



UNIVERSITÄTS**medizin.**  
MAINZ

## Zweitlinientherapie bei chronischer ITP - Zuerst die Splenektomie

Jürgen Alt

# Indikationen für *2nd line* Therapie

- Nur kurzfristiges oder ausbleibendes Ansprechen gegenüber Kortikosteroiden
- Notwendigkeit einer dauerhaften Kortikosteroidtherapie oberhalb der Cushing-Schwellendosis
- Mehr als ein Rezidiv nach zunächst erfolgreicher Primärtherapie

Langfristige Remission unter Prednisolon: 10% - 25%

# Therapeutische Optionen

- Einmalige Applikation
  - Splenektomie
  - Rituximab
  
- Kontinuierliche Applikation
  - TPO-Rezeptor-Agonisten (Romiplostim, Eltrombopag)
  - Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil)

# Was sagen die Leitlinien?

blood

## International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan,<sup>1</sup> Roberto Stasi,<sup>2</sup> Adrian C. Newland,<sup>1</sup> Victor S. Blanchette,<sup>3</sup> Paula Bolton-Maggs,<sup>4</sup> James B. Bussel,<sup>5</sup> Beng H. Chong,<sup>6</sup> Douglas B. Cines,<sup>7</sup> Terry B. Gernsheimer,<sup>8</sup> Bertrand Godeau,<sup>9</sup> John Grainger,<sup>10</sup> Ian Greer,<sup>11</sup> Beverley J. Hunt,<sup>12</sup> Paul A. Imbach,<sup>13</sup> Gordon Lyons,<sup>14</sup> Robert McMillan,<sup>15</sup> Francesco Rodeghiero,<sup>16</sup> Miguel A. Sanz,<sup>17</sup> Michael Tarantino,<sup>18</sup> Shirley Watson,<sup>19</sup> Joan Young,<sup>20</sup> and David J. Kuter<sup>21</sup>

- Splenektomie (Empfehlungsgrad B)
- TPO-Rezeptor-Agonisten (Empfehlungsgrad A)
- Rituximab (Empfehlungsgrad B)
- Immunsuppressiva (Empfehlungsgrad B)

Keine Präferenz für eine bestimmte Therapie

# Was sagen die Leitlinien?



- Splenektomie bei fehlender Kontraindikation nach 6-monatigem Verlauf (Empfehlungsgrad A ?)
- TPO-Rezeptor-Agonisten bei splenektomierten Patienten oder Kontraindikation zur Splenektomie (Empfehlungsgrad A)
- Rituximab, Immunsuppressiva (ohne Empfehlungsgrad)

Die Reihenfolge der genannten Maßnahmen ist im Hinblick auf Nutzen und Nebenwirkungen individuell abzuwägen

# Splenektomie – Historie

- Kaznelson P., 1916. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation: Splenogene thrombolytische Purpura. *Wien Klin Wochenschr*, 29, 1451-1554
- Primärtherapie der ITP bis zur Einführung der Steroide in den fünfziger Jahren (> 90 Jahre Erfahrung !)
- Einführung der laparoskopischen Splenektomie im Jahr 1991

“Over the past decade, splenectomy has evolved from the cornerstone of ITP management to being a therapy best avoided”<sup>1</sup>

