Session 3: Hämatologie & Chirurgie

Indikationen zur totalen und subtotalen Splenektomie aus hämatologischer Sicht

Stephan Lobitz

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

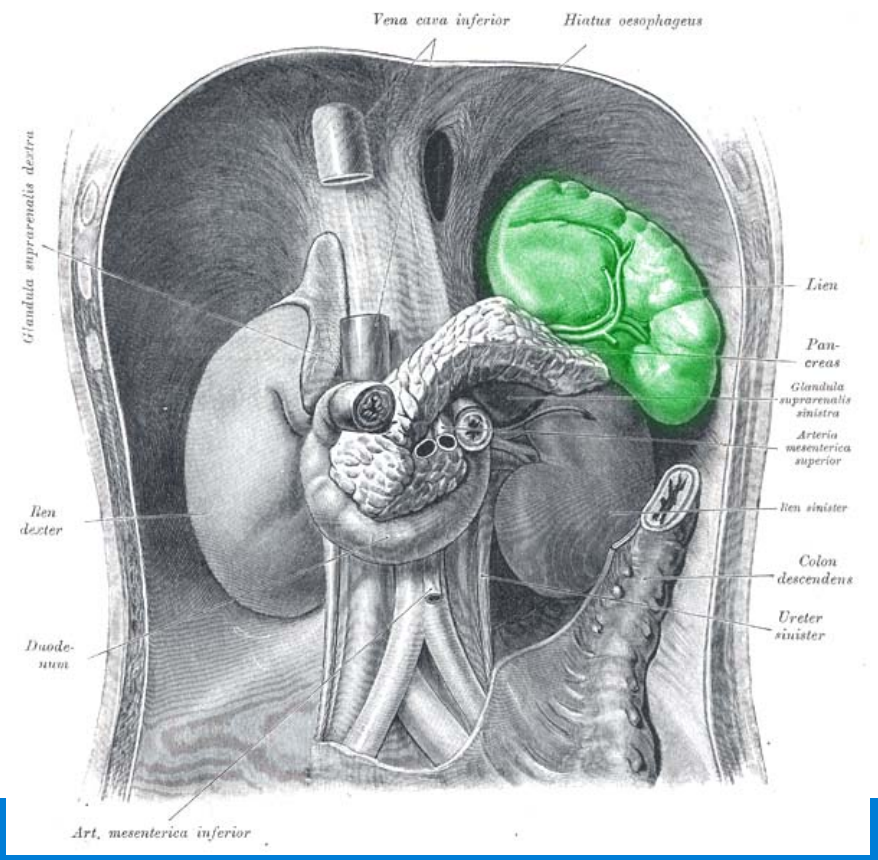
Charité – Universitätsmedizin Berlin

(Direktorin: Prof. Dr. med. Angelika Eggert)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

