



**Behandlung der Immunthrombozytopenie mit
Rituximab: Ergebnisse einer klinischen Studie
konsekutiver Patienten von September 2000 bis März
2010**

Authors: Rieke Marks
Submitted: 19. December 2014
Published: 19. December 2014
Volume: 2
Issue: 1
Keywords: ITP, Thrombopenie, Rituximab, Splenektomie
DOI: 10.17160/josha.2.1.13

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content

Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin I

Schwerpunkt: Hämatologie und Onkologie

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau



***Behandlung der Immunthrombozytopenie
mit Rituximab:
Ergebnisse einer klinischen Studie
konsekutiver Patienten von
September 2000 bis März 2010***

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2013

von Rieke Marks

geboren in Uelzen

Dekan: **Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hubert Erich Blum**

1.Gutachter: **Prof. em. Dr. Drs. h.c. Roland Mertelsmann**

2.Gutachter: **Prof. Dr. Paul Fisch**

Jahr der Promotion: **2013**

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Zielsetzung der Arbeit.....	1
1.2	ITP	2
1.2.1	Definition der Immunthrombozytopenie	2
1.2.2	Ätiologie und Epidemiologie.....	3
1.2.3	Pathophysiologie.....	4
1.2.4	Klinik.....	5
1.2.5	Diagnostik der ITP.....	6
1.2.6	Verlauf.....	11
1.2.7	Therapie	11
2	Patienten, Material und Methodik.....	25
2.1	Studiendesign	25
2.1.1	Erhebung von Patientendaten und Literaturrecherche	25
2.1.2	Subgruppeneinteilung	26
2.1.3	Epidemiologische Daten	27
2.1.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.1.5	Vorthérapien.....	31
2.2	Rituximabtherapie.....	31
2.2.1	Dosis und Therapieprotokoll	31
2.3	Statistische Auswertung	32
2.3.1	Response	33
2.3.2	Beschreibende Statistik.....	33
2.3.3	Logistische Regression.....	35
3	Ergebnisse	40
3.1	Rituximab-Patienten	40
3.1.1	Rituximabpatienten	40
3.1.2	Rezidivrate und Ansprechdauer.....	42
3.1.3	Einfluss möglicher Kovariablen	44
3.1.4	Zusammenfassung.....	47
3.2	Vergleich der Rituximab-Patienten mit den Splenektomie-Patienten	47
3.2.1	Responserate der Splenektomie-Patienten	47

3.2.2 Rezidivrate und Ansprechdauer.....	49
4 Diskussion	53
4.1 Studiendesign	53
4.2 Resultate und Literaturvergleich	55
4.2.1 Rituximabpatienten	55
4.2.2 Splenektomiepatienten.....	58
4.2.3 Prädiktive Faktoren	59
5 Schlussfolgerung und Ausblick	61
6 Zusammenfassung	63
7 Abkürzungsverzeichnis	64
8 Literaturverzeichnis	65
9 Anhang	72
9.1. Danksagung.....	Error! Bookmark not defined.
9.2. Lebenslauf	72

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

In der Second-Line-Therapie der Immunthrombozytopenie stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Als bisherige Standardtherapie, nach Versagen einer Kortisontherapie, wurde bisher die Splenektomie empfohlen. Ein möglicher Paradigmenwechsel zeichnet sich aber ab, nachdem verschiedene Studien einen positiven Effekt von Rituximab bei ITP Patienten zeigen konnten und somit Rituximab als mögliche Therapiealternative anstelle der Splenektomie diskutiert wird.

Daten für das Ansprechen bei einem großen nicht selektierten, konsekutiven Patientenkollektiv - das heißt bei einer Patientenkonstellation entsprechend dem klinischen Alltag liegen nach meinem Kenntnisstand bisher nicht vor. Auch wurde bisher nicht hinreichend untersucht, ob die Durchführung einer Splenektomie nach erfolgter Rituximabtherapie sinnvoll ist oder ob durch eine Rituximabtherapie sich die Ergebnisse einer nachfolgenden Splenektomie verschlechtern. In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst das Ansprechen einer Rituximabtherapie bei vortherapierten ITP Patienten untersucht werden und in einem nächsten Schritt mit Patienten, die aufgrund ihrer ITP splenektomiert worden sind, verglichen werden. Daraus ergaben sich folgende primäre Fragestellungen:

- 1.) Wie ist das Ansprechen auf eine Rituximabtherapie bei ITP Patienten nach Versagen der Primärtherapie?
- 2.) Wie ist im Vergleich dazu das Ansprechen auf eine Splenektomie nach Versagen der Primärtherapie?
- 3.) Gibt es prädiktive Faktoren für ein besseres (schlechteres) Ansprechen auf Rituximab?

Hieraus ergaben sich im Verlauf weitere, für die Klinik relevante Fragen:

- 4.) Wie ist das Ansprechen splenektomierter Patienten auf Rituximab, können auch diese von Rituximab profitieren?
- 5.) Wie ist das Ansprechen auf eine Splenektomie bei Patienten, die vorher Rituximab erhalten hatten? Ist eine Splenektomie auch nach einer Rituximabtherapie sinnvoll?

1.2 ITP

1.2.1 Definition der Immunthrombozytopenie

Als Immunthrombozytopenie bezeichnet man eine erworbene, isolierte Thrombozytopenie, die durch Antikörper gegen körpereigene Thrombozyten ausgelöst wird. Definiert wird diese ab einer Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$ Blut und dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Thrombozytopenie (Rodeghiero, et al., 2009).

Die Bezeichnung „Idiopathische Thrombozytopenische Purpura“ findet heute aufgrund des nachgewiesenen immunologischen Ursprungs und dem nicht notwendigen Vorkommen einer Purpura keine Verwendung mehr (Rodeghiero, et al., 2009). Weiterhin häufig wird das Synonym „Morbus Werlhof“ als Bezeichnung für die chronische Verlaufsform der ITP verwendet.

Es werden zwei ITP Formen unterschieden. Bei der primären oder idiopathischen ITP ist keine auslösende Ursache erkennbar. Die sekundäre ITP wird im Rahmen anderer Erkrankungen (z.B. Systemischer Lupus erythematodes, lymphoproliferative Erkrankungen, Virusinfektionen etc.) oder durch die Einnahme von Medikamenten (z.B. Quinidine) hervorgerufen (Cines & Blanchette, 2002).

Die Tabelle 1 zeigt im Überblick die Einteilung der Immunthrombozytopenien sowie mögliche Ursachen der Erkrankung.

Klassifikation	Ursachen/Krankheitsbilder
primäre ITP	Keine auslösende Ursache erkennbar
sekundäre ITP	Medikamentenreaktion
	Autoimmunerkrankung (SLE, Rheumatoide Arthritis, u. a.)
	Antiphospholipid-Syndrom
	Common Variable Immundeficiency Syndrome
	Lymphom (CLL, Hodgkin, u. a.)
	Evans-Syndrom
	Autoimmun-proliferatives Syndrom
	Infektionen (HIV; HBV, HCV, H. pylori)
nach Impfung und andere	

Klassifikation	Ursachen/Krankheitsbilder
immunologisch vermittelt, aber nicht als ITP bezeichnet	Thrombozytopenie bei GPIIb/IIIa – Inhibitor Therapie
	Heparin – induzierte Thrombozytopenie
	Posttransfusionelle Purpura
	Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie
	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenien (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

1.2.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die Inzidenz der ITP steigt bei Erwachsenen mit dem Alter und liegt bei 2-4/100.000 Einwohner/Jahr. Im Kindesalter (< 15 Jahren) liegt diese bei ungefähr 5/100.000/Jahr. Im mittleren Alter ist die Inzidenz bei Frauen ungefähr doppelt so hoch wie bei Männern (1,7-1,9 : 1). Der Geschlechtsunterschied macht sich im Kindesalter und im höheren Alter (> 60 Jahre) nicht bemerkbar (Abrahamson, et al., 2009; Segal & Powe, 2006).

Die Prävalenz liegt bei ungefähr 10/100.000 bei Erwachsenen und 4-5/100.000 bei Kindern unter 15 Jahren, wobei die Peakinzidenz im Kindesalter bei fünf Jahren liegt und später geschlechtsunabhängig ab dem mittleren Alter (Frauen ab 50J. Männer ab 40J.) zunimmt (Abrahamson, et al., 2009; Segal & Powe, 2006; Hedman, et al., 1997; Frederiksen & Schmidt, 1999).

Die typische ITP des Kindesalters verläuft akut und ist in der Mehrzahl der Fälle selbstlimitierend. Sie ist oft sekundär durch Impfungen oder Infektionen zum Beispiel durch den Varizella Zoster Virus bedingt. Nur selten, in 20-30% der Fälle, hält die Krankheit länger als sechs Monate an. Im Erwachsenenalter ist die ITP meist primär und verläuft zu 70% chronisch (≥ 12 Monate) (Provan, et al., 2010; Amir, et al., 2010; Hsieh & Lin, 2010; Stasi, et al., 2008; Haute Autorité de Santé, 2011).

1.2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der ITP ist zum einen durch den vermehrten Abbau und zum anderen durch die verminderte Produktion der Thrombozyten bedingt (Stasi, et al., 2008). Die Autoimmunkrankheit ITP ist durch die Präsenz von Autoantigenen auf der Zelloberfläche von Thrombozyten gekennzeichnet. Autoantikörper, zumeist IgG, aber auch IgA oder IgM, richten sich vor allem gegen die Epitope GP IIb/IIIa (Fibrinogenrezeptor) und GP Ib/IX (von-Willebrand-Faktor-Rezeptor). Des Weiteren konnten in wenigen Fällen Antikörper gegen das GP Ia/IIa (Kollagenrezeptor), GP V und GP IV nachgewiesen werden (Cines & Blanchette, 2002; He, et al., 1994; Wadenvik H, 1998; Meyer, et al., 2006). Häufig, in 50-80% der Fälle, weist der Patient mehrere Antikörperklassen mit verschiedenen Angriffspunkten auf (He, et al., 1994; Olsson, et al., 2003; Cines & McMillan, 2005).

Die Antikörperbesetzten Thrombozyten agieren über den Fc-Rezeptor mit Antigenpräsentierenden Zellen (APC) und werden vor allem über das makrophagozytäre System der Milz, aber auch in der Leber abgebaut (Cines & Blanchette, 2002; Stasi et al., 2008). Neben der B-Zell-abhängigen Antikörperbildung spielt auch das T-Zell-System eine Rolle bei der Entwicklung der ITP. Einerseits produzieren die CD4+-T-Helferzellen, nach Aktivierung durch den Kontakt mit der Antigenpräsentierenden Zelle, Zytokine, (IFN- γ und IL-2) durch welche die B-Zelle zur Antikörperproduktion angeregt wird. Ein zweiter Mechanismus ist die direkte Zerstörung der autologen Thrombozyten durch zytotoxische CD3+-Zellen. All diese Mechanismen beruhen auf einem immunologischen Toleranzverlust gegenüber körpereigenen Antigenen und führen zu einer verkürzten Lebenszeit der Thrombozyten (Stasi, et al., 2008; Olsson, et al., 2003). Auch die verminderte Produktion der Thrombozyten durch einen funktionalen Mangel an Thrombopoietin trägt zur Pathophysiologie der ITP bei. Der Thrombopoietinspiegel ist bei den meisten ITP-Patienten im Gegensatz zu vergleichbaren Thrombozytopenien wie z.B. der aplastischen Anämie nur leicht erhöht, weshalb man hier von einem relativen Thrombopoietinmangel spricht (Stasi, et al., 2008; Nichol, 1998). Dieser relative Mangel beruht auf dem vermehrten Abbau des an Thrombozyten und Megakaryozyten gebundenem Thrombopoietin, welches beim Abbau der Zellen in der Milz verloren geht. Damit

steht trotz vermehrter Bildung weniger Thrombopoietin zur Verfügung, wodurch die Thrombopoese gestört ist (Stasi, et al., 2008; von dem Borne, et al., 2002; Houwerzijl, et al., 2004). Neuere Studien zeigen, dass die Autoantikörper auch die Glykoproteine der Megakaryozytenoberfläche angreifen können und so zu einer Apoptose und einem Abbau dieser Vorläuferzellen in der Milz führen, was zu einer verminderten Thrombopoese beiträgt (Houwerzijl, et al., 2004; Chang, et al., 2003; McMillan, et al., 1978).

1.2.4 Klinik

Die Symptomausprägung ist im Wesentlichen von der Thrombozytenzahl abhängig. Patienten mit Thrombozytenwerten über 50.000/ μ l zeigen häufig keine Symptome, während Patienten mit niedrigeren Thrombozytenzahlen vermehrte Blutungszeichen aufweisen können (Cines & Blanchette, 2002; Cines & McMillan, 2005). Bei Werten zwischen 30.000/ μ l und 50.000/ μ l neigen die Patienten schon bei kleineren Traumen zu Hämatomen. Sind die Thrombozytenzahlen niedriger als 30.000/ μ l kann es zu Petechien und Purpura, vor allem an den Extremitäten, kommen. Sinken die Werte unter 10.000/ μ l werden auch Schleimhautblutungen, Nasenbluten sowie verlängerte Monatsblutungen beobachtet. Das Risiko für intrakranielle Blutungen steigt mit der weiteren Abnahme der Thrombozyten und hat eine Inzidenz von 0,6% bei Erwachsenen. Die Gefahr eines tödlichen Blutungsereignisses korreliert mit dem Alter, wobei sich in einer Studienreihe mit 1817 Patienten ein Risiko von 0,4% bei Patienten unter 40 Jahren und von 13% bei Patienten über 60 Jahren zeigte. Die häufigste Todesursache darunter ist die intrazerebrale Blutung (Cines & Blanchette, 2002; Cines & McMillan, 2005; Elalfy, et al., 2010; Fogarty & Segal, 2007; Cohen & Polliack, 2002; Kurata, et al., 2011). Vereinzelt zeigen Patienten Symptome, unproportional zu ihren Thrombozytenzahlen, da es zu einer antikörperinduzierten Dysfunktion der Thrombozyten kommen kann (Cines & McMillan, 2005).

Bei Kindern mit einer ITP wird gehäuft (12%) eine vergrößerte Milz festgestellt, im erwachsenen Alter ist die Splenomegalie eher untypisch (weniger als 3% zeigen diesen Befund). In beiden Altersgruppen steht die Splenomegalie häufig jedoch in keiner Beziehung zur Grunderkrankung ITP (George, et al., 1996).

1.2.5 Diagnostik der ITP

Die ITP wird mittels Ausschlussdiagnose diagnostiziert, für welche eine genaue Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung entscheidend sind.

Bei klinischem Verdacht auf eine ITP werden zunächst Basisuntersuchungen durchgeführt. Dazu gehört eine ausführliche Anamnese bezüglich Auffälligkeiten aktueller oder vorangegangener Blutungen und das Erfragen von Faktoren, die helfen, andere Ursachen für die Thrombozytopenie auszuschließen. Eine wichtige Rolle spielt außerdem die körperliche Untersuchung, bei der auf die Art der Blutungszeichen zu achten ist. Die für die ITP typischen, subkutanen petechialen Blutungen unterscheiden sich stark von den großflächigen, bei Koagulopathien üblichen Hämatomen (George, et al., 1996).

Das Aufweisen einer Splenomegalie oder Lymphadenopathie ist untypisch für eine ITP und kann somit hinweisend auf ein anderes Krankheitsbild sein (Cines & McMillan, 2005).

Zusätzlich sind Labortests notwendig um sekundäre Thrombozytopenien auszuschließen. Dazu gehören:

- Bestimmung der Thrombozyten im Citrat Blutbild zum Ausschluss einer EDTA vermittelten Pseudothrombozytopenie
- Anfertigung eines Blutausstrichs (Ausschluss einer Thrombotisch Thrombozytopenischen Purpura)
- Gerinnungsparameter via Prothrombinzeit (PT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Blutgruppendiagnostik mit Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Antikörper (Matzdorff, et al., 2010 b).

Im Ausstrich zeigen sich häufig vermehrt vergrößerte Thrombozyten bei ansonsten verminderter Thrombozytenzahl. Stark verkleinerte Thrombozyten können auf eine hereditäre Thrombozytopenie hinweisen (Cines & McMillan, 2005). Eine Veränderung der PT oder aPTT ist untypisch für eine ITP und weist auf andere Störungen im plasmatischen Gerinnungssystem, wie zum Beispiel Verbrauchskoagulopathie oder einer Lebersynthesestörung hin. Der Nachweis erythrozytärer Autoantikörper ist notwendig, um ein Evans-Syndrom (Kombination

aus autohämolytischer Anämie und Thromboenie) auszuschließen. Hierbei kommt es häufig zur Fehldiagnose einer ITP, wenn die Thrombozytopenie der Anämie vorausgeht (Matzdorff, et al., 2010 b).

Eine Knochenmarkdiagnostik ist normalerweise nicht notwendig und wird nur bei einem atypisch klinischen Bild, vor einer Splenektomie und bei älteren Patienten (>60 Jahre) zum Ausschluss anderer hämatologischer Erkrankungen durchgeführt. Dabei sollten sowohl eine Knochenmarkaspiration wie auch eine Biopsie vorgenommen werden (Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005; George, et al., 1996).

In der folgenden Tabelle wird die Basisdiagnostik der ITP zusammenfassend dargestellt.

• Anamnese: aktuelle und frühere Blutungen, Medikamente, Infektionen, Alkohol
• Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
• Körperliche Untersuchung: Blutungszeichen, Lymphknoten, Leber-, Milzgröße, etc.
• Blutbild: EDTA und Citrat, zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie.
• Begutachtung des Blutausstriches durch einen in der Diagnostik von Thrombozytopenie erfahrenen Arzt
• Gerinnungsparameter: Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT
• Blutgruppe und Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie
• Knochenmarkdiagnostik nur bei atypischen Befunden und bei älteren Patienten (> 60 Jahre)

Tabelle 2: *Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem V.a. ITP* (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

Die erweiterte Diagnostik zeigt sich als sinnvoll bei Patienten, die auf die First-Line-Medikation gar nicht oder ohne längerfristigen Erfolg bei Reduktion des Stereoids angesprochen haben (vgl. Tab. 3).

Die Bestimmung der Blutgruppe ist für den Notfallpass und vor operativen Eingriffen unabdingbar. Außerdem muss diese vor einer medikamentösen Anti-D-Gabe bestimmt werden. Desweiteren sollten mittels einer Knochenmarkpunktion und einer Bildgebung andere hämatologische Krankheiten und solide Tumoren ausgeschlossen werden (Matzdorff, et al., 2010 a).

Blutgruppe	Für Notfall-Pass, vor Therapie mit anti-D, vor operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko.
Knochenmarkpunktion	Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen.
Blutzucker/Urinzucker	Ausschluss eines subklinischen Diabetes vor erneuter/fortgesetzter Steroid-Therapie.
Serum-Elektrophorese oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immunodeficiency), eines Myeloms
Autoimmundiagnostik (Rheumafaktor, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen von Immunerkrankungen
Thrombozytenglykoprotein-spezifische Autoantikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.
H. pylori-Testung	Mittels Stuhltest auch nicht-invasiv möglich, gute Ansprechraten auch bei Europäern beschrieben.
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, erhöhtes Risiko für immunsuppressive Therapie
Sonographie, Röntgen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung

Tabelle 3: *Weiterführende Diagnostik bei persistierender und chronischer ITP* (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

Besonders bei Risikopatienten wird außerdem ein HIV-, HCV-, und bei chronischem Verlauf auch ein *Helicobacter pylori*-Test zum Ausschluss einer sekundären ITP durchgeführt. Der Nutzen und die Notwendigkeit mittels eines Immunassays direkte antithrombozytäre Antikörper zu bestimmen ist umstritten: Sowohl bei der ITP, als auch bei nicht-immunabhängigen Thrombozytopenien können häufig Plättchen-assoziierte Antikörper nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass der positive Nachweis dieser Antikörper die Diagnose unterstützt, ein Fehlen dieser Antikörper diese aber nicht ausschließt (Matzdorff, et al., 2010 a; Provan, et al., 2010; Cines & Mc Millan, 2005; Matzdorff, et al., 2010 b).

Zur Vervollständigung der Diagnostik sollte zusätzlich eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline erfolgen, um eine Immundefizienz auch im Hinblick auf die Therapie auszuschließen. Weitere Antikörpertests, wie der Nachweis von Antiphospholipidantikörper und antinukleären Antikörpern, gehören zur erweiterten Diagnostik und können helfen andere, mit einer Thrombozytopenie einhergehende Autoimmunerkrankungen wie den Lupus erythematosus, auszuschließen. Bei ungefähr 40% der ITP-Patienten kann zumindest eine Art dieser Antikörper nachgewiesen werden (Matzdorff, et al., 2010 a; Provan, et al., 2010).

Vor einer erneuten Stereoid-Therapie sollte außerdem, zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes, ein Blutzuckertest durchgeführt werden (Matzdorff, et al., 2010 a).

Wie oben bereits erwähnt, ist es wichtig andere Ursachen der Thrombozytopenie auszuschließen. Vor allem die Medikamenten-assoziierte Thrombozytopenie, zum Beispiel durch Chinidin oder Heparin ist häufig, aber auch vermehrter Alkoholkonsum oder eine chronische Leberkrankheit können zu einer verminderten Thrombozytenzahl führen (George, et al., 1996; Matzdorff, et al., 2010 b).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Differentialdiagnosen der ITP und deren typische Befunde.

Differentialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Pseudothrombozytopenie (EDTA-Thrombozytopenie)	Häufigste Differenzialdiagnose; Bestimmung der Thrombozytenzahl in Citrat o. Heparin
Hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, Untersuchung des Blutausstriches und MPV ob sehr große (Makrothrombozytopenie) oder kleine Thrombozyten (Wiskott-Aldrich-Syndrom), etc.
Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese, Testung auf Medikamenten-abhängige Thrombozyten-Antikörper
Zytostatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Virustatika-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese

Differentialdiagnose	Anamnese, typische Befunde
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	Anamnese
Posttransfusionelle Purpura	Kurz zurückliegende Bluttransfusionen
Schwangerschaftsassozierte-Thrombozytopenie	Nur schwangere Patientinnen
Lymphom	Anamnese, B-Symptome, Sonographie der Lymphknotenstationen, Milzgröße, evtl. Knochenmarkpunktion
Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)	Serologie auf HIV, CMV, EBV, Röteln, Parvovirus B19, Hantaviren u.a. Bakteriologische Untersuchungen, Blutkultur bei V.a. Sepsis, Blutausschrieb, dicker Tropfen bei V.a. Malaria
Lebererkrankungen	Leberwerte, Hepatitis-Serologie, Sonographie ob Splenomegalie, Gaucher-Diagnostik
Alkoholabusus	Muss häufig gezielt erfragt werden.
Sarkoidose	Pneumologische Diagnostik
Schwere Vitaminmängel (B12, Folsäure, auch schwerster Eisenmangel)	Labordiagnostik
Autoimmunerkrankungen	Labordiagnostik für Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Antiphospholipid-Syndrom, Autoimmun-Thyreoiditis, u.a. Autoimmun-Syndrome.
Evans-Syndrom	Anämie, positiven direkten Antiglobulin-Test
Hämatologische Systemerkrankungen (Akute Leukämie, myeloproliferative Syndrome, Myelodysplasie, Plasmozytom, Lymphome, CVID, Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom, aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Graft versus Host Erkrankung)	Veränderung auch anderer Blutzellreihen, der Serum-Immunglobuline, Knochenmarkpunktion evtl. mit Durchflusszytometrie und Zytogenetik.
Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura und Hämolytisch Urämisches Syndrom	Meist weitere Symptome: Fieber, Hämolyse, Niereninsuffizienz, neurologische Symptome etc.
Verbrauchskoagulopathie	Veränderung weiterer Gerinnungsparameter
Große Hämangiome (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom)	Klinisches Bild

Tabelle 4: Differentialdiagnose bei V.a. ITP (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

1.2.6 Verlauf

Nach den aktuellen internationalen Konsensusleitlinien werden bei der ITP drei Krankheitsphasen klassifiziert (Rodeghiero, et al., 2009; Provan, et al., 2010):

- Neu diagnostizierte ITP: bis zu drei Monate nach der Diagnosestellung
- Persistierende ITP: zwischen drei und zwölf Monate nach der Diagnosestellung; diese Kategorie beinhaltet Patienten, die keine spontane Remission erreicht haben oder nach Therapieende ein Rezidiv bekommen (eine spontane Remission ist jedoch noch möglich)
- Chronische ITP: mehr als zwölf Monaten nach der Diagnosestellung

Der häufig verwendete Begriff der „akuten ITP“, der die oft selbst-limitierende Krankheitsphase innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung beschreibt, sollte aufgrund seiner Ungenauigkeit und seiner retrospektiven Definition dagegen vermieden werden (Rodeghiero, et al., 2009).

Wie oben erwähnt verläuft die ITP im Erwachsenenalter häufig chronisch und im Kindesalter meist selbstlimitierend innerhalb weniger Monate. Dabei kann es auch bei Erwachsenen noch innerhalb der ersten zwölf Monate nach Diagnosestellung zu einer Spontanremission kommen (Matzdorff, et al., 2010 b).

1.2.7 Therapie

Das Ziel der Therapie ist es den Thrombozytenwert des Patienten dauerhaft zu stabilisieren, um eine normale Hämostase zu sichern und damit die erhöhte Blutungsneigung und die Gefahr von Spontanblutungen zu vermeiden. Die zur Blutungsprophylaxe notwendigen Zielwerte variieren unter den Patienten stark und liegen im Normalfall deutlich unterhalb der Normgrenze 150.000/ μ l (Cines & Blanchette, 2002; Cines & McMillan, 2005). Die Therapieindikation erfolgt deshalb insbesondere anhand des Schweregrades der Blutung bzw. des Blutungsrisikos und wird nicht allein durch die Analyse der Thrombozytenwerte bestimmt. Zur Beurteilung hilft die Einteilung der Blutungsgrade nach der WHO (World Health Organisation) (vgl. Tab. 5). Asymptomatische Patienten mit Thrombozytenzahlen

>30.000/ μ l benötigen meistens keine Therapie und bleiben zunächst nur unter Beobachtung (Cines & McMillan, 2005; Neunert, et al., 2011).

WHO Blutungsgrad	Definition
<i>0</i>	<ul style="list-style-type: none"> Keine Blutungszeichen
<i>I</i>	<ul style="list-style-type: none"> Petechien kleine Hämatome, Ekchymosen (< 10 cm) Schleimhautblutungen (Mund, Nase) Epistaxis (< 1 Std. Dauer, keine ärztliche Intervention notwendig) subkonjunktivale Blutungen vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, nicht mehr als Binden / Tag notwendig)
<i>II</i> (nicht transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> Hämatome, Ekchymosen (> 10 cm) Epistaxis (> 1 Std. Dauer oder Tamponade notwendig) retinale Blutungen ohne Visusverminderung vaginale Blutungen (unabhängig von Menstruation, mehr als 2 Binden / Tag notwendig) Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenke
<i>III</i> (transfusionspflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> Epistaxis Schleimhautblutungen (Mund, Nase) vaginale Blutungen Melaena, Hämatemesis, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatochezie Blutungen aus Punktionsstellen Blutungen in Muskel und Gelenke
<i>IV</i>	<ul style="list-style-type: none"> retinale Blutungen mit Visusverminderung ZNS Blutungen andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe (Gelenke, Muskulatur, Niere, Lunge, etc.) gefährden letale Blutungen (in den NCI CTCAE als Blutungsgrad V bezeichnet)

Tabelle 5: Blutungsgrade analog WHO und NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version MedDRA v9.0)* (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

Bei der Entscheidung der Therapieart sollte neben dem Ausmaß der Blutung oder des Blutungsrisikos vor allem auf Komorbiditäten die das Blutungsrisiko erhöhen, auf das Aktivitätsniveau (z.B. körperbetonter Sport), auf den Wunsch des Patienten sowie auf mögliche Nebenwirkungen der Behandlung geachtet werden (Provan, et al., 2010; Neunert, et al., 2011).

Die Therapie bei erwachsenen Patienten lässt sich in eine Initial- bzw. Primärtherapie, eine Sekundärtherapie und eine Tertiärtherapie unterscheiden, die je nach Erfolgsrate individuell angepasst wird.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Therapiesequenz bei ITP-Patienten, welche im folgenden anhand dieses Schemas erläutert wird.

Initial- bzw. Primärtherapie:

Steroidtherapie: Für Patienten mit Blutungszeichen oder Thrombozytenwerten $<30.000/\mu\text{l}$ empfiehlt sich die Kortikosteroidtherapie als Initialbehandlung. Dazu stehen Dexamethason, Prednison oder Methylprednison in folgenden Dosierungen zur Verfügung (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b):

- Dexamethason: 40 mg p.o. täglich für 4 Tage; 4-6 Zyklen alle 14-28 Tage
- Predniso(lo)n: 1-4 mg/kg p.o. täglich für 1-2 Wochen, danach langsame Dosisreduktion (insgesamt 2-3 Monate)
- Methylprednisolon: 30 mg/kg/Tag i.v. für 7 Tage

Jedes dieser Medikamente zeigt in über 70% der Fälle ein Ansprechen schon innerhalb weniger Tage bis Wochen. Das Blutungsrisiko kann außerdem durch einen direkten Effekt der Kortikoide auf die Blutgefäße vermindert werden (Provan, et al., 2010; Kitchens, 1977; Cines & McMillan, 2005). Nach Abschluss der Steroidtherapie kommt es jedoch häufig zu einem erneuten Behandlungsbedarf, nur 20-30% der Patienten zeigen nach einmaliger Therapie eine stabile Remission (Cines & McMillan, 2005). Insbesondere Predniso(lo)ne und Methylpredniso(lo)ne haben eine geringe Langzeitremissionsrate (Provan, et al., 2010; Kuku, et al., 2005).

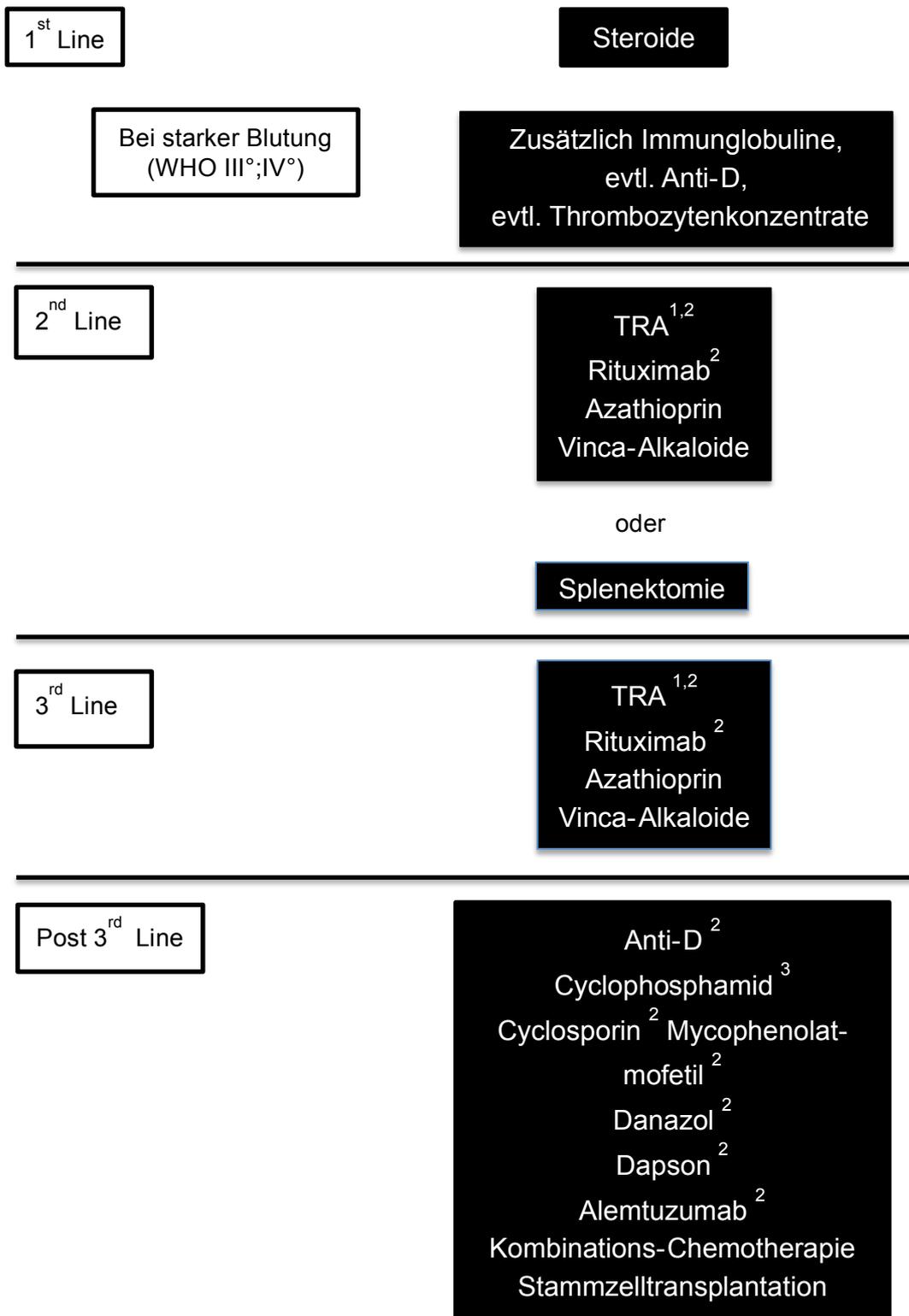


Abbildung 1: *Therapiesequenz bei ITP* (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 a)

Legende: TRA= Thrombopoietin Rezeptor Agonist; ¹ im Vergleich zu Rituximab, Azathioprin, u.a. 2nd und 3rd-Line Therapien haben TRAs die bessere Evidenzstärke [Stärke Ia] und den höheren Empfehlungsgrad [Grad B]; ² keine arzneimittelrechtliche Zulassung ("off-label"); ³ Cyclophosphamid ist nur zugelassen für bedrohlich verlaufende Immunerkrankungen.

Mazzucconi et al. (2007) zeigen in zwei Studien, dass eine wiederholte Hoch-Dosis-Dexamethasongabe (Schema: s.o.) zu einer längeren Remissionszeit führt. In beiden Studien (eine Multizentrische Studie mit sechs Zyklen Dexamethason; eine Monozentrische Studie mit vier Zyklen Dexamethason) liegt das primäre Ansprechen bei über 80% und das Langzeitansprechen bei ungefähr 70% nach im Durchschnitt 26 Monaten in der multizentrischen Studie (67,6%) und acht Monaten in der monozentrischen Studie (74,4%) (Mazzucconi, et al., 2007). Dieses gute Langzeitansprechen bei Hoch-Dosis-Dexamethasongabe beschreiben auch Cheng et al. (2003) in einer Studie mit 106 Patienten, von denen initial 85% ein Ansprechen nach einem Zyklus Dexamethason zeigten und 50% der Patienten auch während der Nachuntersuchungen nach zwei und fünf Jahren keine weitere Therapie benötigten.

Häufig muss die Therapie mit Steroiden nach längerer Behandlungszeit unterbrochen werden, da die starken Nebenwirkungen gegenüber ihren Vorteilen überwiegen. Um diese unerwünschten Wirkungen von Kortikoiden zu vermeiden sollte die Dosis nach ein bis zwei Wochen reduziert werden. Insgesamt sollte eine Therapiedauer von zwei bis drei Monaten nicht überschritten werden, bei Predniso(lo)nen ist sogar ein Absetzen nach vier Wochen geraten. Eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden unter der Cushing-Schwelle ist unter engmaschiger klinischer Kontrolle im Einzelfall möglich. Eine Übersicht über absolute und relative Kontraindikationen zeigt Tabelle 6 (Provan, et al., 2010; Talar-Williams & Sneller, 1994; Matzdorff, et al., 2010 b; Matzdorff, et al., 2010 a).

Absolute Kontraindikationen für eine Steroidtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Virusinfektionen (z.B. Herpes simplex, Herpes zoster, Varizellen und andere) • HBsAG-positive, chronisch aktive Hepatitis
Relative Kontraindikationen für eine Steroidtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Magen- und Darmgeschwüre • Akute und chronische bakterielle Infektionen • Tuberkulose in der Anamnese • Akute und chronische systemische Mykosen • Parasitosen • Schwer einstellbarer

Relative Kontraindikationen für eine Steroidtherapie	Bluthochdruck <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Osteoporose • Psychose in der Anamnese • Eng- und Weitwinkelglaukom • Divertikulitis und frische Enteroanastomosen
---	--

Tabelle 6: *Absolute und relative Kontraindikationen für eine Steroidtherapie* (Eigene Darstellung nach Matzdorff, et al., 2010 b)

Die Steroidtherapie stellt die Basistherapie der ITP dar und wird in der Primärtherapie gegebenenfalls mit folgenden Medikamenten kombiniert.

Immunglobuline i.v.: Bei starken Blutungen (°III oder °IV vgl. Tab. 5) oder präopertaiv sollte zusätzlich zu Steroiden eine intravenöse Immunglobulingabe unabhängig von der Thrombozytenzahl in der Dosis 0,4g/kg/Tag über fünf Tage oder 1g/kg/Tag über zwei Tage verabreicht werden. Diese führt in über 80% der Fälle zu einem schnellen Anstieg der Thrombozytenzahlen (oft schon innerhalb von 24 Stunden) und ist damit auch für Notsituationen geeignet. Die Remission hält in den meisten Fällen nur zwei bis vier Wochen an und kann dann sogar zu niedrigeren Ausgangswerten führen. Zeigt sich klinisch keine Blutungsneigung ist auch bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen aufgrund der höheren Toxizität von einer Immunglobulin-Therapie abzusehen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Fieber und Knochen-/Muskelschmerzen, selten kann es auch zu Nierenfunktionsstörungen, allergischen Reaktionen und Thrombosen kommen (Matzdorff, et al., 2010 a; Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005; Matzdorff, et al., 2010 b; Neunert, et al., 2011).

Anti-D-Therapie: Gibt es Kontraindikationen oder ist eine Unverträglichkeit der Steroidtherapie bekannt, kann bei Rhesus-positiven Patienten auch eine Anti-D-Immunglobulin-Therapie durchgeführt werden. Diese zeigt initial ein ähnlich hohes Ansprechen wie die Immunglobulintherapie, führt jedoch nur bei wenigen Patienten zu einer längeren Remission. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist die Therapie in Deutschland jedoch nicht zugelassen (Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005).

Sollte die Primärtherapie mit Kortikoiden keinen Erfolg zeigen, das heißt nur ein ungenügendes Ansprechen erreichen, wird mit der Sekundärtherapie begonnen.

Sekundärtherapie:

Splenektomie: Die Splenektomie wird schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts zur Therapie der ITP eingesetzt und war bis zur Einführung der Steroidtherapie in den 50er Jahren der Goldstandard der ITP-Behandlung (Stasi, et al., 2010; Watson-Williams, et al., 1958).

Noch bis heute ist die Splenektomie innerhalb der Sekundärtherapie die Therapieoption mit dem besten anhaltenden Ansprechen. Bis zu zwei Drittel aller Patienten bleiben über fünf bis zehn Jahre in Remission (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b; Kojouri, et al., 2004). In der Studie von Vianelli et al. (2005) zeigte sich bei einem Patientenkollektiv von 402 splenektomierten Patienten ein Ansprechen über fünf Jahre bei mehr als 70% (Vianelli, et al., 2005). Allerdings sollte eine Splenektomie erst erfolgen, wenn der Patient innerhalb von zwölf Monaten kein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie zeigt, da es noch innerhalb eines Jahres zu einer Spontanremission kommen kann (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b; Stasi, et al., 2010).

Da die Milz einen großen Beitrag zum Immunsystem leistet, sind die Patienten nach der Splenektomie lebenslang immunkomprimiert. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos und der Sepsisgefahr (< 1%) sollten Patienten deshalb vor der Operation gegen häufige Infektionskrankheiten (z.B.: Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus Influenza Typ b) geimpft werden. Bei Patienten, die sechs Monate vor der Splenektomie Rituximab erhalten haben, können die Impfungen uneffektiv sein, weshalb eine Impfwiederholung bei besserem B-Zell Status empfohlen wird. Aufgrund keines gesicherten Benefits und den Nachteil einer Resistenzentwicklung, gibt es keine generelle Empfehlung einer postoperativen Antibiotikatherapie. Bei Patienten mit einem hohen Risiko ein Post-Splenektomie-Syndrom zu entwickeln sowie Patienten aus anderen Risikogruppen (z.B.: kein ausreichender Pneumokokkenschutz trotz Impfung) ist eine entsprechende Antibiotikaphylaxe zu erwägen. Trotz des primär guten

Therapieerfolges erleiden einige Patienten noch nach mehreren Jahren einen therapiebedürftigen Rückfall (Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005; Matzdorff, et al., 2010 b; Kojouri, et al., 2004; Bell, 2002; Engelhardt, et al., 2009). Sollte es zu keiner anhaltenden Remission kommen, sind die Therapiemöglichkeiten bei den sogenannten „Splenektomie-Versagern“ limitiert. Vor allem immunsuppressive Behandlungen führen seltener zum Erfolg und eine Anti-D-Therapie ist nicht mehr möglich (Stasi, et al., 2010). Weiterhin ist die Prognose von Patienten, die nach der Splenektomie kein Ansprechen zeigen schlechter. In einer Studie mit über 100 Patienten, die nicht auf die Splenektomie angesprochen haben, zeigte sich in der Nachuntersuchung nach zwölf Jahren, dass sich bei 30% der Patienten auch durch andere Therapien keine Besserung einstellte und weitere 30% der Patienten verstorben waren. Die Todesursache konnte in mehr als der Hälfte der Fälle (16% von 30%) auf die ITP zurückgeführt werden (Blutungen, Therapiekomplicationen, Sepsis) (Mc Millan & Durette, 2004). Weiterhin zeigt sich bei diesen Patienten eine niedrigere Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life (HRQoL)) als bei nicht-splenektomierten Patienten mit der selben Thrombozytenzahl (George, et al., 2009). Führt die Splenektomie jedoch zum Erfolg, zeigt sich ein Gewinn der Lebensqualität durch eine Minimierung der Krankheitslast. Es kommt zu weniger Blutungssymptomen, Müdigkeit und Sorge über das Alltagsleben bis hin zu einer Medikamentenfreiheit über Jahre mit konstant guten Thrombozytenwerten (Stasi, et al., 2010).

Die Komplikationen während und nach der Operation variieren stark (z.B. Blutungen, Thrombose, Infektionen) und kommen gehäuft bei Patienten über 65 Jahren vor (Cortelazzo, et al., 1991). In einer Studie zur Splenektomie aus dem Jahr 2004 zeigte sich eine Komplikationsrate bei der Laparotomie von 12,9% und bei der Laparoskopie von 9,6%. Die Mortalitätsrate bei der Laparotomie betrug 1%, bei der Laparoskopie 0,2% (Kojouri, et al., 2004). Um das Blutungsrisiko während der Operation zu verringern, können Immunglobuline i.v. oder Predniso(lo)ne präoperativ für einen schnellen Anstieg der Thrombozytenwerte verabreicht werden (George, et al., 1996).

In jedem Fall sollten deshalb individuell die Vor- und Nachteile der Splenektomie, vor allem aufgrund der Irreversibilität, gründlich abgewogen werden, um einen möglichst großen Benefit für den Patienten zu erreichen.

Die Alternative zur Splenektomie stellt die medikamentöse Sekundärtherapie dar. Es gibt eine Reihe von alten und neuen Therapieansätzen.

Zu den neuesten und erfolgsversprechendsten Verfahren gehören die TRAs (Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten) Romiplostim und Eltrombopag sowie die Behandlung mit Rituximab.

TRA's: Die Medikamente Romiplostim (zugelassen seit Februar 2009) und Eltrombopag (zugelassen seit März 2010) zeigen bei therapierefraktären Patienten jeweils eine Ansprechrate von bis zu 80% und bei kontinuierlicher Therapie eine Remission von bis zu eineinhalb Jahren für Eltrombopag und bis zu vier Jahren für Romiplostim (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b; Bussel, et al., 2007; Bussel, et al., 2009 a; Bussel, et al., 2009 b).

Romiplostim wird wöchentlich, abhängig vom Ansprechen der Thrombozytenzahl des Patienten, in einer Dosis von 1-10µg/kg subkutan injiziert und zeigt eine Remissionsrate von 88% bei Nicht-Splenektomierten und von 79% bei splenektomierten Patienten. Die Thrombozytenzahlen steigen in der Regel deutlich innerhalb der ersten drei Wochen, so dass die Mehrheit der Patienten die gleichzeitig durchgeführten Kortikoid-Therapien unterbrechen oder absetzen kann (Provan, et al., 2010; Stasi, et al., 2010; Kuter, et al., 2008). In einer Open-Label Studie (2009) mit 142 Patienten zeigten innerhalb von drei Jahren der Therapie insgesamt 87% der Patienten ein Ansprechen zu mindestens einem Zeitpunkt der Behandlung. 95% der ITP-Patienten haben im Therapieverlauf zumindest milde Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Hämatome etc.) beschrieben. Ernstzunehmende Komplikationen zeigten sich in 31% der Fälle, darunter häufig zu finden: Knochenmarkfibrose, Thrombozytopenie, Herzversagen und Thrombose (Bussel, et al., 2009 b).

Eltrombopag wird in einer Dosis von 25-75 mg/Tag oral verabreicht und zeigte in einer Doppelblind-Studie von 2009 ein Ansprechen von 59% an Tag 43 (Bussel, et al., 2009 a). In einer Studie von Bussel et al. (2007) konnte ein Ansprechen bei 81% der Patienten mit einer Dosis von 75 mg/Tag und bei 70% der Patienten mit

einer Dosis von 50 mg/Tag erreicht werden. Da bei einer Dosis von 30 mg/Tag nur ein Ansprechen von 28% erlangt wurde, ist von einer Dosisabhängigkeit auszugehen (Bussel, et al., 2007). Auch bei Eltrombopag sind Nebenwirkungen in über 20% der Fälle beschrieben, ähnlich zu denen von Romiplostin. Häufiger beschrieben im Zusammenhang mit Eltrombopag werden Übelkeit/Erbrechen und Hepatotoxizität (Provan, et al., 2010; Stasi, et al., 2010; Bussel, et al., 2009 a; Glaxo Smith Kline USA, 2011).

Da beide Medikamente noch nicht lange in der ITP-Behandlung zum Einsatz kommen, sollte die Anwendung der TRAs sehr kontrolliert geschehen, da noch keine Langzeitstudien zu den Nebenwirkungen vorliegen. Die erste Fünf-Jahres Kontrolle für Romiplostin von 2009 zeigte jedoch, dass es möglich ist, die Remission mit minimalen Dosisanpassungen aufrecht zu erhalten. Die Therapie muss kontinuierlich fortgeführt werden, da es nach Absetzen der Medikation zum erneuten Abfall der Thrombozyten kommen kann (Matzdorff, et al., 2010 b; Stasi, et al., 2010; Bussel, et al., 2009 a; Bussel, et al., 2009 b).

Rituximab: Rituximab ist ein chimärer monoklonaler anti-CD20-Antikörper, der selektiv B-Zell-Lymphozyten markiert und zu deren Zerstörung führt. Die wichtigsten Wirkmechanismen von Rituximab sind: Komplement-vermittelte Zytotoxizität, Zell-vermittelte Zytotoxizität und die Induktion zur Apoptose.

CD20 gehört zu den B-Zell-Oberflächenantigenen und ist in allen Stadien der B-Zell Entwicklung, außer in der ersten und letzten Phase (frühe Stammzelle/Pro-B-Zelle und Plasmazelle) ausgeprägt (vgl. Abb. 2). Auf Grund der CD20-Positivität vieler B-Zell Lymphome ist die Therapie dieser Erkrankungen das Hauptindikationsgebiet von Rituximab. So gehört Rituximab zur Standardtherapie in der Behandlung von z.B. folliculären, diffus-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen sowie der chronisch-lymphatischen Leukämie. Durch die Beteiligung von B-Zellen im Rahmen von immunologischen Erkrankungen, wurde Rituximab auch im Rahmen der Behandlung von Autoimmunerkrankungen erfolgreich eingesetzt, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, der systemischen Vaskulitis, der autoimmun hämatolytische Anämie und der im folgenden beschriebenen ITP (Virgolini & Marzocchi, 2004; Zaja, et al., 2002; Edwards, et al., 2004; Stone, et al., 2010; Aleem, et al., 2010).

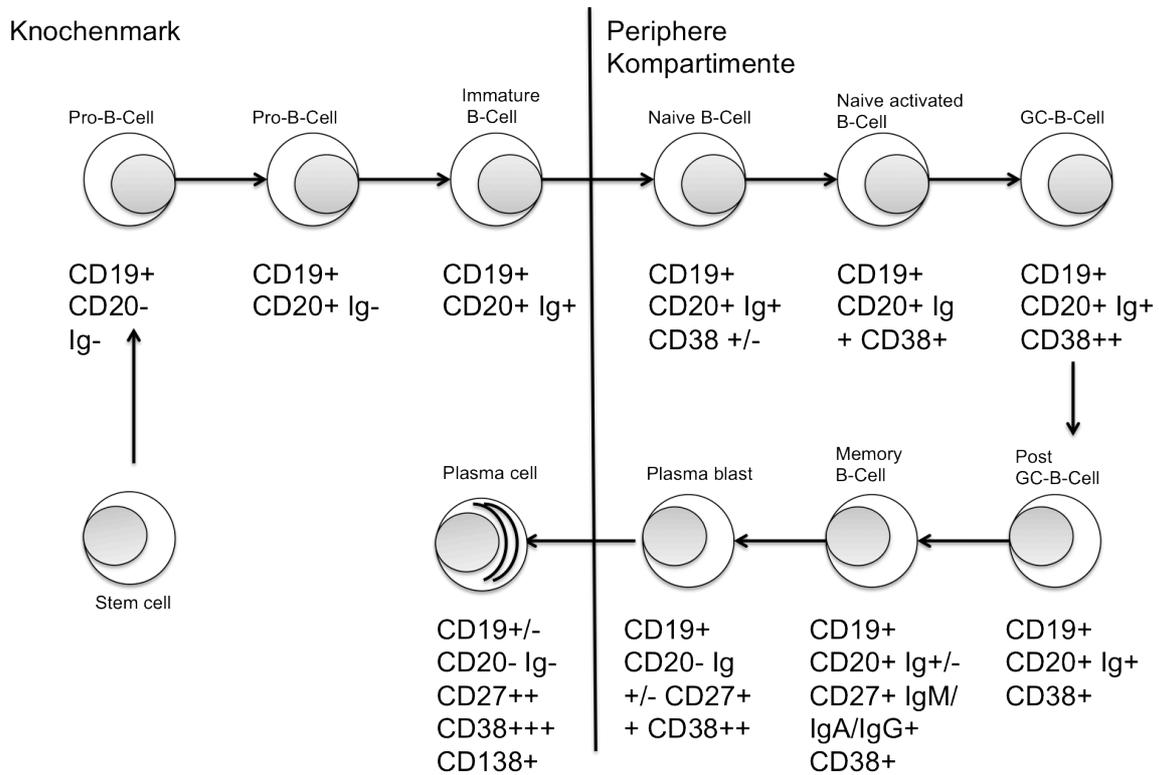


Abbildung 2: B-Zell Entwicklung mit Oberflächenantigenen (Eigene Darstellung nach Jonathan, et al., 2006)

Obwohl Rituximab nicht zur ITP-Therapie zugelassen ist, wird es in den neuen Leitlinien zur Therapie der ITP als mögliche Sekundärtherapie nach Versagen einer Kortisontherapie genannt. Die optimale Dosis und Dosierungsintervalle sind allerdings noch nicht genau definiert. In den meisten Studien wurde sich an die für die Lymphomtherapie bewährte Dosis (375 mg/m² wöchentlich für vier Wochen) gehalten. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass eine geringere Dosierung, insbesondere in der Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden, genauso effektiv sein kann. Der Vorteil der Low-Dose Therapie ist möglicherweise eine niedrigere Nebenwirkungsrate (Matzdorff, et al., 2010 a; Stasi, et al., 2010; Li, et al., 2011; Provan, et al., 2007; Zaja, et al., 2008).

In bisherigen Studien zeigte sich, dass Rituximab in der ITP Behandlung häufig zu einer Remission führt. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2011 konnten unter den Therapien mit alternativ 375 mg/m² Rituximab wöchentlich über vier Wochen oder 1000 mg/m² Rituximab wöchentlich über zwei Wochen ein Ansprechen

von 71,8% und eine komplette Remission ($> 100.000/\mu\text{l}$) bei 56,4% der behandelten Patienten festgestellt werden (Brah, et al., 2011). Auch in anderen Studien konnte ein Ansprechen bei ungefähr 60% der Patienten verzeichnet werden. Die meisten Patienten zeigen innerhalb der ersten sechs Wochen einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Zu einer langfristigen Remission ($> \text{sechs Monate}$) kommt es im Durchschnitt bei etwa 30-50% der behandelten Patienten. Im Einzelfall wird auch von einer Remissionsdauer von mehr als zehn Jahren berichtet (Matzdorff, et al., 2010 a; Cohen & Polliack, 2002; Aleem, et al., 2010; Arnold, et al., 2007; Peñalver, et al., 2006).

Rituximab zeigt auch bei Patienten, die refraktär gegenüber anderen Therapieoptionen in der ITP Behandlung waren eine hohe Ansprechrate. Peñalver et al. (2006) beschreiben, dass eine vorherige Splenektomie ebenfalls keinen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg von Rituximab hat, die Zeit bis zum Ansprechen jedoch etwas verzögert ist. Außerdem konnte in manchen Fällen trotz keines Ansprechens im ersten Therapiezyklus eine Remission nach einem weiteren Zyklus Rituximab erreicht werden (Brah, et al., 2011).

Sollte es zu keinem Ansprechen kommen oder Patienten auch nach mehrmaliger Therapie keine langanhaltenden Remissionen aufweisen, zeigt sich im Verlauf ein schlechteres Ansprechen auf Folgetherapien (Aleem, et al., 2010).

In der Regel ist die Therapie mit Rituximab gut verträglich, es kommt selten zu starken Nebenwirkungen. Am häufigsten kommt es zu Infusions-bedingten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel: Kopfschmerzen, Fieber, Erkältung, Hypotension und Bronchospasmus. Außerdem kann es durch die Zerstörung der B-Zellen zu Infektionen kommen. Durch eine Low-Dose Therapie können diese unerwünschten Reaktionen vermindert werden (Matzdorff, et al., 2010; Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005; Stasi, et al., 2010; Provan, et al., 2007).

In wenigen Fällen wurde von einer progressiven, multifokalen Leukoenzephalopathie berichtet (Carson, et al., 2009). Bei Patienten mit aktiver Hepatitis B Infektion ist die Rituximab-Gabe kontraindiziert (Provan, et al., 2010).

Weiterhin zeigt sich Rituximab auch in Kombination mit Hoch-Dosis Dexamethason als gute Therapieoption (Matzdorff, et al., 2010 b; Li, et al., 2011).

Da es noch wenige randomisierte Studien zu der Rituximabtherapie bei ITP Patienten gibt und es häufig nicht zu einer Langzeitremission kommt, sollten die Therapierisiken und der mögliche Therapieerfolg vor der Behandlung abgewogen werden.

Azathioprin und Vinca-Alkaloide: Die schon seit über 50 Jahren verfügbaren Medikamente Vincristin und Azathioprin zeigen nur in wenigen Fällen ein dauerhaftes Ansprechen und können zu starken Nebenwirkungen führen, weshalb sie immer seltener Anwendung finden (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b; Schiavotto, et al., 1993).

Tertiärtherapie:

Weitere Möglichkeiten der ITP-Therapie sind die Gabe von Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, Colchizin Myclophenolat Mofetil oder Ciclosporin A (Provan, et al., 2010; Cines & McMillan, 2005; Matzdorff, et al., 2010 a; Matzdorff, et al., 2010 b). Es besteht außerdem die Alternative einer Kombinationschemotherapie, z.B. Cyclophosphamid, Prednison, Vincristin und Azathioprin oder Etoposid. In einzelnen Fällen wird auch von einem Therapieerfolg durch eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als Tertiärtherapie berichtet (Provan, et al., 2010; Arnold, et al., 2010; Butler, et al., 2003; Passweg & Rabusin, 2008).

Immunsuppressiva (z.B.: Cyclophosphamid, Ciclosporin) sind keine kurativen Therapeutika und häufig schlecht verträglich. Des Weiteren besteht bei Einnahme eine höhere Infektionsgefahr aufgrund des supprimierten Immunsystems. Aus den oben genannten Gründen sollten diese Medikamente mit Vorsicht eingesetzt werden (Stasi, et al., 2010).

Therapie im Kindesalter:

Im Kindesalter wird selten eine Therapie benötigt, da es häufig auch nach schweren Thrombopenien schon innerhalb weniger Wochen zur

Spontanremission kommt. Nur ca. 5% der erkrankten Kinder weisen ein Jahr nach der Diagnose eine therapiebedürftige ITP auf (Cines & Blanchette, 2002).

Die Therapieentscheidung sollte nicht nur anhand von Blutungszeichen und Thrombozytenwerten getroffen werden, sondern auch durch das Miteinbeziehen der psychosozialen Faktoren und dem Aktivitätsprofil des Kindes, da häufig durch besondere Vorsichtsmaßnahmen eine Therapie umgangen werden kann.

Bei Kindern mit einer behandlungswürdigen ITP stehen intravenöse Immunglobuline, intravenöse Anti-D-Immunglobuline oder Prednison an erster Stelle. Diese Medikamente führen meist schon binnen weniger Tage zu einem Anstieg der Thrombozytenzahlen, allerdings nur selten zu einer anhaltenden Remission. Sollten diese Therapien zu keinem weiteren Erfolg führen, stehen auch bei Kindern Behandlungsmöglichkeiten mit Dexamethason, Rituximab, hochdosiertem Methylprednison oder eine Kombinationschemotherapie zur Auswahl. Die zuletzt genannten Medikamente sollten jedoch vor der Therapie bei jedem Patienten individuell gegen ihre teils starken Nebenwirkungen abgewogen werden. Eine Splenektomie ist im Kindesalter aufgrund des Infektionsrisikos und der oft lebenslangen Sepsisgefahr, mit einem hohen Letalitätsrisiko insbesondere bei sehr jungen Patienten, äußerst selten indiziert (Cines & Blanchette, 2002; Provan, et al., 2010).

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Studiendesign

In die Auswertung dieser retrospektiven Longitudinalstudie wurden 79 Patienten der „Abteilung Hämatologie/Onkologie“ des Universitätsklinikum Freiburg einbezogen. Aufgrund der Diagnose einer Immunthrombozytopenie (ITP) wurden diese im Zeitraum von September 2000 bis März 2010 mit Rituximab und im Zeitraum von 1972 bis 2008 mit einer Splenektomie behandelt.

2.1.1 Erhebung von Patientendaten und Literaturrecherche

Die Patientendaten wurden retrospektiv mit dem klinikinternen System „Medoc“ und der Tumorbasisdokumentation erfasst sowie mit Hilfe von klinikeigenen und klinikfremden Arztbriefen und Pflegeberichten analysiert. Dazu wurden besonders die Anamnese, der klinische Untersuchungsbefund, die Labordiagnostik und die Vortherapien genutzt. Zusätzlich wurden vereinzelt die Hausärzte der Patienten schriftlich und telefonisch kontaktiert, um fehlende Daten zu ergänzen.

In dieser Datenerhebung wurden, außer den Stammdaten der Patienten, das Datum der Erstdiagnose, Komorbiditäten, die Vortherapien, das genaue Therapiedatum und die Anzahl der Rituximab-Gabe/n, sowie die Ausgangs- und maximal-Thrombozytenwerte innerhalb des ersten halben Jahres nach der letzten Rituximabgabe bzw. Splenektomie erfasst.

Die Literaturrecherche zu dieser Arbeit erfolgte hauptsächlich durch *Medline* (Pubmed und Winspirs) und dem Journal „Hämatologie und Onkologie“. Dabei wurden Publikationen aus allen Ländern eingeschlossen. Um die Suche zu erweitern, wurde zusätzlich über „related articles“ gesucht und es wurden Referenzen der Publikationen herangezogen.

2.1.2 Subgruppeneinteilung

Die Patienten wurden in vier Subgruppen unterteilt. Zum einen wurden sie in zwei große Gruppen aufgeteilt: In Patienten, die eine Rituximabtherapie erhalten hatten und in Patienten, die eine Splenektomie erhalten hatten.

Weiter wurden dann innerhalb der Rituximab-Gruppe Patienten unterschieden, die vor der Rituximabgabe splenektomiert worden waren und Patienten, die keine bzw. erst nach der Rituximabtherapie eine Splenektomie erhalten hatten.

In der Splenektomie-Gruppe wurde nochmals unterschieden in Patienten, die vor der Splenektomie Rituximab bekommen hatten und Patienten, die nicht, bzw. erst nach der Splenektomie mit Rituximab therapiert worden waren. (vgl. Abb. 3).

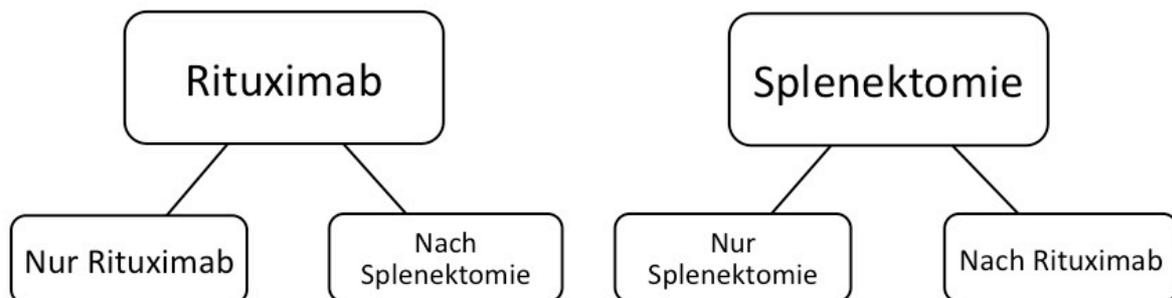


Abbildung 3: *Subgruppen Einteilung* (Eigene Darstellung)

1. Rituximab-Patienten:

In diese Gruppe fallen alle Patienten, die während ihrer ITP-Behandlung zu mindestens einem Zeitpunkt mit Rituximab therapiert wurden. Die Vortherapien wurden bei dieser Einteilung nicht berücksichtigt.

a. Nur Rituximab:

Diese Subgruppe beinhaltet alle Patienten, die vor ihrer Rituximabtherapie nicht splenektomiert worden waren. Wenn eine Splenektomie im Verlauf nach der Rituximab-Behandlung durchgeführt wurde, sind die Patienten ebenfalls in dieser Subgruppe aufgeführt. Die Auswertung bezieht sich in dieser Gruppe jedoch ausschließlich auf die Rituximabtherapie.

b. Nach Splenektomie:

Diese Subgruppe besteht aus allen Rituximab-Patienten, die zur Zeit der ersten Rituximab-Gabe bereits splenektomiert worden waren.

2. Splenektomie-Patienten:

Alle Patienten, die im Verlauf ihrer ITP-Therapie splenektomiert wurden fallen in diese Gruppe. Die Vortherapien wurden bei dieser Einteilung nicht beachtet.

a. Nur Splenektomie:

Diese Subgruppe beinhaltet alle Patienten, die vor der Splenektomie keine Rituximab-Gabe erhalten hatten. Patienten, die im Verlauf nach der Splenektomie mit Rituximab therapiert wurden, fallen auch in diese Subgruppe. Die Auswertung dieser Gruppe beinhaltet jedoch ausschließlich die Ergebnisse nach der Splenektomie.

b. Nach Rituximab:

In dieser Subgruppe befinden sich alle Splenektomie-Patienten, die vor der Splenektomie mindestens eine Rituximab-Gabe erhalten hatten.

2.1.3 Epidemiologische Daten

Die insgesamt 79 Patienten stellten sich im Alter von 11 Jahren bis 91 Jahren zur Behandlung einer ITP in der Universitätsklinik Freiburg, Abteilung für Hämatologie/Onkologie (Leiter: Prof. Dr. Dr. H.c. Roland Mertelsmann), vor.

Die Geschlechterverteilung ergab 38 (48,1%) weibliche und 41 (51,9%) männliche Patienten. Die Nachuntersuchung erfolgte in der Hämatologisch/Onkologischen Ambulanz im Universitätsklinikum Freiburg sowie beim jeweiligen Hausarzt. Der Beobachtungszeitraum der Studie betrug sechs Monate nach Therapieende, so dass nur Patienten mit ausreichender Anzahl von Verlaufslaborwerten ausgewertet

werden konnten. Zur Datenvervollständigung wurden zum Teil der Hausarzt oder der Patient persönlich kontaktiert.

Die Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der epidemiologischen Daten der Patienten sowie deren Verteilung in den jeweiligen Subgruppen.

	Patienten	Weiblich	Männlich	Alter bei ED	Alter zur Therapie	Grunderkrankung
Rituximab	51 (100%)	23/51 (45,1%)	28/51 (54,9%)	52,7 J.	57,3 J.	21/51 (41,2%)
Nur Rituximab	38 (74,5%)	20/38 (52,6%)	18/38 (47,4%)	56,8 J.	59,7 J.	17/38 (44,7%)
Nach Splenektomie	13 (25,5%)	3/13 (23,1%)	10/13 (76,9%)	40,9 J.	50,2 J.	4/13 (30,8%)
Splenektomie	47 (100%)	20/47 (42,6%)	27/47 (57,4%)	43,2 J.	46,7 J.	12/47 (25,5%)
Nur Splenektomie	41 (87,23%)	13/41 (43,9%)	23/41 (56,1%)	41,4 J.	45,3 J.	9/41 (21,9%)
Nach Rituximab	6 (12,77%)	2/6 (33,3%)	4/6 (66,7%)	54,8 J.	56 J.	3/6 (50%)

Tabelle 7: *Epidemiologische Patientendaten*

Legende: Die Grunderkrankung bezieht sich auf eine bei dem Patienten zu Therapiebeginn bekannte hämatologische oder onkologische Erkrankung. Beim Alter wird unterschieden zwischen dem Alter zur Erstdiagnose und dem Alter bei Beginn der jeweiligen Therapieform.

1.Rituximab-Gruppe:

Es wurden 51 Patienten mit Rituximab behandelt, wovon 23 (45,1%) Patienten weiblich und 28 (54,9%) Patienten männlich waren. Im Durchschnitt waren die Patienten bei Erstdiagnose der ITP 52,7 Jahre alt (Minimum 7 Jahre, Maximum 91 Jahre, Median 60 Jahre). Die Rituximabgabe erfolgte im Durchschnitt im Alter von 57,3 Jahren (Minimum 19,2 Jahre, Maximum 91 Jahre, Median 63,7 Jahre)

a. Nur Rituximab:

In diese Subgruppe fielen 38 (74,5%) Patienten, 18 männliche (47,4%) und 20 weibliche (52,6%) mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 56,8 Jahren (Minimum 17 Jahre, Maximum 91 Jahre, Median 65,5 Jahre).

Das Alter bei der ersten Rituximabgabe betrug im Durchschnitt 59,7 Jahre (Minimum 19,2 Jahre, Maximum 91 Jahre, Median 65,8 Jahre).

b. Rituximab nach Splenektomie:

Insgesamt 13 (25,5%) der 51 Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden konnten dieser Subgruppe zugeordnet werden. Hier ergab sich eine Geschlechterverteilung von zehn männlichen (76,9%) und drei weiblichen (23,1%) Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose in dieser Untergruppe betrug 40,92 Jahre (Minimum 7 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 47 Jahre). Zur ersten Rituximabgabe lag das Durchschnittsalter bei 50,2 Jahren (Minimum 21,9 Jahre, Maximum 52,6 Jahre, Median 77,4 Jahre).

2. Splenektomiegruppe:

Diese Gruppe besteht aus 47 Patienten, die aufgrund ihrer ITP splenektomiert wurden, wobei 27 (57,4%) dieser Patienten männlich und 20 (42,6%) weiblich waren. Das Alter bei Erstdiagnose dieser Patientengruppe betrug im Durchschnitt 43,3 Jahre (Minimum 7 Jahre, Maximum 82 Jahre, Median 44 Jahre). Zum Zeitpunkt der Splenektomie lag der Altersdurchschnitt bei 46,7 Jahren (Minimum 11 Jahre, Maximum 82 Jahre, Median 49 Jahre).

a. Nur Splenektomie:

In diese Subgruppe konnten 41 (87,23%) Patienten zugeordnet werden. Die Geschlechterverteilung ergab 23 (56,1%) männliche und 18 (43,9%) weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der ITP war 41,4 Jahre (Minimum 7 Jahre, Maximum 82 Jahre, Median 43 Jahre) und lag zum Datum der

Splenektomie bei 45,3 Jahren (Minimum 11 Jahre, Maximum 82 Jahre, Median 47 Jahre).

b. Splenektomie nach Rituximab:

Sechs (12,77%) der splenektomierten Patienten sind in diese Untergruppe eingeordnet worden, darunter vier (66,7%) Männer und zwei (33,3%) Frauen.

Bei Erstdiagnose der ITP lag das Alter durchschnittlich bei 54,8 Jahren (Minimum 32 Jahre, Maximum 69 Jahre, Median 59 Jahre) und zum Zeitpunkt der Splenektomie bei 56 Jahren (Minimum 33 Jahre, Maximum 71 Jahre, Median 61 Jahre).

2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Voraussetzung zum Einschluss in diese retrospektive Untersuchung war die gestellte Diagnose einer ITP, die mit Rituximab und/oder einer Splenektomie therapiert worden war. Dabei durfte das Rituximab nur aufgrund der ITP und nicht anlässlich einer anderen hämatologischen/onkologischen Grunderkrankung appliziert worden sein. Aus diesem Grund mussten nach der primären Datenerhebung sechs Patienten aus dem Patientengut von zunächst 57 Patienten ausgeschlossen werden. Auch die Splenektomie musste aufgrund der ITP durchgeführt worden sein. Zusätzlich musste eine genügend große Zahl von Ausgangs- und Verlaufslaborwerten vorliegen. Dies erwies sich vor allem in der Splenektomiegruppe als schwierig, da viele Operationen vor der Zeit der technischen Datensicherung stattfanden. Dadurch mussten auch hier nochmals vier der anfangs 51 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Bei der Diagnose der ITP wurde nicht berücksichtigt, ob es sich um eine primäre oder sekundäre ITP handelt. Die Diagnose musste jedoch gesichert sein. Das Alter sowie die Anzahl und Art von Komorbiditäten waren für den Ein- bzw. Ausschluss in die Analyse irrelevant.

2.1.5 Vortherapien

Alle 79 Patienten waren vor der Splenektomie bzw. vor der ersten Rituximabgabe mit mindestens einem Zyklus Steroiden (Fortecortin oder Decortin) therapiert worden. Die Anzahl der Vortherapien lag zwischen einer und zehn. Im Durchschnitt hatten die 51 Rituximabpatienten 3,3 Vortherapien bzw. mehrere Zyklen eines Medikaments erhalten. Neben der Gabe von Kortikoiden hatten einige Patienten außerdem Immunglobuline i.v. erhalten. Vier der Patienten waren zusätzlich noch mit Immunsuppressiva behandelt worden und insgesamt 13 (25,5%) der 51 Rituximabpatienten waren zur ersten Gabe Rituximab bereits splenektomiert.

Der Mindestabstand von der letzten Therapie vor der Rituximabgabe hing vom Erfolg der Therapie ab. Erst bei erneutem Abfall der Thrombozyten unter die Grenze von 50.000/ μ l war mit der Rituximabtherapie begonnen worden. Damit konnte das Risiko einer Ergebnisverzerrung aufgrund von Vortherapien minimiert werden.

	Steroidtherapie	Immunglobuline i.v.	Immunsuppressiva	Splenektomie
Patientenzahl	51 (100%)	39 (76,5%)	4 (7,8%)	13 (25,5%)
Zyklen im Durchschnitt	1,9	1,3	1,5	----

Tabelle 8: Vortherapien der Rituximabgruppe

2.2 Rituximabtherapie

2.2.1 Dosis und Therapieprotokoll

Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/m² alle vier Wochen intravenös appliziert. Nur ein Patient erhielt aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden EBV-Infektion zwei Gaben Rituximab mit 100 mg Rituximab absolut und 200 mg absolut. Die weiteren 50 Patienten konnten mit der Standarddosis von 375 mg/m² behandelt werden. Dabei erhielten zwei Patienten die erste Gabe Rituximab gesplittet, mit

100 mg/m² am ersten und 275 mg/m² am zweiten Tag, um eventuelle Nebenwirkungen abzuwarten.

Das grundsätzliche Therapieprotokoll von einer Gabe pro Woche über vier Wochen wurde bei 26 der 51 Patienten durchgeführt. Vier Patienten erhielten zwei Zyklen Rituximab aufeinanderfolgend, somit acht Gaben. Bei sieben Patienten wurde Rituximab nur einmalig appliziert. Die Gründe für das vorzeitige Beenden der Therapie waren entweder eine therapierefraktäre ITP, bei der ein sehr schneller Anstieg der Thrombozyten notwendig war oder ein gutes Ansprechen, das mit einer Kortikoidtherapie aufrechterhalten wurde.

Die Verträglichkeit von Rituximab war sehr gut. Lediglich in einem Fall musste die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit nach einer Gabe Rituximab abgebrochen werden.

	Anzahl der Rituximabgaben (wöchentlich in einer Dosis von 375 mg/m ² i.v.)				
	4 Gaben	<4 Gaben		>4 Gaben	
		1	>1	<8	8
Patientenzahl	26 (51%)	7 (13,7%)	8 (15,7%)	6 (11,8%)	4 (7,8%)

Tabelle 9: Anzahl der Rituximabgaben

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SAS (Statistical Analysis Systems).

Da es sich bei der untersuchten Stichprobe nicht um eine Normalverteilung handelt, wurden nichtparametrische Verfahren zur Auswertung genutzt. Diese werden auch als verteilungsfreie Testverfahren bezeichnet, da sie keine bestimmten Verteilungsmodelle in der Stichprobe und in der Grundgesamtheit voraussetzen.

2.3.1 Response

Das Ansprechen auf die Rituximabtherapie bzw. Splenektomie wurde definiert als eine Thrombozytenzahl von $\geq 50.000/\mu\text{l}$ zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb eines halben Jahres nach der jeweiligen Therapie. Unterteilt wurde das Ansprechen nochmals in:

- Komplette Remission : $\geq 150.000/\mu\text{l}$
- Partielle Remission : $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Konnte innerhalb der ersten sechs Monate nach der Therapie bzw. Operation zu keinem Zeitpunkt ein Ansprechen erreicht werden, wurde der Patient als Non-Responder definiert.

- Non-Responder: $\leq 50.000/\mu\text{l}$

Insgesamt wurden alle Patienten über ein halbes Jahr nach ihrer Therapie beobachtet. Kam es innerhalb dieses halben Jahres zu einem Rezidiv (Thrombozyten $\leq 50.000/\mu\text{l}$), wurde dies als Progressive Disease verzeichnet.

2.3.2 Beschreibende Statistik

In einem ersten Teil der statistischen Auswertung erfolgte die Analyse der epidemiologischen Patientendaten, sowie das Untersuchen auf ein Ansprechen auf die Therapie der ITP. Dazu erfolgte zunächst die Einteilung in die oben beschriebenen Gruppen bzw. Subgruppen:

1. Rituximabgruppe
 - a. Nur Rituximab
 - b. Rituximab nach Splenektomie
2. Splenektomiegruppe
 - a. Nur Splenektomie
 - b. Splenektomie nach Rituximab

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in Vierfeldertafeln dargestellt. Diese Spezialform einer zweidimensionalen Kontingenztafel eignet sich gut, um Zahlenwerte eines durchgeführten Tests übersichtlich zu präsentieren. Weiterhin zeigt sie grundlegende Sachverhalte (z.B.: Ansprechen/kein Ansprechen) in einer anschaulichen Form auf und kann damit zur Berechnung anderer Parameter oder zur Durchführung weiterer Tests genutzt werden. Die Vierfeldertafel veranschaulicht zwei Merkmale (z.B.: Merkmal 1= Geschlecht, Merkmal 2= Rituximabtherapie) mit jeweils zwei Ausprägungen (z.B.: Merkmal 1: männlich/weiblich Merkmal 2: nur Rituximab/Rituximab nach Splenektomie). Dabei werden die vier möglichen Kombinationen in die Vierfeldertafel eingetragen.

Der Aufbau der Vierfeldertafel sieht wie folgt aus:

Untersuchungsmerkmal X	Gruppenmerkmal G		Zeilensumme
	g ₁	g ₂	
x ₁	n ₁₁	n ₁₂	n _{1z}
x ₂	n ₂₁	n ₂₂	n _{2z}
Spaltensumme	n _{S1} = n ₁	n _{S2} = n ₂	n ₁ + n ₂ = n

Abbildung 4: *Aufbau einer Vierfeldertafel* (Eigene Darstellung nach Rudolph & Kuhlisch, 2008)

Als Beispiel eine Vierfeldertafel dieser Studie:

RITUXIMAB_0_SPLENEKTOMIE_VOR_R_1		GESCHLECHT		Total
Frequency	Percent	1	2	
0		18	20	38
		35.29	39.22	74.51
1		10	3	13
		19.61	5.88	25.49
Total		28	23	51
		54.90	45.10	100.00

Abbildung 5: *Beispiel einer Vierfeldertafel aus dieser Studie*

Legende: Geschlecht: 1=männlich ; 2=weiblich , Rituximab: 0= ohne Splenektomie in der Vorgeschichte ; 1= Splenektomie in der Vorgeschichte

Untersucht wurden folgende Merkmale:

- Geschlecht
- Alter
- Alter zur Rituximabgabe/ Splenektomie
- Alter bei Erstdiagnose
- Hämatologische/Onkologische Grunderkrankungen
- Anzahl der Vortherapien
- Minimale/Maximale Thrombozytenzahl
- Zeit bis zum besten Ansprechen
- Progressive Disease

Die absolute Häufigkeit wurde anschließend für die jeweiligen Gruppen (z.B.: ohne Splenektomie in der Vorgeschichte) mit den zwei Merkmalsausprägungen in einer Häufigkeitstabelle dargestellt (vgl. Abb. 6).

RITUXIMAB_0_SPLENEKTOMIE_VOR_R_1=0

GESCHLECHT	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
1	18	47.37	18	47.37
2	20	52.63	38	100.00

Abbildung 6: Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen

2.3.3 Logistische Regression

Zur Analyse aller eventuell wichtigen Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg wurde eine logistische Regression durchgeführt.

Eine logistische Regression errechnet die Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses von den unabhängigen Variablen (Kovariablen), wobei die Ausprägung des Zielkriteriums dichotom sein muss. Das heißt, es kann nur zwei Werte annehmen z.B.: gesund ja oder nein. Die unabhängigen (Ko-)Variablen können hingegen dichotom, metrisch oder ordinal sein (Eid, et al., 2011). In diesem

Falle bedeutet es, die Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Rituximabtherapie von z.B. dem Alter oder dem Geschlecht zu untersuchen.

Da bei einer logistischen Regression die Zielvariable nur zwei Werte annehmen kann (0/1) ist eine lineare Regression nicht sinnvoll, da diese auch zu Werten außerhalb des Intervalls [0;1] führen würde. Weiterhin müssten für die Durchführung einer linearen Regression die Residuen normalverteilt sein, bei zweiwertigen Variablen [1;0] ist dies nicht der Fall (Eid, et al., 2011).

Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses (Zielkriterium) wird mit P bezeichnet. Um P zu errechnen wird angenommen, dass dem Ereignis eine latente (nicht-beobachtbare) Variable zugrunde liegt.

Diese latente Variable wird als Linearkombination der manifesten, unabhängigen (Ko-)Variablen (X_p) angenommen:

$$X\beta = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \dots + \beta_pX_p$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Wobei Beta dem Regressionskoeffizienten entspricht, der den Einfluss der Variablen auf das Zielkriterium quantifiziert.

Mit der logistischen Funktion kann die latente Variable in die Wahrscheinlichkeit P umgerechnet werden. Daraus folgt das Regressionsmodell:

$$P = P(Y = 1|X) = \frac{\exp(X\beta)}{1 + \exp(X\beta)}$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Umgekehrt zeigt sich aus der logit-Transformation von P wieder die oben aufgezeichnete lineare Darstellung:

$$\log it (P) = \log_e\left(\frac{P}{1-P}\right) = X\beta = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \dots + \beta_pX_p$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Dabei stellt $P(Y=1)$ die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses (Zielkriterium = Y) und X die unabhängigen (Ko-)Variablen (Prädiktoren) dar (Schuhmacher & Schulgen, 2008). Im nächsten Schritt wurde der Odds Ratio bestimmt. Dazu werden zunächst die Odds errechnet, das heißt der Quotient der

Wahrscheinlichkeit mit der ein Ereignis eintritt ($Y=1$) und der Gegenwahrscheinlichkeit mit der das Ereignis nicht eintritt ($Y=0$):

$$Odds(Y_{1/0}) = \frac{P(Y_i = 1)}{1 - P(Y_i = 1)} = \frac{P(Y_i = 1)}{P(Y_i = 0)}$$

(Eigene Darstellung nach Fahrmeir, Pigeot, & Tutz, 2007)

Z.B.: Odds = 9 entspricht der neun Mal höheren Wahrscheinlichkeit, des Ergebniseintritts im Vergleich zum Nichteintritt.

Der Odds Ratio (OR) ist der Quotient zweier Odds und wird als Chancenverhältnis definiert. Oft werden dabei exponierte Personen (mit potentielltem Risikofaktor) und nicht exponierte Personen (ohne potentiellen Risikofaktor) bezüglich des Zielkriteriums verglichen.

$$OR = \frac{P_1/(1 - P_1)}{P_2/(1 - P_2)}$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Daraus folgt,

- OR = 1 → Die Chance ist für beide Gruppen gleich (Kein Vorteil)
- OR > 1 → Die erste Gruppe hat eine höhere Chance (z.B.: die Krankheit zu erleiden)
- OR < 1 → Die zweite Gruppe hat eine höhere Chance (z.B.: präventiver Vorteil für die erste Gruppe)

Wenn der Odds Ratio für nur eine binäre unabhängige (Ko-)Variable berechnet wird entspricht nach der obengenannten Formel der Odds Ratio dem Exponential von β_i . Für die unabhängige (Ko-)Variable X_1 ergibt sich somit:

$$OR = \exp(\beta_1)$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Um etwas über die Genauigkeit der Schätzung auszusagen wurde im weiteren Verlauf aus dem Odds Ratio das 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Dieses besagt, dass der geschätzte Wert in 95 von 100 Fällen in diesem Intervall liegt.

Da der logarithmierte Odds Ratio einer asymptotischen Normalverteilung entspricht, eignet er sich besser zur Bestimmung eines Konfidenzintervalls. Aus dem errechneten Odds Ratio lässt sich im ersten Schritt der zugehörige Standardfehler berechnen:

$$SE(\log_e(OR)) = \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4}}$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Daraus lässt sich das zugehörige 95%-Konfidenzintervalls für den logarithmierten Odds Ratio mit $\alpha=0,05$ bestimmen:

$$[\log_e(OR) \pm u_{1-\alpha/2} \times SE(\log_e(OR))]$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Um nun das 95%-Konfidenzintervall, der Bereich von $\pm 1,96$ Standardfehlern um den geschätzten logarithmierten Odds Ratio zu bestimmen, wird die Exponentialfunktion auf die Grenzen des Konfidenzintervalls für den logarithmierten Odds Ratio angewendet:

$$[\exp(\dots), \exp(\dots)] = [\dots, \dots]$$

(Schuhmacher & Schulgen, 2008)

Eine große Breite der Grenzen zeigt entweder, dass die Stichprobengröße sehr klein ist, oder dass eine große Variabilität in der Grundpopulation vorliegt. Schließt das Konfidenzintervall den Wert des „Null-Effekts“ nicht mit ein, das heißt dem Wert 1 im Falle des Odds Ratio, liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. (Es gibt somit ein signifikantes Ergebnis zum Niveau $\alpha = 5\%$, der P-Wert ist somit kleiner als 5%) Dabei darf die statistische Signifikanz nicht mit der klinischen Relevanz gleich gesetzt werden. Denn die klinische Relevanz ist eine Interpretation des signifikanten / nicht signifikanten Ergebnisses und trifft Aussagen über die Bedeutung und das Ausmaß des klinischen Nutzens (du Prel, et al., 2009; Bender & Lange, 2007).

Ein weiterer Wert, der zur Aussagekräftigkeit der Studie beiträgt ist der P-Wert. Der P-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, bei Annahme der Nullhypothese, den Wert der

Teststatistik oder einen extremeren Wert zu erhalten und damit in wie weit die Nullhypothese zu vertreten ist. Ein kleiner P-Wert heißt damit, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Testergebnisses unter der Nullhypothese gering ist. Wenn der Wert $\leq \alpha$ (dem festgelegten Signifikanzniveau) ist, wird das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet und die Nullhypothese wird abgelehnt. Das Signifikanzniveau wird vorher festgelegt und liegt in dieser Studie bei 0,05 bzw. 5% (Schuhmacher & Schulgen, 2008; du Prel, et al., 2009).

In der folgenden Abbildung werden die Betrachtungsgrößen einer logistischen Regression und deren grundlegende Zusammenhänge als Schaubild dargestellt.

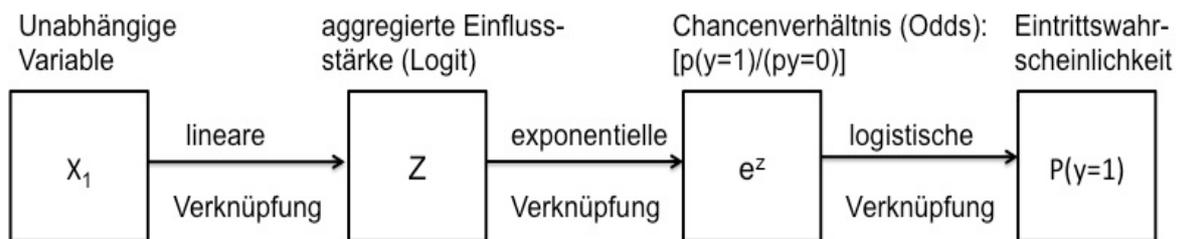


Abbildung 7: Grundlegende Zusammenhänge zwischen den Betrachtungsgrößen einer logistischen Regression (Eigene Darstellung nach Backhaus, et al., 2008)

3 Ergebnisse

3.1 Rituximab-Patienten

Alle der 51 Patienten wurden nach oben beschriebenem Protokoll mit Rituximab behandelt und in einem Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Zwei der 51 Patienten mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei beiden Patienten konnten keine Verlaufslaborwerte sichergestellt werden, so dass ein Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten nicht möglich war. Insgesamt konnten somit 49 Patienten der Rituximab-Gruppe statistisch ausgewertet werden.

3.1.1 Rituximabpatienten

Das Ansprechen auf Rituximab lag bei 79,95%. Das heißt, dass diese Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der Rituximabtherapie einen Anstieg der Thrombozytenzahlen auf mindestens 50.000/ μ l erreichen konnten. Darunter zeigten 23 Patienten (46,94%) eine komplette Remission und 16 Patienten (32,65%) eine partielle Remission. Zehn (20,42%) der insgesamt 49 Patienten erreichten zu keinem Zeitpunkt ein Ansprechen.

Die Ausgangsthrombozytenzahl zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug durchschnittlich 31.600/ μ l. Nach bzw. während der Therapie erreichten die Patienten im Schnitt eine maximale Thrombozytenzahl von 196.000/ μ l (Minimum 5.000/ μ l, Maximum 922.000/ μ l, Median 139.000/ μ l). Die Zeit bis zum besten Ansprechen, das heißt der maximalen Thrombozytenzahl nach Therapiebeginn, lag im Durchschnitt bei 2,7 Monaten (Minimum 1 Woche; Maximum 8 Monate; Median 1,61 Monate). Drei Patienten erreichten schon vor Therapieende ihr bestes Ansprechen.

In der Abbildung 8 werden die Thrombozytenzahlen der Rituximabpatienten in einem Boxplot dargestellt. In dieser Grafik lassen sich sogenannte Ausreißer erkennen, die entweder eine sehr hohe Ausgangsthrombozytenzahl aufgrund zeitnahe Vormedikation aufwiesen oder ein übermäßig hohes Ansprechen zeigten, das sich aber im Verlauf auf einen normalen Thrombozytenwert stabilisierte. Weiterhin wird

deutlich, dass die meisten Patienten ein sehr ähnlich niedriges Ausgangsniveau zeigten.

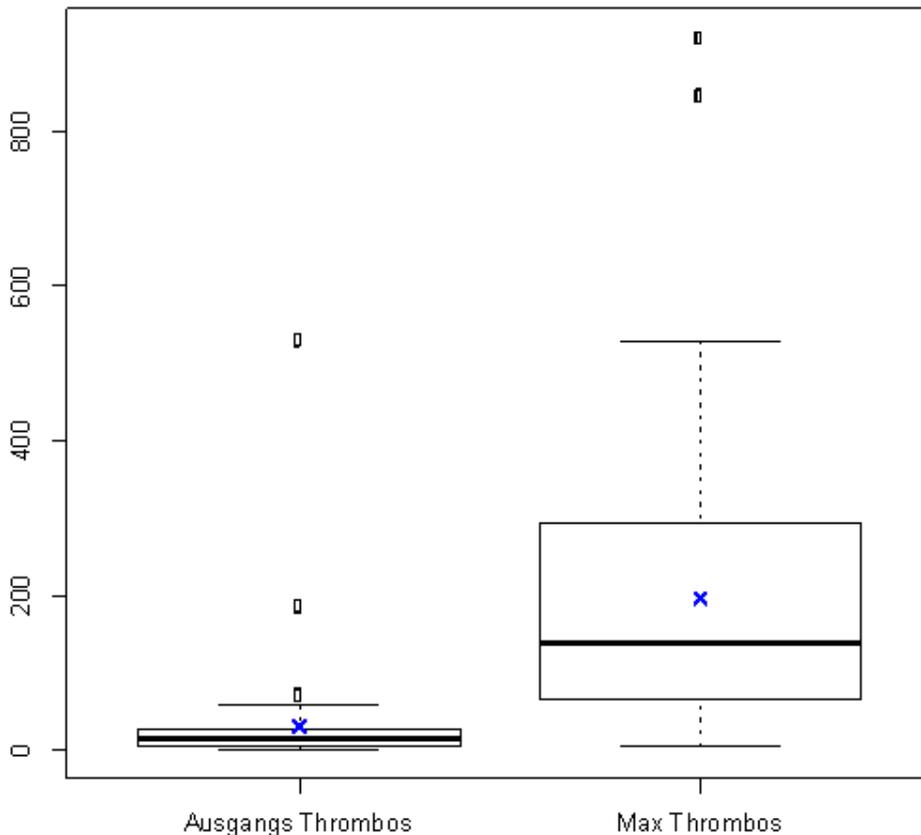


Abbildung 8: *Thrombozytenzahlen der Rituximabpatienten*

Anmerkung: Der Boxplot zeigt die Daten zu den Ausgangs- bzw. maximalen Thrombozytenzahlen der Rituximabpatienten. Umrandet dargestellt ist der Bereich zwischen der 25%-Quantile und der 75%-Quantile, dabei entspricht die fett gezeichnete Linie darin dem Medianwert. Das blaue Kreuz markiert den durchschnittlichen Wert und die Punkte beschreiben die „Ausreißer“. Die „Antennen“ zeigen den Bereich der 5%- bis 95%-Quantile.

3.1.1.1 Subgruppe A: Nur Rituximab

In dieser Gruppe konnten 36 Patienten ausgewertet werden. Von diesen zeigten 29 (80,56%) ein Ansprechen auf die Rituximabtherapie. Darunter konnten 15 Patienten (41,67%) eine komplette und 14 Patienten (38,89%) eine partielle Remission erreichen. Sieben (19,44%) der 36 Patienten zeigten kein Ansprechen und galten somit als Non-Responder.

3.1.1.2 Subgruppe B: Nach Splenektomie

Bei diesen 13 Patienten zeigte sich insgesamt eine Ansprechrate von 76,92% (10 Patienten), darunter acht Patienten (61,54%) mit kompletter Remission und zwei Patienten (15,38%) mit partieller Remission. Bei drei Patienten (23,08%) wurde kein Ansprechen erreicht.

In der Tabelle 10 sind zur Übersicht die Ergebnisse der Rituximab- und Splenektomiepatienten dargestellt.

	Patienten	Komplette Remission	Partielle Remission	Ansprechen gesamt	Kein Ansprechen	Keine Daten
Rituximab	49 (100%)	23 (46,94%)	16 (32,65%)	39 (79,59%)	10 (20,42%)	2
Nur Rituximab	36 (74,5%)	41,67% (15/36)	38,89% (14/36)	80,56% (29/36)	19,44% (7/36)	2
Nach Splenektomie	13 (25,5%)	61,54% (8/13)	15,38% (2/13)	76,92% (10/13)	23,08% (3/13)	
Splenektomie	46 (100%)	36 (78,26%)	9 (19,57%)	45 (97,83%)	1 (2,17%)	1
Nur Splenektomie	40 (87,23%)	77,50% (31/40)	20% (8/40)	97,50% (39/40)	2,50% (1/40)	
Nach Rituximab	6 (12,77%)	83,33% (5/6)	16,67% (1/6)	100% (6/6)	0% (0/6)	

Tabelle 10: Ergebnisse der Rituximabtherapie bzw. Splenektomie

3.1.2 Rezidivrate und Ansprechdauer

Der Beobachtungszeitraum belief sich auf sechs Monate nach Therapieende. Konnte bei Patienten mit einem Ansprechen auf die Rituximabtherapie ein erneuter Abfall der Thrombozytenzahl unter die Grenze von 50.000/ μ l innerhalb des oben genannten Zeitraumes gemessen werden, wurde dies als Rezidiv gewertet. Von den 39 Patienten die ein Ansprechen auf die Rituximabtherapie zeigten, konnten

58,97% (23 Patienten) dieses mindestens über die sechs Monate aufrechterhalten. Insgesamt 41,03% (16 Patienten) verzeichneten ein Rezidiv in dem ersten halben Jahr nach der Therapie (vgl. Tab. 11).

	Patientenzahl	Kein Rezidiv in 6 Monaten	Rezidiv in 6 Monaten
Rituximab	39 (100%)	58,97% (23/39)	41,03% (16/39)
Nur Rituximab	29 (74,36%)	58,62% (17/29)	41,38% (12/29)
Nach Splenektomie	10 (25,64%)	60% (6/10)	40% (4/10)
Splenektomie	44 (100%)	31/44 (70,45%)	13/44 (29,55%)
Nur Splenektomie	38 (86,36%)	26/38 (68,42%)	12/38 (31,58)
Nach Rituximab	6 (13,64%)	5/6 (83,33%)	1/6 (16,67%)

Tabelle 11: Rezidivrate nach Rituximabtherapie bzw. Splenektomie

Von den Patienten, die mit einer kompletten Remission auf die Rituximabtherapie angesprochen hatten (23 Patienten), konnten 16 Patienten (69,6%) die Remission über den Beobachtungszeitraum aufrechterhalten. Die Patienten, die eine partielle Remission erreicht hatten (16 Patienten), zeigten nach den sechs Monaten eine Remissionsrate von 43,8% (7 Patienten) (vgl. Abb. 9).

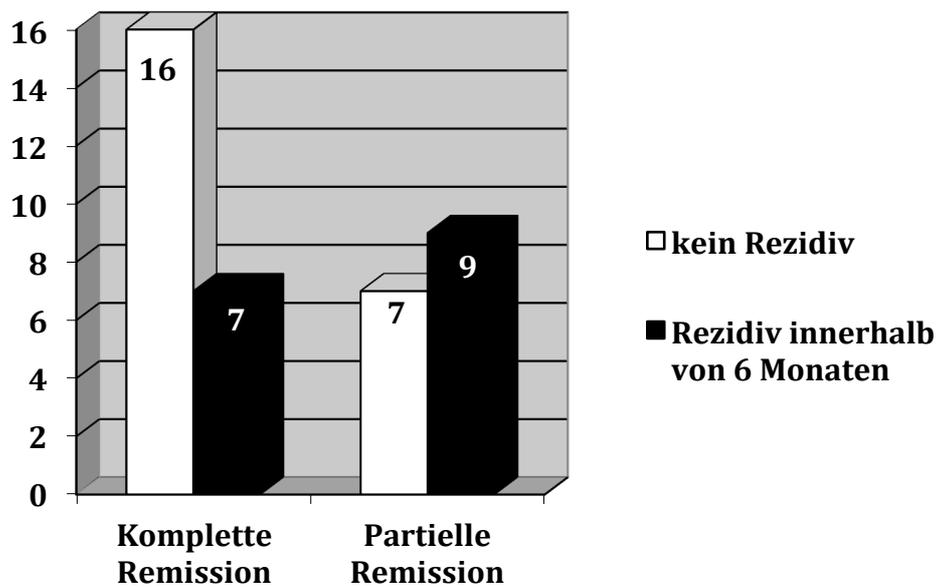


Abbildung 9: Rezidivrate der Rituximabpatienten mit kompletter bzw. partieller Remission

3.1.3 Einfluss möglicher Kovariablen

In dieser Teiluntersuchung wurden nach dem oben beschriebenen Schema insgesamt acht mögliche prädiktive Faktoren auf ihren Einfluss auf die Rituximabtherapie untersucht. Dabei wurden die 49 Patienten betrachtet, die aufgrund ihrer ITP mit Rituximab behandelt wurden und deren Verlauf über sechs Monate beobachtet werden konnte. In dieser Untersuchung wurden keine Subgruppen gebildet.

Mittels der logistischen Regression wurde ein möglicher Einfluss verschiedener Kovariablen auf das Ansprechen auf die Rituximabtherapie geschätzt (vgl. Abb. 10). Hierbei wurde wie folgt kodiert: 0 = Remission; 1 = Progression. Ein Odds Ratio < 1 bedeutet, dass es unter Ausprägung dieses Merkmales eine höhere Wahrscheinlichkeit gibt nach der Rituximabtherapie in die Remission zu kommen. Ein Odds Ratio > 1 weist dementsprechend auf eine höhere Progressions-Wahrscheinlichkeit unter Ausprägung dieses Merkmales hin.

Um jedoch eine Aussage über die statistische Signifikanz treffen zu können mussten des Weiteren das Konfidenzintervall und der P-Wert betrachtet werden. Dabei steigt die Signifikanz mit einem sehr kleinen P-Wert ($p < 0,05$) und einem engen Konfidenzintervall, das den Wert „1“ nicht mit einschließt.

Effect	Odds Ratio Estimate	Lower 95% Confidence Limit for Odds Ratio	Upper 95% Confidence Limit for Odds Ratio	P-Value
Splenektomie vor Rituximab	1.243	0.269	5.749	0.7808
Geschlecht	0.451	0.102	2.004	0.2954
Alter bei Erstdiagnose	1.034	0.995	1.074	0.0901
Hämato-/ Onkologische Vorerkrankung	0.958	0.232	3.953	0.9532
Vortherapien	0.952	0.685	1.323	0.7695
Ausgangsthrombozytenzahl	0.935	0.867	1.008	0.0791
Maximale Thrombozytenzahl	0.775	0.567	1.061	0.1113
Alter zur Rituximabgabe	1.050	1.000	1.102	0.0480

Abbildung 10: Ergebnisse der logistischen Regression der Rituximabpatienten

3.1.3.1 Splenektomie vor Rituximab

Die Kodierung erfolgte dichotom: 0 = Nur Rituximab; 1 = Splenektomie vor Rituximab. Aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls, das den Wert „1“ miteinschließt, ließ sich keine Tendenz erkennen.

3.1.3.2 Geschlecht

Untersucht wurde der Einfluss des Geschlechts auf das Ansprechen auf die Rituximabgabe. Die Kodierung war dabei 0 = weiblich; 1 = männlich. Es ergab sich bei einem Odds Ratio von 0,451 eine Tendenz, dass Männer ein besseres Ansprechen zeigen. Aufgrund eines sehr breiten Konfidenzintervalls, das auch den Wert 1 miteinschließt, und eines hohen P-Werts ist diese Aussage aber nicht signifikant.

3.1.3.2 Alter

Das Alter wurde in der Größeneinheit „Jahre“ gemessen. Der errechnete Odds Ratio von 1,034 deutete an, dass Patienten mit einem höheren Alter zur Erstdiagnose ein schlechteres Ansprechen aufweisen. Bei einem kleinen Konfidenzintervall und einem recht hohen P-Wert kann dies zwar nicht als statistisch signifikant, aber als eine Tendenz gewertet werden.

3.1.3.3 Vortherapien

Der errechnete Odds Ratio für die Anzahl der Vortherapien von 0,952 wies auf ein besseres Ansprechen bei mehr Vortherapien hin. Aufgrund der anderen Parameter (sehr großer P-Wert und die 1 im Konfidenzintervall) ist diese Aussage jedoch zu vernachlässigen.

3.1.3.4 Hämatologische/Onkologische Vorerkrankung

Diese Auswertung zeigte ein schlechteres Ansprechen bei Patienten mit einer hämato-onkologischen Vorerkrankung. Aufgrund eines großen Konfidenzintervalls, das den Wert 1 miteinschließt, ist dieser Einfluss jedoch nicht signifikant.

3.1.3.5 Ausgangsthrombozytenzahlen

Mit einem Odds Ratio < 1 zeigte sich die Tendenz, dass je höher die Ausgangsthrombozytenzahlen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit in die Remission zu kommen. Da das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 miteinschließt, ist dieses Ergebnis aber nicht statistisch signifikant.

3.1.3.6 Alter zur Rituximabgabe

Diese Auswertung ergab einen Odds Ratio von 1,050. Der Wert deutete die Tendenz an, dass je älter die Patienten zur Rituximabgabe sind, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit in eine Remission zu kommen. Hierbei zeigten sich ein relativ kleines Konfidenzintervall und ein kleiner P-Wert, so dass eine Korrelation sehr wahrscheinlich ist.

3.1.4 Zusammenfassung

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen in den meisten Fällen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem untersuchten prädiktiven Faktor und dem Ansprechen auf die Rituximabtherapie. Es ist davon auszugehen, dass dies zum einen an der kleinen Population, mit der kleine Unterschiede schwer nachzuweisen sind sowie an der Heterogenität der untersuchten Gruppe liegt. Einzig das Alter zur Rituximabgabe zeigte eine signifikante Korrelation auf. Der Odds Ratio lag bei 1,05, so dass die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Rituximabtherapie pro Jahr um den Faktor 1,05 kleiner wird. Das Alter zur Erstdiagnose zeigt zwar kein signifikantes Ergebnis, ist aber bei einem Odds Ratio von 1,034 als Tendenz zu werten, dass sich auch hier ein höheres Alter negativ auf das Ansprechen der Therapie auswirkt. Weiterhin ist auch eine positive Verbindung zwischen einer hohen Ausgangsthrombozytenzahl und einem Ansprechen auf die Behandlung mit Rituximab zu erkennen. So konnte eine Tendenz aufgezeigt werden, dass es wahrscheinlicher ist in die Remission zu kommen, je höher die Thrombozytenzahl zu Therapiebeginn ist.

3.2 Vergleich der Rituximab-Patienten mit den Splenektomie-Patienten

3.2.1 Responserate der Splenektomie-Patienten

Alle 47 Patienten dieser Auswertung waren aufgrund ihrer ITP splenektomiert worden. Von einem Patienten konnten keine Verlaufslaborwerte nach der Splenektomie ausfindig gemacht werden, so dass insgesamt 46 Patienten statistisch ausgewertet werden konnten.

Unter allen Patienten zeigte sich ein Ansprechen von 97,83%. Wovon 36 Patienten (78,26%) eine komplette Remission und neun Patienten (19,57%) eine partielle Remission erreichten.

Lediglich ein Patient zeigte weiterhin eine progressive Erkrankung mit Thrombozytenwerten $< 50.000/\mu\text{l}$.

Die Patienten, die in der Vorgeschichte eine Rituximabtherapie erhalten (sechs Patienten) hatten, zeigten allesamt ein Ansprechen auf die Splenektomie.

Von den Patienten, die zu keinem Zeitpunkt vor der Splenektomie mit Rituximab therapiert worden waren (40 Patienten) zeigten 77,5% eine komplette und 20% eine partielle Remission (vgl. Tab. 12).

	Patienten	Komplette Remission	Partielle Remission	Ansprechen gesamt	Kein Ansprechen	Keine Daten
Splenektomie	46 (100%)	36 (78,26%)	9 (19,57%)	45 (97,83%)	1 (2,17%)	1
Nur Splenektomie	40 (87,23%)	77,50% (31/40)	20% (8/40)	97,50% (39/40)	2,50% (1/40)	
Nach Rituximab	6 (12,77%)	83,33% (5/6)	16,67% (1/6)	100% (6/6)	0% (0/6)	

Tabelle 12: *Ergebnisse der Splenektomie*

3.2.1.1 Vergleich des Ansprechens der beiden Patientengruppen:

Das Ansprechen insgesamt lag bei den Splenektomie-Patienten um 18% höher als bei den Rituximab-Patienten (97,83%) (vgl. Tab. 10). Von den Patienten mit einem Ansprechen zeigten aus der Splenektomie-Gruppe 80% eine komplette Remission. In der Rituximab-Gruppe hingegen erreichten 59% der Patienten eine komplette und 41% eine partielle Remission.

Weiter unterteilt zeigte sich, dass das Ansprechen bei den Patienten mit einer Splenektomie vor der Rituximabtherapie in 80% der Fälle in eine komplette Remission führte. Die Verteilung ist somit gleich der Verteilung der Splenektomie-Gruppe.

Die Patienten mit einer Rituximabtherapie in der Vorgeschichte vor der Splenektomie zeigten sogar in 83,33% der Fälle bei einem Ansprechen eine komplette Remission.

	Response	Komplette Remission	Partielle Remission
Rituximab	39 (100%)	23 (59%)	16 (41%)
Nur Rituximab	29	51,72% (15/29)	48,28% (14/29)
Nach Splenektomie	10	80% (8/10)	20% (2/10)
Splenektomie	45 (100%)	36 (80%)	9 (20%)
Nur Splenektomie	39	79,48% (31/39)	20,51% (8/39)
Nach Rituximab	6	83,33% (5/6)	16,67% (1/6)

Tabelle 13: Ansprechen der Rituximab- und Splenektomiepatienten im Vergleich

3.2.2 Rezidivrate und Ansprechdauer

Von den 45 Patienten, die ein Ansprechen nach der Splenektomie verzeichnen konnten, wurden bei vollständiger Datenlage 44 Patienten auf eine Langzeitremission untersucht.

Der untersuchte Beobachtungszeitraum belief sich wie bei den Rituximabpatienten auf sechs Monate nach der Splenektomie. Dabei zeigte sich bei 70,45% der Patienten eine Remission über mindestens sechs Monate nach der Splenektomie. Ein Drittel der Patienten (29,55%) verzeichnete innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Das heißt, dass zu mindestens einem Zeitpunkt nach dem Ansprechen die Thrombozytenwerte unter die Grenze von 50.000/ μ l fielen.

Bei den Patienten, die im Vorfeld mit Rituximab therapiert worden waren, konnten fünf der Patienten (83,33%) die Remission über mindestens ein halbes Jahr aufrechterhalten (vgl. Tab. 14).

	Patientenzahl	Kein Rezidiv in 6 Monaten	Rezidiv in 6 Monaten
Splenektomie	44 (100%)	31/44 (70,45%)	13/44 (29,55%)
Nur Splenektomie	38 (86,36%)	26/38 (68,42%)	12/38 (31,58)
Nach Rituximab	6 (13,63%)	5/6 (83,33%)	1/6 (16,67%)

Tabelle 14: Rezidivrate der Splenektomiepatienten

Von den 35 Patienten, die eine komplette Remission erreichten, konnten insgesamt 28 Patienten (80%) diese über mindestens sechs Monate aufrechterhalten. Bei den neun Patienten mit einem partiellen Ansprechen nach der Splenektomie zeigte sich nach den sechs Monaten eine Remissionsrate von 33,3%. Das heißt, zwei Drittel der Patienten erlitten in diesem Zeitraum ein Rezidiv.

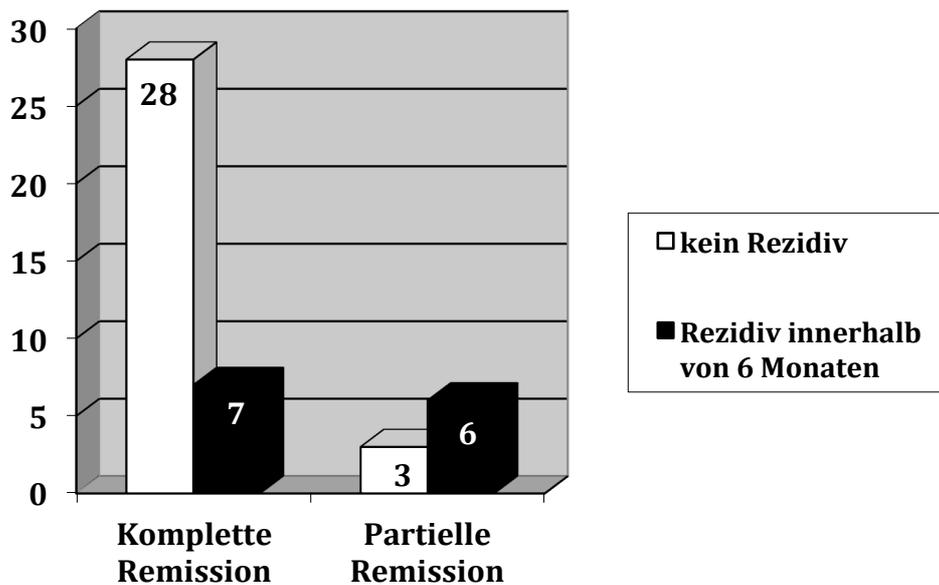


Abbildung 11: Rezidivrate der Splenektomiepatienten mit kompletter bzw. partieller Remission

3.2.2.1 Vergleich der Rezidivrate der beiden Patientengruppen:

Der Beobachtungszeitraum belief sich bei beiden Gruppen auf sechs Monate nach Therapieende bzw. Operation. Die Rezidivrate lag mit 41,03% bei den Rituximab-

patienten um ungefähr 10% höher als bei den Splenektomiepatienten. Eine Remission über mindestens sechs Monate konnten 58,97% der Rituximabpatienten aufrechterhalten. Bei den Splenektomiepatienten schafften dies 70,45%.

Die Rituximabpatienten mit einer Splenektomie im Vorfeld zeigten eine Verteilung ähnlich der Gesamtgruppe (60% kein Rezidiv). Von den Splenektomiepatienten mit einer Rituximabtherapie in der Vorgeschichte verblieben 83,33% über den Beobachtungszeitraum hinweg in Remission (vgl. Tab. 15).

	Patientenzahl	Kein Rezidiv in 6 Monaten	Rezidiv in 6 Monaten
Rituximab	39 (100%)	58,97% (23/39)	41,03% (16/39)
Nur Rituximab	29 (74,35%)	58,62% (17/29)	41,38% (12/29)
Nach Splenektomie	10 25,64%	60% (6/10)	40% (4/10)
Splenektomie	44 (100%)	31/44 (70,45%)	13/44 (29,55%)
Nur Splenektomie	38 (86,36%)	26/38 (68,42%)	12/38 (31,58)
Nach Rituximab	6 (13,63%)	5/6 (83,33%)	1/6 (16,67%)

Tabelle 15: *Vergleich der Rezidivrate beider Gruppen*

In beiden Gruppen zeigte sich, dass Patienten mit einer kompletten Remission diese vermehrt über die sechs Monate aufrechterhalten konnten. In der Splenektomiegruppe waren dies 80% der Patienten (28 Patienten) und in der Rituximabgruppe 69,6% der Patienten mit einer kompletten Remission, wohingegen die Patienten mit einer partiellen Remission in beiden Gruppen vermehrt ein Rezidiv mit Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l erlitten. (Vgl. Abb.12).

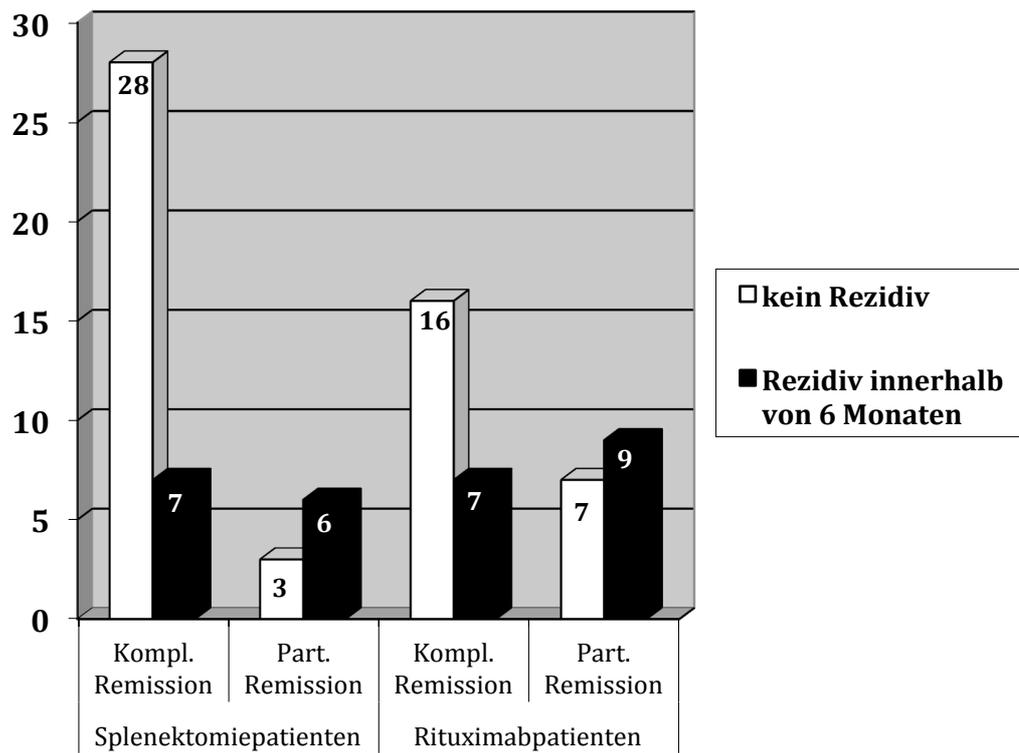


Abbildung 12: Rezidivrate der Patienten aus beiden Gruppen mit kompletter bzw. partieller Remission

4 Diskussion

Die Therapiesequenz der ITP lässt sich in eine Primär-, Sekundär- und Tertiärtherapie unterteilen und wird je nach Patientenansprechen individuell angepasst. Besonders in der Second-Line-Therapie stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dazu gehören vor allem die Splenektomie und alternativ Rituximab (Matzdorff, et al., 2010 a). Obwohl Rituximab bisher noch keine offizielle Zulassung in der ITP-Therapie hat, ist es in den neuesten Leitlinien der DGHO als Sekundärtherapieoption aufgelistet. In aktuellen Studien konnte mittels Rituximab im Durchschnitt ein Ansprechen von ungefähr 60% erreicht werden (Matzdorff, et al., 2010 a; Aleem, et al., 2010; Arnold, et al., 2007; Stasi, et al., 2001). Auch mit der Splenektomie erzielt man mit lang anhaltenden Remissionen (bis zu fünf Jahre) in zwei Drittel der Fälle gute Therapieerfolge. Welchem der beiden Therapieansätzen jedoch in der Klinik der Vorzug gegeben werden sollte, auch in Hinsicht auf weitere Therapiemöglichkeiten bei einem frustranen Verlauf, ist nicht festgelegt. Es stellt sich die Frage, ob man eine Operation zunächst vermeiden kann, indem man eine Rituximabtherapie versucht, ohne dabei das Risiko eines schlechteren Ansprechens und der möglichen Komplikationen nach einer Splenektomie einzugehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb die Wirkung der Rituximabtherapie und der Splenektomie an einem unselektiven Patientenkollektiv untersucht und verglichen. Außerdem wurden mögliche prädiktive Faktoren hinsichtlich des Ansprechens auf die Rituximabtherapie analysiert und ausgewertet. Des Weiteren wurden Patienten, die vor der Splenektomie Rituximab erhalten hatten noch einmal gesondert untersucht. Das Ziel der Arbeit war es mittels eines Patientensamples, das dem klinischen Alltag ähnlich ist, die Wirkungen der Sekundärtherapie Rituximab bei ITP erkrankten Patienten zu untersuchen und mit denen der Splenektomie zu vergleichen, um künftige Therapieentscheidungen zu vereinfachen.

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Longitudinalstudie. Insgesamt wurden 79 ITP-Patienten der Uniklinik Freiburg in diese Studie eingeschlossen.

Schwierigkeiten bei der Auswertung ergaben sich besonders durch die Heterogenität des Patientenkollektivs. Da die Voraussetzung für die Studienteilnahme eine Rituximab- bzw. Splenektomietherapie bei ITP war, konnte eine große Menge an Probanden unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Vortherapien eingeschlossen werden. Weiterhin erfolgte keine Selektion bezüglich des Therapieprotokolls, was einerseits die Vergleichbarkeit schwieriger machte, andererseits aber eine Auswertung selten untersuchter Therapiestrategien ermöglichte. Um eine generalisierte Aussage zu einer Krankheit und deren Behandlung treffen zu können, hätte eine randomisierte klinische Studie durchgeführt werden müssen. Studien dieser Art sind definitionsgemäß prospektiv, (doppel-) blind und benötigen eine ausreichend große Fallzahl (Mann, 2003). Die Durchführung einer solchen Studie mit der Zielsetzung mögliche prädiktive Einflussfaktoren auf die Rituximabtherapie bei ITP zu bestimmen, ist aufgrund des kleinen, sehr heterogenen Patientenkollektivs an unserer Klinik derzeit nicht realisierbar. Für das vorliegende Patientensamp- ple wäre dies nur mittels einer Multicenter Studie möglich. Des Weiteren könnten Fall-Kontroll-Studien zur weiteren Abklärung möglicher Einflussfaktoren durchgeführt werden.

Eine wichtige Grundlage bei der Auswertung ist die Einteilung der zu untersuchen- den Gruppen. In der vorliegenden Arbeit entschied die Art der Therapie über die Zugehörigkeit zur Gruppe. Somit konnte eine Basis für die primäre Fragestellung nach dem Ansprechen und dem folgenden Vergleich beider Therapien gestellt werden. Für die sekundäre Fragestellung nach der Auswirkung einer Kombination beider Therapien, wurden aus den Gruppen nochmals zwei Untergruppen gebildet. Diese Einteilung machte es möglich eine gewisse Vergleichbarkeit trotz der Unter- schiede im Patientenkollektiv zu erreichen. Die anschließende Darstellung in Vier- feldertafeln erlaubte eine ausführliche Analyse. Aufgrund des kleinen Patientenkol- lektivs wurde in der Auswertung der Ergebnisse zusätzlich der Medianwert ange- geben, da dieser robuster gegenüber extrem abweichender Werte ist als der Durchschnittswert.

Für die Fragestellung nach möglichen Einflussfaktoren auf die Rituximabtherapie wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Da das Zielkriterium die Eigenschaft der Dichotomie $[0;1]$ besitzt, wäre die Durchführung einer linearen Re- gression nicht möglich gewesen, da bei zweiwertigen Variablen keine Normalver-

teilung (hinreichende Streuung) vorliegt. Auch ist eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit mit Werten außerhalb des Intervalls [0;1] nicht plausibel. Da die logistische Regression trotz einer geringen Stichprobengröße und einem sehr heterogenen Patientengut (Alter, Vorerkrankungen und Vortherapien) durchgeführt wurde, ließen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse erwarten. Ziel war an einem klinikähnlichen Patientenkollektiv Tendenzen prädiktiver Faktoren aufzuzeigen, die bei positiver Korrelation eine Therapieentscheidung im klinischen Alltag erleichtern können.

4.2 Resultate und Literaturvergleich

4.2.1 Rituximabpatienten

Von den insgesamt 51 Patienten, die von September 2000 bis März 2010 in der Abteilung Hämatologie der Universitätsklinik Freiburg mit Rituximab behandelt wurden, konnten 49 Patienten ausgewertet werden.

Bei den mit Rituximab behandelten Patienten konnte insgesamt ein Ansprechen von knapp 80% erreicht werden, wovon über die Hälfte der Patienten (58,97%) in eine komplette Remission gekommen war (vgl. Tab. 13). Die genannten Ergebnisse bezüglich des Ansprechens auf eine Rituximabtherapie decken sich damit auch mit denen anderer Autoren, welche bereits in der Einleitung diskutiert wurden. So zeigte sich in einer Studie von Brah et al. (2011) ein Ansprechen von 71,8% wobei 56,4% aller behandelten Patienten eine komplette Remission erreichten. In weiteren Studien, darunter eine große Meta-Analyse, liegt das Ansprechen nach einer Behandlung mit Rituximab bei durchschnittlich 60%, was vergleichbar mit den Daten dieser Studie ist (Matzdorff, et al., 2010 a; Aleem, et al., 2010; Arnold, et al., 2007; Stasi, et al., 2001). Eine Studie aus dem Jahr 2008 von Godeau et al. untersuchte an einem ähnlich großen Patientenkollektiv (60 Patienten) prospektiv das Ansprechen auf Rituximab bei chronischer ITP. Unterschiede zu der vorliegenden Studie waren zu einem die homogene Patientengruppe, zum anderen das Therapieprotokoll, da die Patienten vor jeder Rituximabgabe (375 mg/m² wöchentlich für vier Wochen) 60g Prednisolon intravenös appliziert bekamen. Nach einem Jahr zeigte sich insgesamt ein Ansprechen von 43%, wovon 40% eine komplette Re-

mission erreichten. Damit sind diese Ergebnisse schlechter als der Durchschnitt. Da das Ansprechen jedoch erst nach einem Jahr gemessen wurde, liegt es nahe, dass einige der Patienten zunächst auf Rituximab angesprochen hatten, im Verlauf aber ein Rezidiv erlitten und auf Grund dessen als Non-Responder gewertet wurden.

Der Beobachtungszeitraum für die Auswertung belief sich auf sechs Monate nach Therapieende. Dabei zeigte sich, dass knapp 60% (58,97%) der Patienten die erreichte Remission über diesen Zeitraum aufrechterhalten konnten (vgl. Tab. 15). In aktuellen Studien erreichten im Durchschnitt 30-50% der Patienten eine langfristige Remission von mindestens einem halben Jahr, die im Einzelfall jedoch auch mehr als zehn Jahre anhielt (Matzdorff, et al., 2010 a; Cohen & Polliack, 2002; Aleem, et al., 2010; Brah, et al., 2011; Peñalver, et al., 2006). Dieses breite Spektrum lässt sich am ehesten auf eine große Variation der Patientenpopulation zurückführen, wie zum Beispiel der Dauer der Krankheit und der Anzahl sowie Art der bisherigen Therapien. Für die Länge der Remission war zudem das Ansprechen auf die Therapie entscheidend. So konnten 70% der Rituximabpatienten mit einer kompletten Remission und nur 44% Patienten mit einer partiellen Remission diese aufrechterhalten (vgl. Abb. 9). Der Vorteil einer kompletten Remission für eine längere Ansprechdauer wird auch in der gegenwärtigen Literatur beschrieben (Peñalver, et al., 2006; Cooper, et al., 2004). In der Studie von Godeau et al. (2008) konnte insgesamt bei 40% der Patienten ein Response von mindestens einem Jahr erreicht werden, wobei das initiale Ansprechen auch in dieser Untersuchung mit der Länge der Remission einherging. So konnten 86% der Patienten mit einer kompletten Remission und nur 40% der Patienten mit einer partiellen Remission diese über mindestens ein Jahr aufrechterhalten. Unter vielen untersuchten möglichen Einflussfaktoren auf die Remissionsdauer zeigte sich allein die Zeit bis zur ersten Rituximabgabe als signifikant, wobei eine frühzeitige Gabe von Rituximab mit einer längeren Remissionsdauer einhergeht (Zaja, et al., 2006).

Nicht alle Patienten im Freiburger Kollektiv erhielten die vier Gaben der Standarddosis von 375 mg/m² Rituximab. In der Auswertung konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate der Patienten gefunden werden. In bisherigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass auch eine low-dose Therapie, vor allem in der Kombination mit Steroiden, zu guten Therapieerfolgen führen kann (Li, et al.,

2011; Provan, et al., 2007; Zaja, et al., 2008). Weitere Studien zu einer optimalen Therapiedosis mit einem gutes Nebenwirkungsprofil und bestmöglicher Ansprechrate sind sicherlich noch erforderlich.

Zur genaueren Analyse und bezüglich der Fragestellung nach möglichen Wechselwirkungen beider Therapien wurden in dieser Arbeit wie oben beschrieben Subgruppen gebildet. Dabei wurde deutlich, dass sich das Ansprechen auf die Rituximabtherapie bei Patienten, die im Vorfeld nicht splenektomiert wurden, von dem der gesamten Gruppe kaum unterschied. Auch hier lag die Ansprechrate insgesamt bei 80% (80,56%) und eine komplette Remission konnte von der Hälfte der Patienten erreicht werden (51,72%). Die für die Fragestellung interessante Gruppe der Patienten, die vor der Rituximabtherapie bereits splenektomiert worden waren, zeigte etwas andere Ergebnisse. Hier konnte ein Gesamtansprechen von 76,92% erreicht werden. Darunter erzielten insgesamt 80%, und damit der größte Teil eine komplette Remission. In allen Gruppen lag die Rate der Non-Responder bei nur knapp 20% (vgl. Tab. 10; Tab. 13). Diese Ergebnisse zeigen, dass Rituximab auch bei Patienten, die nach einer Splenektomie wieder an einer behandlungsbedürftigen ITP leiden, eine gute Therapiealternative ist. Auch in einer großen Studie von Peñalver et al. (2006) und in der Studie von Braendstrup et al. (2005) konnte kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate von bereits splenektomierten und nicht-splenektomierten Patienten auf eine Rituximabtherapie festgestellt werden. Cooper et al. (2004) zeigten, dass eine vorherige Splenektomie keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer und die Art des Ansprechens nimmt. Auch in den beiden Subgruppen konnte eine Remissionsrate von mindestens einem halben Jahr in 60% der Fälle erreicht werden (vgl. Tab.15). Somit ist festzuhalten, dass sich auch bei Patienten, die nach einer Splenektomie mit Rituximabtherapiert wurden, eine langfristige Remission erzielen lassen kann und diese keinen Nachteil erfahren.

Die Therapie mit Rituximab wurde sehr gut vertragen, lediglich bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendet. Auch in der Literatur zeigt sich Rituximab als ein gut verträgliches Medikament, das nur selten zu starken Nebenwirkungen führt. Milde, meist infusionsabhängige Nebenwirkungen, führen in der Regel zu keinem Therapieabbruch. Eine Prämedikation mit Prednisolon kann diese unerwünschten Reaktionen vermindern (Matzdorff, et al.,

2010 a; Provan, et al., 2010; Stasi, et al., 2001; Cooper, et al., 2004; Cooper, et al., 2007).

4.2.2 Splenektomiepatienten

In der Splenektomiegruppe wurden insgesamt 46 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1972 bis 2008 splenektomiert worden waren. Auch in dieser Gruppe konnten alle Patienten bis auf eine Ausnahme ein Ansprechen nach der Operation verzeichnen. Die Rate der kompletten Remission lag mit knapp 80% (79,48%) etwas höher als bei den Rituximabpatienten (vgl. Tab. 13). Dies deckt sich auch mit der Literatur, in der eine durchschnittliche Ansprechrate von ungefähr 70% über fünf bis zehn Jahre beschrieben wird (Provan, et al., 2010; Matzdorff, et al., 2010 b; Kojouri, et al., 2004). Auch in der vorliegenden Studie konnte die Remission bei mehr als zwei Drittel der Patienten (70,4%), über mindestens sechs Monate aufrechterhalten werden (vgl. Tab. 15). Für die Länge der Remission war auch in dieser Gruppe das initiale Ansprechen auf die Therapie entscheidend. So waren 80% der Patienten mit einer kompletten Remission über mindestens ein halbes Jahr rezidivfrei (vgl. Abb. 11).

In den Subgruppen der Splenektomiepatienten konnten ähnliche Ergebnisse erreicht werden. Auch hier zeigte sich in der Gruppe von Patienten, die ausschließlich splenektomiert wurden - also kein Rituximab im Vorfeld erhielten - kein Unterschied zur Gesamtgruppe. In der auch hier für die Fragestellung wichtigen Gruppe von Patienten, die nach einer Rituximabtherapie splenektomiert wurden, konnten etwas bessere Ergebnisse erzielt werden. Dabei wurde in 100% der Fälle ein Ansprechen erreicht, wobei 83,3% der Patienten in eine komplette Remission kommen konnten (vgl. Tab. 13). Somit zeigte sich, dass Patienten, die zunächst eine Therapie mit Rituximab bekommen haben, keinen Nachteil gegenüber den Patienten haben, die direkt splenektomiert wurden. Es besteht immer noch eine sehr gute Chance auf ein Ansprechen. Zwar ist anzunehmen, dass in größeren Patientenpopulationen nicht in jedem Fall ein Ansprechen von 100% erreicht werden würde, dennoch sollte diese Auswertung als sehr positive Tendenz gesehen werden. In der Studie von Godeau et al. (2008) unterzogen sich 23 der 36 Non-Responder

(nach zwei Jahren Beobachtungszeit) einer Splenektomie im darauffolgenden Jahr, von denen 60% ein gutes Ansprechen erreichen konnten. Daraus wurde, übereinstimmend mit der vorliegenden Studie gefolgert, dass eine vorherige Rituximabtherapie keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der Splenektomie zu haben scheint. Bezüglich der langanhaltenden Remission erreichten die Patienten, die in der Vorgeschichte schon mit Rituximab therapiert wurden, etwas bessere Ergebnisse: In dieser Gruppe lag die Remissionsrate für mindestens ein halbes Jahr bei 83,33% (vgl. Tab. 15). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Rituximabtherapie im Vorfeld die Chance auf eine langanhaltende Remission nach einer Splenektomie nicht zu verringern scheint.

4.2.3 Prädiktive Faktoren

Bei den 49 mit Rituximab behandelten Patienten wurden insgesamt acht mögliche prädiktive Faktoren untersucht. Nach der Auswertung zeigte sich, wie angenommen, nicht bei allen untersuchten Faktoren eine Korrelation mit den abhängigen Variablen. Einerseits lässt sich das auf die Größe der Patientenpopulation und deren interne Heterogenität zurückzuführen, andererseits scheinen viele der geprüften Faktoren die Therapiewirksamkeit nicht zu beeinflussen.

Als signifikant zeigte sich, dass das Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns einen Einfluss auf das Erreichen einer Remission zu nehmen scheint. So ist anzunehmen, dass Patienten jüngeren Alters eine bessere Chance auf ein Ansprechen der Rituximabtherapie haben. Dies zeigte sich unter anderem auch in einer Studie von Zaja et al. (2006), wo jüngere Patienten ein signifikant besseres Ansprechen (88% bei < 60-jährigen bzw. 44% bei > 60-jährigen) auf die Rituximabtherapie erreichten. Analog dazu zeigte sich in dieser Studie eine Tendenz, dass auch das Alter zur Erstdiagnose Einfluss auf das Ansprechen zu nehmen scheint. Weiterhin war auch eine positive Verbindung zwischen einer hohen Ausgangsthrombozytenzahl und einem Ansprechen auf die Behandlung mit Rituximab zu erkennen. So lässt sich sagen, dass es wahrscheinlicher ist in die Remission zu kommen, je höher die Thrombozytenzahl zu Therapiebeginn ist. Allerdings zeigen diese Werte keine statistische Signifikanz und sind deshalb nicht wirklich aussagekräftig. Auch in den Studien von Godeau et al. (2008) und Stasi et al. (2001) zeigte sich als ein-

ziger prädiktiver Faktor das jüngere Alter bei Rituximabgabe. In der Studie von Godeau et al. (2008) waren die Patienten mit einer langanhaltenden Remission zudem in der Mehrzahl weiblich und weniger vortherapiert, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. In weiteren Studien sind bisher ebenfalls keine signifikanten, prädiktiven Faktoren für ein gutes, langanhaltendes Ansprechen auf Rituximab gefunden worden. Lediglich über Faktoren, die einen negativen Einfluss auf das Ansprechen haben sollen, wie z.B. hohes Alter, viele Vortherapien, lange Zeit bis zum Ansprechen, wurde in einigen Studien berichtet (Brah, et al., 2011; Arnold, et al., 2007; Peñalver, et al., 2006; Godeau, et al., 2008).

5 Schlussfolgerung und Ausblick

Da diese Studie auf Grundlage eines Patientenkollektivs durchgeführt wurde, welches dem klinischen Alltag sehr nahe kommt, können die vorliegenden Ergebnisse für Therapieentscheidungen in der Praxis große Relevanz besitzen.

Es konnte gezeigt werden, dass Rituximab als Second-Line-Therapie in der ITP Behandlung ähnlich gute Ergebnisse wie die Splenektomie liefert. Sowohl in der Ansprechrate, als auch in der Remissionsdauer zeigte sich Rituximab als eine gute Therapiealternative.

Es ist bekannt, dass Patienten nach einer Splenektomie eine längere Remissionsdauer erreichen als nach einer Rituximabtherapie. Allerdings zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten, die nach einer nicht erfolgreichen Rituximabtherapie splenektomiert wurden, weiterhin ein gutes Ansprechen aufwiesen. So scheint ein Therapieversuch mit Rituximab für ITP Patienten keinen Nachteil bezüglich einer späteren Operation darzustellen.

Auch bei bereits splenektomierten Patienten konnte mit Rituximab eine gute Ansprechrate erzielt werden: Rituximab bietet diesen, oft an einer therapierefraktären ITP leidenden Patienten, eine relativ hohe Chance in eine Remission zu kommen. In Anbetracht dessen, dass man durch eine Rituximabtherapie die Risiken einer Splenektomie vermeiden könnte und Rituximab, bei Einhaltung entsprechender prophylaktischer Maßnahmen, selten zu starken Nebenwirkungen führt, bietet sich die Therapie mit Rituximab somit als gute Behandlungsalternative in der Second-Line-Therapie einer ITP an.

Da nicht genügend Verlaufsparemeter für einen längeren Beobachtungszeitraum vorlagen, kann keine Aussage über eine Remissionsdauer von mehr als sechs Monaten getroffen werden. Der Fragestellung wie lange eine Remission nach Rituximab aufrechterhalten werden kann und ob es dafür prädiktive Faktoren gibt, sollte deswegen in zukünftigen untersucht werden. Dafür empfiehlt sich eine prospektive, randomisierte Studie, deren Durchführung sich bei seltenen Erkrankungen jedoch als schwierig erweist. Des Weiteren könnten Studien zu den verschiedenen Vortherapien und einem optimalen Therapieprofil von Rituximab sowie deren Ein-

fluss auf den Therapieverlauf einen zusätzlichen Beitrag zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Therapie leisten.

Weiterhin wäre für neue Studien die Einführung eines ITP-Registers zur Erfassung aller Patienten, die an einer ITP leiden sinnvoll. So wäre es möglich Studien mit einem großen Patientenkollektiv durchzuführen und damit statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

6 Zusammenfassung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunkrankheit, die mit der Zerstörung körpereigener Thrombozyten einhergeht. Ein immunologischer Toleranzverlust gegenüber körpereigenen Antigenen auf der Zelloberfläche der Thrombozyten führt zu einer verkürzten Lebenszeit der Zellen, mit daraus resultierender Thrombopenie und der Gefahr einer Blutungsneigung. Das vorrangige Therapieziel, die Thrombozytenwerte des Patienten in einen nicht blutungsgefährdeten Bereich anzuheben, wird zunächst mit der Gabe von Steroiden versucht zu erreichen. Bei primärem Nichtansprechen oder Rezidiven muss häufig eine Second-Line-Therapie durchgeführt werden, wobei die Splenektomie bisher als Standardtherapie galt. Seit einigen Jahren steht mit dem chimären, monoklonalen anti-CD-20-Antikörper Rituximab, eine weitere medikamentöse Behandlungsalternative zur Verfügung. Bis heute ist Rituximab in der ITP-Therapie nicht zugelassen, wird aber in den aktuellen Leitlinien der DGHO als mögliche Sekundärtherapie empfohlen.

In der vorliegenden Studie wurde das Ansprechen einer Rituximabtherapie bei konsekutiven ITP-Patienten untersucht und mit Patienten, die aufgrund ihrer ITP splenektomiert wurden, verglichen. Ziel war es an einem Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag die limitierte Datenlage zu erweitern und eine weitere evidenzbasierte Grundlage für Therapieentscheidungen zu schaffen. Dafür wurden alle ITP-Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2010 im Universitätsklinikum Freiburg mit Rituximab behandelt oder bis dato splenektomiert worden waren, erfasst und analysiert. Der Nachbeobachtungszeitraum belief sich auf sechs Monate nach Therapieende. Sowohl in der Ansprechrate, als auch in der mindestens sechs monatigen Remissionsdauer zeigte sich Rituximab als eine gute Therapiealternative. Auch bei den therapierefraktären und bereits splenektomierten Patienten zeigte Rituximab eine hohe Ansprechrate. Weiterhin scheint der Therapieversuch mit Rituximab keinen Nachteil bezüglich einer späteren Splenektomie darzustellen. Als prädiktiver Faktor erwies sich ein junges Alter zu Therapiebeginn.

In Anbetracht dessen, dass mit einer erfolgreichen Rituximabtherapie die Operation und die langfristigen Risiken einer Splenektomie vermieden werden können und Rituximab selten zu starken Nebenwirkungen führt, empfiehlt sich diese somit als gute Behandlungsalternative in der Second-Line-Therapie der ITP.

7 Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-D	Antikörper gegen den Rhesusfaktor D
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APC	Antigenpräsentierende Zelle
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Fc	Kristallisierendes Fragment
GP	Glykoprotein
HBV / HCV	Hepatitis B / C Virus
HIV	Humanes immundefizienz-Virus
H. pylori	Helicobacter pylori
IFN α	Interferon alpha
IgG / IgM	Immunglobulin G / M
IL-2	Interleukin 2
ITP	Immunthrombozytopenie
i.v.	intravenös
kg	kilogramm
mg	milligramm
NCI	National Cancer Institut
μ l	Mikroliter
p.o.	per oral
PT	Prothrombinzeit
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
TRA	Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten

8 Literaturverzeichnis

1. Abrahamson, P. E., Hall, S. A., Feudjo-Tepie, M., Mitrani-Gold, F. S., & Logie, J. (2009). The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* , pp. 83-88.
2. Aleem, A., Alaskar, A., Algahtani, F., Rather, M., Almahayni, M., & Al-Momen, A. (2010). Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *Int J Hematol.* , 92 (2), pp. 283-8.
3. Amir, A., Gilad, O., Yacobovich, J., Scheuerman, O., Tamary, H., & Garty, B. (2010). Post-varicella thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* , pp. 1385-88.
4. Arnold D, M., Nazi, I., Santos, A., Chan, H., Heddle, N., Warkentin, T., et al. (2010). Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* , 115 (1), pp. 29-31.
5. Arnold, D., Dentali, F., Crowther, M. A., Meyer, R., Cook, R., Sigouin, C., et al. (2007). Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* , 146 (1), pp. 25-33.
6. Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W., & Weiber, R. (2008). *Multivariate Analysemethoden* (Bd. 12). Heidelberg: Springer.
7. Bell, J. W. (2002). Role of splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev.* , 16 (1), pp. 39-41.
8. Bender, R., & Lange, S. (2007). Was ist ein Konfidenzintervall? Artikel Nr. 8 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschriften* , 132, e17-18.
9. Braendstrup, P. B., Nielsen, O., Jensen, B., Clausen, N., Hansen, P., Andersen, I., et al. (2005). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* , 78 (4), 275-80.
10. Brah, S., Chiche, L., Fanciullino, R., Bornet, C., Mancini, J., Schleinitz, N., et al. (2011). Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol.* , 91 (2), pp. 279-85.
11. Bussel, J., Cheng, G., Saleh, M., Psaila, B., Kovaleva, L., Meddeb, B., et al. (2007). Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* , 357 (22), pp. 2237-47.

12. Bussel, J., Kuter, D., Newland, A., de Wolf, J., Wasser, J., Chang, P., et al. (2009 a). Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. *Blood.* , 114 (285), p. Abstr. 681.
13. Bussel, J., Kuter, D., Pullarkat, V., Lyons, R., Guo, M., & Nichol, J. (2009 b). Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* , 113 (10), pp. 2161-71.
14. Bussel, J., Provan, D., Shamsi, T., Cheng, G., Psaila, B., Kovaleva, L., et al. (2009). Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* , 373, pp. 641-8.
15. Butler, J., Durrant, S., & Frost, T. (2003). Successful remission of chronic, refractory autoimmune thrombocytopenic purpura following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* , 31 (7), pp. 621-22.
16. Carson, K., Evens, A., Richey, E., Habermann, T., Focosi, D., Seymour, J., et al. (2009). Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* , 113 (20), pp. 4834-40.
17. Chang, M., Nakagawa, P., Williams, S., Schwartz, M., Imfeld, K., Buzby, J., et al. (2003). Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* , 102 (3), pp. 887-95.
18. Cheng, Y., Wong, R., Soo, Y., Chui, C., Lau, F., Chan, N., et al. (2003 August). Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* , 349 (9), pp. 831-6.
19. Cines, D. B., & Blanchette, V. S. (2002). Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* , 346 (13), pp. 995-1006.
20. Cines, D., & McMillan, R. (2005). Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med.* , 56, pp. 425-52.
21. Cohen, Y., & Polliack, A. (2002). Sustained complete remission of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) of 10 years duration after only two infusions of rituximab. *Hematol J.* , 3 (1), pp. 61-2.
22. Cooper, N., Evangelista, M., Amadori, S., & Stasi, R. (2007). Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol.* , 14 (6), 642-6.

-
23. Cooper, N., Stasi, R., Cunningham-Rundles, S., Feuerstein, M., Leonard, J., Amadori, S., et al. (2004). The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* , 125 (2), 232-9.
 24. Cortelazzo, S., Finazzi, G., Buelli, M., Molteni, A., Viero, P., Barbui, et al. (1991). High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* , 77 (1), pp. 31-3.
 25. du Prel, J.-B., Hommel, G., Röhrig, B., & Blettner, M. (2009). Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* , 106 (19), S. 335-339.
 26. Edwards, J., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D., et al. (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* , 350 (25), pp. 2572-81.
 27. Eid, M., Gollwitzer, M., & Schmitt, M. (2011). *Statistik und Forschungsmethoden* (Bd. 1). Basel: Beltz.
 28. Elalfy, M., Elbarbary, N., Khaddah, N., Abdelwahab, M., El Rashidy, F., Hassab, H., et al. (2010). Intracranial Hemorrhage in Acute and Chronic Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura over a Ten-Year Period: An Egyptian Multicenter Study. *Acta Haematol.* , 123 (1), pp. 59-63.
 29. Engelhardt, M., Haas, P. S., Heimpel, H., & Kern, v. W. (2009). *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*. Retrieved 2011 Oktober from <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/praevention-von-infektionen-und-thrombosen-nach>
 30. Fahrmeir, L., Pigeot, I., & Tutz, G. (2007). *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse* (Bd. 6). Springer.
 31. Fogarty, P., & Segal, J. (2007). The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* , 14 (5), pp. 515-19.
 32. Franchini M, P. M. (2010). Pathogenesis, laboratory, and clinical characteristics of Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenic purpura. *Adv Clin Chem.*
 33. Frederiksen, H., & Schmidt, K. (1999). The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* , pp. 909-13.
 34. George, J., Mathias, S., Go, R., Guo, M., Henry, D., Lyons, R., et al. (2009). Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol.* , 144 (3), pp. 409-15.

-
35. George, J., Woolf, S., Raskob, G., Wasser, J., Aledort, L., Ballem, P., et al. (1996). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* , 88 (1), pp. 3-40.
 36. Glaxo Smith Kline USA. (2011). *Glaxo Smith Kline USA*. From http://us.gsk.com/products/assets/us_promacta.pdf
 37. Godeau, B., Porcher, R., Fain, O., Lefrère, F., Fenaux, P., Cheze, S., et al. (2008). Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* , 112 (4), 999-1004.
 38. Haute Autorité de Santé. (2011). From Leitlinien der ITP Frankreich: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf
 39. He, R., Reid, D., Jones, C., & Shulman, N. (1994). Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* , 83 (4), pp. 1024-32.
 40. Hedman, A., Henter, J., Hedlund, I., & Elinder, G. (1997). Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr.* , pp. 226-7.
 41. Houwerzijl, E., Blom, N., van der Want, .., Esselink, M., Koornstra, J., Smit, J., et al. (2004). Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* , 103 (2), pp. 500-506.
 42. Hsieh, Y., & Lin, L. (2010). Thrombocytopenic Purpura Following Vaccination in Early Childhood: Experience of a Medical Center in the Past 2 Decades. *J Chin Med Assoc.* , pp. 634-37.
 43. Jonathan, C. W., Cambridge, E., & Cambridge, G. (2006). B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology* , 6, 394-403.
 44. Bell, W. R., Jr. (2000). Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* , pp. 22-25.
 45. Kitchens, C. S. (1977). Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest.* , pp. 1129-34.
 46. Kojouri, K., Vesely, S., Terrell, D., & George, J. (2004). 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.* , 104 (9), pp. 2623-34.
47. Kuku, I., Aydogdu, I., Kaya, E., Ali Erkurt, M., Dikilitas, M., Baydar, M., et al. (2005). The early and long-term results of oral high-dose methylprednisolone treatment in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* , 74 (3), pp. 271-2.
48. Kurata, Y., Fujimura, K., Kuwana, M., Tomiyama, Y., & Murata, M. (2011). Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol.* , 93 (3), pp. 329-35.
49. Kuter, D., Bussel, J., Lyons, R., Pullarkat, V., Gernsheimer, T., Senecal, F., et al. (2008). Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* , 371 (9610), pp. 395-403.
50. Li, Z., Mou, W., Lu, G., Cao, J., He, X., Pan, X., et al. (2011). Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* , 93 (1), 91-8.
51. Lilleyman, J. S. (1999). Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology.* , pp. 871-875.
52. Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J.* , 20 (1), 54-60.
53. Matzdorff, A., Giagounidis, A., & Müller-Beißenhirtz, H. (2010 a). From <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/immunthrombozytopenie-itp>
54. Matzdorff, A., Giagounidis, A., Greinacher, A., Hiller, E., Kiefel, V., Müller-Beissenhirtz, H., et al. (2010 b). Diagnosis and therapy of autoimmune thrombocytopenia. Recommendations of a joint Expert Group of DGHO, DGTI, DTH. *Onkologie.* , 33 (3), pp. 2-20.
55. Mazzucconi, M., Fazi, P., Bernasconi, S., De Rossi, G., Leone, G., Gugliotta, L., et al. (2007). Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* , 109 (4), pp. 1401-7.
56. Mc Millan, R., & Durette, C. (2004). Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* , 104 (4), 956-60.
57. McMillan, R., Luiken, G., Levy, R., Yelenosky, R., & Longmire, R. (1978). Antibody against megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA.* , 239 (23), pp. 2460-62.

-
58. Meyer O, A. A. (2006). A novel antigen-specific capture assay for the detection of platelet antibodies and HPA-1a phenotyping. *Vox Sang.* , 91 (4), pp. 324-330.
59. Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L. J., & Crowther, M. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* , 117 (16), pp. 4190-207.
60. Nichol, J. L. (1998). Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem Cells.* , 16 (2), pp. 165-75.
61. Olsson, B., Andersson, P., Jernås, M., Jacobsson, S., Carlsson, B., Carlsson, L., et al. (2003). T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* , 9 (9), pp. 1123-24.
62. Passweg, J., & Rabusin, M. (2008). Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Autoimmunity.* , 41 (8), pp. 660-5.
63. Peñalver, F., Jiménez-Yuste, V., Almagro, M., Alvarez-Larrán, A., Rodríguez, L., Casado, M., et al. (2006). Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol.* , 85 (6), pp. 400-6.
64. Provan, D., Butler, T., Evangelista, M., Amadori, S., Newland, A., & Stasi, R. (2007). Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* , 92 (12), pp. 1695-8.
65. Provan, D., Stasi, R., Newland, A., Blanchette, V., Bolton-Maggs, P., Bussel, J., et al. (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* , pp. 168-86.
66. Psaila B, P. A. (2009). Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* , pp. 4777-83.
67. Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D., Arnold D, M., et al. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* , pp. 2386-93.
68. Rudolph, M., & Kuhlisch, W. (2008). *Biostatistik: Eine Einführung für Biowissenschaftler* (Bd. 1). München: Pearson Studium.
69. Schiavotto, C., Castaman, G., & Rodeghiero, F. (1993). Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica.* , 78 (6), pp. 29-34.

-
70. Schuhmacher, M., & Schulgen, G. (2008). *Methodik klinischer Studien* (Vol. 3). Heidelberg: Springer-Verlag.
71. Schuhmacher, M., & Schulgen, G. (2008). *Methodik klinischer Studien*. Heidelberg: Springer-Verlag.
72. Segal, J., & Powe, N. (2006). Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* , pp. 2377-83.
73. Stasi, R., Evangelista, M., Stipa, E., Buccisano, F., Venditti, A., & Amadori, S. (2008). Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* , 99 (1), pp. 4-13.
74. Stasi, R., Newland, A., Thornton, P., & Pabinger, I. (2010). Should Medical Treatment Options be Exhausted before Splenectomy is Performed in Adult ITP. *Annals of Hematology* 89 .
75. Stasi, R., Pagano, A., Stipa, E., & Amadori, S. (2001). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* , 98 (4), 952-957.
76. Stone, J., Merkel, P., Spiera, R., Seo, P., Langford, C., Hoffman, G., et al. (2010). Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* , 363 (3), pp. 221-32.
77. Talar-Williams, C., & Sneller, M. (1994). Complications of corticosteroid therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* , 251 (3), pp. 131-6.
78. Tótl LJ, A. D. (2011). Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol.* , pp. 52-60.
79. Vianelli, N., Galli, M., de Vivo, A., Intermesoli, T., Giannini, B., Mazzucconi, M., et al. (2005). Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* , 90 (1), pp. 72-7.
80. Virgolini, L., & Marzocchi, V. (2004). Rituximab in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* , 58 (5), pp. 299-309.
81. von dem Borne, A., Folman, C., van den Oudenrijn, S., Linthorst, G., de Jong, S., & de Haas, M. (2002). The potential role of thrombopoietin in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Rev.* , 16 (1), pp. 57-59.
82. Wadenvik H, S. D. (1998). Platelet proteins as autoantibody targets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl.* , 424, pp. 26-36.
83. Watson-Williams, E., Macpherson, A., & Davidson, S. (1958). The treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura; a review of ninety-three cases. *Lancet.* , 2, pp. 221-6.

84. Zaja, F., Battista, M., Pirrotta, M., Palmieri, S., Montagna, M., Vianelli, N., et al. (2008). Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* , 93 (6), pp. 930-3.
85. Zaja, F., Iacona, I., Masolini, P., Russo, D., Sperotto, A., Prosdocimo, S., et al. (2002). B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica.* , 87 (2), pp. 189-95.
86. Zaja, F., Vianelli, N., Battista, M., Sperotto, A., Patriarca, F., Tomadini, V., et al. (2006). Earlier administration of Rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *Exp Hematol.* , 34 (5), 571-2.

9 Anhang

9.1. Danksagung

9.2. Lebenslauf