# Compliance mit den Leitlinien ?

## Treatment of chronic ITP - The patients' perspective

	Treatments discussed		Treatments received	
	No. (%) of all patients	No. (%) of patients with platelets <20 000/ $\mu$ L	No. (%) of all patients	No. (%) of patients with platelets <20 000/ $\mu$ L
Prednisone/Prednisolone	82 (100)	20 (100)	80 (94)	20 (100)
Intravenous immunoglobulins	67 (82)	18 (90)	48 (56)	12 (60)
Dexamethasone	25 (30)	7 (35)	24 (28)	6 (30)
Splenectomy	65 (79)	20 (100)	20 (24)	5 (25)
Azathioprin	15 (18)	4 (20)	15 (18)	4 (20)
Rituximab	27 (33)	12 (60)	9 (11)	4 (20)
Cyclosporin A	9 (11)	3 (15)	7 (8)	2 (10)
Platelet transfusions	7 (8)	1 (5)	7 (8)	1 (5)
Mycophenolate	4 (5)	2 (5)	4 (5)	3 (15)
Cyclophosphamide	7 (9)	3 (15)	4 (5)	1 (5)
Danazole	12 (15)	4 (20)	4 (5)	1 (5)
Anti-D	14 (17)	5 (25)	4 (5)	1 (5)
Protein A adsorption	3 (4)	2 (10)	3 (4)	0
Vitamin C	21 (26)	7 (35)	2 (2)	1 (5)
Vincristin	7 (9)	2 (10)	1 (1)	0
Interferon	8 (10)	2 (10)	1 (1)	0
Transplantation	9 (11)	2 (10)	0	0
Mabcampath	3 (4)	1 (5)	0	0
Dapsone	3 (4)	2 (10)	0	0
Complementary and alternative medicine (CAM)	0	0	39 (46)	13 (65)

# Splenektomie – Bedenken

Befragung ITP-erfahrener amerikanischer Kinderärzte (n=290) zu einem hypothetischen Fall einer chronisch rezidivierenden steroidrefraktären ITP:

<b>Zweitlinien- therapie</b>	
Splenektomie	96 (33%)
Rituximab	130 (45%)
Andere	64 (22%)

<b>Bedenken</b>	<b>Score (1-4)</b>
Langzeitrisiko Sepsis	3.59
Mögliches Therapieversagen	3.46
Fehlende prädiktive Parameter	3.32
(Peri)operatives Risiko	2.34

# Splenektomie – Adressierte Fragen

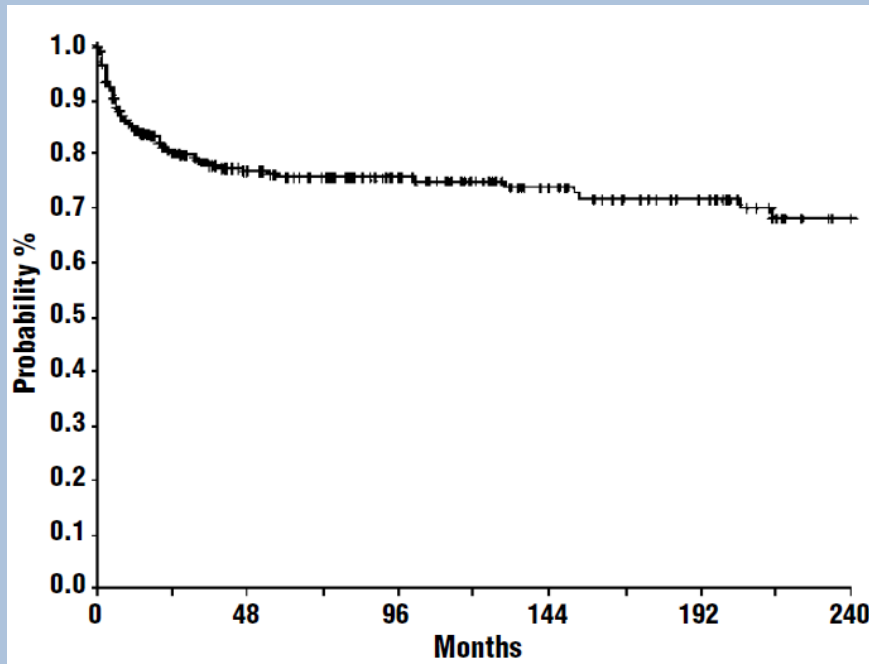
- 1) Wie wirksam ist die Splenektomie (Ansprechrate und -dauer)?
- 2) Gibt es präoperative Parameter, die den Erfolg der Splenektomie voraussagen können?
- 3) Wie hoch ist die Komplikationsrate (Morbidität und Mortalität)?
- 4) Welche Maßnahmen sollten zur Infektionsprophylaxe getroffen werden?