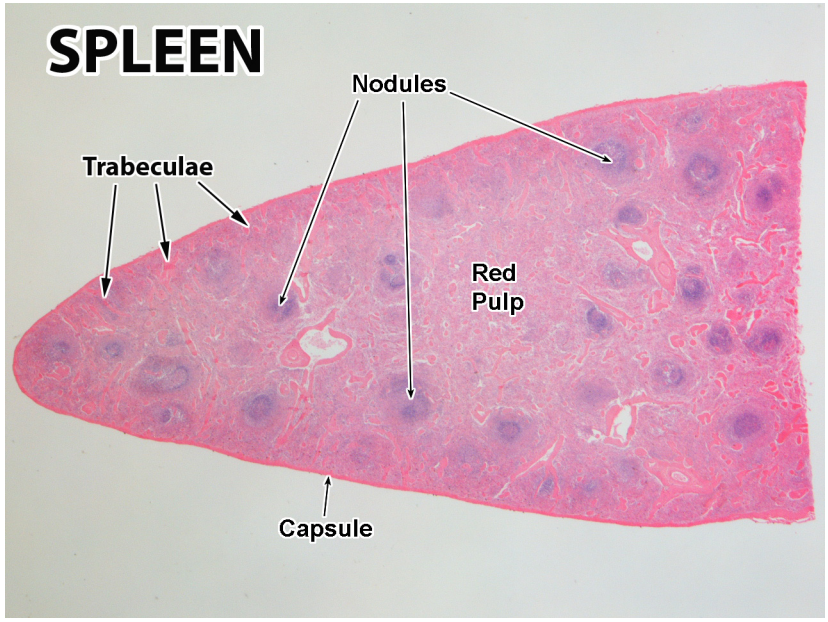
Milzanatomie

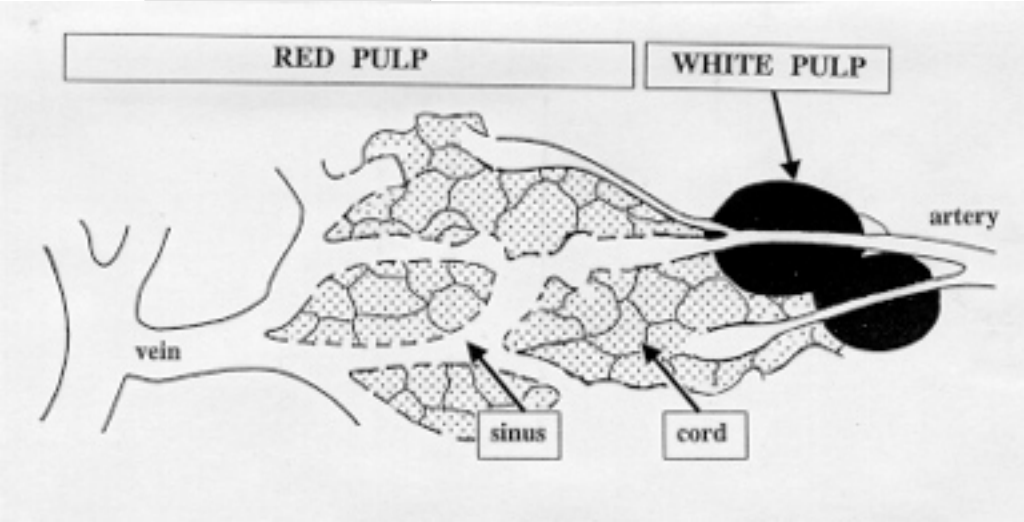
- intraperitoneale Lage im linken Oberbauch unterhalb des Zwerchfells und oberhalb der Niere
- Größe ca. 4 x 7 x 11 cm
- Gewicht 150-200 g



Milzhistologie

Zwei histologische (= funktionelle) Kompartimente





Quellen:
http://web4students.montgomerycollege.edu
http://www2.nau.edu

Milzhistologie

Rote Pulpa

- Blutfiltration (z.B. Entfernung alter oder beschädigter Erythrozyten, Antikörper-beladener Zellen und Bakterien)
- Milieu, in dem Erythrozyten „Müll“ loswerden können
- Speicherfunktion (Thrombozyten, Plasmazellen, Eisen…)
- Rasche Freisetzung Antigen-spezifischer Antikörper (produziert von ortsständigen Plasmazellen)
- fähig zu extramedullärer Hämatopoese
- weitere immunologische Funktion

z.B. de Porto et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010)

Milzhistologie

Weiße Pulpa: Aufbau

- Untergliederung
  - T-Zell-Zone (PALS, periarterielle Lymphscheide)
  - B-Zell-Zone (Follikel)
  - Marginalzone

Milzhistologie

Weiße Pulpa: Aufgaben

- T-Zell- und B-Zell-Zone
  - Speicherung von T- und B-Zellen
  - Entwicklung von T- und B-Zellen nach Antigenkontakt
  - Freisetzung von Immunglobulinen nach Antigenkontakt
  - Produktion von Immunmediatoren (z.B. Komplement, Opsonin)
- Marginalzone
  - Phagozytose zirkulierender Mikroorganismen und Immunkomplexe
  - Entwicklung von Marginalzonen-B-Lymphozyten
  - Freisetzung von Immunglobulinen
  - Steuerung der Freisetzung von B- und T-Zellen ins Blut

z.B. de Porto et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010)

