

Was gibt es 2011 Neues bei der ITP im Kindesalter?

Roswitha Dickerhoff

Hämatologische Ambulanz

Uni-Kinderklinik Düsseldorf

ITP im Kindesalter I

- Auslöser: meist viraler Infekt / MMR-Impfung
- Mechanismus: AK führen zu vorzeitigem Abbau bzw. eingeschränkter Bildung von Thrombozyten
- Häufigkeit: ~ 4 / 100 000 Kinder < 14 J / Jahr
Klinik: gesundes Kind mit Petechien und/oder Hämatomen; selten Schleimhautblutungen
- Diagnose: BB und Ausstrich
- Prognose: excellent
- Therapie: ~Plättchenzahl?? Blutungsneigung??

ITP im Kindesalter II

- Definition: Thrombozyten $< 100.000 /\mu\text{l}$
- Nur 3% der Kinder mit ITP haben signifikante Blutungen
- Remission bei 15 % nach 1 Wo,
bei 60 % nach 6 Wochen,
bei 80 % nach 6 Mo,
bei 90 % nach 12 Mo
- Nur $< 10\%$ der Kinder mit chron. ITP haben Blutungsprobleme

„Neue“ Bezeichnungen

Rodeghiero et al: Standardisierung der ITP Nomenklatur durch internationale Arbeitsgruppe (Blood 2009)

früher	Seit 2009
Akute ITP	Neudiagnostizierte ITP (erste 3 Monate)
Chronische ITP (ab 6 Monate)	Persistierende ITP (3 – 12 Mo)
	Chronische ITP (ab 12 Monate)

Spontane Remission bei neu diagnostizierter ITP

- **15%** nach **1 Woche**
 - **60%** nach **6 Wochen**
 - **80%** nach **6 Monaten**
 - **90%** nach **12 Monaten**
-
- **bei chronischer ITP jederzeit Remission möglich, auch nach 10-20 Jahren**

THERAPEUTISCHE OPTIONEN

- 1916** **SPLENEKTOMIE**
- 1958** **STEROIDE**
- 1981** **IV IMMUNOGLOBULINE (Imbach, Basel)**
- 1983** **ANTI-D GLOBULIN (Salama, Berlin)**

ABWARTEN (WATCHFUL WAITING)

Pädiatrische ITP-Leitlinien seit 1996

- **USA** ASH Guidelines 1996 : IVIG wenn
Plättchen < 20 G/l u. Schleimhautblutungen
oder < 10 G/l und Petechien /Hämatome
2011: Abwarten
- **D** Leitlinien **1999/2005/2011**: Therapie nicht
allein von Thrombozytenzahlen abhängig machen
- **GB** Guideline 2003: Therapiebasis ist klinische
Klassifizierung; **Therapie nicht abhängig von
Plättchenzahl** sondern nur bei manifester Blutung;
konkrete Vorschläge: IVIG nur bei Blutung
- **Int. (Europa + USA) Konsensus Report 2010:**
Abwarten wenn keine Blutung

Internationaler Consensus Report 1 / 2010 (Europa + USA)

- **niedrige Thrombozytenzahl alleine ist kein Grund zur Behandlung**
- **Blutungsneigung ist wichtigstes Kriterium zur Therapie-Entscheidung**

Graduierung der Blutungsneigung

Blutungsgrad	Management
Grad 1: milde Blutungsneigung, wenige Petechien (< 100), < 5 Hämatome (< 3 cm), keine Schleimhaut-Blutungen	Abwarten
Grad 2: milde Blutungsneigung, viele Petechien (> 100), > 5 große Hämatome (> 3 cm), keine Schleimhaut-Blutungen	Abwarten; Therapie in einigen ausgewählten Fällen (Sport?)
Grad 3: mäßige Blutungsneigung, Schleimhaut -Blutungen	Therapie in einigen ausgewählten Fällen
Grad 4: schwere Schleimhautblutungen oder Verdacht auf innere Blutung	Therapie

Neue ASH-Guidelines 2011

- Zur Diagnostik keine KMP nötig
- **Abwarten, wenn keine Blutung, ungeachtet der Plättchenzahl**
- Impfungen sind bei ITP erlaubt
- Wenn Therapie nötig, PRD für einige Tage oder 0,8 g/kg IVIG