# Splenektomie – Effektivität

	Fallserien mit Erwachsenen	Fallserien mit Erwachsenen und Kindern
<b>Alle Fallserien</b>		
Anzahl der Fallserien / Patienten	47 / 2623 (2116)	38 / 2463 (1640)
Mediane Nachbeobachtungszeit	29 Monate	23 Monate
Komplette Remission (T > 150 G/l)	66%	72%
≥ Partielle Remission (T > 50 G/l)	88%	88%
<b>Fallserien mit ≥ 5-jährigem <i>follow-up</i></b>		
Anzahl der Fallserien / Patienten	14 / 707	7 / 452
Mediane Nachbeobachtungszeit	7.25 Jahre	7.2 Jahre
Komplette Remission (T > 150 G/l)	64%	71%

▪ „Heilung“ in ~2/3 der Patienten wahrscheinlich!

# Splenektomie – Effektivität



- Rezidive in ~20% der Fälle
- Die meisten Rezidive ereignen sich innerhalb von 2 (bis 4) Jahren
- Rezidive nach > 5 Jahren sehr selten
- Akzessorische Milzen in 5%-15% der Rezidive

# Splenektomie – Adressierte Fragen

- 1) Wie wirksam ist die Splenektomie (Ansprechrage und -dauer)?
- 2) Gibt es präoperative Parameter, die den Erfolg der Splenektomie voraussagen können?
- 3) Wie hoch ist die Komplikationsrate (Morbidity und Mortality)?
- 4) Welche Maßnahmen sollten zur Infektionsprophylaxe getroffen werden?

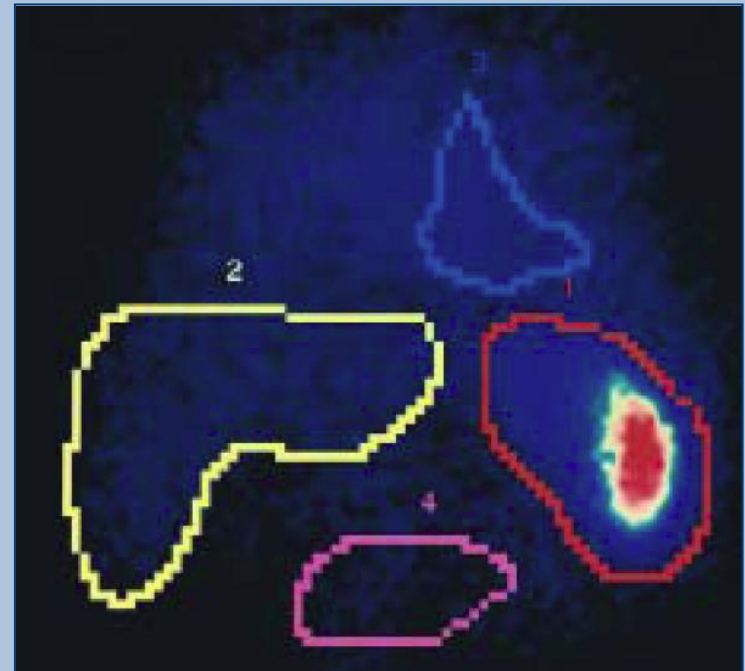
# Splenektomie – Prädiktoren des Erfolges

Präoperativer Parameter	Prädiktiv ?
Männliches Geschlecht	nein
Kürzere Erkrankungsdauer	nein
Höhere Thrombozytenzahl	nein
Thrombozyten-Ak vorhanden	nein
Ansprechen auf Steroide / IVIGs	nein
Jüngeres Patientenalter	wahrscheinlich
Thrombozyten-Abbau splenisch	wahrscheinlich

# Splenektomie – Prädiktoren des Erfolges

Effektivität der Splenektomie in Abhängigkeit vom Abbauort autologer  $^{111}\text{In}$ -markierter Thrombozyten

Abbauort	CR	PR / NR
Exklusiv splenisch	96%	4%
Prädominat splenisch	89%	11%
Gemischt	38%	62%
Präd./Exklusiv hepatisch	12%	88%
Diffus	0	100%



# Splenektomie – Adressierte Fragen

- 1) Wie wirksam ist die Splenektomie (Ansprechrate und -dauer)?
- 2) Gibt es präoperative Parameter, die den Erfolg der Splenektomie voraussagen können?
- 3) Wie hoch ist die Komplikationsrate (Morbidität und Mortalität)?
- 4) Welche Maßnahmen sollten zur Infektionsprophylaxe getroffen werden?