Messung der Milzfunktion

Experimentell

- Radioisotopen-Verfahren

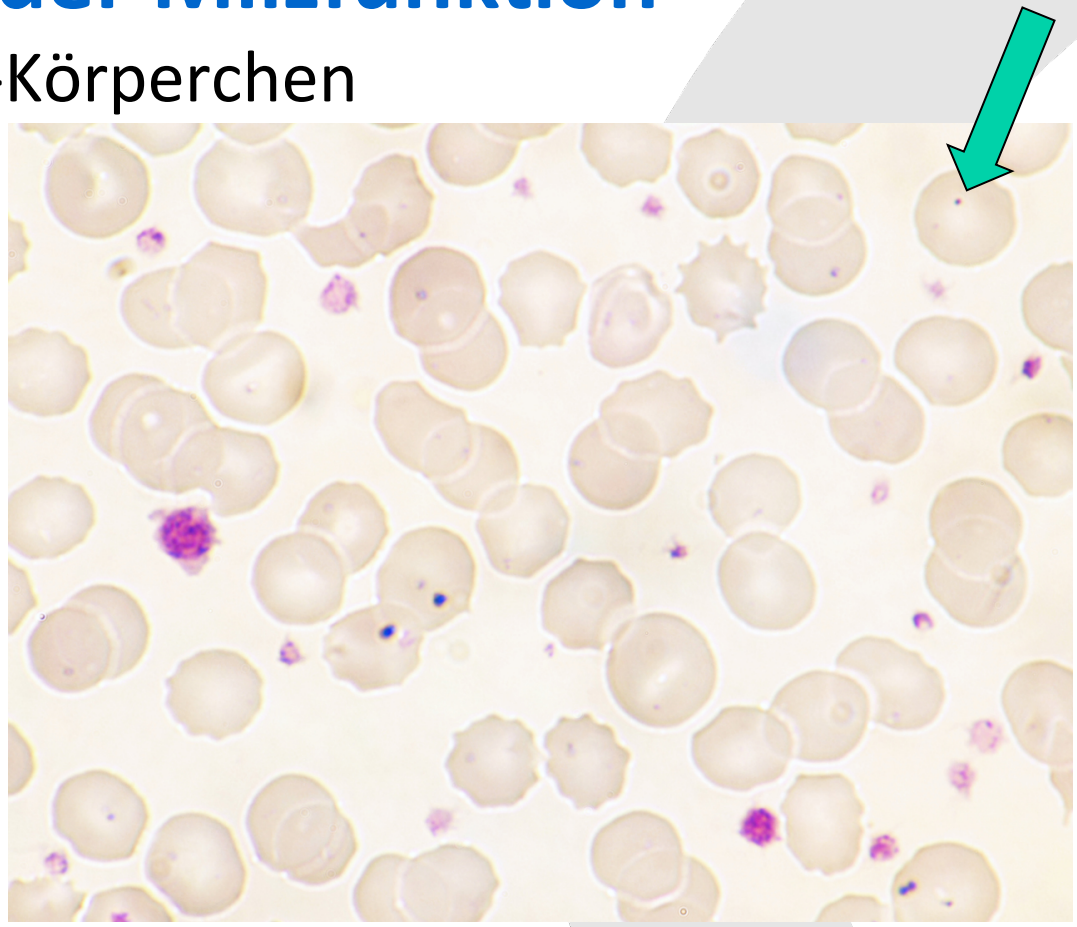
(z.B. *^{99m}Tc-labelled heat-altered autologous erythrocyte scintigraphy*)

- Howell-Jolly-Körperchen
- *Pitted red blood cells*

z.B. de Porto et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010)

Messung der Milzfunktion

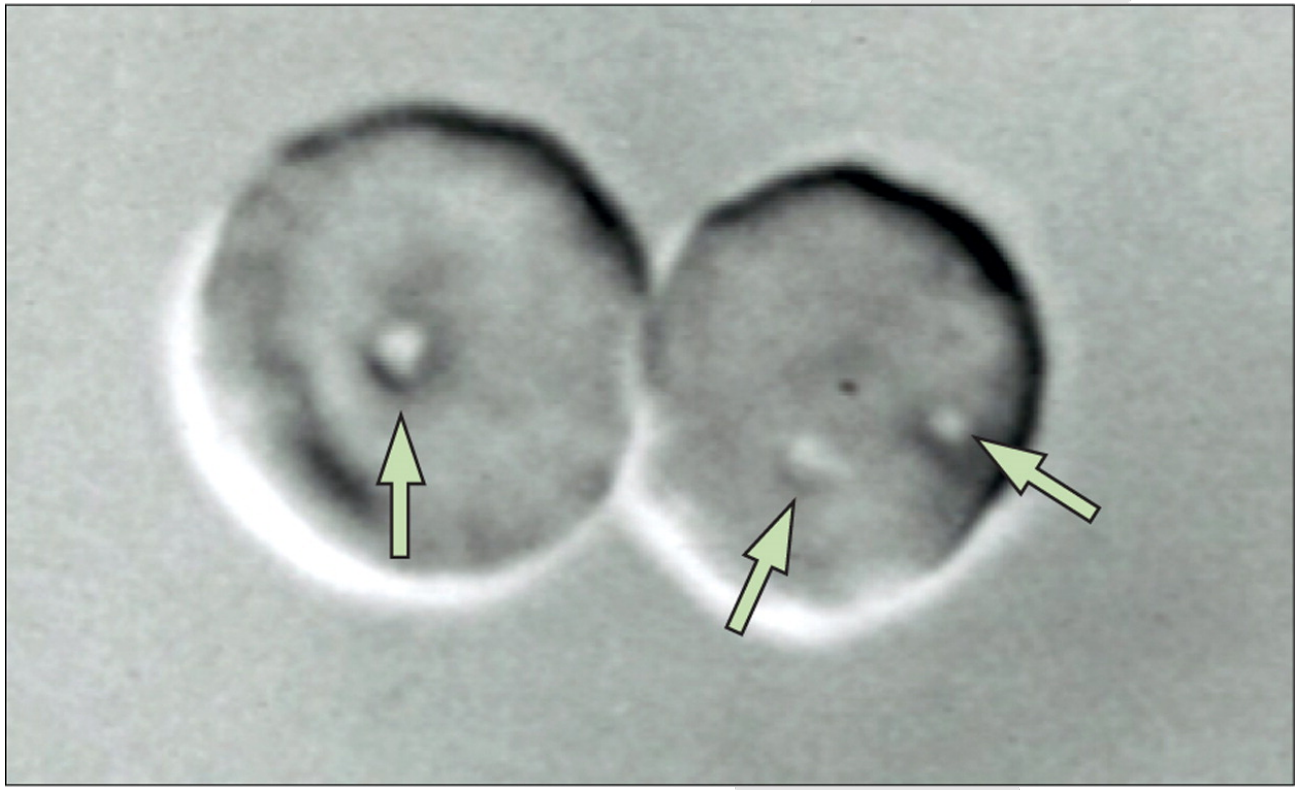
Howell-Jolly-Körperchen



Quelle: http://www.hemato-images.eu/sites/bildatlas/content/e3774/e3776/e9386/mediacoll_elements9395/Abb_217_ger.jpg

