

7.1 Akute Immun-Thrombozytopenie (ITP) im Kindesalter (ICD 287.3)

R. Dickerhoff, G. Gaedicke, A.H. Sutor *

Definition und Basisinformation

Definition

Isolierte Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 150 \text{ G / l}$) mit akuten Blutungssymptomen bei sonst gesunden Kindern. Die Diagnose akute ITP ist eine Ausschlussdiagnose. Auszuschliessen sind Thrombozytopenien anderer Genese: z. B. akute Infektionen, neonatale Thrombozytopenie, Leukämien, HUS, hereditäre Thrombozytopenien wie May-Hegglin Anomalie, Bernard-Soulier Syndrom, von Willebrand Syndrom Typ IIB, Wiskott-Aldrich Syndrom, bedingt durch Medikamente, Kollagenosen, EDTA-bedingte Pseudothrombopenie, chronische ITP.

Basisinformation

Die ITP ist die häufigste hämorrhagische Diathese im Kindesalter (ca. 4 pro 100 000 Kinder pro Jahr). Der Häufigkeitsgipfel ist im Vorschulalter. Die akute ITP tritt meist nach einer Virusinfektion, selten nach einer Lebendimpfung auf. Die mit Autoantikörpern beladenen Thrombozyten werden vorzeitig in der Milz zerstört. Ca 80% aller Kinder haben bei Diagnose Thrombozytenwerte von $< 20 \text{ / l}$ (5). Die akute ITP ist in der Regel selbst limitierend und bedarf nur in seltenen Fällen einer medikamentösen Therapie. Die Blutungsneigung entspricht nicht der Thrombozytenzahl, da die bei der ITP vorhandenen sehr großen Thrombozyten eine ihrem Volumen entsprechende Funktion haben. Nach 6 Wochen haben 60%, nach 6 Monaten 80%, nach 12 Monaten 90% der Kinder wieder normale Thrombozytenwerte.

Leitsymptome und Klassifikation

Fast alle Kinder mit akuter ITP haben bei Diagnosestellung Hautblutungen: Petechien und / oder flächenhafte Hämatome. Ca 20-35% (14,32) haben zusätzlich Schleimhautblutungen (meist Nase bzw. Gingiva, seltener Hämaturie, Menorrhagie, Darmblutungen), die aber nur in ca. 2,5 – 5% schwer sind (6,33): Notwendigkeit von Nasentamponade, Transfusion. Es gibt 2 Klassifizierungsvorschläge (6,8), die beide, ohne Berücksichtigung der Thrombozytenzahlen, die ITP nach Ausmaß der Blutungsneigung in 4 Schweregrade unterteilen:

leicht	Petechien, Hämatome, keine Schleimhautblutungen
moderat	Blutung aus Nase bzw. Gingiva, intermittierend, sistiert spontan bzw. auf Druck (Nase)
schwer	anhaltende Schleimhautblutung, Nasen-Tamponade, Transfusion notwendig.
lebensbedrohlich:	nachgewiesene intrakranielle oder sonstige innere Blutung

Diese Einteilung stellt eine rationalere Grundlage dar für eine Therapieentscheidung als eine Einteilung nach Thrombozytenzahlen.

Diagnostik

Zielsetzung einzelner diagnostischer apparativer Verfahren

- ◆ Die Thrombozytenzählung dient initial der Diagnosestellung. Sie muß durch die Betrachtung des Ausstriches bzw. die Zählung im Phasenkontrastmikroskop ergänzt werden, da die Thrombozytenzählung durch elektronische Geräte im Bereich $< 20 \text{ G/l}$ unzuverlässig ist. Bei der elektronischen Zählung werden außerdem die großen Thrombozyten nicht erfasst, da die Geräte nur Partikel im Bereich $2\text{-}20 \text{ fl}$ als Thrombozyten registrieren. Häufige Thrombozytenkontrollen im weiteren Verlauf sind entbehrlich, vielmehr sind Thrombozytenzählungen vor allem zur Feststellung einer Remission sinnvoll (7).
Die Betrachtung eines Blutausstriches dient neben der Evaluierung der Thrombozytengröße auch zum Ausschluß anderer Thrombozytopenie-Ursachen.
- ◆ Eine Knochenmarkspunktion (KMP) ist indiziert, wenn zusätzlich zur Thrombozytopenie für die ITP untypische klinische Symptome und Krankheitszeichen (z. B. Organvergrößerung, Lymphknotenschwellung, Gelenkschmerzen) oder weitere pathologische Laborwerte vorliegen: erhöhtes MCV (Fanconi-Anämie? MDS?), Anämie, Neutropenie (Leukämie?)(10) oder wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen.

