



Immuntrombozytopenie (ITP) bei Kindern

Erkrankung, Diagnose und Therapie

Prof. Dr. med. Bernd Gruhn, Universitätsklinikum Jena

Interessenkonflikte

- Vortrags-/Beraterhonorare: Amgen, Jazz, Novartis, Servier
- Reisekostenübernahme: Medac, Neovii, Servier
- Aktienbesitz: Keine
- Studienteilnahme/Forschungsprojekte: Keine

Agenda

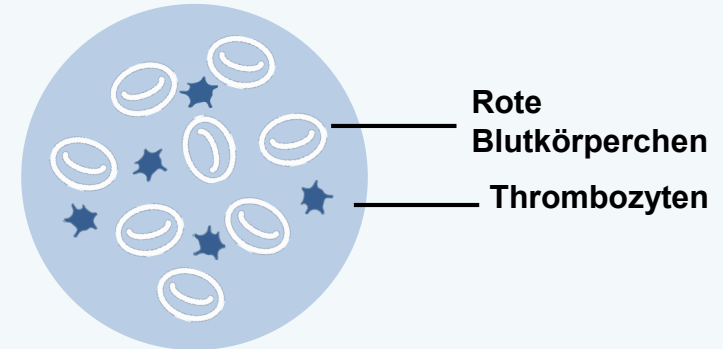
- Definition und Epidemiologie
- Ätiologie und Pathophysiologie
- Anzeichen und Symptome der ITP
- Diagnose und Prognose der ITP
- Prognose der ITP
- Auswirkungen der ITP
- Überblick über die ITP-Behandlung

Definition der ITP-Erkrankung

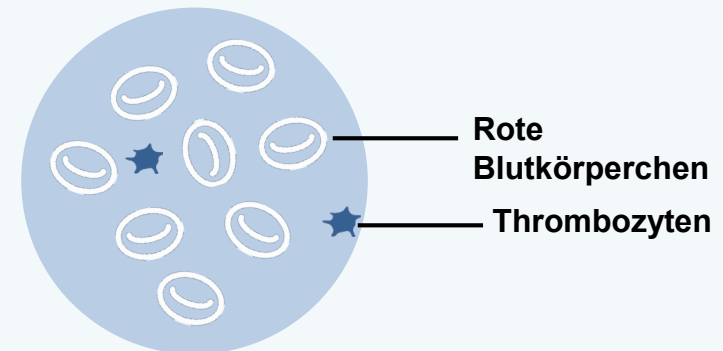


- Immunvermittelte erworbene Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern¹
- Kennzeichen sind:
 - Eine niedrige Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$, vorübergehend oder beständig)¹
 - Ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund einer gestörten primären Hämostase¹
 - Eine Thrombozytopenie kann sekundär zu anderen Erkrankungen auftreten, z. B. Lupus, Leukämie, HIV, HCV²

Normale Thrombozytenzahl



Thrombozytopenie



Prävalenz und Inzidenz¹



- ITP ist eine seltene Krankheit

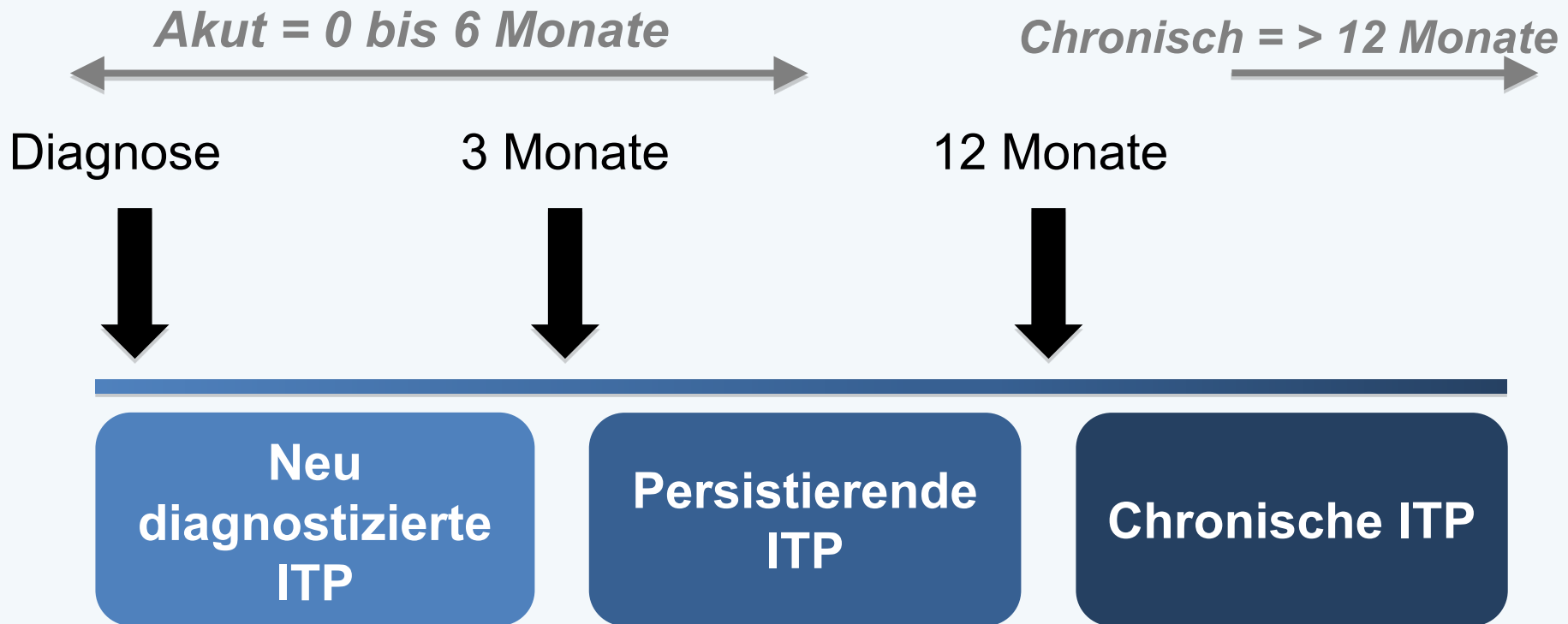
Kinder:

- Inzidenz: 0,2–0,7 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr
Im Frühjahr bis um das Doppelte höher als im Sommer. Als Grund vermutet man, dass im Winter Infekte, die eine ITP auslösen können, häufiger sind
- Prävalenz: 0,4–0,5 pro 10.000
- Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen
- Chronische ITP (> 12 Monate andauernd) tritt bei 20–30 % der Kinder mit akuter ITP auf

Erwachsene:

- Inzidenz: 0,2–0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr
- Prävalenz: 0,9–2,6 pro 10.000
- Im mittleren Alter erkranken Frauen häufiger, ab dem 60. Lebensjahr wiederum Männer
- Chronische ITP (> 12 Monate andauernd) tritt bei 60 % der Erwachsenen auf

ITP-Klassifizierung¹



Ursachen der ITP

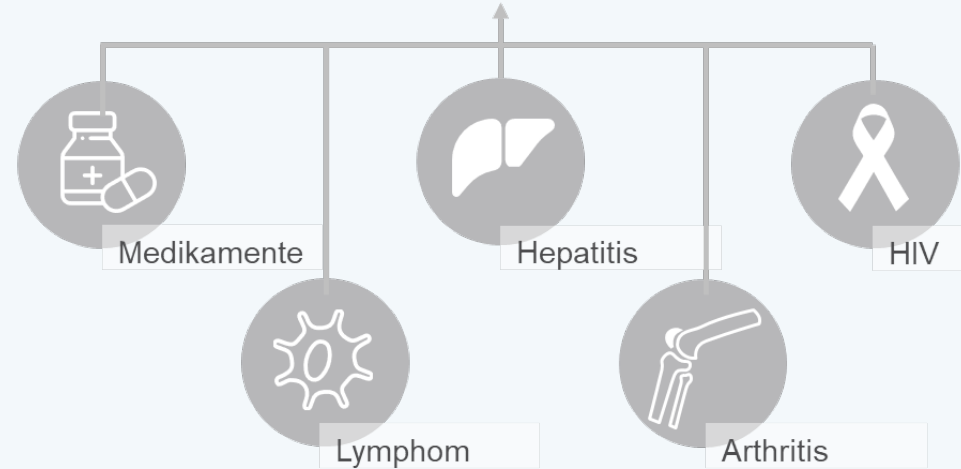


- Unterschieden wird bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, bei denen die ITP durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird^{1,2}

Primäre ITP (80 %)



Sekundäre ITP (20 %)



ITP: Immunthrombozytopenie; HIV: humanes Immundefizienz-Virus

1. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. Cines D, et al. N Engl J Med 2002;346: 995–1008

Pathogenese

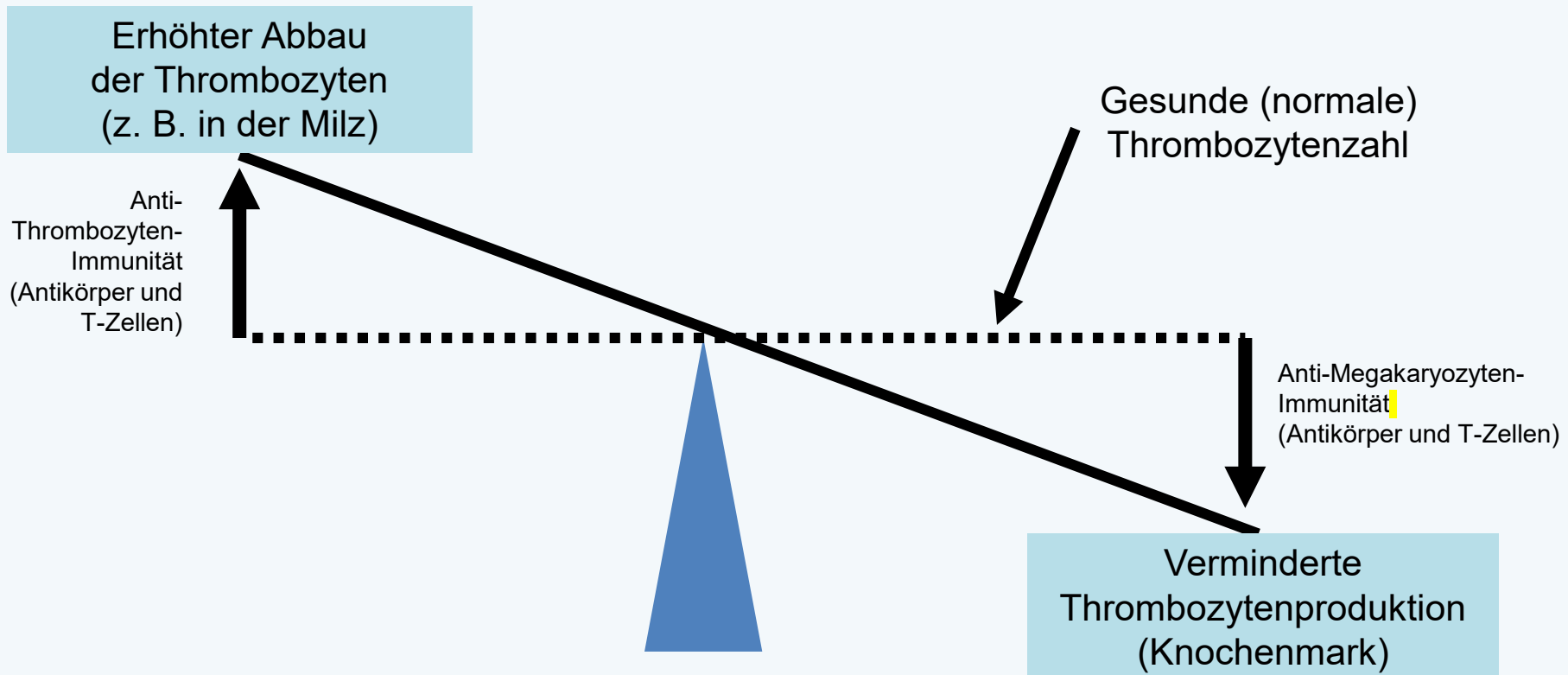


AUTOANTIKÖRPER	T-LYMPHOZYTEN	THROMBOZYTPOESE
<ul style="list-style-type: none">• Induzieren einen vermehrten Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber• Schädigen Thrombozyten direkt• Stören die Thrombozytenfunktion	<ul style="list-style-type: none">• $T_{REG} \downarrow$ → Immundysregulation• Direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none">• Megakaryopoese \downarrow• Thrombopoetin \downarrow

T_{REG} : regulatorische T-Zellen

1. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

ITP: Ursachen des Thrombozytenmangels¹



Symptome der ITP



- Das klinische Erscheinungsbild der ITP kann individuell variieren
- Plötzlicher Beginn vermehrter Blutungen bei ansonsten unauffälligem Kind¹
- Bei fast allen Kindern führen Hautblutungen (Petechien und/oder flächenhafte Blutungen = Ekchymosen, Hämatome) zur Diagnosestellung¹
- Ca. 20–35 % der Kinder haben darüber hinaus Schleimhautblutungen (meist Nase, Gingiva; seltener Hämaturie, Menorrhagie, Darmblutungen), die wiederum in 2,5 % der Fälle als schwer eingestuft werden¹
- Gelenkblutungen und ausgedehnte Weichteilblutungen sind untypisch¹
- Schwere und lebensbedrohliche Blutungen sind sehr selten¹
- Keine sichere individuelle Abschätzung des Blutungsrisikos möglich¹
- Bei der neu diagnostizierten ITP haben 10 % aller pädiatrischen und 20–30 % aller erwachsenen Patienten gar keine Blutungssymptome²
- Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patienten ohne jegliche Blutungssymptome bei 30–40 %²



Petechien



Hämatom



Nasenbluten

ITP: Immunthrombozytopenie

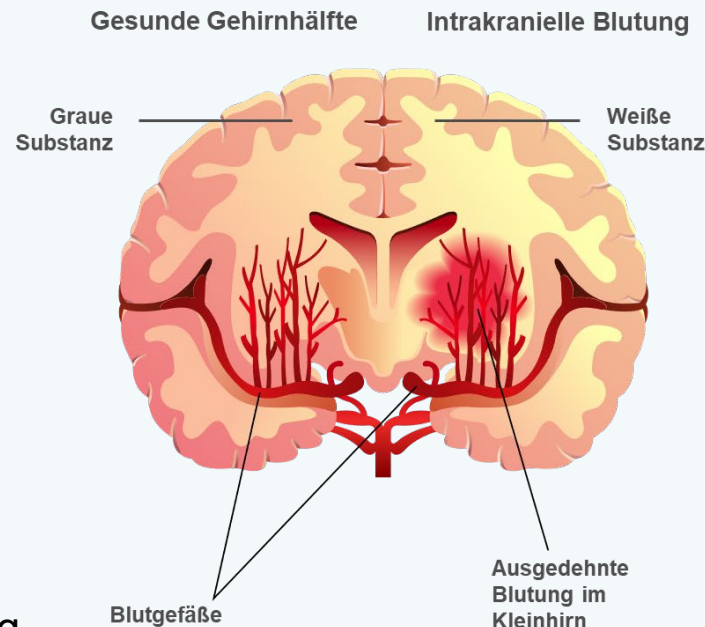
1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Risiken der ITP: Hirnblutung¹



- Laut Registerdaten wird die Inzidenz intrakranieller Blutungen auf < 1 % der Kinder mit ITP geschätzt.
 - 90 % der Kinder mit intrakraniellen Blutungen hatten zu diesem Zeitpunkt eine schwere Thrombozytopenie ($< 20 \times 10^9/l$).
 - 75 % der Kinder hatten $< 10 \times 10^9/l$ Thrombozyten zum Zeitpunkt der Hirnblutung.
- Zeitpunkt der Hirnblutung nicht voraussehbar; keine eindeutige Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und Auftreten einer Hirnblutung.
- Hämaturie und Schädelhirntrauma sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung.
- Beste Prophylaxe: Eltern/Patienten über Verhaltensmaßnahmen bei ITP informieren (Vermeiden von Traumata und Medikamenten, welche die Hämostase beeinträchtigen)



Weitere Symptome der ITP¹



- Erschöpfungssymptome
- Fatigue
- Depressive Störungen
- Kognitive Funktionseinschränkungen
- Eisenmangelanämie als Folge verstärkten Blutverlustes
- Erhöhtes Infektionsrisiko durch immunsuppressive Therapien oder Splenektomie

Weitere ITP-Symptome: Fatigue



- Fatigue tritt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auf

STUDIE	ART DER STUDIE	ERGEBNISSE
Mathias et al., 2008	Fokusgruppe 23 <u>erwachsene</u> Patienten	14/15 (93 %) bezeichnen Fatigue als wichtiges Symptom; nur 53 % nannten Blutungen/blau Flecken
Sarapatwari et al., 2010	Survey 606 Erwachsene/94 Kinder	12,5 % fehlen häufig bei der Arbeit/Schule aufgrund der Fatigue
Newton et al., 2011	Survey mit Nutzung der <i>Fatigue Impact Scale</i> (FIS) 585 UK-Patienten (16–93 Jahre) 93 US-Patienten (19–91 Jahre)	Signifikante Fatigue (FIS > 40) bei 39 % der UK-Patienten und 22 % der US-Patienten
Blatt et al., 2010	27 Kinder mit ITP	22 % berichten von Fatigue

Diagnose der ITP



- ITP ist eine Ausschlussdiagnose¹
 - Für die Diagnose sind folgende Untersuchungen erforderlich:¹
 - Vorgeschichte des Patienten und Familienanamnese
 - Körperliche Untersuchung
 - Blutbild mit Blutausstrichbeurteilung, falls verfügbar immature Plättchenfraktion (IPF)
 - Fakultativ: Knochenmarkuntersuchung (ggf. vor Kortikosteroidgabe), Bestimmung thrombozytärer Antikörper, immunologische Diagnostik (wichtig bei persistierender Thrombozytopenie, da Immundefekt möglich)
- Die Ergebnisse weisen auf keine anderen Ursachen für Thrombozytopenie hin¹
- Es gibt keinen klinischen Test oder Labortest, der die Diagnose sichern kann¹
 - Eine Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ wurde als Schwellenwert für die Diagnose festgelegt²

ITP: Immunthrombozytopenie

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. Rodeghiero F, et al. Blood 2009;113:2386–93

Ausschlussdiagnosen



- Andere in Betracht zu ziehende mögliche Ursachen von Thrombozytopenie sind:
 - Erkrankungen mit Knochenmarkversagen¹⁻³
 - Erkrankungen mit Knochenmarkverdrängung, z. B. Leukämie¹⁻³
 - Erkrankungen mit Thrombozytenverbrauch, z. B. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura¹⁻³
 - Angeborene Thrombozytopenie, z. B. Wiskott-Aldrich-Syndrom, MYH9-assoziierte Thrombozytopenie¹⁻³
 - Pseudothrombozytopenie¹⁻³
 - Immundefekte, Autoimmunerkrankungen, z. B. *Lupus erythematoses*¹⁻³
 - Chronische Infektionen, z. B. Hepatitis C, HIV¹⁻³
 - Impfungen und Transfusionen^{2,3}
 - Medikation/Arzneimittel/Ernährung (z. B. Zytostatika, Valproat, Alkohol, Vitaminmangel)³

HIV: humanes Immundefizienz-Virus

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

3. Provan D, et al. Blood Adv. 2019;3(22):3780–17

Indikation für weiterführende Diagnostik¹



- Atypische Anamnese oder atypischer klinischer Verlauf (auch bei chronischer Verlaufsform)
- Ausgeprägte Blutungsneigung
- Unzureichendes bzw. fehlendes Ansprechen auf Therapie
- Thrombozytopenie im 1. Lebensjahr
- Morphologisch auffällige Thrombozyten

Diagnostische Tests: Kinder vs. Erwachsene¹



Kinder:

- Autoimmunkrankheiten, die mit Thrombozytopenie in Zusammenhang stehen (einschl. SLE, CVID und ALPS), sollten in Fällen mit multiplen Autoimmun-Zytopenien in Erwägung gezogen werden
- Eine HIV-Infektion sollte bei Kindern mit Risikofaktoren für die Erkrankung in Erwägung gezogen werden
- Die Baseline-Ig-Spiegel müssen in Fällen von persistierender oder chronischer ITP bedacht und ermittelt werden

Erwachsene:

- Zu den grundlegenden Basis-Tests gehören:
 - *H. pylori*
 - HIV
 - HCV
- Baseline-Ig-Spiegel (IgG, IgA und IgM) sollten ermittelt werden

Neu diagnostizierte ITP: Inhalte des initialen Beratungsgesprächs mit den Eltern¹



- Informationen zu Lebensstil und sozialem Umfeld erfragen
- Darauf hinweisen, dass häufig Spontanheilung (bei 90 % der Kinder) und selten schwere Blutungen auftreten
- Risikofaktoren nennen, die mit schweren Blutungen assoziiert sind: Schleimhautblutungen, Traumata, fieberhafte Infektionen
- Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS, NSAR) sollten nicht eingenommen werden
- Besuch von Kindergarten/Schule und normale Alltagsaktivitäten sind möglich; Erzieher/Lehrer sollten über erhöhtes Blutungsrisiko und Maßnahmen im Verletzungsfall informiert werden
- Auf Kontaktsportarten (Kampfsport, Ballsportarten mit engem Körperkontakt) und Sportarten mit erhöhtem Risiko für Kopfverletzungen (z. B. Geräteturnen, Reiten) sollte verzichtet werden
- Ein Notfallausweis sollte mitgeführt werden

Prognostische Faktoren¹

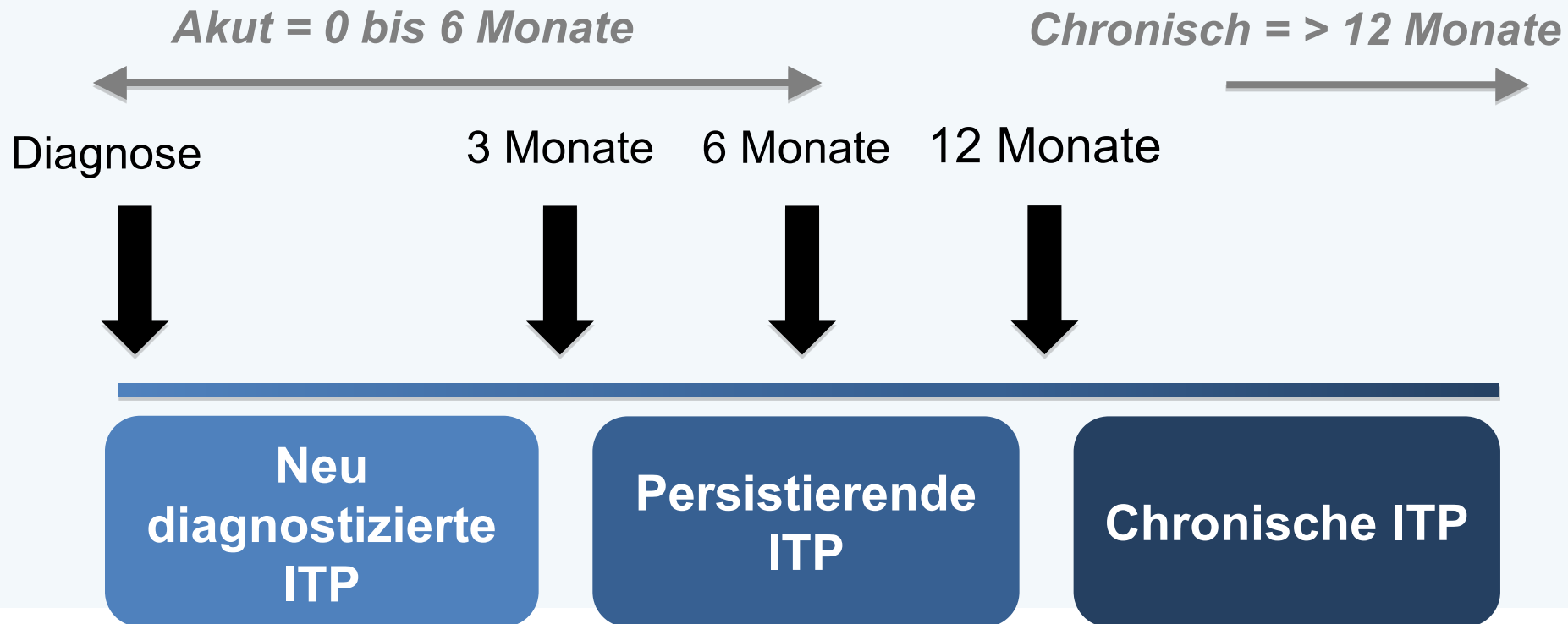


EHER SELBSTLIMITIERENDER VERLAUF	EHER CHRONISCHER VERLAUF	ERHÖHTES RISIKO SCHWERER BLUTUNGEN
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder, Jugendliche 	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene, insbes. > 60. LJ 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 60 Jahre • Thrombozyten < 20–30 x 10⁹/l • Infektion, Fieber • Hämaturie, multiple Hämatome, Schleimhautblutungen („Wet Purpura“) • Anamnestisch schwere Blutungen • Fehlendes Ansprechen auf Steroide • Autoantikörper gegen mehrere statt gegen nur ein Thrombozytenantigen • Bei Kindern: modifiz. Buchanan-Score ≥ 3
<ul style="list-style-type: none"> • Beginn nach Infekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorausgehende Erkrankung eruierbar 	
<ul style="list-style-type: none"> • Plötzlicher Beginn • Klinisch ausgeprägte Blutungsneigung • Schnelles Therapieansprechen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn • Geringe Blutungsneigung oder Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten • Kein oder nur geringes Ansprechen auf die Erstlinientherapie 	

Krankheitsverlauf bei Kindern



- Bei ca. 70 % der Kinder geht die ITP innerhalb von 6 Monaten zurück.¹⁻³
- Eine chronische ITP entwickelt sich bei 20–30 % der Kinder.⁴
- Die Rate für spontane Remissionen bei Kindern sinkt, sobald die Erkrankung chronisch wird (Dauer > 12 Monate).³



ITP: Immunthrombozytopenie

1. Watts RG. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:691–702

2. Kuhne T, et al. Lancet 2001;358:2122–5

3. Neunert CE, et al. Blood 2013;121:4457–62

4. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Klinische Merkmale und Verlauf der ITP bei Kindern



KLINISCHE MERKMALE DER ITP BEI KINDERN

Eine Krankheitsremission tritt typischerweise innerhalb von 6 Monaten ein^{1,2}

Risikofaktoren für chronische ITP umfassen: weibliches Geschlecht, bei der Vorstellung bereits älter (≥ 10 Jahre alt), keine vorangegangene Infektion oder Impfung, schleichender Beginn, hohe Thrombozytenzahl bei der Vorstellung ($\geq 20 \times 10^9/l$), vorhandene anti-nukleäre Antikörper und Behandlung mit Kortikosteroiden und IVIG^{3,4}

Eine Infektion in der Vorgeschichte ist häufig bei pädiatrischer ITP (56 % der Patienten)⁵

Bei ca. 80 % der Kinder liegt die Thrombozytenzahl bei Diagnosestellung bei $< 20 \times 10^9/l$.⁶

Eine ausgedehnte Blutung ist ungewöhnlich
Blutungen, die am häufigsten auftreten, sind Hautblutungen und Epistaxis (Nasenbluten)¹

Auswirkungen auf das soziale Leben, körperliche Aktivitäten und den Schulbesuch für Kinder und Ängste für die Eltern²

ITP: Immunthrombozytopenie; IVIG: intravenöses Immunglobulin

1. Neunert CE, et al. Blood 2013;121:4457–62

2. Cooper N. Br J Haematol 2014;165:756–67

3. Evim MS, et al. Turk J Haematol 2014;31:32–9

4. Heitink-Pollé KM, et al. Blood 2014;124(22):3295–307

5. Kuhne T, et al. J Pediatr 2003;143:605–8

6. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Auswirkungen der ITP auf die Lebensqualität bei Kindern



- Die Auswirkungen auf die Lebensqualität hängen vom Krankheitsverlauf ab¹
 - Signifikant stärkere Auswirkungen für Kinder mit chronischer Erkrankung
- Die Probleme unterscheiden sich für Eltern und Kinder:



Eltern:

- Ungewissheit über den klinischen Verlauf¹
- Angst vor Blutungen oder Verletzungen¹
- Angst davor, des Kindesmissbrauchs verdächtigt zu werden²



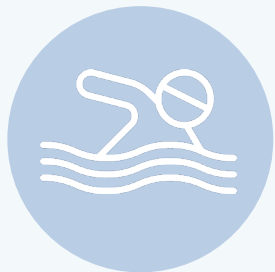
Kinder:

- Ängste in Verbindung mit den Krankenhausbesuchen und Blutabnahmen¹
- Angst, nicht an Aktivitäten teilnehmen zu können¹

Auswirkungen der ITP auf die Sportteilnahme¹



- Viele Ärzte raten davon ab, an Sportarten mit mittlerem Risiko teilzunehmen (z. B. Fußball, Handball, Basketball), wenn die Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ liegt
- Die Teilnahme an Sportarten mit hohem Risiko wird nicht empfohlen
- Möglicherweise negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Kindes und des Gefühls der Normalität



GERING



RISIKO



HOCH

Zusammenfassung Diagnostik



- ITP ist eine **immunvermittelte erworbene** Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern.
 - Charakterisiert durch eine niedrige Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$)
 - Verursacht durch eine verminderte Thrombozytenproduktion und einen erhöhten Untergang von Thrombozyten
- ITP tritt **bei Kindern selten** auf und geht häufig spontan zurück.
 - Allerdings kann die Erkrankung bei 20–30 % der Kinder chronisch werden
- Schwere Blutungen/Hämorrhagien treten bei Kindern nur selten auf, aber die Erkrankung kann Auswirkungen auf die Lebensqualität haben.

Behandlungsleitlinien der ITP



- Die ITP ist in ihrer Schwere und ihrem klinischen Verlauf heterogen und das Ansprechen auf eine Therapie lässt sich nicht voraussagen¹
- Evidenzbasierte Behandlungsleitlinien und Konsensberichte in Bezug auf das Management von ITP wurden herausgegeben:
 - ASH-Leitlinien (2019)²
 - Internationaler Consensus-Report (2019)³
 - AWMF-Leitlinie Deutschland (2019)⁴
 - DGHO-Leitlinie Deutschland (2021)⁵

ASH: American Society of Hematology (Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie), AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; ITP: Immuntrombozytopenie

1. Stasi R, et al. Mayo Clin Proc 2004;79:504–22

2. Neunert C, et al. Blood Adv 2019;3(23):3829–66

3. Provan D, et al. Blood Adv. 2019;3(22):3780–17

4. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immuntrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immuntrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

5. Onkopedia-Leitlinie Immuntrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immuntrombozytopenie- itp/@@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Management der ITP: Besondere Aspekte bei Kindern



1

Wenn kleine Kinder mit Blutergüssen und Purpura vorgestellt werden, muss auch die Möglichkeit einer Misshandlung bedacht werden.¹

2

Obwohl eine MMR-Impfung in seltenen Fällen mit ITP in Zusammenhang gebracht wird, sollten nicht geimpfte oder nicht vollständig geschützte Kinder trotzdem den Impfstoff erhalten.²

3

Beratung von Patientinnen, die ihre erste Menstruationsblutung bekommen, sowie Auswirkungen auf Behandlungsentscheidungen darlegen.²

4

Ab wann sollten Jugendliche wie Erwachsene behandelt werden?²

Überlegungen zum Management der ITP



- Neu diagnostizierte (akute) ITP benötigt eventuell keine Behandlung und es kann der Ansatz „Beobachtendes Abwarten“ gewählt werden¹⁻³
- Therapieentscheidung sollte vor allem auf Grundlage der aktuell vorliegenden Blutungsneigung und aktuellen Blutungen getroffen werden¹⁻³
- Weitere Faktoren bei der Therapieentscheidung:¹⁻³
 - Aktuelle Thrombozytenzahl
 - Risikoverhalten des Kindes
 - Familiäre Situation des Kindes
 - Lebensqualität
 - Eventuell anstehende operative Eingriffe

Therapieziel: Blutungsstillung und Kuration⁴

ITP: Immunthrombozytopenie

1. Neunert C, et al. Blood Adv 2019;3(23):3829–66

2. Provan D, et al. Blood Adv. 2019;3(22):3780–17

3. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

4. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

ITP bei Kindern – Wann behandeln? (1)

Therapieempfehlung anhand des modifizierten Buchanan-Scores¹



GRAD	RISIKOEIN-SCHÄTZUNG	BLUTUNGSZEICHEN	THERAPIEEMPFEHLUNG
0	Keine	Keine frischen Blutungszeichen	Beobachtung KEINE THERAPIE
1	Geringfügig	Wenige Petechien (< 100) und/oder < 5 kleine Hämatome (< 3 cm Durchmesser). Keine Schleimhautblutungen	
2	Mild	Viele Petechien und > 5 große Hämatome (Durchmesser > 3 cm)	
3a	Moderat niedriges Risiko	Mundschleimhautblutungen, Blutkrusten in den Nasenlöchern, milde Epistaxis, Dauer < 5 min	Keine generelle Empfehlung möglich; individualisierte Therapieentscheidung

ITP: Immunthrombozytopenie

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

ITP bei Kindern – Wann behandeln? (2)

Therapieempfehlung anhand des modifizierten Buchanan-Scores¹



GRAD	RISIKOEIN-SCHÄTZUNG	BLUTUNGSZEICHEN	THERAPIEEMPFEHLUNG
3b	Moderat hohes Risiko	Epistaxis > 5 min, Makrohämaturie, rektale Blutungen, schmerzhaftes Mundschleimhautblutungen, signifikante Menorrhagie	Prednison oder äquivalentes Kortikosteroid oder/und IVIG; ggf. zusätzlich Tranexamsäure 3 x 20–25 mg/kg/Tag p. o. [§] (Bei Hypermenorrhoe Tranexamsäure, 3 x 20–25mg/kg/Tag p. o. [§] ; ggf. hormonelle Therapie mit Östrogen/Gestagen-Präparat, gynäkologisches Konsil)
4	Schwer	Schleimhautblutungen oder Blutungen innerer Organe (Gehirn, Lunge, Muskulatur, Gelenke), mit Notwendigkeit zur umgehenden medizinischen Versorgung oder Intervention	Prednison oder äquivalentes Kortikosteroid und IVIG Ggf. zusätzlich Tranexamsäure 3 x 20–25 mg/kg/Tag p. o. [§] (Bei Hypermenorrhoe Tranexamsäure 3 x 20–25 mg/kg/Tag p. o. [§] ; ggf. hormonelle Therapie mit Östrogen/Gestagen-Präparat, gynäkologisches Konsil)
5	Lebensbedrohlich	Nachgewiesene intrakranielle Blutung oder lebensbedrohliche, tödliche Blutung jeder Lokalisation	Gleichzeitige Gabe von: (1) Thrombozytenkonzentraten, wiederholte Transfusionen, höhere Dosierungen wegen verkürzter Halbwertszeit (2) Methylprednisolon 30 mg/kg i.v. (max. 1 g) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (3) IVIG 0,8–1 g/kg/Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen (4) Ggf. Tranexamsäure 3 x 20–25 mg/kg/Tag p. o. oder 3 x 10–15mg/kg/Tag i.v. in 3 ED; als Ultima Ratio operative Verfahren: Notfallsplenektomie, bei zerebralen Blutungen ggf. Entlastungskraniotomie

§ Tranexamsäure i.v. Dosierung: 3 x 10-15mg/kg/d gemäß den Empfehlungen der aktuellen AWMF Leitlinie zur Therapie von Thrombozytopathien

ED: Einzeldosis; ITP: Immunthrombozytopenie; i.v.: intravenös; IVIG: intravenöses Immunglobulin; p. o.: per os

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Neu diagnostizierte ITP – Medikamentöse Erstlinientherapie bei Kindern¹



INTERVENTION	ADMINISTRATION	DOSIERUNG	INTERVALL	DAUER	BEMERKUNGEN
Kortikosteroide					
Prednison/ Prednisolon	Oral/ intravenös	4 mg/kg/Tag max. 200 mg/Tag	1–3 x tgl.	4 Tage	Standardtherapie, Dosis ggf. reduzieren
		1–2 mg/kg/Tag	1–3 x tgl.	(bis) 14 Tage	Ggf. über 1 Woche ausschleichen, längere Therapiedauer möglichst vermeiden
Methyl- prednisolon	Intravenös	30 mg/kg/ED (max. 1 g/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	1 x tgl.	2–5 Tage	Für die niedrigeren Dosierungen wird ein langsamerer Wirkungseintritt beschrieben

ED: Einzeldosis; ITP: Immunthrombozytopenie; IVIG: Intravenöse Immunglobuline

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07 2021

Kortikosteroide^{1,2}



- Wirken immunsuppressiv, vermutlich indem sie die Bildung von Thrombozytenantikörpern hemmen.
- Die Thrombozytenzahl steigt unter Kortikosteroid-Therapie bei den allermeisten Patienten (ca. 80 %) nach wenigen Tagen an.
- Die Thrombozytenzahl fällt nach Ende der Kortikosteroid-Therapie in der Regel wieder ab.
- Kortikosteroide mildern zwar die Schwere der Erkrankung, allerdings verkürzen sie nicht die Krankheitsdauer.
- Therapiedauer sollte mind. 3 bis max. 6 Wochen betragen, denn längere Therapiedauer erreicht keine höhere Remissionsrate und kaum ein Patient bleibt frei von belastenden Nebenwirkungen.

1. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Leitlinienempfehlung zum Einsatz der Kortikosteroide^{1,2}



- Gelten als Standard in der medikamentösen Erstlinientherapie
- Behandlungsdauer sollte nicht zu kurz (≥ 3 Wochen), aber auch nicht länger als 6 Wochen sein
- Keine Verbesserung der Remissionsrate durch lange Kortikosteroidtherapie
- Praktisch alle Patienten entwickeln unter langer Therapiedauer (z. B. mit McMillan-Schema) belastende Nebenwirkungen
 - Langfristige und hochdosierte Therapie möglichst vermeiden wegen Risiko für Cushing-Syndrom, Osteonekrosen, Wachstumsstörungen, Hypertonus, Osteoporose oder Verhaltensstörungen

1. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

2. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Immunglobuline und Thrombozytenkonzentrate¹



- IVIG sind indiziert bei akuten Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren operativen Eingriffen
- IVIG-Gabe führt bei 80 % der Kinder innerhalb von 1–2 Tagen zu einem Anstieg der Thrombozytenwerte
- Nach Therapieende fallen die Werte im Verlauf wieder ab

- Thrombozytenkonzentrate sind indiziert bei lebensbedrohlichen Blutungen oder nicht aufschiebbaren operativen Eingriffen
- Thrombozytenanstieg ist in der Regel nur vorübergehend
- Gleichzeitig sollte eine Therapie mit IVIG und Kortikosteroiden durchgeführt werden

IVIG: intravenöse Immunglobuline

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07 2021

Indikation für eine Zweitlinientherapie¹



Voraussetzung für die Zweitlinientherapie:

- Es liegt eine Behandlungsindikation vor
 - Therapiebedarf ist abhängig von Blutungsneigung
- Nichtansprechen auf IVIG und Kortikosteroide
- Nebenwirkungen der Erstlinientherapie sind nicht tolerierbar

IVIG: intravenöse Immunglobuline

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07 2021

Medikamentöse Zweitlinientherapie bei Kindern¹



INTERVENTION	EINNAHME	DOSIERUNG	INDIKATIONSSTELLUNG BEI NEU DIAGNOSTIZIERTER ITP	ZULASSUNGSSTATUS
Eltrombopag	p. o.	Kinder im Alter von 1–5 Jahren 1 x tgl. 25 mg, Kinder im Alter von 7–16 Jahren 1 x tgl. 50 mg; Dosierung wird an Thrombozytenzahlen adaptiert (max. 75 mg/Tag)	Blutungsscore ≥ 3 UND unzureichende Wirksamkeit der Erstlinienmedikamente oder intolerable Nebenwirkungen der Erstlinienmedikamente	Eltrombopag zugelassen für Patienten ab 1 Jahr mit ITP > 6 Monate als Zweitlinientherapie ²
Romiplostim	s.c.	1 (–10) µg/kg 1 x Woche		Romiplostim zugelassen für Patienten ab 1 Jahr nach Versagen einer Erstlinientherapie ²
Rituximab	i.v.	375 mg/m ² /ED bis zu 4 x	Wie TPO-Agonisten	Off-Label!
Splenektomie			Nur im Notfall einer akut lebensbedrohlichen Blutung, die anderweitig nicht gestoppt werden kann	

- Nur wenige Kinder mit neu diagnostizierter ITP benötigen in den ersten 3 Monaten eine Zweitlinientherapie¹
- Für die neu diagnostizierte ITP bei Kindern ist keines der Medikamente zugelassen¹
- Eine Splenektomie ist nur bei nicht beherrschbaren Blutungen indiziert¹

ED: Einzeldosis; ITP: Immunthrombozytopenie; i.v.: intravenös; p. o.: *per os*; s.c.: subkutan; TPO: Thrombopoetin

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

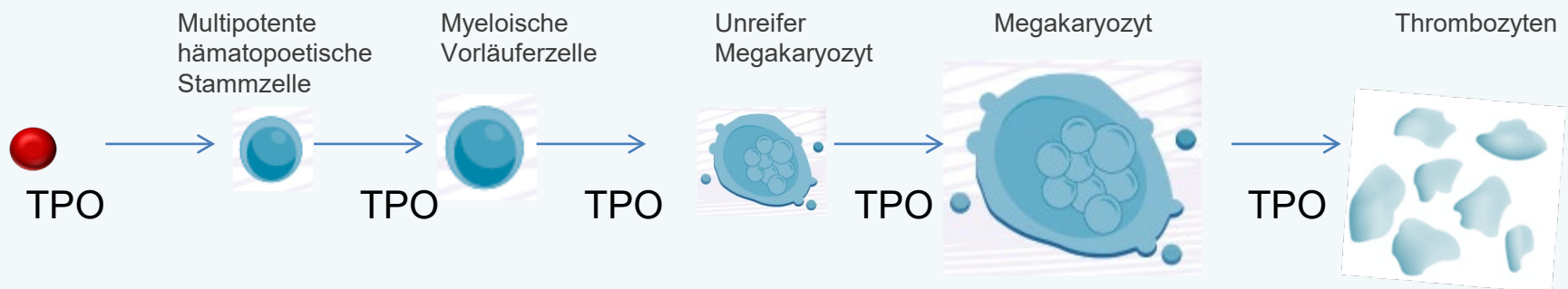
2. Onkopedia-Leitlinie Immunthrombozytopenie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 05.07.2021

Thrombozytenproduktion: Rolle von TPO



TPO: Potenter endogener hämatopoetischer Wachstumsfaktor

- Spielt eine wesentliche Rolle bei der Thrombozytenproduktion^{1–3}
- Wird primär konstitutiv in der Leber gebildet¹
- Beeinflusst die Proliferation/Differenzierung der Megakaryozyten²
- Steuert die Thrombozytenproduktion via TPO-R⁴
- TPO-RA: Klasse therapeutischer Wirkstoffe, die an den TPO-R binden, ihn aktivieren und die Thrombozytenproduktion stimulieren⁵



TPO: Thrombopoetin; TPO-R: Thrombopoetin-Rezeptor; TPO-RA: TPO-Rezeptoragonisten

1. Kuter D, et al. Blood 2002;100:3457–69

2. Kaushansky K. N Engl J Med 1998;339:746–54

3. Wolber E, et al. News Physiol Sci 2002;17:6–10

4. Kuter DJ. Blood 2007;109(11):4607–16

5. Fachinfo-Service® <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt aufgerufen am 06.07.2021

TPO-RA sind auch für Kinder zugelassen¹

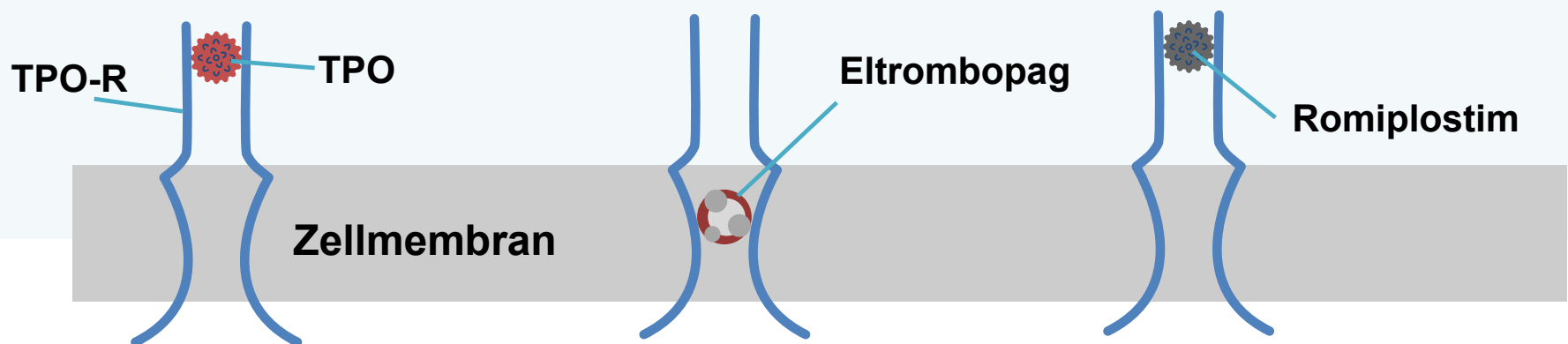


Eltrombopag ist seit April 2016 für Kinder ab 1 Jahr zugelassen:

Eltrombopag ist für die Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer ITP indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patienten gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline)

Seit Februar 2018 ist auch Romiplostim für Kinder ab 1 Jahr zugelassen:

Romiplostim ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer primärer ITP im Alter von 1 Jahr oder älter indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline)



Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag



- In den Studien PETIT und PETIT2 hat sich die Behandlung mit Eltrombopag als effektiv für die Steigerung der Thrombozytenzahlen bei Kindern mit chronischer/persistierender ITP erwiesen^{1,2}
- Ein klinischer Nutzen wurde anhand einer Reduzierung von Blutungen und begleitenden Medikamenten gegenüber der Baseline demonstriert^{1,2}
- In beiden Studien war das Ansprechen auf Eltrombopag über alle Altersgruppen hinweg vergleichbar^{1,2}
- 62 % der Kinder reagierten auf Eltrombopag mit einem Anstieg der Thrombozytenwerte auf $\geq 50 \times 10^9/l$ ¹
- Ein anhaltendes Thrombozytenansprechen ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens 6 Wochen) wurde von 40 % der Kinder unter Eltrombopag erzielt²
- Eltrombopag-Behandlung senkte die relative Inzidenz von Blutungen (WHO-Grade 1–4) um 49 % von der Baseline bis Woche 12 (71,4 % bei der Baseline und 36,5 % in Woche 12)²
- Eltrombopag wurde von Kindern gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert^{1,2}

Wirksamkeit und Sicherheit von Romiplostim



- Erhöhung und Aufrechterhaltung der Thrombozytenwerte durch Romiplostim bei pädiatrischen Patienten mit ITP^{1,2}
 - Mediane Anzahl der Wochen mit Thrombozytenwert $\geq 50 \times 10^9/l$ in der Romiplostim-Gruppe signifikant höher als mit Placebo¹
 - Ab Woche 7: Thrombozytenwert in der Romiplostim-Gruppe ca. $50 \times 10^9/l$ oder höher, in der Placebo-Gruppe ca. $10 \times 10^9/l$ ¹
 - Medianer Thrombozytenwert in der Romiplostim-Gruppe ab Woche 8 bei $\geq 50 \times 10^9/l$ ²
- Geringere Belastung der Eltern in der Romiplostim-Gruppe (Kids' ITP Tool)³
- Romiplostim war bei pädiatrischen ITP-Patienten insgesamt gut verträglich¹
 - Die unerwünschten Ereignisse waren meist von leichtem oder moderatem Schweregrad
 - Keine behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse, die als schwerwiegend erachtet wurden bzw. zum Behandlungsabbruch führten
 - Kein Nachweis neutralisierender Antikörper gegen Romiplostim oder TPO

ITP: Immunthrombozytopenie; TPO: Thrombopoetin

1. Bussel JB, et al. Blood 2011;118:28–36

2. Tarantino MD, et al. Lancet 2016;388:45–543

3. Klaassen RJ, et al. Pediatr Blood Cancer 2012;58:395–8

Splenektomie¹



- Splenektomie ist nur im äußersten Notfall indiziert bei lebensbedrohlichen Blutungen, die nicht auf Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ansprechen, denn bei neu diagnostizierter ITP besteht generell hohe Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission

Pro

- Therapeutische Intervention mit größter Chance auf raschen und lang anhaltenden Anstieg der Thrombozytenzahlen
- Bei 86 % der Kinder kam es in einer Registerstudie zu einem direkten Anstieg der Thrombozytenwerte

Kontra

- Lebenslang erhöhtes Risiko einer fulminanten Sepsis durch bekapselte bakterielle Erreger
- Erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen wird diskutiert

Drittlinientherapie¹



- Immunsuppressive Therapie mit Rituximab*, Azathioprin, Mycophenolatmofetil*, Sirolimus* oder Vincristin
- Nur bei dringender Behandlungsindikation nach Versagen der Erst- und Zweitlinienmedikation
- Trotz teilweise langjähriger Erfahrung mit den einzelnen Präparaten liegen keine ausreichenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern mit ITP vor

*Off-Label

ITP: Immunthrombozytopenie

1. AWMF. S2k-Leitlinie 086-001: Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06.pdf, zuletzt aufgerufen am 05.07 2021

Rituximab (Off-Label)¹



- Rituximab ist nicht zur Behandlung der ITP zugelassen
- In Studien erreichten 60 % der Kinder einen kurzfristigen Anstieg der Thrombozytenwerte
- 25–30 % der Kinder und Jugendlichen mit chronischer ITP sprachen langfristig (bis zu 5 Jahre) auf Rituximab an
- Rituximab wird intravenös verabreicht; bei bis zu 18 % der Patienten wurden Infusionsreaktionen beobachtet (schwerwiegende Reaktionen bei bis zu 4 % der Patienten)
- V. a. bei jüngeren Kindern können unter Rituximab die Immunglobulinspiegel abfallen, sodass eine IVIG-Gabe erforderlich wird
- Nach Rituximab-Therapie sollten die Immunglobulinspiegel kontrolliert werden

Zusammenfassung Therapie



- Sofern keine Blutung auftritt, ist „Beobachtendes Abwarten“ ein häufiger Behandlungsansatz bei Kindern mit neu diagnostizierter ITP
- Andere Erstlinientherapien umfassen Kortikosteroide und IVIG
- Thrombozytenkonzentrate bleiben Notfällen vorbehalten
- Eltrombopag und Romiplostim sind indiziert für die Behandlung von Kindern ab einem Alter von 1 Jahr mit primärer ITP nach mindestens 6-monatiger Krankheitsdauer bzw. mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind
- Splenektomie bei Kindern mit ITP nur im äußersten Notfall
- Einsatz von Drittlinentherapeutika nur bei dringender Behandlungsindikation nach Versagen der Erst- und Zweitlinienmedikation

Transparenzinformation

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma GmbH (€ 8.150) angeboten.