

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura im Kindesalter: Fakten und Fragen

Thomas Kühne, Basel

Einführung

Die idiopathische oder immun-thrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine Blutungskrankheit mit einer Inzidenz von 1–4:100 000 Kindern pro Jahr. Es handelt sich um eine Störung der primären Hämostase mit Thrombozytopenie (Thrombozytenwert $<150 \times 10^9/L$) wegen stark verkürzter Lebensdauer der Thrombozyten, weil die Zellen durch das monozytäre phagozytäre System vorzeitig abgebaut werden. Die Ursachen sind weitgehend unklar und die ITP stellt sozusagen einen Sammeltopf verschiedener Ursachen und pathogenetischer Mechanismen dar. Die Heterogenität der ITP und der Mangel an klinischer Evidenz sind Gründe für die vielen Kontroversen. Die kurze und nicht vollständige Übersicht möchte Aspekte des geschichtlichen Hintergrundes, der Pathophysiologie und der Klinik beleuchten, um die klinische Beurteilung und die Entscheidungsprozesse bei Patienten mit ITP zu fördern.

Geschichte

Bei der kritischen Betrachtung von wissenschaftlichen und klinischen Daten bei Patienten mit ITP ist die Kenntnis der Geschichte der «Purpura» hilfreich, denn ihre Diagnose und Behandlung widerspiegelt die Zeit, die Wahrnehmung und die Entwicklung des Verständnisses der «Purpura». Der «Morbus Werlhof» basiert auf den 1735 publizierten Beobachtungen von Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767). Er beschrieb ein 16-jähriges Mädchen mit Haut- und Schleimhautblutungen, die er als «Morbus maculosus haemorrhagicus» beschrieb¹⁾, zu einer Zeit also, als die primäre und die sekundäre Gerinnung mit ihren Bestandteilen weitgehend unbekannt waren. Seither wurden klinische Zustände mit Thrombozytopenie oft unkritisch als «Morbus Werlhof» oder ITP bezeichnet und auf diese Weise eine Krankheit mit einheitlicher Ätiologie und Pathogenese suggeriert, mit entsprechenden scheinbar einheitlichen

therapeutischen Konsequenzen. Die Differenzierung der «Purpura» geht auf das späte 19. Jahrhundert zurück, als eine Purpura simplex (Hautblutungen) von einer Purpura haemorrhagica (Schleimhautblutungen) unterschieden wurde, u. a. durch Eduard Heinrich Henoch (1820–1910). William J. Harrington (1923–1992) wies durch seine Selbstversuche einen «Thrombozytopenie induzierenden Blutfaktor» nach und lenkte so 1951 die differentialdiagnostischen Überlegungen der thrombozytopenischen Purpura auf einen immunologischen Mechanismus hin²⁾. Auch heute noch scheint die ITP trotz verbesserten differentialdiagnostischen Möglichkeiten keineswegs eine homogene Krankheit mit nur einer Ursache zu sein, was die verschiedenen Formen der ITP widerspiegelt (akut, chronisch, rezidivierend, therapie-sensibel, therapie-refraktär etc.). Die ITP stellt eine Ausschluss- oder oft eine Verlegenheitsdiagnose dar, was bei der Interpretation von Studien, zum Beispiel Ein- und Ausschlusskriterien, berücksichtigt werden muss.

Pathophysiologie

Bei der ITP geht man in der Regel von einer Autoimmunkrankheit aus. Durch die Bindung von Autoantikörpern an Epitope der Thrombozyten, zum Beispiel auf den Fibrinogen- und von Willebrand-Rezeptoren, werden die Thrombozyten vorzeitig aus der Zirkulation durch Fc-Rezeptor vermittelte Phagozytose entfernt. Dies führt zu einer stark verkürzten Lebensdauer der zirkulierenden Thrombozyten und potentiell zu Funktionsstörungen der Thrombozyten, wobei Letzteres bei starker Thrombozytopenie schwierig fassbar ist. Bei der Entstehung einer Thrombozytopenie müssen die verschiedenen Ursachen und Mechanismen (Störungen des Knochenmarks, Sequestration, periphere Destruktion von Thrombozyten) und weitere zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden, wie zum Beispiel verschiedene Mechanismen des Immunsystems, Lyse der Thrombozyten

und Störungen der Apoptose. Der Phänotyp der Thrombozytopenie und deren Schweregrad kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden: Erworbene Faktoren, zum Beispiel virale, bakterielle oder parasitäre Infektionskrankheiten oder Medikamente und prädisponierende Faktoren, zum Beispiel Polymorphismen in Genen der Immunantwort, der Apoptose und der Hämostase, aber auch Ko-Morbidität wie zum Beispiel Gerinnungsstörungen und anatomische Defekte wie arteriovenöse Malformationen.

Klinik

Die ITP im Kindesalter zeigt sich in jedem Alter und kommt im Säuglingsalter mehr bei Knaben als bei Mädchen vor und dann bis ins Adoleszentenalter im Verhältnis 1:1³⁾. Der pädiatrische Altersgipfel liegt zwischen 1 und 6 Jahren⁴⁾. Bei Kindern beginnt die ITP oft abrupt und dramatisch. Hämorrhagische Diathese mit Blutungen an Haut und oft an Schleimhäuten werden meistens begleitet von schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte $<20 \times 10^9/L$)⁴⁾. Oft geht den Blutungssymptomen eine virale oder bakterielle Infektionskrankheit Tage bis wenige Wochen voraus, deren Assoziation mit der ITP jedoch häufig unklar bleibt. Zum Zeitpunkt der Blutungen sind die Kinder in gutem Allgemeinzustand und afebril und weisen bis auf die Thrombozytopenie ein normales Blutbild auf. Jede Abweichung von diesem klinischen Erscheinungsbild und jede zusätzliche Veränderung des Blutbildes muss an andere Krankheiten denken lassen. Weitere Laboruntersuchungen sind nur dann indiziert, wenn Abweichungen des beschriebenen klinischen Erscheinungsbildes oder des Blutbildes auftreten und zwecks differentialdiagnostischen Überlegungen, insbesondere bei Persistenz der Thrombozytopenie von unbehandelten oder behandelten Patienten oder bei therapierefraktärer ITP. Dauert die Thrombozytopenie mehr als 6 Monate, spricht man von chronischer ITP, allerdings wird diese Definition zurzeit überdacht, da das internationale Register zeigen konnte, dass 25% der Kinder mit «chronischer ITP» zum Zeitpunkt 12 Monate nach der Diagnose ITP normale Thrombozytenwerte aufwiesen, was die Vermutung unterstützt, dass das spontane oder therapieinduzierte Remissionspotential im Kindesalter erheblich ist⁵⁾.

Prävention und Behandlung der ITP

Die Behandlung von Blutungssymptomen ist bei der ITP im Kindesalter trotz des oft dramatischen Krankheitsbildes selten notwendig. Bei der Notfalltherapie gibt es denn auch wenige Unstimmigkeiten: Hier ist der stationäre Einsatz von Thrombozyten und Immunglobulinen und intravenösen Kortikosteroiden unbestritten. Die Definition der «schweren Blutung» ist hingegen unklar: Unbestritten sind zwar intrakranielle Blutungen, zu den schweren Blutungen kann man jedoch auch anämisierende Blutungen und Ereignisse, bei denen eine chirurgische Intervention notwendig erscheint wie zum Beispiel unstillbares Nasenbluten, dazu zählen⁶⁾.

Die Kontroversen in der Betreuung von Kindern mit ITP beziehen sich auf die präventiven Massnahmen, die eine schwere Blutung verhindern sollen. Da das individuelle Blutungsrisiko schlecht abgeschätzt werden kann und da es weder klinische noch Labor-Parameter gibt, die dieses Risiko präzise vorhersagen können, erstrecken sich die Massnahmen vom Beobachten des Patienten ohne medikamentöse Therapie bis zu Behandlungen mit Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen und anderen Medikamenten⁷⁾. Obwohl sich die Datenlage verbessert hat und gezeigt werden konnte, dass das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Diagnosestellung und während den ersten 6 Monaten

danach geringer als 0.5% ist, können die Ängste von Medizinalpersonen, Patienten und ihren Angehörigen so gross sein, dass trotzdem eine medikamentöse Intervention zwecks schnellem Thrombozytenanstieg gewünscht wird. Es gibt jedoch noch keine Studie, die zeigen konnte, dass ein schneller Thrombozytenanstieg von klinischem Wert ist. Schwieriger ist die Situation bei persistierendem tiefem Thrombozytenwert ($< 20 \times 10^9/L$) und bei Patienten, die auf die Standardmedikamente nicht ansprechen. Bei diesen Patienten handelt es sich aber um eine sehr kleine Gruppe mit sehr spärlichen klinischen Daten, so dass therapeutische Entscheide nur individuell getroffen werden können.

Leider sind der Thrombozytenwert und die Geschwindigkeit seines Anstieges nach einer Intervention die bisher untersuchten Endpunkte bei prospektiven und retrospektiven medikamentösen Interventionsstudien^{8), 9)}. Das eigentliche Therapieziel, Verhinderung von Blutungen, ein Leben ohne Angst, d. h. eine gute Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen, möglichst wenig Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente und ökonomisch verträgliche Therapieoptionen, sind bisher kaum untersucht worden. Ob ein Blutungsscore hingegen ein adäquates Therapieziel darstellt, ist bisher ebenso wenig klar, wie deren Entwicklung als «Bedside Test». Einerseits ist die Anwendung von Blutungsscores nicht trivial (Beispiel in *Tabelle 1*) und in der Studiensituation sowie im Alltag

schwierig durchzuführen, andererseits sind die bisherigen Scores in der Regel von Patienten mit Blutungskrankheiten der sekundären Hämostase abgeleitet worden und bei Patienten mit ITP bisher wenig validiert worden. Ähnliches gilt für die Erfassung der Lebensqualität. Aus diesem Grunde ist es wohl auch in der nahen Zukunft bei der Erforschung von neuen Medikamenten, zum Beispiel der Thrombopoietin-Analoga kaum möglich, andere Parameter als den Thrombozytenwert als Therapieziel zu definieren.

Schlussfolgerungen

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose mit verschiedenen Ursachen und die Thrombozytopenie ist Folge verschiedener pathogenetischer Mechanismen. Der Thrombozytenwert korreliert bei der ITP schlecht mit dem Blutungsrisiko, es ist deshalb inadäquat, einen untersten sicheren Thrombozytenwert zu definieren. Wenn die Diagnose ITP als die wahrscheinlichste erscheint, darf auf Grund der sich mehrenden Evidenz ein abwartendes Verhalten ohne medikamentöse Behandlung gewählt werden. Bestehen Zweifel an der Diagnose oder werden im klinischen Status und/oder im Labor Abweichungen festgestellt, sind weiterführende diagnostische Massnahmen notwendig und eventuell die Verabreichung von Standardmedikamenten (intravenöse Immunglobuline oder Kortikosteroide), auch aus differentialdiagnostischen Abwägungen. Die klinische Forschung muss den Thrombozytenwert als isoliertes Therapieziel in Frage stellen und alternative Endpunkte untersuchen und validieren. Die Seltenheit der ITP setzt eine effiziente internationale Zusammenarbeit voraus, wofür sich die «Intercontinental Childhood ITP Study Group» seit 1997 bemüht (www.unibas.ch/itpbasel).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Thomas Kühne
Abteilung Onkologie/Hämatologie
Universitätskinderspital beider Basel
Postfach
Römergasse 8
4005 Basel
Tel. 061 685 65 65
Fax 061 685 65 66
thomas.kuehne@ukbb.ch

Grad	Blutung	Beschreibung
0	keine	definitiv keine neuen Blutungen
1	gering	wenig Petechien (≤ 100 total) und/oder > 5 grosse Hämatome (≤ 3 cm im Durchmesser); keine Schleimhautblutung
2	mild	viele Petechien (> 100 total) und/oder > 5 grosse Hämatome (> 3 cm im Durchmesser); keine Schleimhautblutung
3	mittelgradig	Schleimhautblutung (Nasenbluten, Zahnfleisch-Blutung, oropharyngeale Blutungsherde, Menorrhagie, gastrointestinale Blutung), die keiner unmittelbaren medizinischen Untersuchung oder Intervention bedarf
4	schwer	Schleimhautblutung oder vermutete innere Blutung (Gehirn, Lunge, Muskel, Gelenk), die eine unmittelbare medizinische Untersuchung oder Intervention benötigt
5	lebensbedrohlich oder fatal	Dokumentierte Hirnblutung oder lebensbedrohliche oder fatale Blutung an anderer Stelle

Tabelle 1: Beispiel eines Blutungsscores
(nach Buchanan GR und Adix L. J Pediatr 2002; 141: 683–688)

Referenzen:

- 1) Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 119: 894–900.
- 2) Harrington WJ, Minnich V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1–10.
- 3) Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P for the Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from The Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143: 605–608.
- 4) Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR for the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122–2125.
- 5) Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 351–356.
- 6) Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141: 683–688.
- 7) 2nd Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) Expert Meeting on «Critical Issues and Future Research of ITP», September 16–18, 2006, Yverdon, Switzerland. Kühne T, Imbach P, Guest Editors. Special Issue 2006, *Pediatric Blood & Cancer* 2006; 47: 649–745.
- 8) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrior I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.
- 9) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574–596.