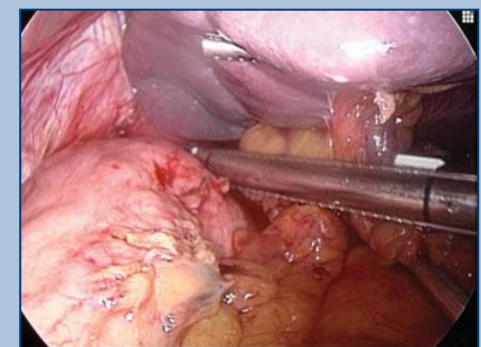
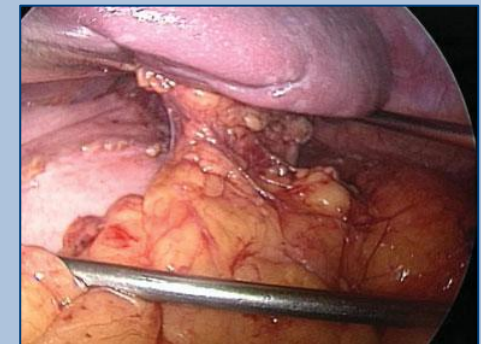
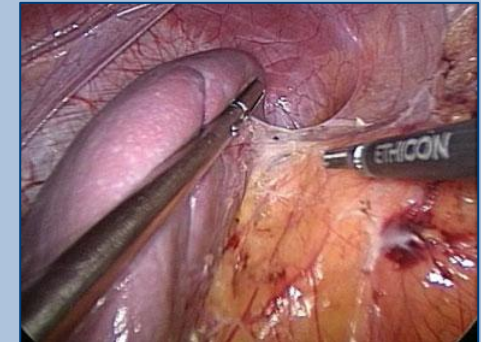
# Splenektomie – Komplikationen

	Laparotomy	Laparoscopy
<b>Death*</b>		
Articles, no.	81	29
Mortality rate, % (no. patients who died/total no. evaluable patients)	1 (48/4955)	0.2 (3/1301)
<b>Causes of death</b>		
Postoperative bleeding, no.	11	1 (intraabdominal)
Gastrointestinal, no.	5	—
Intracranial, no.	5	—
Not specified, no.	1	—
Cardiovascular, no.	10	1 (aortic aneurysm)
Cardiac, no.	7	—
Stroke, no.	2	—
Aortic aneurysm, no.	1	—
Infectious, no.	6	1 (sepsis)
Pneumonia, no.	2	—
Sepsis, no.	2	—
Subdiaphragmatic abscess, no.	1	—
Viral hepatitis, no.	1	—
Venous thromboembolism, no.	5	—
Pancreatitis, no.	3	—
Miscellaneous, no.	3	—
Not reported, no.	10	—
<b>Complications*</b>		
Articles, no.	35	19
Complication rate, % (no. patients with complications/total no. evaluable patients)	12.9 (318/2465)	9.6 (88/921)

# Splenektomie – Laparoskopisch vs. Offen

- Geringerer postoperativer Schmerz
- Kleinere Narben
- Kürzere stationäre Verweildauer (~3-4 Tage)
- Kürzere Rekonvaleszenz-Phase
- Vergleichbare Morbidität (10-15%) und Mortalität ( $\leq 1\%$ )
- Vergleichbare Erkennungsrate akzessorischer Milzen
- Längere Operationsdauer (~140-160 Min.)