Messung der Milzfunktion

Pitted red blood cells



Quelle: Di Sabatino, Lancet (2011)

Risiken bei Milzverlust

OPSI (*Overwhelming postsplenectomy infection*)

- Häufigkeit: 0,4-7,2 Fällen/1000 Patientenjahre[1,2]

(entspricht ca. 50-fach erhöhtem Risiko gegenüber gesunder Bevölkerung)

- Erreger: 50-90% Streptococcus pneumoniae
  Haemophilus influenzae b
  Neisseria meningitis & andere (z.B. E. coli)
- Mortalität: bis zu 70%[3]
- seltener geworden durch Impfungen, Penicillin-prophylaxe und interventionelle antibiot. Therapie

[1]Di Sabatino, Lancet (2011)
[2]Ram, Clin Microbiol Rev (2010)
[3]Morgan, J Emerg Med (2012)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Risiken bei Milzverlust

OPSI (*Overwhelming postsplenectomy infection*)

- Risikofaktoren: unreifes Immunsystem (Kinder)
  erhöhte Infektanfälligkeit (z.B. Chemoth.)
  Alter > 60 Jahre
  Zustand nach schwerer Infektion/OPSI

[1]Di Sabatino, Lancet (2011)
[2]Ram, Clin Microbiol Rev (2010)
[3]Morgan, J Emerg Med (2012)

Risiken bei Milzverlust

Vaskuläre Komplikationen: Definition

Verengung oder Verschluss von Gefäßen durch

- Thrombosen
- Thrombembolien
- Remodeling der glatten Gefäßmuskulatur
- Vasospasmen
- Arteriosklerose