Konsequenzen für Deutschland

- Viele Ärzte kennen den internationalen Report bzw. die neuen ASH-Guidelines nicht bzw. wollen sie nicht zur Kenntnis nehmen
- In vielen Kinderkliniken gibt es „hausinterne Leitlinien“
- Viele Ärzte ertragen es nicht, abzuwarten

Deshalb:

Eltern von Kindern mit ITP sollten auf die offiziellen Leitlinien verweisen und auf Abwarten bestehen

Neues 2011

- ASH Guidelines 180 Wende: nicht die Plättchenzahl, sondern die Klinik zählt
- 2 Studien zu Romiplostim bei Kindern
- Forschung zur Ursache der chronischen ITP bei Kindern

Erfahrung mit Romiplostim bei Kindern

- Beck 2010: 1 Pt. nach SZ-Transplantation
- Elalfy Ann Hemtol 2011: 18 chron. ITP – Pt. randomisiert: 12 Romiplostim : 6 Plazebo
- Bussel Blood 2011: 22 chron. ITP - Pt. (> 6 Mo) Random. 17 Romiplostim : 5 Plazebo

Romiplostim

- Eiweiß (peptybody), das nicht dem körpereigenen Thrombopoietin ähnlich ist, aber so wirkt (erhöht die Thrombozyten)
- Wenn AK gegen Romiplostim entstehen, wird nicht Thrombopoietin unwirksam gemacht

Bekannte Nebenwirkungen von Romiplostim

- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Thrombosen (9% in Erwachsenen-Studie)
- Vermehrung des Retikulins (Kollagen-Fasern) im Knochenmark

Elalfy-Studie 2011: randomisiert, Plazebo-kontrolliert, unizentrisch

- 12 nicht-splenektomierte Patienten mit ITP > 12 Mo;
- Alter 2,5 – 16 Jahre
- Studien-Vorraussetzung: Thr < 20 G/l
- 6 Plazebo-Patienten
- Alle Patienten hatten vorher PRD, 44% hatten PRD, IVIG + anti-D
- KMP + Stanze vor Studie und Wo 18
- Initiale R – Dosis 1 µg/kg /Woche, bis 5µg/kg x 12 Wo

Elalfy-Studie Ergebnisse

- 10/12 Pt. erreichten Studienziel PI > 50 G/l, 6/12 Pt. hatten noch PI > 50 G/l 3 Wo nach R-Ende
- **Verringerung der Blutungsneigung der Studienpatienten**
- Kein Plazebo-Patient erreichte Studienziel
- 1/12 Studienpat. und 2/6 Plazebo-Pt. Rescue-Med.
- 50% aller Patienten hatten Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Nasenbluten, Erbrechen, (8 % Stud.Pt., 16% Plazebo) Exanthem nur bei Studien-Pt.
- Keine Thrombozytose, keine KM-Fibrose
- Keine schweren AEs, kein Todesfall

Kritik an Elalfy-Studie

- Kleine Patientenzahl
- Kurze Dauer der Studie
- **Patienten hatten chron. ITP (> 12 Mo)**
- **Blutungsneigung wurde berücksichtigt**
- **KMP + Stanze vor Studie**

Bussel Studie: Romiplostim bei Kindern

Studienziel: Thrombowerte > 50 G/l

- Multizentrisch, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppelblind Phase 1 (Wirkung ?/ 2 (Sicherheit?))
- Romiplostim: 17 Kinder 12 Mo – 18 J (USA, E, Austr.)
 - ITP > 6 Mo, Thrombos =/< 30 G/l; keine Therapie ausser PRD;
 - 8 Pt. splenektomiert, 1 Pt noch nie Therapie
- Plazebo: 5 Kinder
- R wöchentlich, Beginn mit 1 µg / kg KG /Woche ; Dosis angepaßt an Thr 50 – 250 G/l, Dauer 12 Wochen
- Wöchentlich klin. + Labor - Kontrollen
- Mittlere Dosis nach 12 Wo 5 µg/kg

