
Hamostaseologie 2009; 29(1):76-79.

- <sup>23</sup> Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M  
Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial  
Lancet 2009; 373: 641–48
- <sup>24</sup> Axel Matzdorff, Aristoteles Giagounidis, Andreas Greinacher, Erhard Hiller, Volker Kiefel, Hannes Müller-Beißenhirtz, Helmut Ostermann, Mathias Rummel, Ulrich J. Sachs, Abdulgabar Salama  
Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie  
Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH  
Onkologie 2010;33 (3):2–20
- <sup>25</sup> Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0.  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf) [1998 [cited 2000 Jan. 1]
- <sup>26</sup> SAS System Version 9.1: SAS Institute Inc., Cary, NC, USA
- <sup>27</sup> InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus:  
G-DRG Fallpauschalenkatalog 2008
- <sup>28</sup> EBM 2008: Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2008: <http://www.kbv.de>
- <sup>29</sup> Rote Liste Service GmbH: Rote Liste 2007, Editio Cantor Verlag
- <sup>30</sup> Tabellarische Übersicht der beschriebenen medikamentenassoziierten Thrombozytopenien  
<http://moon.ouhc.edu/jgeorge/database.html>
- <sup>31</sup> Andersen JC.  
Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy.  
New England Journal of Medicine 1994;330 (22):1560-1564.
- <sup>32</sup> Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Gugliotta L, Vianelli N, Awisati G, Rodeghiero F, Amendola A, Baronci C, Carbone C, Quattrin S, Fioritoni G, D'Alfonso G, Mandelli F  
Therapy with high-dose dexamethasone (HDDXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience.  
Blood. 2007;109 (4):1401-1407.
- <sup>33</sup> Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P.  
Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w.  
British Journal of Haematology 1999; 107 (4):716-719.
- <sup>34</sup> Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R.  
Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin.  
Blood. 1988;72 (1):121-127.

- <sup>35</sup> Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG  
Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Annals of Internal Medicine 2007;146 (1):25-33.
- <sup>36</sup> Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid MP, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B, Leporrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P  
Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study.  
Blood. 2008;112 (4):999-1004.
- <sup>37</sup> Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein M, Leonard JP, Amadori S, Bussel JB  
The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura.  
British Journal of Haematology 2004;125 (2):232-239.
- <sup>38</sup> Kojouri K, Vesely SK, Terrell D, George J.  
Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications.  
Blood 2004;104 (9):2623-2634.
- <sup>39</sup> Statistisches Bundesamt. Gesundheitsreport 2009. <http://www.gbe-bund.de>
- <sup>40</sup> Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I.  
The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy.  
Haematologica 2006; 91(8):1041-1045.
- <sup>41</sup> Page LK; Psaila B; Provan D; Hamilton, JM; Jenkins JM, Elish AS; Lesser, ML; Bussel JB  
The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP.  
British Journal of Haematology 2007; 138(2): 245-248
- <sup>42</sup> Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Snaz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ  
International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.  
Blood 2010; 115(2):168-186.
- <sup>43</sup> Facon T, Caulier MT, Fenaux P, Plantier I, Marchandise X, Ribet M, Jouet JP, Bauters F  
Accessory spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura.  
American Journal of Hematology 1992; 41 (3):184–189.
- <sup>44</sup> Feudjo-Tepie MA, Le Roux G, Beach KJ, Bennett D, Robinson NJ  
Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study.  
Advances in Hematology 2009; Article ID 963506, 12 pages

- <sup>45</sup> Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT  
Comorbidities in patients with persistent or chronic immune Thrombocytopenia  
International Journal of Hematology 2010; 92 (2):289–295
- <sup>46</sup> Statistisches Bundesamt:  
Gesundheit – Kostennachweis der Krankenhäuser 2008  
Fachserie 12, Reihe 6.3; erschienen im November 2009
- <sup>47</sup> Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J:  
Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune  
thrombocytopenic purpura.  
American Journal of Hematology 2009;84 (10):631-635.

## **XIII. Anhang**

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Helmut Ostermann für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Dissertation.

Ich danke Herrn Dr. Matthäus Bauer für die Unterstützung bei der Identifikation der Studienpatienten, sowie der Erhebung der Daten aus dem Bereich Medizin-Controlling.

Ich danke Frau B. Ackermann für die Erstellung der MS Access Datenbank, Frau M. Shlaen für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, sowie Frau K. Berger und Frau Dr. D. Schopohl für viele kritische Anmerkungen und anregende Diskussionen.