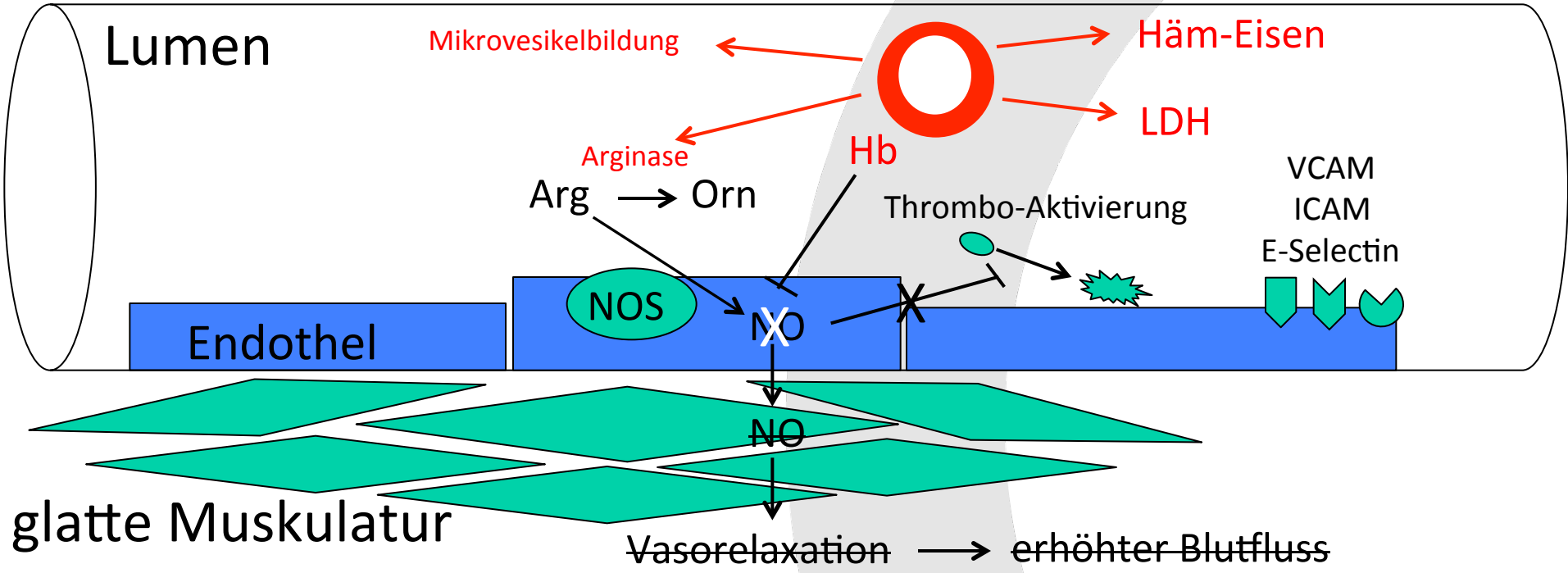
Risiken bei Milzverlust

Vaskuläre Komplikationen: Mechanismen

- Prokoagulatorische Zellbruchstücke, die peripher zirkulieren
- Aberrante zirkulierende Zellen mit Exposition von prokoag. Phosphatidylserinen an ihrer Oberfläche
- Erhöhte Viskosität durch vermehrte Zirkulation überalterter Zellen
- Erhöhter Hb-Wert und Wegfall des Cholesterol senkenden Effekts der Hämolyse erhöhen möglicherweise das Herzinfarkt-Risiko
- Intravasale Hämolyse

Risiken bei Milzverlust

Vaskuläre Komplikationen durch intravasale Hämolyse



NO-Resistenz und *vascular remodeling*

Weitere Funktionen von NO:
inhibiert Freisetzung von Endothelin-1 (Vasokonstriktor/Wachstumsfaktor), Antioxidans

Asplenie und Hyposplenie

Erworbene Ursachen

- traumatisch
- im Laufe verschiedener Bluterkrankungen
- transient nach Kortikosteroid oder IVIG-Therapie

Angeborene Ursachen

- bei bestimmten Herzfehlern und Heterotaxiesyndromen
  (z.B. Ivemark-Assoziation = Asplenie + komplexer Herzfehler)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Asplenie und Hyposplenie

Erworbene Ursachen

- traumatisch
- im Laufe verschiedener Bluterkrankungen
- transient nach Kortikosteroid oder IVIG-Therapie

Angeborene Ursachen

- bei bestimmten Herzfehlern und Heterotaxiesyndromen
  (z.B. Ivemark-Assoziation = Asplenie + komplexer Herzfehler)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Splenektomie bei Bluterkrankungen

- Hereditäre Sphärozytose (HS)
- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- Sichelzellkrankheit (SCD)
- Beta-Thalassaemia major
- Beta-Thalassaemia intermedia
- Immunthrombozytopenie (ITP)
- Myeloproliferative Syndrome
- Lymphoproliferative Erkrankungen
- Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
- Hypersplenismus (z.B. Thal. major nach insuff. Transfusionstherapie)
- andere hämolytische Anämien (Stomatozytose, Pyropoikilozytose, PK-Mangel)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Rationale

- Reduktion der (Milz-assoziierten) extravaskulären hämolytischen Aktivität
  (Keine Reduktion der intravasalen Hämolyse!
  CAVE: Die beiden Anteile unterscheiden sich erheblich je nach Erkrankung!)
- Vermeidung von Hypersplenismus
- Vermeidung von Milzsequestrationen
- Reduktion von akutem und chronischem Transfusionsbedarf
- Entfernung von maligne infiltriertem Gewebe

Sollte ich den Vortrag hier beenden?

J Pediatr. 2012 Apr;160(4):684-689.e13. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.030. Epub 2011 Nov 3.

Comparative effectiveness of different types of splenectomy for children with congenital hemolytic anemias.

Rice HE[1], Crary SE, Langer JC, Kemper AR; Splenectomy in Congenital Hemolytic Anemia Consortium.

⊕ **Collaborators (30)**

⊕ **Author information**

Abstract

OBJECTIVE: To compare the effectiveness of different types of splenectomy in children with congenital hemolytic anemias.

STUDY DESIGN: We constructed key questions that addressed outcomes relevant to clinicians and families on effects of partial or total splenectomy, including hematologic effect, splenic function, and the risk of adverse events. We identified from Pubmed and Embase 703 studies that evaluated different types of splenectomy and accepted 93 studies that satisfied entry criteria. We graded the quality of each report and summarized the overall strength of research evidence for each key question.

RESULTS: We did not identify any randomized clinical trials. All types of splenectomy have favorable clinical outcomes in most diseases. We did not identify any hematologic advantage of laparoscopy compared with laparotomy. Adverse events are uncommon in most studies and are minimized with use of laparoscopy.

Kein randomisierten Studie!

Scheinbar alle Verfahren für alle Erkrankungen geeignet!