Bussel-Studie Ergebnisse

- 15 / 17 Kindern > 50 G/l Thrombos für mindestens 2 Wo
- Keiner der Plazebo-Patienten erreichte > 50 G/l Thrombos
- 16 / 17 Studie-Kindern, 5 / 5 Plazebo Pt. mindestens 1 adverse event (Nasenbluten, Kopfschmerzen)
- Kein Todesfall
- Keine AK-Bildung

Kritik an Bussel-Studie

- Geringe Patientenzahl, kurze Therapie-Dauer
- Patienten wurden nicht nach Blutungsneigung in Studie aufgenommen, sondern nach Thrombo-Zahlen
- Endziel der Studie war nicht Verringerung von Blutungs-Ereignissen, sondern > 50 G/I Thrombos
- Keine Aussage möglich über KM-Retikulin

Zhang: Studie zur Ursache der chron. ITP bei Kindern (Blood April 2011)

- Bei chron. ITP Über-Expression des Gens Vanin-1, das ein sog. Oxydativer Stress Sensor ist.
- Sehr kleine Patientenzahlen
- Noch keine endgültigen Ergebnisse

Zusammenfassung

- Für Kinder mit chron. ITP, die ständige Blutungsprobleme haben (< 1% der ITP-Kinder!) eröffnet Romiplostim neue Therapie-Möglichkeiten
- Die Gefahr besteht, dass Romiplostim unkritisch angewandt wird (nur weil die Thrombos niedrig sind) und Kinder Nebenwirkungen ausgesetzt werden, die schlimmer als die ITP sind

Empfehlungen für initiale Therapie bei Blutung

- **IV-anti-D 50 – 75 µg/kg sc**
(in D nicht für ITP zugelassen!)
- **IVIg 0,8 – 1 g / kg**
- **Prednison 1-2 mg / kg**
(maximal 14 Tage)
Prednison 4 mg / kg / Tag 3-4 Tage

Therapie-Empfehlungen für Pat. mit Blutungen bei chronischer ITP

- **Dexamethason**
- **HD Methylprednisolon**
- **Rituximab**
- **Andere Immunsuppressiva (Aza, MMF, CSA)**
- **Splenektomie**

- **Mit Thrombopoese-stimulierenden Medikamenten (Eltrombopag, Romiplostin) gibt es keine Erfahrung bei Kindern**





Four-year old boy with 1000 plt/ μ l at diagnosis who was in remission after one week

Argumente gegen eine "Behandlung der Thrombozytenzahl"

- Elektronische Thrombozytenzählung ist ungenau im Bereich $< 20 \text{ G/l}$**
- große Thrombos ($> 20 \text{ fl}$) werden nicht mitgezählt**
- Mikropartikel ($< 2 \text{ fl}$) werden nicht mitgezählt**
- Die meisten Kinder mit Thrombozyten $< 10\text{G/L}$ haben wenig Blutungsneigung**
- Lebensqualität der Kinder mit ITP wird durch Therapie verschlechtert (Nebenwirkungen!!)**

Hirnblutungen (ICH)

- selten in ersten 48 Std. nach Diagnose
- Häufigkeit in ersten Wochen der ITP $< 0,1\%$
- mehr als 50% der ICH bei chronischer ITP
- Auslöser: Trauma, Medikamente, **virale Infekte**, Gefäßfehlbildungen
- **ICH trotz Therapie**
- **ICH-Häufigkeit in Ländern, die viel IVIG einsetzen, ist gleichgeblieben seit 1981**

Der natürliche Verlauf der ITP bei 108 Kindern

Alter:	2 Monate – 15 Jahre
Geschlecht:	48 f, 60 m
Beobachtungszeit:	Mai 92 – Nov 09
Institution:	Kinderklinik St. Augustin
Patienten:	alle ITP-Patienten mit Erst- Diagnose, keine Selektion

Thrombozyten bei Diagnose bei 108 Patienten

< 10 G / l	72 x
10 - 20 G / l	23 x
> 20 G / l	13 x

46 stationäre Aufnahmen bei 108 Patienten

Dauer	Patienten-Zahl	Grund
1 Tag	27	Aufnahme durch Nicht-Hämatologe; Schleimhautblutung
2 - 3 Tage	14	
6 - 7 Tage	5	1x Säugling 4 x Schleimhautblutung

Diagnostik bei 108 Patienten mit neu diagnostizierter ITP

Prozedur	Anzahl	Grund
Blutbild, Ausstrich	108	
Gerinnungsstatus, Pl. ass.-AK	0	
Knochenmarks-Aspirat	1	Neutropenie
craniales CT	1	heftige Kopfschmerzen
LE-Diagnostik	5	Mädchen >10y

Therapie bei 108 ITP-Patienten

- **Ausführliche Information** über die Diagnose (ITP hat nichts mit Leukämie zu tun!!), Prognose und Therapiemöglichkeiten (IVIg, PRD); Anbieten von schriftlicher Information und Telefonkontakt
- **Vermeiden von Medikamenten**, vor allem Aggregationshemmern wie Aspirin
- **Aktivitätseinschränkung** je nach Blutungsneigung (kein Klettergerüst im Kindergarten)
- **Medikamente: PRD x 3 d bei 11 Patienten**

Information für Eltern und Patienten mit ITP

- Plättchen-Zahlen vom elektronischen Zählgerät sind unzuverlässig bei ITP, da große Plättchen nicht mitgezählt werden
- Große Plättchen funktionieren besser als kleine
- Häufige Blutbildkontrollen sind unnötig
- Der Zustand der Mundschleimhaut ist aussagekräftiger als ein Blutbild

Häufigkeit von Blutbildern bei ITP-Patienten (Frage: Remission erreicht?)

- **Bei Diagnose**
- **1 Woche nach Diagnose**
- **6 Wochen nach Diagnose**
- **Wenn noch keine Remission, alle 8 Wochen**
- **6 Monate nach Diagnose**
- **Bei chron. ITP 2 x / Jahr, bzw. wenn über mehrere Wochen keine Blutungszeichen**

Verlauf bei 108 ITP Patienten

③ Remission innerhalb 6 Wochen nach 1 Woche >100 000 Plättchen	54x 22x
③ Remission 6 Wochen - 6 Mo	34
③ Keine Remission nach 6 Monaten	20
③ Remission zwischen 6 -12 Mo	7
③ Remission nach > 24 Mo	5
keine Remission 18 Mo -15 Jahre	8
ZNS-Blutung	0
GI-Blutung	0

Lebensqualität der 108 Kinder

- **Kurze oder gar keine Krankenhausaufenthalte**
- **Alle gingen in Kindergarten bzw Schule (inklusive Klassenfahrten)**
- **Alle haben am Schulsport teilgenommen (mit Ausnahme Reck, Barren, Sprossenwand, Ballspiele mit harten Bällen)**
- **Alle bekamen sehr seltene Blutbildkontrollen**
- **107 hatten keine schwere Blutung**
- **Abwarten hat keine Nebenwirkungen**

Lebensqualität von 43 Kindern mit ITP bzw. Familien, die nach Therapie außerhalb zur 2. Meinung zu uns kamen (2000 – 2010)

- Viele gingen nicht in Kindergarten bzw. Schule, keine Klassenfahrten
- Monatelang kein Sport; Reiten, Rudern verboten
- Wöchentliche BB-Kontrollen über Jahre
- 2 Väter hatten Arbeit verloren da sie beim Kind in der Klinik bleiben wollten (2-3 Wochen!)
- Mütter hatten Arbeitsstelle aufgegeben
- 3 x seröse Meningitis nach Immunglobulin
- 3 x entstellender Cushing der Kinder
- Familien zerbrochen, da Mutter immer unterwegs zur Klinik und Familie ständig in Todesangst

Inzidenz einer chron. ITP bei 108 Patienten ohne Therapie

- nach 12 Monaten 12%**
- nach 24 Monaten 7%**

Chronische ITP

12% nach 12 Monaten)

- **> 90% aller Patienten haben keine ständigen Blutungen**
 - Pt. sollen PRD zu Hause haben für interkurrente Blutungen (virale Inf.)
 - amb. Kontrolle 2x/Jahr
 - Aktivitätseinschränkungen je nach Blutungsneigung
- **< 10% haben häufig oder ständig Schleimhautblutungen**
 - Management schwierig, da Ansprechen auf Medikamente individuell sehr unterschiedlich;
Cortison darf nicht > 5 Tage gegeben werden

**Therapie in anderer Institution
bei 12 Patienten mit chronischer ITP**

IVIG	9 Pat.
Langzeit PRD	7 Pat.
Dexamethasone	2 Pat.
Splenektomie (Evans S.)	1 Pat.

Therapie-Nebenwirkungen bei 12 Patienten mit chronischer ITP

ausgeprägter Cushing	3x
KM-Suppression durch Corticoide	2x
erhebliche psychische Probleme der ganzen Familie (Blutbildkontrollen 2 x pro Woche über Jahre; ständige Angst vor Hirnblutung; Verhaltensstörungen durch Cortison)	12x







Ratschläge (Verbote) für Eltern und Patienten mit chronischer ITP

- **Kein Sport**
- **Schutzhelm tragen (Kleinkinder)**
- **Kein Kindergarten**
- **Kein Blasinstrument spielen (Trompete)**
- **Keine Reisen (aber ständige Klinikbesuche)**
- **Richterliches Verbot, an Klassenfahrt teilzunehmen**
- **Keine Flugreisen**
- **Blutbild 3 x pro Woche über Jahre**
- **Keine Impfungen**
- **Jährliche Knochenmarkspunktion**

Unsere Therapie bei 12 / 32 Patienten mit chronischer ITP

Anzahl	Therapie	Wie oft?	Zeitraum
1	PRD 2 mg/kg/d	4 x	20 Jahre
	IVIG + Methylprednisolon vor Entbindung	2 x	
1	Transfusion nach Menorrhagie	1x	9 Jahre
6	PRD 2 mg/kg/d x 3 d	2 – 5 x	1 – 8 Jahre
4 Evans Syndrom	IVIG x 2 Imurek x 2 Not-Splenektomie x 1	Alle 3 Wochen 3-6 Monate	1-2 Jahre 4-5 Jahre

ITP-Klassifizierung nach Schwere der Blutungsneigung

- **mild** (ca. 80%) **nur Hautblutungen**
- **moderat** (15-20%) **Nasenbluten hört auf auf Druck bzw. kurzfristige Zahnfleisch-Blutungen**
- **schwer** (ca.3-5%) **Nasale Tamponade bzw. Transfusion nötig**
nicht zu stoppende Schleimhautblutung (Blase, Gingiva, Menorrhagie)
- **lebensbedrohlich** (< 0,1%) **ICH, Darm-Blutung**

Therapie je nach Blutungsneigung

Nur Hautblutungen
mod. Mucosablutung
schwere Mucosablutung

Abwarten

Prednison 2 mg/kg/d x 3 Tage
Prednison 4 mg/kg/d x 4 Tage
oder IVIG 0,8 -1,0 g / kg x 1 Tag
Hormonbehandlung bei Menorrhagie

ICH

Thrombozytenkonzentrat
IVIG 0,8 g/kg
Methylprednisolon 30 mg/kg IV
(NovoSeven experimentell)
EVTL: SPLENEKTOMIE

Notwendigkeit der kurzfristigen Anhebung der Thrombos für
elektive Eingriffe: PRD 2mg/kg/d X 5 d
für unaufschiebbare Eingriffe: IVIG, Anti-D, Methyl-PRD IV

Schlussfolgerung

Therapie darf nicht schlimmer sein als die Krankheit

- Sowohl die akute als auch die chronische ITP hat meist einen milden Verlauf bei Kindern.
- Bei der ITP im Kindesalter sollte eine **risikoadaptierte Therapie** einer routinemäßig verabreichten Maximaltherapie (IVIg) vorgezogen werden. Eine chronische Verlaufsform ist selten und kann durch Therapie bei Diagnosestellung nicht verhindert werden.
- Ausführliche Information von Eltern / Patienten, abwartendes Verhalten und bei Schleimhautblutung Prednison für 3 Tage haben sich bewährt im Management von Patienten mit akuter und chronischer ITP.