Zusammenstellung einer gebräuchlichen Auswahl

Thrombozytenzählung, Blutbild und Analyse des Ausstriches durch hämatologisch versierten Untersucher / in. Gerinnungsstatus zum Ausschluss einer evtl. gleichzeitig bestehenden Störung der plasmatischen Gerinnung.

Nachweisdiagnostik

Die Diagnose ITP ist eine Ausschlussdiagnose.

- ◆ **Anamnese:** vorher gesundes Kind, keine Grunderkrankung, die zu Thrombozytopenie führt. Blutungszeichen seit wenigen Tagen. Oft viraler Infekt (selten Lebendimpfung) 2-3 Wochen vorher.
- ◆ **Klinische Untersuchung:** Fast immer Petechien und / oder Hämatome. Manche Kinder haben überwiegend Hämatome und wenige Petechien.
Schleimhautblutungen: meist Epistaxis und Gingivablutung, selten Hämaturie, Menorrhagie, Darmblutung.
- ◆ **Labor:** Isolierte Thrombopenie (in 70-80% $< 20 \text{ G/l}$)

Entbehrliche Diagnostik

Plättchenassoziierte Antikörper, KMP (siehe oben)

Hinweise, wer welche diagnostischen Prozeduren ausführen soll

Der erfahrene Pädiater stellt die Diagnose meist aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Blutbild. Für die Begutachtung des Ausstriches ist ein mit den Problemen der pädiatrischen Hämatologie vertrauter Untersucher erforderlich.

Therapie

Kausale Therapie

Nicht möglich.

Allgemeines

Ob die Thrombozytenzahl alleine, ohne Berücksichtigung der Klinik, Anlaß zu einer medikamentösen Therapie sein soll (16), wird in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt und von immer mehr Experten mit „nein“ beantwortet (5,6,7,14,

17,18,33). Ein Vorgehen auf der Grundlage der Klinik setzt sich immer mehr durch. Initiale Therapie beeinflusst nicht den weiteren Verlauf und kann eine zerebrale Blutung nicht verhindern (9, 21, 22, 27, 28), Es gibt keinen Hinweis dafür, dass eine Therapie einem nicht blutenden Patienten einen Vorteil bringt (28). In England verhalten sich inzwischen 63% der pädiatrischen Hämatologen abwartend bei Kindern, die keine Schleimhautblutungen haben. Die Zahl der lebensbedrohlichen Blutungen hat sich dadurch nicht erhöht (6).

Grundlagen des Vorgehens bei akuter ITP

Die klinische Situation und nicht die Thrombozytenzahl bestimmt das Vorgehen (5, 7,32). Eltern / Patienten muß von einem Arzt, der erfahren ist im Umgang mit der ITP, erklärt werden, was eine ITP ist, daß es sich nicht um eine Leukämie oder um eine Vorstufe einer Leukämie handelt, daß schwere Blutungen extrem selten sind, daß die meisten Kinder spontan eine Remission erreichen und daß evtl. sichtbare Schleimhautblutungen mehr Aussagekraft haben als die Thrombozytenzahlen. Eltern müssen informiert werden über die Notwendigkeit, Medikamente (Aggregationshemmer, NSAR) und körperliche Aktivitäten, die zu Schädelverletzungen führen können, zu vermeiden. Es müssen ihnen die Medikamente, die für Komplikationen zu Verfügung stehen, vorgestellt werden. ITP-Patienten müssen mit einem Notfallausweis mit dem Vermerk ITP ausgerüstet werden. Den Eltern muß die Möglichkeit gegeben werden, rund um die Uhr Kontakt mit der betreuenden Klinik aufnehmen zu können. Junge Kollegen müssen lernen, daß das Aussehen eines Kindes mit ITP nicht mit dem Grad der Gefährdung korreliert.

Die Betreuung von ITP-Patienten kann in den meisten Fällen ambulant erfolgen. Kindergarten-und Schulbesuch sind mit den oben genannten Einschränkungen erlaubt (6,7).

Das Prinzip der Betreuung von ITP-Patienten ist, Blutungen zu behandeln, nicht aber die Thrombozytenzahl. Daher kann auf häufige Laborkontrollen verzichtet werden. Sinnvoll sind Kontrollen, um eine evtl. eingetretene Remission zu dokumentieren bzw. wenn neue Blutungszeichen auftreten.