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Hereditäre Sphärozytose

- extravasale, intralienale Hämolyse unterschiedlichen Ausmaßes
- (lebensbedrohliche) hämolytische Krisen bei Infekten
- Aplastische Krisen durch bestimmte Viren (v.a. Parvovirus B19)
- Gallensteine durch Hämolyse

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Hereditäre Sphärozytose

Tabelle 1: Klinische Schweregrade der hereditären Sphärozytose[1]

	Leichte HS	Mittelschwere HS	Schwere HS[2]	Sehr schwere HS[3]
Anteil an Patienten (%)	25-33	60-70	≈ 10	3-4
Hämoglobin (G/L)	110 - 150	80 - 110	60-80	< 60
Retikulozyten (%)	1,5 - 6	≥ 6	≥ 10 (meist > 15)[4]	≥ 10
Bilirubin (mg/dl)	1 - 2	≥ 2	> 2-3	≥ 3
Sphärozyten u.a. im Blutausstrich	Oft nur vereinzel	Deutlich vermehrt	Deutlich vermehrt	Mikrosphärozyten und Poikilozyten
Transfusionen[5]	0-1	0-2	≥ 3	regelmäßig

[1] Modifiziert nach Eber et al., 1990 (13) und Eber und Lux, 2004 (12)
[2] Patienten benötigen in den ersten beiden Jahren gehäufte, z. T. regelmäßige Transfusionen
[3] Patienten müssen regelmäßig transfundiert werden, um einen Hämoglobinwert über 60 G/L zu halten.
[4] Die Retikulozyten sind infolge der verzögert einsetzenden Erythropoese z.T. nur mäßig erhöht.
[5] jenseits der Neugeborenenperiode

Quelle: AWMF-Leitlinie 025/018 „Hereditäre Sphärozytose“

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Hereditäre Sphärozytose

Gute Evidenz, dass Teilsplenektomie wirksam und sicher:

- n = 125 (1995-2014)[1]
- Offene *near-total*-Teilsplenektomie
  (10 ml Restvolumen)
- 4 Nachresektionen
- Keine Infektionskomplikationen
- Keine Thrombosen
- Keine signifikante Rest-/Rezidivhämolyse
- (Nur selten pulmonaler Hypertonus[2])

Quellen:
[1]Eber et al., pers. comm. (2015)
[2]Crary et al., Amer J Hematol (2011)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Hereditäre Sphärozytose

Fazit: *Near-total*-Splenektomie ist Methode der Wahl
(ob offen oder laparoskopisch ist ein anderes Thema)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

- Bei ca. 14% der Patienten als *second-line*-Therapie
- Partielle oder komplette Kurzzeit-Remission bei 2/3 aller Patienten
- nur 20% Langzeit-Remission (Heilung)
- Keine Daten zu Teilsplenektomien

Fazit: In manchen Fällen nützlich.

Quellen:
[1]Zanella et al., Haematologica (2014)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Sichelzellkrankheit

- Alle Splenektomieverfahren kontrollieren die Risiken Milzsequestrationen und Hypersplenie[1,2]
- Infektionskomplikationen persistieren immer[1]
- bei keiner Methode signifikanter Hb-Anstieg postop.[1]
- Thromboserisiko unklar, kurzfristig nicht erhöht[5]
- Keine schlechteren Ergebnisse für kleine Kinder > 2 und < 5 Jahre[3,4]

Quellen:
[1]Rice et al., Amer J Hematol (2015)
[2]Crary et al., Amer J Hematol (2011)
[3]Gokarn, J Laparoendosc Adv Surg Tech (2014)
[4]Lesher, J Ped Surg (2009)
[5]Moutallib, Ped Blood Cancer (2012)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Sichelzellkrankheit

Fazit: Alle Arten der Splenektomie kontrollieren die Symptome der Sichelzellkrankheit

(Argument für Teilsplenektomie sind Fallberichte, dass sich die Milzfunktion nach HSCT erholen kann[1]!)

Quellen:
[1]Vermylen, Bone Marrow Transplant (1998)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia major

- Indikation ist typischerweise ein exzessiver Transfusionsbedarf[1] (> 200ml pure Erythrozyten/kgKG/Jahr)
- häufig Folge einer inadäquaten Transfusionstherapie[1] (TIF-Empfehlung: Prätransfusions-Hb 9-10,5 g/dl)
- Solange Eisenstoffüberladung kontrollierbar ist, sehr zurückhaltend mit Splenektomie sein[1]
- Möglicherweise mehr Alloantikörper nach Splenektomie[2]

Quelle:
[1]TIF Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (2014)
[2]Thompson et al., Br J Haematol (2011)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia major

- keine TIF-Empfehlung zur Splenektomie[1]
- nur temporär reduzierter Transfusionsbedarf bei Teilsplenektomie in einer kleinen Studie (n=27)[2]
- auf der anderen Seite ohnehin erhöhtes Thrombose-risiko bei β-Thalassaemia major
- OPSI-Risiko

Quelle:
[1]TIF Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (2014)
[2]Al-Salem, J Ped Hematol Oncol (2014)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia major

Fazit: Keine TIF-Empfehlung[1]!
Splenektomie kann meist ganz vermieden werden! (Wenn doch nötig, gibt es gute Argumente für und gegen eine totale Splenektomie)

Quelle:
[1]TIF Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (2014)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia intermedia (TI)

- Mehr intravaskuläre Hämolyse als bei β-Thalassaemia major >> höheres Thromboserisiko (ca. 4,3-fach)[1]
- Nach Splenektomie nochmal
  - 5-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen
  - 4-fach erhöhtes Risiko für PHT und Beinulcera
  - erhöhtes Risiko für stille Hirninfarkte