Laparoskopische Splenektomie = Goldstandard



# Splenektomie – Adressierte Fragen

- 1) Wie wirksam ist die Splenektomie (Ansprechrage und -dauer)?
- 2) Gibt es präoperative Parameter, die den Erfolg der Splenektomie voraussagen können?
- 3) Wie hoch ist die Komplikationsrate (Morbidität und Mortalität)?
- 4) Welche Maßnahmen sollten zur Infektionsprophylaxe getroffen werden?

# Splenektomie – OPSI

- Verursachende Mikroben: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* Typ b
- Keine verlässlichen Daten über die Inzidenz: 0.4 - 7.2 Fälle pro 1000 Patientenjahre (keine prospektiven Untersuchungen, heterogene Populationen, teilweise ohne Impfung)
- Mortalität: 40-50%
- Dauer des Risikos: wahrscheinlich lebenslang (höher in den ersten 2 Jahren nach Splenektomie)

# OPSI – Immunoprophylaxe

- Pneumokokken
  - PS-Impfstoff (PNEUMOVAX® 23) → Wdh. im Abstand von 5 Jahren
- Meningokokken (Gruppen A, C, W<sub>135</sub>, Y)
  - Konjugierter MenC-Impfstoff (Meningitec®, Menjugate®, NeisVac-C™) gefolgt von quadrivalentem PS-Impfstoff (Mencevax® ACWY) im Abstand von 6 Monaten
- Haemophilus influenzae Typ b
  - Hib-Impfstoff (Act-HIB®, Hiberix®, HibTITER®), Auslandsimport
- Influenza
  - Jährliche Impfung mit aktuellem saisonalen Impfstoff
    - Impfung wenn möglich spätestens 2 Wochen vor Splenektomie (ansonsten 2 Wochen nach Splenektomie)
    - Nach Rituximab-Therapie (< 6 Monate) möglicherweise ineffektive Impfantwort

# OPSI – Antibiotische Prophylaxe

- Die Wertigkeit einer zeitlich begrenzten (2 Jahre) oder lebenslangen antibiotischen Prophylaxe ist umstritten
- Kompromiss: *Standby*-Antibiotikum (z.B. Amoxicillin) im Falle von Fieber

# OPSI – Aufklärung

- Bei Infektionszeichen unverzügliche Krankenhauseinweisung und antibiotische Systemtherapie
- Bei Reisen in Risikogebiete: optimale Malariaprävention
- Warnung vor / rasche Behandlung von Tierbissen (*Capnocytophaga canimorsus*)
- Notfallausweis

## OPSI in Abhängigkeit von der Qualität des Patientenwissens

<i>Knowledge</i>	<i>(N)</i>	<i>OPSI (%)</i>
Good	2/142	1.4
Fair	3/96	3.1
Poor	13/79	16.5

$\chi^2 = 12.99$   $P < 0.01$

# Splenektomie bei ITP - Zusammenfassung

- „Heilung“ in ~2/3 der Patienten möglich
  - Therapiefreiheit
  - Minimale Interferenz mit normaler Lebensführung
- Keine sicheren prädiktiven Parameter des Erfolges (wenn verfügbar: Thrombozytenszintigrafie)
- Geringe perioperative Mortalität
- Risiko der OPSI unter optimaler Prävention (Impfung, Aufklärung) minimierbar
  - Individuelle Entscheidung (abhängig von Alter, Komorbidität, *Lifestyle*, Patientenwunsch, Compliance)
  - Idealer Kandidat: Aktiver, junger Patient

# Splenektomie vs. Ritux vs. Romiplostim

	Splenektomie	Rituximab	Romiplostim
<b>Response rate</b>	80%-90%	60%	80%-90%
<b>Sustained response duration</b>	10-15 Jahre (66%)	3-5 Jahre (15-20%)	3-4 Jahre
<b>Toxicities</b>	Operationsletalität OPSI	Hepatitis PML Infektionen?	KM-Fibrose?
<b>Costs</b>	7 Tsd. €	10 Tsd. € / Zyklus	40-100 Tsd. € / Jahr

# Fallbericht ITP (♀, 31 Jahre)