Wirkung, Nebenwirkungen und Dosierung von Medikamenten, die bei ITP in ausgewählten Situationen eingesetzt werden können

Glucocorticoide: Sie wirken gefäßabdichtend (siehe Granulozytose unter Cortikoiden!) und führen über eine Blockade des Monozyten-Phagozyten-Systems zu einem Anstieg der Thrombozyten. Eingesetzt werden

Prednison / Prednisolon po 0,25 – 4 mg / kg / die, empfohlene Dosis 2 mg/kg, nicht länger als 2 Wochen

Dexamethason po 0,7 mg / kg KG/d (max. Dosis 40 mg/kg/d) x 4 Tage

Methylprednisolon 30 mg / kg KG/d (max. 1g) IV über 20-30 min

Unerwünschte Nebenwirkungen sind abhängig von Dosis und Dauer der Behandlung. Bei langfristiger Gabe von Prednison kommt es neben der Cushing Symptomatik nicht nur häufig zu ausgeprägten psychischen Veränderungen und Verhaltensstörungen, auch die Thrombopoese im Knochenmark wird unterdrückt.

i.v. Immunglobuline (IVIG): Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch umstritten. IVIG kann den Anstieg der Thrombozyten beschleunigen, aber keine Remission herbeiführen. Die allgemein empfohlene Dosis ist 0,8 g / kg / Dosis einmalig (3,4,7,16), aber auch niedrigere Dosen wie jeweils 0,25 – 0,4 g / kg an 2 Tagen führen zu einem Thrombozytenanstieg (37).

Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, seröse Meningitis u.a. treten in 22 – 75% der Fälle auf (4,23,33). Dank virus-inaktivierender Verfahren wurden in den letzten Jahren keine HCV – Infektion nach IVIG beobachtet.

Anti-D-Immun-Globulin I.V.: In der Dosierung von 40 – 50 µg / kg KG induziert das Anti-D bei Rhesus-positiven Patienten eine meist subklinisch verlaufende Hämolyse. Es wird vermutet, dass der bevorzugte Abbau der Erythrozyten zu einer Verminderung des Thrombozytenabbaus führt und damit zu ihrem Anstieg. Nach I. V. Anti-D ist es durch massive intravasale Hämolyse bei einigen Kindern zu Nierenversagen gekommen (24).

In Deutschland ist Anti-D-Immunglobulin für die Behandlung der ITP nicht zugelassen.

Recombinanter Factor VII: Es gibt Berichte über individuelle Therapieversuche mit Faktor VII bei Thrombozytopenien unterschiedlicher Genese mit lebensbedrohlicher Blutung (20, 35)

Thrombozytenkonzentrate: Nur sinnvoll in Notfallsituationen unter gleichzeitiger Gabe von Corticoiden und IVIG.

Empfohlenes Vorgehen je nach Blutungsneigung (siehe Klassifikation)

- ◆ leicht Abwartendes Verhalten, Aufklärung, keine medikamentöse Therapie
- ◆ moderat bei Schleimhautblutungen, die subjektiv beeinträchtigend sind,
Prednison 2 mg / kg / die für 3-4 Tage (14,27)
- ◆ schwer anhaltende Schleimhautblutungen
Corticoide
 Prednison 4 mg / kg / die für 4 Tage oder
 Dexamethason 0,7 mg / kg KG / x 4 Tage oder
 IVIG 0,8 g/kg/d, evtl. 0,25 g-0,4 g / kg / d x 2
- ◆ lebensbedrohliche (intrakranielle, gastrointestinale) Blutung:
 1. IVIG 0,8 g / kg KG
 2. Methylprednisolon 30 mg / kg KG IV über 30 min
 3. zusätzlich Thrombozytenkonzentrate
 4. evtl. Craniotomie (7,26)

Die Gabe von IVIG kann beschränkt werden auf schwere Schleimhautblutungen (transfusionsbedürftige Epistaxis, Metrorrhagie) oder innere Blutungen bzw. auf Situationen, wo bei einem ITP-Patienten sehr rasch ein Anstieg der Thrombozyten notwendig ist, z. B. vor einem unaufschiebbaren chirurgischen Eingriff (4,7)

Prophylaxe

Die in einigen Ländern noch weitverbreitete routinemäßige Therapie von Kindern mit ITP und Thrombozytenzahlen < 10 - 20 G / l wird begründet mit dem Risiko der Hirnblutung. Inzwischen konnte nachgewiesen werden, daß es in den ersten Tagen nach Diagnose nicht in 1% (3) sondern nur in 0,1 - 0,2 % der Fälle zu einer Hirnblutung kommt (9, 15, 26, 27, 28, 31), und daß das Risiko einer Hirnblutung nicht in den ersten Tagen sondern später am größten ist. In einer britischen Studie (28), die Hirnblutungen bei Kindern mit ITP im Zeitraum 1974-1994 erfasste, ereigneten sich ca. 50% der Blutungen mehr als 4 Wochen nach Diagnosestellung. Eine retrospektive Analyse von 75 publizierten Fällen von Hirnblutung bei Kindern mit ITP in den Jahren 1954-1998 zeigte, dass nur 10% dieser Blutungen sich innerhalb der ersten Tage nach Diagnose ereigneten (9). Von 11 Hirnblutungen, die in einer

japanischen Umfrage ermittelt wurden, wurden nur 2 innerhalb der ersten Woche dokumentiert (22). Aus allen 3 Studien geht hervor, dass die meisten Patienten vor dem Ereignis eine Therapie erhielten, die offensichtlich die Hirnblutung nicht verhindern konnte, dass die Zahl der Hirnblutungen vor und nach 1981, als IVIG eingeführt wurde, gleich geblieben ist und dass Hirnblutungen bei ITP provoziert werden können durch angeborene Gefäßfehlbildungen, Aggregationshemmer, Traumen, Infekte (9, 21, 22, 27).

Die beste uns zu Verfügung stehende Prophylaxe ist die Information von Eltern / Patienten über Verhaltensmaßnahmen bei ITP: Vermeiden von Traumen und Medikamenten, welche die Hämostase beeinträchtigen.

K7.2 Chronische ITP im Kindesalter

R. Dickerhoff, G. Gaedicke

Entwurf März 2005

Definition und Basisinformation

Definition

Persistierende isolierte Thrombozytopenie ($< 150 \text{ G/l}$) bei sonst gesunden Kindern mehr als 6 Monate nach Diagnose der ITP. Ausgeschlossen sind Thrombozytopenien anderer Genese: Hereditäre, durch Medikamente, Knochenmark-Dysfunktion oder andere Grundkrankheiten (HIV-Infektion, TTP, Kollagenosen) bedingte.

Basisinformation

Nach 6 Monaten haben noch 10 – 20%, nach 12 Monaten noch 5 – 10% aller Kinder mit initial akuter ITP eine Thrombozytopenie. Die Mädchenwendigkeit ist bei Kindern mit chronischer ITP nicht so ausgeprägt wie bei Erwachsenen. Remissionen sind jederzeit möglich, noch bis 20 Jahre nach Diagnosestellung. In 2 großen Patientenkollektiven war die Remissionsrate nach 8 Jahren 67% (2), nach 15 Jahren 61% (30). Die meisten Kinder mit chronischer ITP haben einen milden Verlauf und brauchen weder eine medikamentöse Therapie noch häufige Laborkontrollen (7).

Leitsymptome und Klassifikation

leicht ($> 90\%$) evtl. Petechien / Hämatome. Bei interkurrenten Infekten ab und zu leichte Schleimhautblutung.

schwer ($< 10\%$) fast ständig beeinträchtigende Blutungsneigung

lebensbedrohliche Blutung

Diagnostik (siehe akute ITP)

Wurden bei der initialen Diagnostik der ITP Thrombozytopenien anderer Genese, insbesondere eine TTP und ein SLE (siehe Definition) ausgeschlossen, ist keine weitere Diagnostik notwendig. Die Thrombozytopenie kann erstes und alleiniges Zeichen eines SLE sein, ihm auch über viele Jahre, vorausgehen. Die Plättchenmorphologie sollte beachtet werden. Bei Thrombozytopenie ohne Blutungszeichen muß eine EDTA-bedingte Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen werden.

Therapie

Kausale Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Allgemeine Maßnahmen

Bei der chronischen gelten dieselben Regeln wie bei der akuten ITP:

Eine Behandlung brauchen nur Patienten, die bluten (7,28). Risiken der Therapie sind gegen die Risiken der Erkrankung abzuwägen (28). Eine „Behandlung“ der Thrombozytenzahl ist bei der chronischen ITP noch verhängnisvoller als bei der akuten Form, da sich die chronische ITP über Jahre hinziehen kann. Eltern / Patienten, die bereits seit Diagnosestellung nicht auf die Thrombozytenzahlen fixiert und die gut informiert sind über die Natur der ITP, den in aller Regel milden Verlauf, die Möglichkeit der Remission noch nach vielen Jahren und das Fehlen einer kurativen Therapie lernen sehr rasch mit der chronischen ITP umzugehen. Ständige Hinweise auf die Möglichkeit katastrophaler Blutungen sollten im Kontakt mit den Eltern vermieden werden (11, 34). Ambulanzbesuche sind indiziert bei Verschwinden aller Blutungszeichen um eine evtl. Remission zu dokumentieren bzw. bei den > 90% der Patienten, die nicht bluten, ca. alle 6 Monate, um Fragen zu beantworten und an das Vermeiden hämostasealterierender Medikamente und gewisser Sportarten zu erinnern (7). Ständige Blutkontrollen sind unnötig und bedeuten eine erhebliche psychische und zeitliche Belastung (13, 34).

Therapie-Möglichkeiten

Glucocorticoide siehe akute ITP

Dexamethason 20 – 25 mg / m² x 4 Tage hat bei einigen Patienten zu einem Anstieg der Thrombozyten geführt (24). Die Nebenwirkungen, vor allem Kopfschmerzen und Verhaltensstörungen, können erheblich sein.

IVIG siehe akute ITP

Anti-D-Globulin siehe akute ITP

Immunsuppressiva

Azathioprin (12)

Cyclosporin A (19)

Mycophenolat Mofetil

Rituximab (Anti-CD20) (1, 36)

Zytostatika (29)

Vincristin

Vinblastin

Cyclophosphamid

Splenektomie

Plasmapherese

Empfohlenes Vorgehen je nach Blutungsneigung

Das Vorgehen ist je nach Patient ein individuelles, da das Ansprechen auf Therapieversuche sehr unterschiedlich ist.

Leichte chronische ITP

Patienten mit leichter chronischer ITP brauchen bis auf einige Ausnahmen keine Therapie, vor allem keine prolongierten Corticoid-Gaben. Eltern/Patienten sollen Prednison zu Hause haben, um bei evtl. Episoden von Schleimhautblutungen (z. B. bei viralen Infekten) eine 3-tägige Corticoidtherapie durchführen zu können (Prednison 2 mg / kg / die). Durch die gefäßabdichtende Wirkung sistiert die Blutung.

Für elektive chirurgische Eingriffe (z. B. Zahnextraktionen) können die Thrombozyten durch Prednison für 5-7 Tage in den benötigten Bereich gebracht werden. Bei unaufschiebbaren, nicht-elektiven chirurgischen Eingriffen kann mit IVIG bzw. Corticoiden versucht werden, innerhalb von 24-48 Std. die Thrombozyten anzuheben.

Schwere chronische ITP (=refraktäre ITP)

Etwa 5 – 10% der Kinder bzw. Jugendlichen mit chronischer ITP haben Schleimhautblutungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen: Menorrhagien, Gingiva-blutungen, Nasenbluten. Eine langfristige Corticoid-Therapie verbietet sich wegen nicht akzeptabler Nebenwirkungen und der zu befürchtenden Knochenmark-suppression. Bei Menorrhagien ist eine hormonelle Therapie indiziert zur Unterdrückung der Blutung.

Dexamethason – Stöße in monatlichen Abständen haben bei manchen Patienten zu temporärem Erfolg geführt (25). Intermittierende Gaben von IVIG oder Anti-D-Globulin (cave Hämolyse!) können die Blutungsneigung verringern (24).

Bei älteren Kindern und Jugendlichen werden auch Medikamente eingesetzt, die erwachsenen ITP-Patienten gegeben werden: Immunsuppressiva und Zytostatika. Für Erwachsene gibt es einen 3-Stufen-Plan, gestaffelt nach der Stärke der Nebenwirkungen (29). Die Erfahrungen mit CSA, MMF und Rituximab bei Kindern sind noch begrenzt. Die Indikationsstellung muß individuell erfolgen.

Die Splenektomie kommt, außer evtl. in Notfallsituationen, für einige wenige Patienten in Frage, die trotz medikamentöser Therapie eine ausgeprägte, die Lebensqualität einschränkende Blutungsneigung haben.

Die Behandlung eines Kindes / Jugendlichen mit schwerer chronischer ITP stellt eine Herausforderung dar für den pädiatrischen Hämatologen. Wegen des nicht vorhersehbaren Ansprechens auf eine Therapie muß sehr individuell vorgegangen werden. Es gilt auch, auf die spezielle Situation des Patienten einzugehen: zu erwartende Compliance, Akzeptanz von Nebenwirkungen, Lebensstil. Zu einer Konsultation von Experten wird dringend geraten.

Lebensbedrohliche Blutung: siehe akute ITP

Prophylaxe

Eine gewisse Prophylaxe zerebraler Blutungen ist möglich durch Vermeiden riskanter Sportarten und von Aggregationshemmern. Eine medikamentöse Prophylaxe ist genauso unmöglich wie bei der akuten ITP.

Literatur

1. Ahrens N, Heymann G, Meyer O et al (2002). Results of treatment with Rituximab (Anti-CD20) in three patients with autoimmune haemolytic anemia and/or immune thrombocytopenia and a concise review of reported cases. *Infus Ther Transfus Med* 29:277-281
2. Aronis S, Platokouki H, Mitsika A, Haidas A (1994). Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better? *Pediatr Hematol Oncol* 11:487-498

3. Blanchette V, Imbach P, Andrei M et al. (1994). Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 344:703-707
4. Bolton-Maggs PHB (2000) Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 83:220-222
5. Bolton-Maggs PHB, Dickerhoff R, Vora AJ (2001) The nontreatment of childhood ITP (or "The art of medicine consists of amusing the patient until nature cures the disease"). *Semin Thromb Hemost* 27:269-275
6. Bolton-Maggs PHB, Moon I (2001) National audit of childhood thrombocytopenic purpura against UK guidelines: Closing the loop-education and re-audit demonstrate a change in practice. *Blood* 98; 58b (abstract 3847)
7. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. (2003) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 120:574-596
8. Buchanan GR, Adix L (2002) Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 141:683-688
9. Butros LJ, Bussel JB (2003) Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: A retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:660-664
10. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W (1998) Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukaemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:345-347
11. Chessels J (1989) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: primum non nocere. *Arch Dis Child* 64:1326-1328
12. Cines SB, Blanchette VS (2002) Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346 :995-1007
13. Dickerhoff R (1995) Die ITP (Immunthrombozytopenie) im Kindesalter- Wieviel Diagnostik und Therapie ist sinnvoll? *Klein Pädiatr* 207:98-102
14. Dickerhoff R, von Rücker A (2000) The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 137:629-632
15. Gadner H, Shukry-Schulz S, Zoubek A (2004) Immunthrombozytopenische Purpura bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 152:447-465
16. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3-40
17. George JN (2000) Initial management of immune thrombocytopenic purpura in children: is supportive counseling without therapeutic intervention sufficient? *J Pediatr* 137:598-600
18. George JN, Vesely SK (2003) Immune thrombocytopenic purpura – Let the treatment fir the patient. *N Engl J Med* 349:903-905
19. Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A et al. (2001) Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. *Eur J Haematol* 66:347-351
20. Goodnough LT (2004) Experiences with recombinant human factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 41 (Suppl 1): 25-29
21. Imbach p, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G et al (1985) Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 2:464-468

22. Iyori H, Bessho F, Ookawa H et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 79:691-695
23. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR (1997) Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 130:281-283
24. Kees-Folts D, Abt AB, Domen RE, Freiberg AS (2002) Renal failure after anti-D globulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 17:91-96
25. Kühne T, Freedman J, Semple JW et al. (1997) Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 130:17-24
26. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR (2001) Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 358:2122-2125
27. Lilleyman JS (1994) Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 71:251-253
28. Lilleyman JS (1999) Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 105:871-875
29. Mc Millan R (2002) Classical management of refractory adult immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 16:51-55
30. Reid MM (1995) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child* 72:125-128
31. Rosthoj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J et al (2003) Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 143:302-307
32. Sutor AH (1998) Acute immune thrombocytopenia in childhood. Are we treating the platelet count? *Semin Thromb Hemost* 24:545-548
33. Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K (2001) Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: Retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost* 27:253-267
34. Tamminga RYJ, Poortman GH, Kamps WA (1999) Psychosocial impact of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A parents' view. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 6:255-260
35. Vidarsson B, Önundarson PT (2000) Recombinant Factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 83: 634-635
36. Wang J, Wiley JM, Luddy R et al (2005) Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J pediatr* 146:217-212
37. Warrier I, Bussel JB, Valdez L et al (1997) Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol/Oncol* 19: 197-201