Quellen:
TIF Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT, 2013)
[1]Taher et al., Thromb Haemost (2006)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia intermedia (TI)

- in einer Studie hatten 24/83 TI-Patienten in einem 10-Jahres-Intervall eine Thrombose[1]
- 23 waren splenektomiert
- Keine Daten zur Teilsplenektomie verfügbar

Quellen:
TIF Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT, 2013)
[1]Cappellini et al., Br J Haematol (2000)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

β-Thalassaemia intermedia (TI)

Fazit: Splenektomie sollte – wann immer möglich – ganz vermieden werden!
Theoretisch sollte Teilsplenektomie sicherer sein.

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

HbH- und HbH/Constant-Spring-Krankheit

- Unterschiedliche Entitäten[1] !!!!!

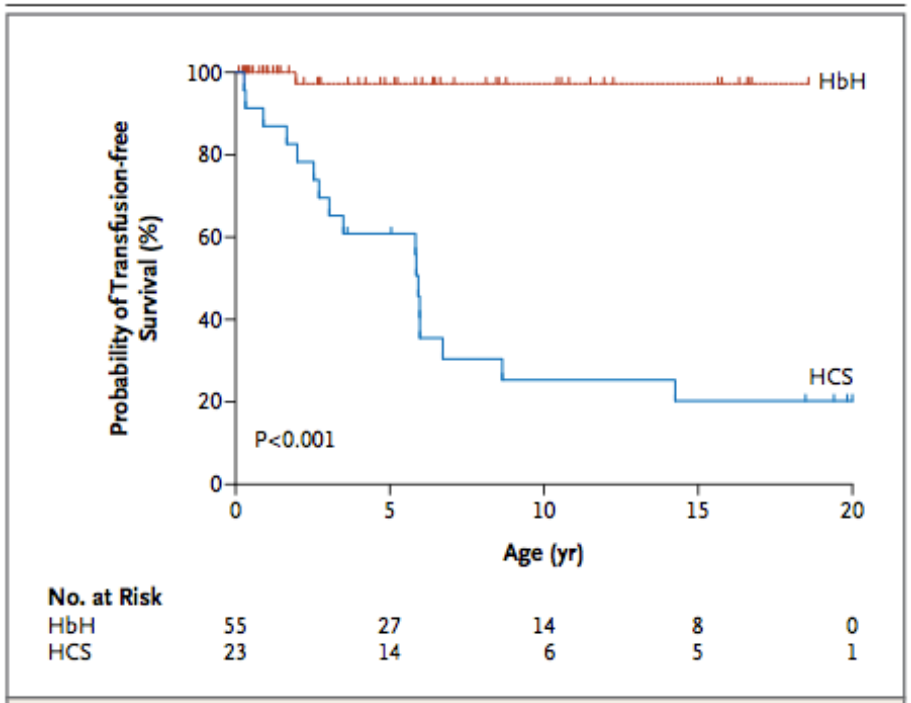


Figure 3. Age at First Transfusion for Patients with Deletional Hemoglobin H Disease (HbH) and Hemoglobin H Constant Spring Disease (HCS).
Excluded from the analysis in the HbH group are five patients whose first clinic visit occurred after the age of 20 years and three patients with nondeletional HbH disease.

Quellen:
[1]Lal et al., NEJM (2011)

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

HbH-Krankheit

- Keine lebensbedrohlichen Hämolyse[1]
- Fast nie Transfusionsbedarf[1]

Fazit: Splenektomie nicht indiziert!

Quellen:
[1]Lal et al., NEJM (2011)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

HbH-/Constant-Spring-Krankheit

- Lebensbedrohliche Hämolysen bei Fieber[1]
- Signifikante Besserung durch Splenektomie[1]
- Thrombembolische Ereignisse nach Splenektomie beschrieben[1]

Fazit: Keine Empfehlung möglich. Einzelfallentscheidung!

Quellen:
[1]Lal et al., NEJM (2011)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Grundprinzipien bei hämolytischen Anämien

- Je mehr intravasale Hämolyse, desto höher das Thromboserisiko.
- Das OPSI-Risiko ist schlecht vorhersagbar, aber ganz gut kontrollierbar.

Risikoabschätzung für andere Erkrankungen möglich?

