

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.	086/001	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes – und Jugendalter

Stand: Oktober 2018

Mitglieder der Konsensusgruppe

Dr. Susanne Holzhauer MSc (GTH, GPOH)
Dr. Frauke Bergmann (GTH)
Prof. Dr. Holger Cario (GPOH)
Prof. Dr. Christof Dame (GNPI)
Dr. Roswitha Dickerhoff (GTH, GPOH, DGHO, SHG ITP-Gießen)
Dr. Dieter Klarmann (GTH, DGHO, DGKL)
Prof. Dr. Ralf Knöfler (GTH, GPOH, DGKJ)
Prof. Dr. Thomas Kühne (GPOH, GTH)
Prof. Dr. Axel Matzdorff (DGHO)
Prof. Dr. Ulrich Sachs (DGTI)
Prof. Dr. Ansgar Schulz (API)
Dr. Cornelia Wermes (GTH)
Dr. Wolfgang Eberl (GTH, GPOH)

Gültigkeitsdauer und Aktualisierung

Die Leitlinie wurde erstmalig 2010 erstellt und im Oktober 2018 aktualisiert. Die Leitlinie ist bis Januar 2023 gültig. Zwischenzeitlich erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe beobachtet und bewertet. Gegebenenfalls wird von der Leitliniengruppe vorzeitig ein Aktualisierungsverfahren eingeleitet. Verantwortlich für die Aktualisierung sind Wolfgang Eberl und Susanne Holzhauer.

Beteiligte Fachgesellschaften

Der Entwurf zur Aktualisierung der Leitlinie ist im Auftrag der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH e.V.) von Wolfgang Eberl und Susanne Holzhauer erstellt worden. Zur Teilnahme wurden eingeladen folgende Gesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Arbeitskreis Pädiatrische Immunologie (API)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Die von den Fachgesellschaften benannten VertreterInnen sind oben gekennzeichnet.

Zur Beteiligung von Patientenorganisationen wurden Selbsthilfegruppen kontaktiert und zur Mitarbeit eingeladen. Als ärztliche Beraterin der Selbsthilfegruppe ITP Gießen wurde Frau Dr. Roswitha Dickerhoff in die Leitliniengruppe delegiert.

Wie bei einer S2k Leitlinie gefordert, erfolgte die Verabschiedung und Feststellung der Stärke der Empfehlungen im formalen Konsensusverfahren. Es erfolgten zwei Konferenzen, am 21.12.2016 in Hannover (Moderation Dr. R. Dickerhoff und Dr. W. Eberl) und eine Telefonkonferenz am 15.10.2018 (Moderation Dr. S. Holzhauer).

Der Ablauf der ersten Konferenz war wie folgt:

Vorstellung der Empfehlung, Inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschläge und Überarbeitung, erneute Abstimmung bis zum Erreichen eines Konsens. In der Telefonkonferenz wurden weitere redaktionelle Änderungen besprochen.

Formal wurden die so erarbeiteten Kernaussagen in einem gesonderten DELPHI Verfahren (Mittels Survey Monkey) am 19.10.2018 allen Mitgliedern der Leitlinienkommission abgestimmt. Die Leitlinienbeteiligten konnten der Änderung zustimmen, ablehnen und Änderungsvorschläge vorbringen. Es gab keine weiteren Änderungsvorschläge, die Empfehlungen wurden im starken Konsens (100%) konsentiert. Allen Vertreter/Innen der beteiligten und genannten Fachgesellschaften wurden die Leitlinie und die Aktualisierung in ihrer finalen Form zur Beurteilung und Verabschiedung vorgelegt.

Graduierung der wissenschaftlichen Evidenz und der Empfehlungsstärke.

Der wissenschaftliche Evidenzgrad (I-IV) und die Empfehlungsstärke (A, B, O) werden nach den Regularien der AWMF in einer S2k Leitlinie nicht gesondert ausgewiesen. Die Empfehlungsstärke wird semantisch wie folgt gewichtet:

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht
Empfehlung	Sollte/ Sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen werden/ kann verzichtet werden.

Geltungsbereich der Leitlinie

Diese Leitlinie gilt für Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 18 Jahre mit Verdacht auf eine Immunthrombozytopenie (ITP) in den ersten 3 Monaten nach Diagnosestellung.

Nicht gültig ist die Leitlinie für

- Kinder mit chronischer Immunthrombozytopenie, da sich sowohl Diagnostik als auch Therapieempfehlungen unterscheiden.
- für Säuglinge < 6 Monate mit neonataler Allo- oder Autoimmunthrombozytopenie oder mit einer Thrombozytopenie, verursacht durch passiv übertragene mütterliche Antikörper (Autoimmunthrombozytopenie).

Versorgungsbereich und Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie ist adressiert an Kinder – und Jugendärzte/Innen in Kliniken und Praxen und dient der Information für nichtpädiatrische Ärzte/Innen im Bereich der Notfallmedizin

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Mitarbeit der Teilnehmer der Leitliniengruppe erfolgte unentgeltlich. Reisekosten und Kosten für Telephonkonferenz und Raummiete sowie Imbiss wurden gegebenenfalls aus den Mitteln der Fachgesellschaft (Ständige Kommission Pädiatrie der GTH) finanziert ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie.

Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte wurden freiwillig von den Mitgliedern der Leitliniengruppe auf dem AWMF – Formblatt 2018 zur Erklärung von Interessenkonflikten dargestellt, zur Anwendung kam jedoch noch die Regel zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten von 2010. Die Bewertung erfolgte durch die Leitlinien – Autoren (Dr. S. Holzhauer und Dr. W. Eberl). Dr. S. Holzhauer und Dr. W. Eberl wurden vom jeweiligen Anderen bewertet. Die Interessenkonflikte wurden insgesamt unter Berücksichtigung der Interdisziplinarität der Leitliniengruppe als gering eingeordnet, so dass auf eine Konsequenz wie Stimmenthaltung verzichtet wurde.

1. Hintergrund/ Einleitung:

1.1. Definition

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist charakterisiert durch eine immunologisch vermittelte Zerstörung der Thrombozyten und der Megakaryozyten, die zu einer isolierten Thrombozytopenie führt. Eine Thrombozytopenie bei der ITP ist definiert durch Thrombozytenwerte $<100 \times 10^9/l$.

Die Diagnose „ITP“ ist eine Ausschlussdiagnose, da gegenwärtig weder klinische noch laborchemische Kriterien die Diagnose hinreichend sichern können. Das führende klinische Problem sind vermehrte Blutungen. Blutungen sind jedoch kein notwendiges Symptom einer ITP.

Einteilung der ITP nach Ätiologie: Die ITP wird unterteilt in primär und sekundär. Wird keine zugrundeliegende Erkrankung nachgewiesen, spricht man von einer primären ITP. Tritt die ITP im Zusammenhang mit einer Grunderkrankung, z.B. chronische Infektionen wie Hepatitis C oder HIV, Immundefekte oder systemischer Autoimmunerkrankung auf und wird diese Erkrankung als ursächlich für die ITP eingestuft, spricht man von einer sekundären ITP.

Einteilung der ITP nach Phasen der Erkrankung: Bei Diagnosestellung kann der Verlauf und damit die Dauer der Erkrankung nicht vorhergesagt werden. Daher erfolgt nach aktuellem Internationalem Konsens¹ die Einteilung der ITP nach ihrem zeitlichen Verlauf wie folgt:

- Neu diagnostizierte ITP, innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung
- Persistierende ITP, während der Monate 4-12 nach Diagnosestellung
- Chronische ITP, wenn die Thrombozytopenie mehr als 12 Monate fortbesteht.

1.2. Epidemiologie

Die ITP ist mit einer Inzidenz von 3-5/100.000/Jahr selten, aber eine häufige Ursache einer vermehrten Blutungsneigung bei Kindern und Jugendlichen²⁻⁶. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Vorschulalter⁷.

1.3. Pathophysiologie und Pathogenese

Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die Pathogenese ist komplex und nur teilweise verstanden^{8,9}. Wesentlicher Pathomechanismus ist die Bildung von Autoantikörpern, meist vom IgG Typ, die gegen Oberflächenstrukturen von Thrombozyten gerichtet sind. Die Antikörper-beladenen Thrombozyten werden von Makrophagen und dendritischen Zellen, z.B. in der Milz abgebaut¹⁰. Allerdings sind bei bis zu 40% der Patienten mit ITP keine Autoantikörper nachweisbar¹⁰⁻¹². Bei einem Teil der Patienten mit ITP wurden gegen Thrombozyten oder Megakaryozyten gerichtete autoreaktive T-Zellen nachgewiesen^{9,11}. Zusätzlich zu der vermehrten Zerstörung kann auch die Bildung der Thrombozyten gestört sein, was sowohl auf einen relativen Mangel an Thrombopoetin als auch auf die Zerstörung von Megakaryozyten im Knochenmark zurückzuführen sein kann¹³⁻¹⁵.

1.4. Klinisches Bild und Verlauf

Typisch ist ein plötzlicher Beginn vermehrter Blutungen bei einem ansonsten klinisch unauffälligen Kind oder Jugendlichen. Bei fast allen Kindern führen Hautblutungen, Petechien und/oder flächenhafte Hämatome zur Diagnosestellung¹⁶. Ca. 20-35% der Kinder weisen darüber hinaus Schleimhautblutungen (meist Nase, Gingiva; seltener Hämaturie, Menorrhagie, Darmblutungen) auf, die wiederum in ca. 2-5 % als schwer eingestuft werden¹⁷⁻²⁰. Gelenkblutungen oder ausgedehnte Weichteilblutungen sind untypisch und treten nur selten bei Kindern und Jugendlichen mit einer ITP auf. Bei Diagnosestellung liegt die Thrombozytenzahl in ca. 80% der Kinder und Jugendlichen bei $<20 \times 10^9/l$ ²¹, d.h. es liegt eine schwere Thrombozytopenie vor. In den meisten Fällen normalisieren sich die Thrombozytenzahlen in kurzer Zeit ohne schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungsereignisse. Schwerwiegende Blutungen sind generell sehr selten. Auch wenn einzelne Parameter wie eine niedrige Thrombozytenzahl oder ein niedriges IPF (Immature Platelet Fraction) als Prädiktoren für Blutungen nachgewiesen wurden²², stehen derzeit keine Prädiktionsmodelle zur Verfügung, um das individuelle Blutungsrisiko der Patienten zuverlässig abzuschätzen.²³⁻²⁶

Die Datenlage zu Blutungshäufigkeit und –schwere bei Kindern und Jugendlichen mit ITP ist generell begrenzt, die Mehrzahl der Studien wurde retrospektiv durchgeführt^{19,20,27-29}. Die Inzidenzdaten aus klinischen Registern sind aufgrund unvollständiger Meldung von Patienten und Blutungsereignissen unzuverlässig. In einem prospektiven Register entwickelten von 505 Kindern mit neu diagnostizierter ITP bei Thrombozytenwerten $<20 \times 10^9/l$ und keinen oder geringfügigen Blutungszeichen nur 3 Kinder, damit 0.6%, innerhalb der folgenden 28 Tage schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungen²⁰. Kürzlich wurde beschrieben, dass okkulte Blutungen häufiger sind, als bisher angenommen; so wurde bei ca. ¼ der Kinder mit ITP innerhalb der ersten 7 Tage nach Diagnosestellung eine Mikrohämaturie nachgewiesen.³⁰

Intrakranielle Blutungen: Die Sorge vor spontanen intrakraniellen Blutungen begründet häufig die Indikation zur therapeutischen Intervention. Problematisch ist, dass die Vorhersage einer intrakraniellen Blutung anhand klinischer oder laborchemischer Parameter nicht zuverlässig möglich ist. Die Informationen zu intrakraniellen Blutungen stammen mehrheitlich aus Patientenregistern oder retrospektiven Studien. Die Inzidenz intrakranieller Blutungen wird auf $<1\%$ der Kinder mit ITP geschätzt. 90 % der Kinder mit intrakranieller Blutung hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einer intrakraniellen Blutung eine schwere Thrombozytopenie mit $<20 \times 10^9/l$ Thrombozyten, 75 % der Kinder $<10 \times 10^9/l$ Thrombozyten. Eine Hämaturie oder ein Schädelhirntrauma wurden in den veröffentlichten Studien als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung identifiziert³¹.

Die ITP im Kindesalter ist in den meisten Fällen selbstlimitierend. Durchschnittlich haben nach 6 Wochen 60 %, nach 6 Monaten 80% und nach 12 Monaten 90 % der Kinder und Jugendlichen wieder Thrombozytenzahlen $> 100 \times 10^9/l$ ^{27,32}. Nach der aktuellen Datenlage kann der Übergang in eine chronische ITP bei Diagnosestellung nicht zuverlässig vorhergesagt werden. In einer Metaanalyse wurden u.a. (i) ein höheres Alter bei Symptombeginn, (ii) ein schleichender Beginn, (iii) höhere Thrombozytenzahlen bei Diagnosestellung als Risikofaktoren für eine chronische ITP identifiziert.^{33,34} Für weiterführende Informationen zu Prädiktoren wird auf den Übersichtsartikel von Heitink-Pollé verwiesen³⁵.

1.5. Blutungsscore

Um die Schwere der Blutungen zuverlässig abschätzen zu können, wurden verschiedene Scores entwickelt (Bolton-Maggs Score³⁶, Buchanan Score³⁷, modifizierter Buchanan Score³⁸, Khellaf Score, Page Score, WHO Blutungsscore^{39,40}, SMOG Score⁴¹). Die Scores wurden bezüglich ihres prädiktiven Wertes für Blutungskomplikationen für Kinder und Jugendliche mit ITP bislang nicht ausreichend validiert. Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen oder zerebrale Blutungen bei Patienten mit ITP selten auftreten.

Die Blutungsscores sind unserer Einschätzung nach hilfreich, um das Ausmaß der Blutungen für Therapieempfehlungen standardisiert zu erfassen. Nach ausführlicher Beratung haben wir uns in der Leitlinienkommission entschieden, in der Leitlinie den modifizierten Buchanan Score³⁹ zu verwenden. Dieser Score ermöglicht, zur Graduierung der Blutungsschwere, Schleimhautblutungen nicht nur qualitativ, sondern quantitativ zu beurteilen (Grad 3a versus 3b). Die Differenzierung von Grad 3 Blutungen ist im Hinblick auf Therapieentscheidungen wichtig. Der Score wurde in der Kinderklinik Boston (Children's Hospital Boston) unter der Prämisse eingeführt, dass nicht alle Kinder mit einem Buchanan-Score von 3 einer Therapie bedürfen und durch eine Unterscheidung der Blutungsschwere in 3a und b der Anteil der Kinder, die primär beobachtet werden (Watch & Wait Strategie) erhöht werden kann. Einschränkend weisen wir darauf hin, dass der modifizierte Score bislang nur in einer geringen Patientenzahl in Bezug auf Therapieentscheidungen eingesetzt wurde und damit noch nicht ausreichend validiert wurde⁴². In dem Score wird der Begriff Hämaturie nicht eindeutig definiert. In der Leitlinienkommission besteht Konsens, dass für die Einstufung einer Blutung als Grad 3b eine sichtbare Hämaturie gefordert wird.

Grad	Risikoeinschätzung	Blutungszeichen
0	Keine	Keine frischen Blutungszeichen
1	Geringfügig	Wenige Petechien (<100) und /oder < 5 kleine Hämatome (<3cm Durchmesser). Keine Schleimhautblutungen
2	Mild	Viele Petechien und >5 große Hämatome (Durchmesser >3cm)
3 a	Moderat niedriges Risiko	Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer <5min
3b	Moderat hohes Risiko	Epistaxis >5 min, Makrohämaturie*, rektale Blutungen, schmerzhafte Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie
4	Schwer	Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Gehirn, Lunge, Muskulatur, Gelenke), mit Notwendigkeit zur umgehenden medizinischen Versorgung oder Intervention
5	Lebensbedrohlich	Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche, tödliche Blutung jeder Lokalisation.

Tabelle 1: Modifizierter Buchanan Score zur standardisierten Erhebung von Blutungen bei Kindern und Jugendlichen mit ITP^{38,42}

*In der Originalarbeit von Schoettler et al.⁴²: "hematuria"; Stadium 3b wird zusammengefasst als "overt bleeding"

1.7. Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose, sie kann weder mit klinischen noch mit laborchemischen Untersuchungen sicher diagnostiziert werden. Daher sollten in jedem Fall eines Verdachts auf eine ITP mögliche Differenzialdiagnosen sorgfältig abgeklärt werden. Weiterführende Diagnostik ist insbesondere erforderlich bei (i) atypischer Anamnese oder klinischem Verlauf, damit auch einer chronischen Verlaufsform, (ii) Blutungsneigung, die vergleichsweise stark ist, (iii) unzureichendem Ansprechen auf Therapie, (iiii) Diagnose einer Thrombozytopenie im ersten Lebensjahr oder (iiiii) sehr kleinen, sehr großen oder morphologisch auffälligen Thrombozyten.

Die Diagnostik der ITP erfolgt in der Regel in mehreren Schritten. Bei der neu diagnostizierten ITP steht der Ausschluss von Erkrankungen, die fälschlicherweise als ITP imponieren und einer umgehenden therapeutischen Intervention bedürfen, im Vordergrund (siehe Tabelle 2 und 3).

Erkrankungsgruppe	Wann weiter abklären	Wichtige Erkrankungen	Literatur
Erkrankungen mit Verdrängung im Knochenmark	Hepatomegalie Splenomegalie Lymphadenopathie Anämie, Leukopenie oder Leukozytose Fieber, Knochenschmerzen.	Leukämie	43
Knochenmarkversagen / Knochenmarkaplasie	Fehlbildungen Weitere Zellreihen betroffen	Fanconi Anämie Aplastische Anämie Myelodysplastisches Syndrom	28,44
Thrombozytenverbrauch anders als ITP u.a. Mikroangiopathien	Thrombosen oder deutlich vermehrte Blutungen Neurologische Auffälligkeiten Säuglinge Positive Familienanamnese	Von Willebrand Syndrom Typ 2B Thrombotisch thrombozytopenes Purpura (TTP), Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) Verbrauchskoagulopathie (DIC) Kasabach Merritt Syndrom	44-46
Angeborene Thrombozytopenie	Diagnose im 1. Lebensjahr Positive Familienanamnese Abweichungen der Thrombozytengröße Morphologische Auffälligkeiten der Thrombozyten Kein Ansprechen auf Therapie mit IVIG oder Glukokortikoiden Fehlbildungen	Wiskott Aldrich Syndrom MYH 9 assoziierte Erkrankungen	44,47-49
Pseudothrombozytopenie	Keine Blutungsneigung Thrombozytenaggregate		50,51

Tabelle 2. Wichtige Differentialdiagnosen der neu diagnostizierten ITP (keine vollständige Auflistung)

Erkrankungen	Wann weiter abklären	Wichtige Erkrankungen	Literatur
Systemische Autoimmunerkrankungen/ Immundefekte	Autoimmunhämolyse Neutropenie Hepatosplenomegalie Lymphadenopathie Hypogammaglobulinämie Schwerwiegende oder gehäufte Infektionen Gedeihstörungen	Lymphoproliferative Erkrankungen (ALPS) Systemischer Lupus erythematoses Common variable immunodeficiency (CVID)	52,53
Chronische Infektionen	Fieber Leukopenie Krankes Kind Hepatosplenomegalie	CMV/ EBV HIV Hepatitis	53

Tabelle 3 Wichtige Erkrankungen mit sekundärer ITP bei neu diagnostizierter ITP. (CAVE: Keine vollständige Auflistung)

2 Empfehlungen

2.1 Diagnostisches Vorgehen

2.1.1 Anamnese

Die Anamnese sollte standardisiert erfolgen. Dazu sollten mindestens erfragt werden:

1. Beginn der Blutungszeichen
2. Fieber, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Beeinträchtigung des Befindens (Müdigkeit, Schwäche)
3. Vorerkrankungen, einschließlich chronischer Erkrankungen
4. Medikamente, Genussmittel, Drogen
5. Knochenschmerzen, Gelenkbeschwerden
6. Frühere Blutbilddiagnostik/ frühere Thrombozytenwerte vorliegend?
7. Familienanamnese (Thrombozytopenie bei weiteren Familienmitgliedern, Konsanguinität)

2.1.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung dient der Abklärung von Differentialdiagnosen sowie der Einschätzung des Blutungsrisikos mit der Frage nach der Indikation zur therapeutischen Intervention. Folgende Informationen sollten mindestens erhoben werden:

1. Allgemeinzustand, Vigilanz
2. Temperatur
3. Anthropometrische Daten mit Perzentilen.
4. Blutungszeichen, dokumentiert nach dem modifizierten Buchanan Score (siehe Tabelle 1)
5. Lymphknotenvergrößerung, Leber- und Milzgröße, Ikterus.
6. Dysmorphiezeichen, Fehlbildungen.

2.1.3 Notwendige Diagnostik

Bei Diagnosestellung sollen bei allen Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter ITP zeitnah ein Differentialblutbild und die morphologische Beurteilung des Ausstrichs erfolgen.

Blutbild und Differentialblutbild

Zielsetzung: Bestimmung der Thrombozytenzahl, Abklärung von quantitativen oder qualitativen Auffälligkeiten der anderen Zellreihen.

Probleme: Die automatisierte Thrombozytenzählung kann im niedrigen Bereich unzuverlässig sein. Falsch niedrige Werte u.a. bei Pseudothrombozytopenie, Koagelbildung, Riesenthrombozyten.

Morphologische Beurteilung des Blutausstrichs

Zielsetzung Ausschluss einer hämatologisch-onkologischen Systemerkrankung.

Probleme: Die Untersuchung sollte durch einen in der morphologischen Beurteilung erfahrenen Untersucher erfolgen.

Zusätzlicher diagnostischer Wert: Morphologische Auffälligkeiten der Thrombozyten, die zum Beispiel auf eine angeborene Thrombozytopenie hinweisen, können beurteilt werden.

Möglichkeit der mikroskopischen Thrombozytenzählung.

2.1.4 Weitere Diagnostik:

Bei Kindern und Jugendlichen mit dem typischen klinischen Bild einer ITP ist weiterführende Diagnostik in den ersten 3 Monaten nach Diagnosestellung nicht notwendig. Weisen anamnestische, klinische oder laborchemische Parameter daraufhin, dass keine ITP oder eine sekundäre ITP vorliegt, sollte weitere Diagnostik zeitnah erfolgen.

Knochenmarkuntersuchung:

Eine Knochenmarkuntersuchung ist nicht generell und nicht vor jeder Therapie mit Glukokortikoiden notwendig. Eine Knochenmarkuntersuchung soll erwogen werden, wenn:

- (i) zusätzlich zu der ITP untypische klinische Symptome und Krankheitszeichen (z.B. Organvergrößerung, Lymphknotenschwellung, Gelenk- oder Knochenschmerzen) vorliegen oder berichtet werden.
- (ii) zusätzliche Laborauffälligkeiten vorliegen wie eine Anämie, die nicht durch den Blutverlust zu erklären ist, eine Leukopenie oder eine Leukozytose.
- (iii) Wegen fehlendem Ansprechen auf IVIG und Glukokortikoide eine Zweitlinientherapie (TPO-RA, Rituximab, s. Abschnitt 2.2.5) durchgeführt werden soll.

Urindiagnostik:

Nicht generell notwendig, sollte bei Verdacht auf eine Hämaturie oder Verdacht auf eine sekundäre ITP bei Autoimmunerkrankung durchgeführt werden.

Antithrombozytäre Antikörper:

Nicht notwendig, nicht generell empfohlen, kann in Einzelfällen sinnvoll sein.

Infektiologische Diagnostik:

Nicht notwendig, nicht generell empfohlen, kann in Einzelfällen sinnvoll sein.

Immunologische Diagnostik:

Nicht notwendig, nicht generell empfohlen, kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Bei klinischem Verdacht auf einen Primären Immundefekt und/ oder eine systemische Autoimmunerkrankung ist weiterführende Diagnostik gemäß der AWMF Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID)“ oder der aktuellen Leitlinie der IUIS (International Union of Immunological Societies) sinnvoll⁵⁴⁻⁵⁶.

Immature Platelet Fraction (IPF):

Nicht notwendig, nicht generell empfohlen, kann in Einzelfällen sinnvoll sein^{22,57}.

Diagnostik mit der Frage einer angeborenen Thrombozytopenie, (u.a. Immunhistochemie der Thrombozyten, genetische Diagnostik):

Nicht notwendig, nicht generell empfohlen. Soll erfolgen, wenn Anamnese oder Befunde gegen eine ITP und für eine angeborene Thrombozytopenie sprechen^{58,59}.

- K1a** Bei der neu diagnostizierten ITP sollen Erkrankungen, die fälschlicherweise als ITP imponieren und einer umgehenden therapeutischen Intervention bedürfen, ausgeschlossen werden. (100% Konsens)
- K1b** Knochenmarkdiagnostik soll bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter ITP nicht generell und nicht vor jeder Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt werden. (100% Konsens)
- K1c** Weiterführende Diagnostik mit der Frage einer sekundären ITP bei primärem Immundefekt oder systemischer Autoimmunerkrankung kann in Einzelfällen bereits in den ersten 3 Monaten nach Diagnose einer Thrombozytopenie sinnvoll sein. (90% Konsens)

2.2 Therapie

Generell muss die Therapie im akuten Blutungsfall von einer Behandlung zur Prävention einer Blutung unterschieden werden. Die Ergebnisse aus klinischen Studien zur Behandlung der ITP bei Kindern sind nicht ausreichend, um eindeutige Behandlungskriterien zu definieren oder eine eindeutige Behandlungsempfehlung zur Prävention von Blutungen festzulegen. Es liegen derzeit keine ausreichenden Daten vor, die belegen, dass eine frühe therapeutische Intervention den klinischen Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen kann oder die Erkrankungsdauer verkürzen kann.

Aufgrund des generell niedrigen Risikos für schwerwiegende Blutungskomplikationen ist die stationäre Überwachung der Patienten mit milden bis moderaten Blutungszeichen (Blutungsscore <3b), unabhängig von den Thrombozytenwerten, in der Regel nicht notwendig. Eine stationäre Aufnahme soll erwogen werden, wenn medizinische oder soziale Zusatzfaktoren das individuelle Blutungsrisiko erhöhen.

2.2.1 Initiales Beratungsgespräch

Bei Diagnose einer ITP sind Eltern und Umfeld häufig sehr verunsichert. Daher sollten Beratungen bezüglich des klinischen Verlaufs und möglicher Hinweise für das Auftreten einer zerebralen Blutung angeboten werden. In dem Gespräch geht es auch darum, den Lebensstil des Betroffenen und das soziale Umfeld zu ergründen und die Empfehlungen an die individuelle Situation anzupassen. Folgende Aspekte sollten in einem Beratungsgespräch berücksichtigt werden:

- 90% der Kinder zeigen eine spontane Remission innerhalb von 12 Monaten. Der Übergang in eine chronische ITP in ca. 10 % der Kinder mit einer Mehrheit von Kindern, die nicht oder nur gering bluten.
- Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungen sind generell selten.

- Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von schwerwiegenden Blutungen assoziiert sind, sind unter anderem Schleimhautblutungen, Traumata, fieberhafte Infektionen.
- Thrombozytenaggregationshemmer sollen bei niedrigen Thrombozytenwerten nicht eingenommen werden.
- Der Besuch des Kindergartens oder der Schule ist generell möglich. Es sollte darauf verwiesen werden, dass für das Kind eine normale Alltagsaktivität möglich ist.
- Die betreuenden Erzieher/ Lehrer sind z.B. anhand eines Informationsschreibens über das erhöhte Blutungsrisiko und Maßnahmen im Verletzungsfall zu informieren.
- Insbesondere soll auf Kontaktsportarten (Kampfsport, Ballsportarten mit engem Körperkontakt) und Sportarten mit erhöhtem Risiko für Kopfverletzungen (z.B. Geräteturnen, Reiten) verzichtet werden.
- Ausgabe eines Notfallausweises.

2.2.2 Indikationsstellung zur pharmakologischen Intervention

In unserem Expertengremium besteht Konsens, dass die Indikation zur Therapie generell zurückhaltend gestellt werden sollte. Die Entscheidung zur Therapie sollte primär auf Grundlage der Blutungsneigung und aktuellen Blutungen getroffen werden. Darüber hinaus sollten die (i) aktuellen Thrombozytenzahlen, (ii) das Risikoverhalten des Kindes, (iii) die familiäre Situation und (iiii) die Lebensqualität bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Darüber hinaus kann eine therapeutische Intervention vor operativen Eingriffen indiziert sein.

Grad/ Risiko	Blutungstyp	Therapieempfehlung
0-2 (Niedrig)	Keine Blutungen oder ausschließlich Hautblutungen	Beobachtung
3a (Moderat-niedrig)	Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer <5min	Keine generelle Empfehlung möglich, individualisierte Therapieentscheidung
3b (Moderat-hoch)	Epistaxis >5 min, Makrohämaturie, rektale Blutungen, schmerzhafte Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie	Prednison oder äquivalentes Glukokortikoid* <u>oder/ und</u> IVIg* Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 3 x 20-25 mg/kg/d p.o.§ Bei Hypermenorrhoe Tranexamsäure, 3 x 20-25mg/kg/d p.o.§; ggf. hormonelle Therapie mit Östrogen/ Gestagen Präparat, gynäkologisches Konsil.
4 (Hoch)	Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Lunge, Muskulatur, Gelenke), mit Notwendigkeit zur umgehenden medizinischen Versorgung oder Intervention	Prednison oder äquivalentes Glukokortikoid* <u>und</u> IVIg* Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 3 x 20- 25 mg/kg/d p.o.§ (Bei Hypermenorrhoe Tranexamsäure 3 x 20-25 mg/kg/d p.o.§; ggf. hormonelle Therapie mit Östrogen/ Gestagen Präparat, gynäkologisches Konsil)
5 (Lebens bedrohlich)	Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche Blutung jeder Lokalisation.	<u>Gleichzeitige Gabe von:</u> (1) Thrombozytenkonzentraten, wiederholte Transfusionen, höhere Dosierungen wegen verkürzter Halbwertszeit. (2) Methylprednisolon 30 mg/kg i.v. (max. 1 g) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. ⁶⁰ (3) IVIg 0.8- 1g/kg/d an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (4) Ggf. Tranexamsäure 3 x 20-25 mg/kg/d p.o. oder 3 x 10-15mg/kg/d i.v. in 3 ED <u>Als Ultima Ratio operative Verfahren:</u> Notfallsplenektomie, bei zerebralen Blutungen ggf. Entlastungskraniotomie.

Tabelle 4: Therapieempfehlung anhand des modifizierten Buchanan-Scores (siehe unter Blutungsscore)^{38,42}

Abkürzungen: IVIg= Intravenöse Immunglobuline, p.o.= per os, i.v.= intravenös.

*Für Dosierungen siehe Kapitel 2.2.3, Tabelle 5

§ Tranexamsäure i.v. Dosierung: 3 x 10-15mg/kg/d gemäß den Empfehlungen der aktuellen AWMF Leitlinie zur Therapie von Thrombozytopathien⁶¹. Für Kinder >1 Jahr wird gemäß Fachinformation in den zugelassenen Indikationen 20mg/kg/d empfohlen. Daten zur Effektivität und Sicherheit

Bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisreduktion, siehe Fachinformation.

- K2a** Nicht alle Kinder oder Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten ITP und Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$ müssen behandelt werden. Kinder ohne oder mit milden Blutungen (ausschließlich Hautblutungen) können primär, unabhängig von den Thrombozytenwerten, beobachtet werden. (100% Konsens)
- K2b** Kinder- und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten ITP und einem Blutungsscore von 3b oder höher sollen behandelt werden. (70% Konsens)

2.2.3 Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter ITP

Als Erstlinienmedikamente zur Behandlung der neu diagnostizierten ITP bei Kindern und Jugendlichen sind Immunglobuline (IVIG) und Glukokortikoide etabliert. Wir empfehlen kurzzeitige, ggf. auch wiederholte, Interventionen. Verschiedene Dosierungsschemata werden als wirksam beschrieben und können alternativ eingesetzt werden^{62,63}:

Intervention	Administration	Dosierung	Intervall	Dauer	Bemerkungen
Glukokortikoide					
Prednison/ Prednisolon	Oral/ intravenös	4 mg/kg/d max.200mg/ d	1-3 x tgl.	4 Tage	Standardtherapie Dosis ggf. reduzieren.
		1-2 mg/kg/d	1-3 x tgl.	(bis) 14 Tage	Gegebenenfalls über 1 Woche ausschleichen. Längere Therapiedauer möglichst vermeiden.
Methyl- prednisolon	Intravenös	30mg/kg/ ED (Maximal 1g/ED)		3 Tage	Als Notfalltherapie bei lebensbedrohlichen Blutungen
IVIG					
IVIG	Intravenös	0.8-1 g/kg/ED	1 x tgl.	1-2 Tage	Standardtherapie
		0.4 g/kg/ED ⁶⁴	1 x tgl.	2-5 Tage	Für die niedrigeren Dosierungen wird ein langsamerer Wirkungseintritt beschrieben

Tabelle 5. Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen mit neu aufgetretener ITP.

HINWEIS: Derzeit wird ein Notfallausweis für Kinder und Jugendliche mit ITP in Einklang mit dieser Leitlinie vorbereitet. Zur Vereinfachung haben wir uns bei alternativen Dosierungen für eine Therapieoption in der Leitlinienkommission entschieden und im Notfallausweis aufgeführt.

2.2.4 Spezifische Erstlinien-Therapeutika

2.2.4.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden seit ca. 1950 zur Behandlung der ITP eingesetzt^{65,66}. In der Literatur werden unterschiedliche Präparate und Dosierungen als effektiv beschrieben; in den meisten Fällen stammen die Ergebnisse aus retrospektiven Studien^{67,68}. Bei der neu aufgetretenen ITP haben sich die orale Therapie mit Prednison oder einem äquivalenten Glukokortikoid über wenige Tage als Standardtherapie durchgesetzt⁶⁸. Als Therapie einer lebensbedrohlichen Blutung empfehlen wir eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie, die meisten publizierten Daten liegen für Methylprednisolon in einer Dosierung von 30 mg/kg/ED über 3 Tage, vor⁶⁹. Bei ca. 80% der Kinder und Jugendlichen wird hierunter ein Anstieg der Thrombozytenwerte innerhalb weniger Tage erreicht; nach Absetzen der Glukokortikoide fallen die Thrombozyten meist wieder ab^{67,70,71}. Die unerwünschten Wirkungen sind abhängig von Dosierung und Dauer der Therapie und sind bei kurzfristiger Therapie gering. Eine langfristige und hochdosierte Therapie soll wegen der Risiken für ein Cushing Syndrom, Osteonekrosen, Wachstumsstörungen, Hypertonus, Osteoporose oder Verhaltensstörungen möglichst vermieden werden.

2.2.4.2 IVIG (Intravenöse Immunglobuline)

Der Wirkmechanismus der IVIG ist noch nicht vollständig geklärt. IVIG blockieren die Phagozytose der Zellen des retikuloendothelialen Systems und verlangsamen hierüber den Abbau der Antikörper-beladenen Thrombozyten. Die Therapie führt bei Kindern mit ITP in ca. 80 % der Fälle zu einem Anstieg der Thrombozytenwerte^{70,72}; die Thrombozyten steigen rasch, in der Regel innerhalb von 1-2 Tagen, typischerweise fallen die Werte im Verlauf wieder ab. Dadurch ist eine Therapie mit IVIG primär in Situationen indiziert, in denen ein schneller Thrombozytenanstieg erreicht werden soll, bei akuten Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren operativen Eingriffen. In Einzelfällen kann die wiederholte Therapie mit IVIG, z.B. monatlich, oder in Kombination mit Glukokortikoiden, indiziert sein. International hat sich eine Dosierung von 0,8–1,0g/ kg Körpergewicht (KG) einmal täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgesetzt⁷³. Die Ergebnisse bezüglich der Effektivität einer niedriger dosierten IVIG Therapie sind nicht eindeutig, die Datenlage ist für pädiatrische Patienten nicht ausreichend. In einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse, die 17 klinische Studien zur Behandlung der ITP bei Kindern und Erwachsenen berücksichtigt, wurde bei niedrigeren Dosierungen bei vergleichbarer Effektivität eine Reduktion der Nebenwirkungen beschrieben^{67,74}. In einzelnen klinischen Studien bei Kindern wurde bei Dosisreduktion ein verzögerter Thrombozytenanstieg beobachtet⁶⁴. Alternativ können daher, insbesondere, wenn keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen bestehen, niedrigere Dosierungen oder Einzelgaben, z.B. 0,4 g/kg einmal täglich an 1-5 Tagen gegeben werden^{64,74}.

Bei IVIG handelt sich um Plasmapräparate; der behandelnde Arzt muss ausführlich über die Risiken einer Transmission von Pathogenen und unerwünschte Wirkungen aufklären; vor Therapiebeginn muss die schriftliche Einwilligung des Patienten oder gesetzlichen Vertreters erfolgt sein. Es bestehen Vorgaben zu Aufklärungs-, Anwendungs- und Dokumentationspflicht analog zur Transfusion von anderen Blutprodukten gemäß Transfusionsgesetz. Unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Hautreaktionen, Erbrechen, Gelenkschmerzen,

Schwindel, Husten, aseptische Meningitis, Hämolyse, Anstieg der Lebertransaminasen oder des Serumkreatinins bis hin zum akuten Nierenversagen und thrombembolischen Komplikationen wurden beschrieben.

2.2.4.3 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate sollen ausschließlich in Notfallsituationen und somit bei lebensbedrohlichen Blutungen oder operativen Eingriffen, die ohne Aufschub durchgeführt werden müssen, transfundiert werden. Thrombozytentransfusionen stellen die erfolgreichste Sofortmaßnahme zur Behandlung von Blutungen dar. Da die transfundierten Thrombozyten im Patienten mit ITP eine stark verkürzte Halbwertszeit haben, sind in der Regel wiederholte Transfusionen und große Mengen an Thrombozyten notwendig, um eine Blutstillung zu erreichen oder einen Thrombozytenanstieg zu beobachten⁷⁵. Der Thrombozytenanstieg ist in der Regel nur von kurzer Dauer. Es sollte immer gleichzeitig eine Therapie mit IVIG und Glukokortikoiden durchgeführt werden.

Bei einzelnen Patienten wurde eine Kombination von Plasmapherese und Thrombozytentransfusionen durchgeführt und ein Thrombozytenanstieg beobachtet⁷⁶. Eine Stimulation der Bildung von Thrombozytenantikörpern durch die Thrombozytengabe wurde bisher nicht beobachtet⁶⁰.

2.2.4.4 Anti D Immunglobuline

Obwohl Anti D Immunglobulin seit den 1980er Jahren zur Behandlung der ITP mit nachgewiesener Wirksamkeit eingesetzt wurde, wird es derzeit wegen fehlender arzneimittelrechtlicher Zulassung der in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhältlichen Anti-D Präparate und der beschriebenen Nebenwirkungen einer intravasalen Hämolyse nicht als Erstlinientherapie für Kinder und Jugendliche empfohlen⁷⁷⁻⁷⁹.

- K3a Für Kinder mit Indikation zur Behandlung soll eine Therapie mit Glukokortikoiden über wenige Tage oder eine Therapie mit IVIG erfolgen. (90%)
- K3b Eine langfristige hochdosierte Glukokortikoidtherapie soll möglichst vermieden werden. (100% Konsens)
- K3c Thrombozytenkonzentrate sollen ausschließlich bei lebensbedrohlichen Blutungen oder bei nicht verschiebbaren operativen Eingriffen und therapieresistenter ITP gegeben werden. (90% Konsens)

2.2.5 Zweitlinientherapie für Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter ITP

Als Zweitlinientherapie im Sinne dieser Leitlinie werden Therapien eingestuft, die bei Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie, d.h. auf IVIG und Glukokortikoide, eingesetzt werden. Bei Nichtansprechen auf eines der Erstlinientherapie-Medikamente wird das alternative Erstlinienmedikament eingesetzt, bevor eine Zweitlinientherapie erwogen wird. Nur wenige Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter ITP benötigen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung einer Zweitlinientherapie.

Eine Zweitlinientherapie ist nur dann indiziert, wenn der Patient eine Behandlungsindikation hat und auf IVIG und Glukokortikoide nicht oder nur unzureichend anspricht oder die Erstlinientherapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht weitergeführt werden kann. Die Indikation zur Therapie orientiert sich dabei - wie bei der Erstlinientherapie - primär an der Blutungsneigung und weniger an der Thrombozytenzahl. Eine „Watch & Wait“ Strategie kann auch bei Thrombozyten $<10 \times 10^9/l$ erwogen werden, wenn der Patient einen Blutungsscore <3 hat, Blutungsscore siehe Tabelle 1.

Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der spezifischen Zweitlinientherapien ist nicht ausreichend, um eine Empfehlung zu geben, welches der weiter unten in Tabelle aufgeführten Medikamente für den einzelnen Patienten eingesetzt werden sollte. Keines der Medikamente ist für die Behandlung der neu diagnostizierten ITP für Kinder und Jugendliche zugelassen. Vergleichende klinische Studien verschiedener Zweitlinientherapien wurden bislang nicht bei Kindern mit ITP durchgeführt.

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA) sind für die Behandlung der chronischen ITP bei Kindern und Jugendlichen als Zweitlinientherapie zugelassen. Die Splenektomie sollte, obwohl hier als generelle Therapieoption aufgeführt, bei der neu diagnostizierten ITP nur in einer nicht zu beherrschenden Blutung durchgeführt werden.

2.2.5.1 Zweitlinienmedikamente im Vergleich

Intervention	Einnahme	Dosierung	Indikationsstellung bei neu diagnostizierter ITP	Zulassungsstatus (Stand September 2018)
Thrombopoetin Rezeptoragonisten ⁸⁰				
Eltrombopag ⁸¹	Oral	1 x tgl. 25 (-75) mg, Dosierung altersabhängig, Dosierung wird an Thrombozytenzahlen adaptiert. Asiatische Patienten starten mit 50% Dosis der Anfangsdosierung ⁸²	Blutungsscore $\geq 3b$ UND unzureichende Wirksamkeit der Erstlinienmedikamente oder intolerables Nebenwirkungsprofil der Erstlinienmedikamente.	ZUGELASSEN für Patienten >1 Jahr mit chronischer ITP als Zweitlinientherapie. NICHT zugelassen für Patienten <18 Jahre mit neu diagnostizierter oder persistierender ITP, nicht zugelassen als Erstlinientherapie.
Romiplostim ^{83,84}	Subkutan	1 (-10µg)/kg 1 x tgl.		
Rituximab ^{85,86}	Intravenös	375 mg/m ² /ED bis zu 4 x.	Blutungsscore $\geq 3b$ UND unzureichende Wirksamkeit der Erstlinienmedikamente oder intolerables Nebenwirkungsprofil der Erstlinienmedikamente	NICHT zugelassen für Patienten >1 Jahr mit neu diagnostizierter oder persistierender ITP
Splenektomie ⁸⁷⁻⁸⁹	Chirurgisch Offen oder laparoskopisch		Nur im Notfall einer akut lebensbedrohlichen Blutung, die anderweitig nicht gestoppt werden kann.	<i>Nicht zutreffend</i>

Tabelle 6 Zweitlinienmedikamente

2.2.5.2. Zweitlinientherapie; spezifische Behandlungsoptionen

2.2.5.2.1. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten

Bei Patienten mit ITP wird häufig ein relativer Thrombopoetin (TPO)-Mangel beobachtet. Grund hierfür scheint zu sein, dass TPO an die Thrombozyten bindet und mit diesen zusammen abgebaut wird⁹⁰. Darüber hinaus bindet TPO an Megakaryozyten, die in der Regel bei Patienten mit ITP vermehrt sind. Aus dem relativen TPO-Mangel resultiert eine verminderte Thrombopoese. Durch Therapie mit TPO- RA kann bei Patienten mit ITP der TPO-Mangel ausgeglichen und hierüber die Thrombopoese und damit Thrombozytenzahl gesteigert werden.

Derzeit sind zwei TPO-RA für die Behandlung der chronischen ITP zugelassen: Romiplostim ist ein Peptibody, der an die extrazelluläre Domäne des Thrombopoetin Rezeptors bindet. Romiplostim wird einmal wöchentlich subkutan appliziert. Eltrombopag ist ein orales Nonpeptid-Small Molecule, das mit der Transmembran Domäne des Rezeptors interagiert. Die Einnahme von Eltrombopag erfolgt oral; kritisch für eine ausreichende und zuverlässige orale Resorption ist, dass das Kind mindestens zwei Stunden nach Einnahme oder in den vier Stunden vor der Einnahme keine kalziumhaltigen Nahrungsmittel zu sich genommen hat. In klinischen Studien war mit der Therapie mit Romiplostim oder Eltrombopag bei 60-75 % ein Anstieg der Thrombozytenzahlen auf $>50 \times 10^9/l$ zu beobachten. In den klinischen Zulassungsstudien wurde ein Rückgang der Blutungen im Vergleich zu Placebo gesehen.^{80,91}

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von TPO-RA stehen mittlerweile Follow up Daten von >5 Jahren zur Verfügung. Die Medikamente werden in der Regel gut vertragen. Thrombembolische Komplikationen nach TPO RA oder eine Katarakt nach Eltrombopag, wie in tierexperimentellen Studien oder klinischen Studien mit erwachsenen Patienten berichtet, wurden bislang bei Kindern und Jugendlichen nicht signifikant häufiger beobachtet. Daten zu einer Retikulin- und Kollagenfaservermehrung, die im Knochenmark erwachsener Patienten beobachtet wurde, wurden innerhalb der klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten nicht⁹²systematisch untersucht. Bei Romiplostim wurde das Auftreten neutralisierender Antikörper mit sekundärem Therapieversagen beschrieben⁹³.

In Ergänzung zu den Fachinformationen weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass im Gehirn die Expression des Thrombopoietin-Rezeptors nachgewiesen wurde und in tierexperimentellen Schädigungsmodellen (Hypoxie, Entzündung) rekombinantes Thrombopoietin auf Neuronen (pro-) apoptotisch wirkt^{92,94}.

In einem experimentellen Modell überwindet Eltrombopag aufgrund seiner geringen Molekülgröße die Blut-Hirn-Schranke und beeinträchtigt die Reifung und Differenzierung sich entwickelnder Neuronen und Dendriten⁹⁵. Da die Zahl der Kinder mit einem Alter von 1 bis 5 Jahren, die in randomisierten kontrollierten Studien mit Eltrombopag behandelt wurden (*TRA108062* (PETIT), *TRA115450* (PETIT2)), sehr klein ist (n = 5 bzw. n = 14)^{96,97}, sollte eine Behandlung von Kindern im Alter von < 6 Jahren mit einer strengen Indikationsstellung und mit einer sorgfältigen entwicklungsneurologischen (Nach-) Untersuchung erfolgen. Hinsichtlich der Anwendung von Romiplostim (Nplate) sind keine experimentellen Daten zu Effekten auf das Gehirn verfügbar; aufgrund der Molekülgröße erscheint ein Transport über die Blut-Hirn-Schranke unwahrscheinlicher, aber derzeit noch nicht ausgeschlossen.

Zur Behandlung der chronischen ITP sind Eltrombopag und Romiplostim als Zweitlinientherapie von Patienten >1 Jahr zugelassen.⁹⁶⁻⁹⁹.

Bislang gibt es für keinen TPO-RA eine Zulassung zur Behandlung der neu aufgetretenen ITP.

2.2.5.2.2 Splenektomie

In der Milz wird bei den meisten Patienten mit ITP der Großteil der Thrombozyten abgebaut. Darüber hinaus ist die Milz ein wichtiges Organ sowohl für die B Zell-Entwicklung als auch T-Zell-Reifung. Die Splenektomie ist die therapeutische Intervention mit der größten Chance auf einen raschen und lang anhaltenden Anstieg der Thrombozytenzahlen bei Patienten mit ITP¹⁰⁰. In einer Registerstudie zur Splenektomie bei Kindern der *Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS)* bei 86% ein direkter Anstieg der Thrombozytenwerte gesehen⁸⁷. Bei der neu diagnostizierten ITP besteht nur im Fall der Ultima Ratio, d.h. bei unstillbaren Blutungen, insbesondere intrakraniellen Blutungen, und unzureichendem Ansprechen aller konservativen Maßnahmen die Indikation zur Splenektomie. Das ist bei der neu diagnostizierten ITP durch die generell hohe Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission begründet. Darüber hinaus ist die Splenektomie mit einem lebenslang erhöhten Risiko einer fulminanten Sepsis durch bekapselte bakterielle Erreger verbunden. Im Fall einer sekundären ITP bei zu Grunde liegendem Immundefekte (CVID, ALPS Syndrom) wird das Sepsis- Risiko zudem als vergleichsweise hoch angenommen¹⁰¹. Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen diskutiert¹⁰². Ausreichende Daten zum Effekt einer Teilsplenektomie/ subtotalen Splenektomie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit ITP liegen bislang nicht vor.

2.2.5.2.3 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der gegen CD 20 gerichtet ist. CD 20 ist ein Antigen, das auf der Oberfläche von B Zellen, aber nicht auf der Mehrzahl der Plasmazellen, exprimiert wird^{103,104}. Wenn Rituximab an CD 20 der B-Zellen bindet, ermöglicht die Fc Domäne sowohl einer Komplement vermittelten als auch einen Antikörper-abhängigen Abbau der B-Zellen. Rituximab ist nicht für die Behandlung von Patienten mit ITP zugelassen. Seitdem Rituximab 1998 erstmals bei einem Patienten mit chronischer ITP angewandt wurde, sind zahlreiche Fallberichte und Studien zur Therapie mit Rituximab bei ITP Patienten veröffentlicht worden. Die Studienergebnisse zu Kindern zeigen einen kurzfristigen Anstieg der Thrombozyten von ca. 60% sowie ein langfristiges Ansprechen von bis zu 5 Jahren bei 25-30% der Kinder und Jugendlichen mit chronischer ITP¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Die Dosierung wurde primär zur Behandlung von onkologischen Patienten etabliert. Ob die übernommene Dosierung optimal für Autoimmunerkrankungen wie die ITP ist, bedarf weiterer vergleichender Studien. Es wurden alternative, reduzierte, Dosierungen (100mg) oder reduzierte Frequenzen der Verabreichungen (1-4x) als wirksam zur Behandlung beschrieben^{105,108}. Rituximab muss intravenös verabreicht werden, in bis zu 18 % der Patienten wurden Infusionsreaktionen beobachtet. Schwerwiegende Reaktionen wurden in bis zu 4 % der Patienten beobachtet^{85,109,110}. Insbesondere bei jüngeren Kindern können nach Rituximab die Serum Immunglobulinspiegel unter den altersentsprechenden Referenzbereich abfallen, so dass intravenöse Immunglobulin-Substitutionen erforderlich werden. Daher sind nach Rituximab-Therapie die Immunglobulinspiegel zu kontrollieren^{111,112}.

2.2.5.2.4 Drittlinienmedikamente

Eine Vielzahl weiterer, in den meisten Fällen immunsuppressiver, Medikamente kommt als Drittlinienmedikamente zur Behandlung der chronischen oder refraktären ITP zum Einsatz. Dabei werden Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Sirolimus, Vincristin, meist in Kombination mit Glukokortikoiden oder IVIG eingesetzt. Obwohl viele der Medikamente seit Jahrzehnten angewandt werden, liegen keine ausreichenden Daten zu Wirksamkeit oder Sicherheit der Medikamente zur Behandlung der ITP bei Kindern und Jugendlichen vor. Für die Therapie der neu aufgetretenen ITP werden diese Medikamente nicht empfohlen, da das Therapieansprechen in der Regel verzögert ist.

Neue Therapieansätze wie Tyrosin-Kinase-Inhibitoren oder Proteasominhibitoren sind primär für die Behandlung der chronischen und therapierefraktären ITP bei Kinder und Jugendlichen von generellem Interesse. Fostamatinib, ein oraler Milz-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, wurde 2018 für die Behandlung der persistierenden oder chronischen ITP bei Erwachsenen als Zweitlinientherapie zugelassen. Fostamatinib hemmt die Phagozytose und damit den Abbau der antikörperbeladenen Thrombozyten und stellt damit eine alternative und damit potentiell wichtige Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche mit therapierefraktärer ITP dar¹¹³. Bortezomib, ein Proteasominhibitor, wurde bereits bei einzelnen Patienten mit therapierefraktärer ITP als wirksam beschrieben^{114,115}.

Bislang liegen keine ausreichenden Daten zur Dosierung, Sicherheit oder Effektivität bei Kindern und Jugendlichen vor; daher sollen diese neuen therapeutischen Ansätze zur Therapie der neu aufgetretenen ITP bei Kindern und Jugendlichen außerhalb klinischer Studien

ausschließlich in Einzelfällen bei dringender Behandlungsindikation und fehlendem Therapieansprechen der genannten Erstlinien- oder Zweitlinienmedikamente erfolgen.

K4 Eine Zweitlinientherapie soll erfolgen, wenn der Patient eine Behandlungsindikation hat, auf IVIG und Glukokortikoide nicht oder nur unzureichend anspricht oder keine der Erstlinientherapien aufgrund des Nebenwirkungsprofils weitergeführt werden kann. (90% Konsens)