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Immunthrombozytopenie (ITP)

Bei Kindern

- Erfolgsrate von ca. 80%; dennoch selten indiziert[1]

(70-90% Spontanremission)

- Problem: chronische ITP kann erster Phänotyp einer anderen Grunderkrankung (z.B. CVID, Lupus) sein
- Splenektomie ist dann vielleicht sogar kontraindiziert
- keine systematischen Untersuchungen
- so gut wie keine Publikationen zu Teilsplenektomien[2]

Quellen:
[1]Kühne, Ped Blood Cancer (2013); [2]Specht et al., Folia Haematol Int Mag (1988)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Immunthrombozytopenie (ITP)

Bei Erwachsenen

- *second-line*-Therapie
- Indikationsstellung einfacher, dennoch unsystematische Anwendung
- OPSI-Risiko niedriger
- kosteneffizient
- Erfolgsrate von ca. 60%
- Alternativen verfügbar (TPO-RA)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

(Teil-)Splenektomie bei Bluterkrankungen

Immunthrombozytopenie (ITP)

Fazit: Hoher Studienbedarf
PARC-ITP-Register, um Fragen zu klären

Indikationsstellung bei Erwachsenen einfacher als bei Kindern

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Splenektomie oder Teilsplenektomie?

- OPSI-Risiko bei Teilsplenektomie wahrscheinlich niedriger
- Bei Hyposplenie wahrscheinlich weniger Thrombosen als bei Asplenie
- Bei Sichelzellkrankheit Autosplenektomie des Milzrestes
- Risiko, dass Wiederholungseingriff erforderlich, wenn Milzrest zu groß

Wieviel Restmilz braucht der Mensch?

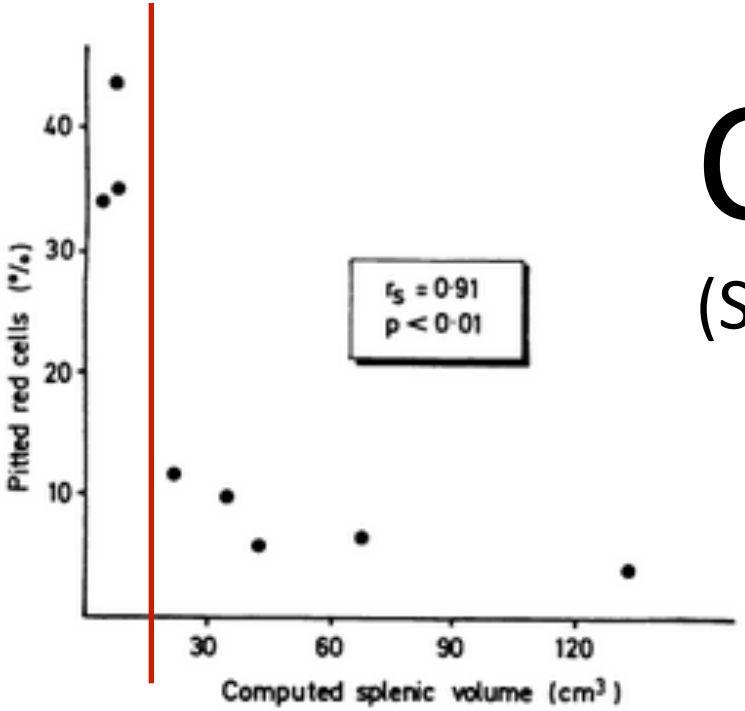


FIG 4—Percentage of pitted red cells plotted against computed splenic volume in eight patients without spleens.

Quelle: Corazza et al., BMJ (1984)

Ca. 10-20 ml!

(Standardvolumen wünschenswert)

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Take-home-messages

- Die Indikation zur (Teil-)Splenektomie ist selten klar definiert.
- Dem Nutzen stehen erhebliche Risiken gegenüber, v.a.
  - OPSI
  - vaskuläre Komplikationen (Thrombosen etc.)
- Eine Teilsplenektomie (*near total*) scheint bei einigen Erkrankungen einen Vorteil zu haben.
- Eine standardisiertes Restvolumen und eine systematische Erfassung von (Teil-)Splenektomien bzw. prospektive Studien sind für alle Indikationen erstrebenswert.

Take-home-messages

- Infektionsprophylaktische Maßnahmen sind für Kinder und Jugendliche obligat
- Etabliertes Vorgehen (mit wenig Evidenz)
  - Penicillin bis Ende 5. Lebensjahr bzw. für 3 Jahre
  - Impfungen nach www.asplenie-net.org
- Bei Erwachsenen ist die Indikation zur Infektionsprophylaxe noch schlechter definiert.
- <u>Für alle gilt:</u>
  - frühzeitige antibiotische Therapie bei Fieber
  - Risiko vaskulärer Komplikationen scheinbar bei anatomischer Asplenie > funktioneller Asplenie
  - Zur Thromboseprophylaxe gibt es fast gar keine Daten.
  - **Notfallausweis!!!**

Take-home-messages

•Infektionsprophylaktische Maßnahmen sind für Ki
Jugendliche obligat

•Etabliertes Ve

•Bei
schle

•Für a
eitige antibiotische Therapie bei Fieber

- Risiko vaskulärer Komplikationen scheinbar bei anatomischer Asplenie > funktioneller Asplenie
- Zur Thromboseprophylaxe gibt es fast gar keine Daten.
- **Notfallausweis!!!**

Fazit:
Es mangelt an allen Ecken und Enden an Studien!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM