

Monatsschr Kinderheilkd 2006 · 154:533–539
 DOI 10.1007/s00112-006-1345-0
 Online publiziert: 17. Mai 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

Redaktion

M. J. Lentze, Bonn
 G. Gaedicke, Berlin
 C. Dame, Berlin

T. Kühne · P. Imbach

Abteilung Onkologie/Hämatologie, Universitätskinderhospital beider Basel, Schweiz

Idiopathische thrombozytopenische Purpura im Kindesalter

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine Blutungskrankheit mit vielen Kontroversen in Diagnostik, Behandlung und Betreuung, weil sie in ihrer Ausprägung heterogen ist und mehrere unklare Pathogenesen zu Thrombozytopenie führen können, weil die Ätiologie in der Regel unbekannt ist und deshalb eine optimale Therapie nicht möglich ist und weil Daten aus klinischen prospektiven Studien fehlen. Die Geschwindigkeit des Thrombozytenanstiegs ist ohne Kenntnis der Integrität der Hämostase unbedeutend und sollte als Ziel in klinischen Studien, aber auch im klinischen Alltag überdacht werden.

Die idiopathische oder immunthrombozytopenische Purpura ist eine Blutungskrankheit mit einer Inzidenz von etwa 1:100.000–4:100.000 im Kindes- und etwa 6:100.000 im Erwachsenenalter. Sie ist bei Kindern oft – aber nicht immer – selbstlimitiert. Die Lebensdauer der Thrombozyten bei ITP ist durch den vorzeitigen Abbau im monozytären-phagozytären System stark verkürzt. Die Ätiologie der Erkrankung ist oft unbekannt, was die Heterogenität erhöht.

— Die ITP stellt einen „Sammeltopf“ verschiedenster Krankheiten mit einem einheitlichen Symptom dar: der Thrombozytopenie ($<150 \times 10^9$ Thrombozyten/l).

Das klinische Ausmaß des Krankheitsbildes ist möglicherweise nicht nur vom

Schweregrad der Thrombozytopenie abhängig, sondern auch vom Vorhandensein eines oder mehrerer Faktoren, die die Hämostase beeinflussen oder stören:

1. erworbene Faktoren, z. B. virale und bakterielle Infektionskrankheiten oder Medikamente,
2. individuelle Faktoren, z. B. die Körpertemperatur, und
3. prädisponierende endogene Faktoren, z. B. Polymorphismen in Genen der Immunantwort, der Apoptose oder der Hämostase, aber auch Gerinnungsstörungen oder anatomische Defekte wie arteriovenöse Malformationen.

Die Beurteilung des individuellen Blutungsrisikos eines Patienten mit ITP müsste die Kenntnis all dieser Faktoren voraussetzen und würde trotzdem ein „Restrisiko“ beinhalten, da viele der erworbenen

und angeborenen Faktoren, die die Hämostase beeinflussen, unbekannt bleiben würden, mit der Folge der Ungewissheit des Patienten und seiner Angehörigen, aber auch des Behandlungsteams.

Vermutet man bei einem Kind eine ITP, wären für eine adäquate Behandlung die Kenntnis des individuellen Blutungsrisikos und die Klassifikation der ITP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Voraussetzung. Doch gerade diese Informationen fehlen, und der behandelnde Arzt steht vor dem Dilemma, die Folgen der ITP, im schlimmsten Fall eine Hirnblutung oder eine anämisierende gastrointestinale Blutung, nicht vorhersehen zu können. Hinzukommt, dass die ITP eine Ausschlussdiagnose ist, d. h., dass verschiedenste Krankheiten mit Thrombozytopenie zunächst ausgeschlossen werden müssen (■ Tab. 1). Diese Unsicherheiten werden noch verstärkt durch die vage Vorstellung

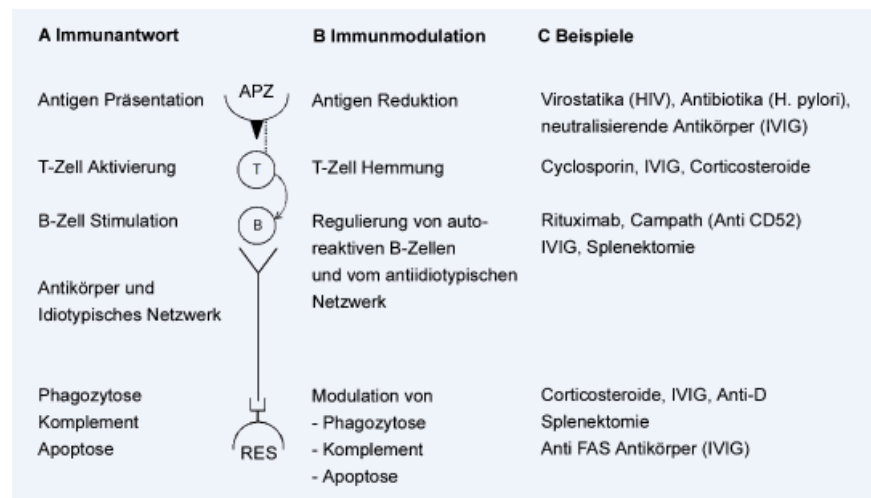


Abb. 1 ▲ Mechanismen und Beispiele von verschiedenen Immunomodulatoren

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie
Erworbene periphere Destruktion
ITP
Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
Posttransfusionspurpura
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Heparininduzierte Thrombozytopenie
Splenische Sequestration
Kasabach-Merritt-Syndrom
Infektionskrankheiten
Erworbene Produktionsdefizienz
Medikamentös induzierte Thrombozytopenie
Infektionskrankheiten
Alkohol
Myelodysplastische Syndrome
Hämatologische Malignome
Knochenmarkinfiltration durch knochenmarkfremdes Malignom
Aplastische Anämie
Angeborene Thrombozytopenie
Bernard-Soulier-Syndrom
Thrombasthenie Glanzmann
May-Hegglin-Anomalie
Fechtner-Syndrom
Epstein-Syndrom
Sebastian-Syndrom
Mediterrane Thrombozytopenie
Gray-Platelet-Syndrom
Paris-Trousseau-Thrombozytopenie/Jacobsen-Syndrom
Velokardiofaziales Syndrom, DiGeorge-Syndrom
Wiskott-Aldrich-Syndrom
X-chromosomale Thrombozytopenie
Kongenitale Amegakaryozytämie
Thrombozytopenie mit fehlenden oder dysplastischen Radii
GATA1-Mutation

pathophysiologischer Zusammenhänge der ITP und durch einen markanten Datenmangel der klinischen Forschung.

➤ ITP ist eine Ausschlussdiagnose

Ein Team aus pädiatrischen und internistischen Hämatologen hat 1996 Behandlungsrichtlinien publiziert und anhand einer Literaturrecherche festgestellt, dass die meisten diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen nicht auf Evidenz, sondern auf Meinungen von Experten basieren, die auf

Tab. 2 Blutungsgrade nach [23]	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 sehr große Hämatome (> 3 cm im Durchmesser); keine Schleimhautblutung	
3	Mittelgradig	Schleimhautblutung (Nasenbluten, Zahnfleischblutung, 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	

Tab. 3 ICIS-Projekte	Name des Projekts	Dauer des Projekts	Patienten	Referenz
Registry I	1997–2000	Etwa 3000	[13, 17, 18]	
Registry II	2002–2004	Etwa 1100	[2]	
Splenectomy Registry	Seit 1998	Etwa 150	[19]	
Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC ITP)	Seit 2004	Etwa 500	http://www.unibas.ch/itpbasel	

ungenügende Datengrundlagen zurückzuführen sind [6].

Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst die bisherigen Kenntnisse der ITP zusammen und möchte auf die Probleme der Grundlagen- sowie der klinischen Forschung hinweisen und Lösungsvorschläge geben.

Historischer Überblick

Das Verständnis von wissenschaftlichen und klinischen Daten bei Patienten mit ITP setzt die Kenntnis der Geschichte der Erkrankung voraus, denn „Purpura“ stellt einen Sammelbegriff dar, unter welchem man ganz verschiedene Krankheiten verstand. Das klinische Erscheinungsbild der ITP wurde in den verschiedenen Zeitabschnitten aufgrund der unterschiedlichen Wahrnehmung des Krankheitsmechanismus verschieden beurteilt.

Paul Gottlieb Werlhof (1699–1767), oft als Erstbeschreiber der ITP genannt („Morbus Werlhof“), hat 1735 bei einem 16-jährigen Mädchen eine Haut- und Schleimhautblutung beschrieben, die er als „Morbus maculosus haemorrhagicus“ beschrieb [11]. Eduard Henoch (1820–1910) betonte die Bedeutung des Unterschieds zwischen trockener und feuch-

ter Blutung (Purpura simplex und Purpura haemorrhagica). William J. Harrington (1923–1992) wies durch seine Selbstversuche einen „Thrombozytopenie induzierenden Blutfaktor“ nach und fokussierte so 1951 die differenzialdiagnostischen Überlegungen der ITP auf einen immunologischen Mechanismus [7].

Auch heute erscheint die ITP keineswegs als homogene Krankheit, was sich in den verschiedenen Formen und Verläufen (akute und chronische ITP), aber auch den unterschiedlichen Phänotypen widerspiegelt.

Pathophysiologie – unklare Blutungsneigung bei gestörter Immunantwort

Der Schweregrad von Blutungen bei Patienten mit ITP ist u. a. abhängig vom Ausmaß des beschleunigten Abbaus, der Funktion sowie der Produktion von Plättchen. Thrombozytopenische Blutungen bei ITP werden bei Thrombozytenzahlen unter $10\text{--}15 \times 10^6/l$ beobachtet.

— **Eine zuverlässige Korrelation zwischen Blutungen und Thrombozytenzahl gibt es jedoch nicht.**

Die para- oder postinfektiöse ITP wird als Folge einer Störung der Immunantwort angesehen [10]: Zirkulierende Antigene und/oder Antikörper (Immunkomplexe) verändern die Plättchenoberfläche, so bei ITP nach Röteln, EBV-Infektion oder Hepatitis. Bei primären Autoimmunkrankheiten adsorbieren Immunkomplexe unspezifisch an Thrombozyten (z. B. ITP bei Lupus erythematodes). Bei lang dauernder ITP sind es Autoantikörper, die sich mit Epitopen von Plättchenantigenen assoziieren, z. B. Epitope des Glykoproteinkomplexes IIb–IIIa und weniger häufig des Glykoproteinkomplexes Ib–IX. Mit Immunkomplexen bzw. (Auto-)antikörpern überladene Thrombozyten werden via Opsonophagozytose hauptsächlich in der Milz, der Leber und im Knochenmark abgebaut. Das quantitative Ausmaß der Zerstörung und der Produktion bestimmt das Ausmaß der Thrombozytopenie.

Der Thrombopoetinspiegel ist bei der ITP in der Regel nicht erhöht [4].

Mit Hilfe von antigenspezifischen Antikörperanalysen von Thrombozyten kann die pathologische Bindung bestimmt werden. Ihre Spezifität dieser Analysen beträgt 78–95%, die Sensibilität jedoch nur 49–66%, sie eignen sich deshalb nicht als Routinetest [20].

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus ist die gestörte Apoptose [8].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der ITP ist weitgehend unbekannt, die Pathogenese komplex und durch eine unbalancierte Immunantwort auf verschiedenen Ebenen der Abwehrfunktion charakterisiert (■ **Abb. 1**). Die Immunantwort wird gesteuert durch Zell-Zell-Interaktionen und zytokine Signale, die von prädisponierenden, genetischen Faktoren, z. B. dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC), abhängen. Durch Antigene induzieren antigenpräsentierende Zellen und T-Lymphozyten die Immunkaskade. Es werden T-Helferzellen aktiviert und/oder spezifische Antikörper der B-Lymphozyten zur Produktion von Antikörpern stimuliert. Regulatorische Mechanismen, u. a. durch T-Suppressor-

zellen und antiidiotypische Antikörper, verringern den Grad und die Dauer der Immunantwort. Auf der Effektorseite des Immunsystems sind Fc-Rezeptoren und das Komplementsystem zuständig für die Opsonophagozytose durch das monozytäre phagozytäre System sowie die Apoptose.

■ **Bei der ITP sind die Selbsttoleranz und die Effizienz der Immunantwort bei inflammatorischen oder autoimmunen Prozessen nicht im Gleichgewicht.**

Kreuzreagierende, infektiöse Agenzien bei kurzfristiger ITP, perpetuierende Antigene mit HLA-DR-Stimulation und genetische Disposition bei lang dauernder ITP scheinen den Autoimmunprozess zu beeinflussen.

ITP als Forschungsmodell für Autoimmunität

Ein weitgehend ungeklärtes Phänomen ist die Beobachtung, dass einerseits Plasmaantikörper von Patienten mit ITP eine Thrombozytopenie bei gesunden Probanden auslösen [7] und andererseits Antikörperkonzentrate aus Plasma von gesunden, menschlichen Spendern die Thrombozytopenie bei ITP vermindern [9] (■ **Abb. 2**). Millionen unterschiedlicher Antikörper und anderer Moleküle in Immunglobulinpräparaten sind als Immunmodulatoren der gestörten Immunantwort auf deren verschiedenen Ebenen aktiv [14], während spezifische monoklonale Antikörper (Rituximab, Campath) oder andere immunmodulierende Substanzen (Cyclosporin A) sie ebenfalls beeinflussen können. Die Beobachtung, dass Immunglobuline günstig auf die ITP wirken, hat zu mehreren Indikationen bei unterschiedlichen Autoimmunkrankheiten geführt und die klinische Laborforschung auf dem Gebiet der Immunologie der letzten 25 Jahre geprägt [9]. Im Vergleich zu den oft noch viel komplexeren pathogenetischen Aspekten anderer Autoimmunkrankheiten ist die ITP mit dem isolierten Phänomen der Thrombozytopenie eine ideale Modellkrankheit für die Grundlagen- und klinische Forschung.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

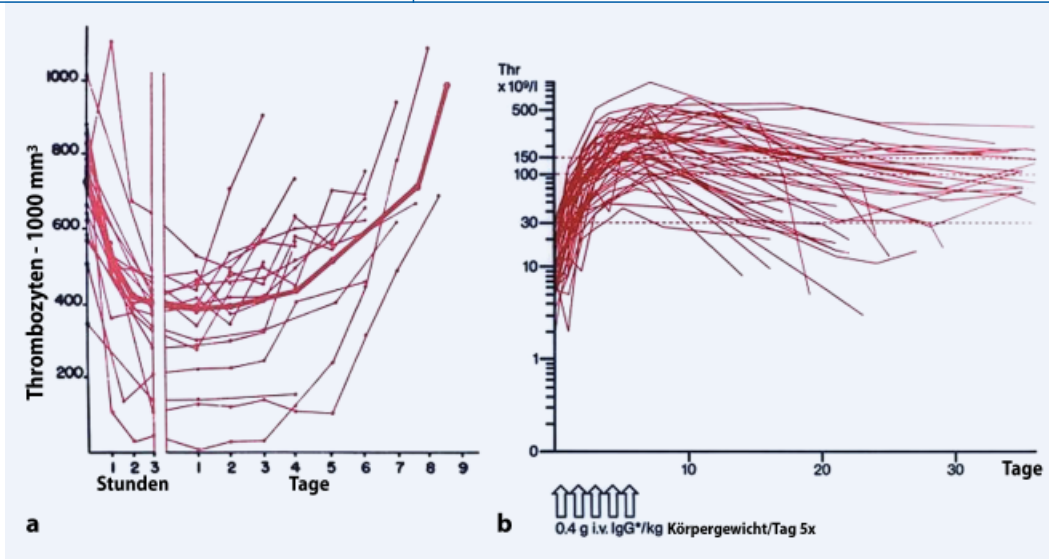


Abb. 2 ◀ Thrombozytenwerte von Patienten mit ITP, **a** Probanden nach Applikation von Plasma einer Patientin mit ITP, **b** Thrombozytenwerte von 42 Kindern nach therapeutischer Immunglobulingabe wegen ITP [7], nach [22], mit freundlicher Genehmigung

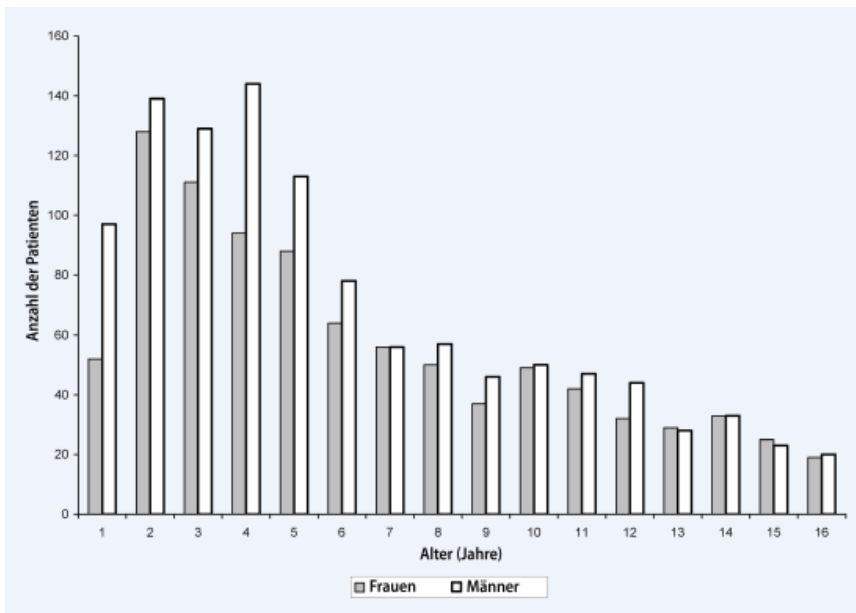


Abb. 3 ▲ Altersverteilung von Kindern mit ITP aus dem ICIS-Register I, nach [17], mit freundlicher Genehmigung

Klinik

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose und sollte stets differenzialdiagnostische Überlegungen provozieren, v. a. bei der chronischen Form. Es handelt sich um eine Blutungskrankheit, bei der sich die Patienten in gutem Allgemeinzustand befinden und bis auf die hämorrhagische Diathese asymptomatisch sind.

Es sind alle pädiatrischen Altersgruppen betroffen [17].

Aus **Abb. 3** geht deutlich hervor, dass der Altersgipfel im jungen Kindesalter liegt, Säuglinge ebenfalls betroffen sind [18] und das männliche Geschlecht umso

häufiger vorkommt, je jünger der Patient ist, was in der Zwischenzeit von anderen Autoren bestätigt wurde.

Die Blutungszeichen sind sehr variabel und können gemäß **Tab. 2** eingeteilt werden, was eine optimale und vergleichbare Beurteilung des Patienten ermöglicht und zunehmend Bedeutung im klinischen Alltag und in der klinischen Forschung als Definition des Betreuungsziels hat. Sie erscheinen bei Kindern oft abrupt in Form von Petechien, subkutanen und intrakutanen Hämatomen und Schleimhautblutungen, z. B. am Zahnfleisch oder an der Wangenschleimhaut, Epistaxis sowie Metrorrhagie.

■ **Hirnblutungen sind sehr selten und treten bei weniger als 1% der Kinder mit ITP auf, mit einer Letalität von etwa 1/3 der Patienten.**

Der Blutung geht oft – aber nicht immer – eine unspezifische Infektionskrankheit voraus, aber auch Varizellen oder Vakzinationen sind beschrieben worden. Die hämorrhagische Diathese wird vom Patienten, seinen Angehörigen, aber auch von medizinischen Mitarbeitern oft als bedrohlich empfunden, und die Untersuchungen, der Behandlungsvorschlag und das Erstgespräch sind häufig von Angst begleitet. Da Letzteres für den Aufbau einer vertrauensvollen Patienten-Arzt-Beziehung entscheidend und oft wegweisend für die weiteren Schritte ist, sollte dessen Zeitpunkt sorgfältig gewählt werden und der gesprächsführende Arzt mit hoher Aufmerksamkeit vorgehen.

Klassifikation

Die akute ITP wird mit einer Thrombozytopeniedauer von weniger als 6 Monaten arbiträr definiert und findet sich bei 70–80% der Kinder. Die chronische ITP dauert länger als 6 Monate. Des Weiteren können chronisch rezidivierende und zyklische ITP unterschieden werden. Eine klinische Einteilung in asymptomatische und symptomatische, aber auch in eine therapiesensitive und -refraktäre ITP ist v. a. bei der chronischen ITP wichtig. Ist die Ätiologie nicht bekannt, spricht man von idiopathischer oder primärer ITP. Ei-

ne sekundäre ITP liegt vor, wenn die Ätiologie bekannt ist, z. B. bei HIV, Hepatitis C oder *Helicobacter pylori*. Bei diesen Krankheiten, vielleicht aber auch bei der primären ITP, sind gleichzeitig mehrere pathogenetische Mechanismen denkbar z. B. Verkürzung der Thrombozytenlebensdauer, Störung der Thrombozytenproduktion und Störung der Thrombozytenapoptose.

Die chronische ITP im Kindesalter sollte von derjenigen im Erwachsenenalter unterschieden werden: Je nach Autor können bis ungefähr 2/3 der Kinder eine partielle oder komplette Remission erreichen, und zwar innerhalb sehr unterschiedlicher Zeiten, z. T. noch nach Jahren, mit oder ohne therapeutische Beeinflussung der Thrombozyten.

Ungefähr 25% der Kinder mit einer früh diagnostizierten chronischen ITP erreichten innerhalb eines Jahrs normale Thrombozytenwerte [13].

Diese Tatsache macht die Abgrenzung der Thrombozytopeniedauer von 6 Monaten als Grundlage für die Einteilung in akute und chronische ITP fragwürdig. Es bleibt also zu beantworten, ob es sich dabei tatsächlich um 2 verschiedene Krankheiten handelt, ob es Mischformen gibt, z. B. „chronifizierte“ akute ITP (!), und wo die Grenzen zwischen akuter und chronischer ITP gezogen werden können.

► Unklar ist, ob und – wenn ja – wo die Grenze zwischen akuter und chronischer ITP liegt

Kinder mit chronischer ITP sind im Durchschnitt etwas älter als jene mit akuter ITP, es werden aber auch Säuglinge mit chronischer ITP beobachtet. Im Register der Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) betrug der Anteil an chronischer ITP im Säuglingsalter 23,1%, bei Kindern im Alter zwischen 1 und 10 Jahren 28,1% und bei Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Jahren 47,3% [17]. Mädchen waren nicht häufiger betroffen als Knaben, was nicht der Beobachtung bei Erwachsenen entspricht, wo Frauen im Verhältnis zu Männern etwa 3-mal häufiger erkranken [1]. Bei der chronischen ITP beginnen die hämorrhagischen Symptome oft schleichend, und die Thrombozytopenie ist weniger stark ausgeprägt. Bei

Monatsschr Kinderheilkd 2006 · 154:533–539 DOI 10.1007/s00112-006-1345-0
© Springer Medizin Verlag 2006

T. Kühne · P. Imbach

Idiopathische thrombozytopenische Purpura im Kindesalter

Zusammenfassung

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine Blutungskrankheit, die durch eine verkürzte Lebensdauer der Thrombozyten charakterisiert ist. Sie ist heterogen ausgeprägt und wird durch endogene und erworbene Faktoren beeinflusst. Sie ist eine Ausschlussdiagnose, deren Differenzialdiagnose stets bedacht werden muss. Die Unkenntnis der Ätiologie und der Mangel an klinischen Daten aus kontrollierten prospektiven Studien haben Kontroversen hinsichtlich Diagnose und Behandlung zur Folge. Die bisherigen prospektiven Therapiestudien haben die Beschleunigung des Thrombozytenanstiegs zum Ziel. Diese Zielsetzung wird oft in den klinischen Alltag übertragen, ohne dass

bisher gezeigt werden konnte, dass ein rascher Thrombozytenanstieg von klinischem Wert ist. Bei der Behandlung des Patienten mit ITP ist meist eine Vorbeugung vor fatalen Blutungen beabsichtigt. Diese sind aber im Kindesalter sehr selten. Die Therapieziele im klinischen Alltag, aber auch in klinischen Studien müssen überdacht werden. Andere wichtige Gesichtspunkte sind Blutungen, die Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen, Nebenwirkungen von Medikamenten und ökonomische Aspekte.

Schlüsselwörter

Idiopathische thrombozytopenische Purpura · Kind · Blutung · Prophylaxe · Behandlung

Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a bleeding disorder characterised by shortened platelet survival. ITP is heterogeneous and is affected by endogenous and acquired factors. The diagnosis is one of exclusion, meaning that differential diagnosis is always important. Because of the unknown aetiology and the lack of clinical data collected from controlled prospective studies, the diagnosis and management of patients with ITP are controversial. The objective in prospective trials has been to alter the velocity of platelet increase. This study goal is frequently extrapolated to clinical situations, but no evidence has been found to show that a fast increase in

the platelet count is clinically significant. The treatment of a patient with ITP is generally directed at preventing life-threatening haemorrhages, which are very rare in childhood. The goals of management and the study end-points in clinical trials should be re-evaluated. Important aspects are bleeding, quality of life for the patient and adherents, side effects of drugs and economic matters.

Keywords

Idiopathic thrombocytopenic purpura · Child · Haemorrhage · Prevention · Treatment

Kindern mit chronischer ITP kann auch die für eine akute ITP typische Symptomatik auftreten.

Behandlung und Betreuung

Seit den 1950er Jahren stehen Kortikosteroide, seit 1981 Immunglobuline und etwas später Anti-D-Antikörper zur Verfügung, die in mehreren prospektiven Studien untersucht wurden und als Standardtherapie der ITP bezeichnet werden. Sie führen bei den meisten, aber nicht bei allen Patienten innerhalb von Stunden bis Tagen zu einem Anstieg der Thrombozyten. Aber auch ohne den Einsatz dieser Medikamente nimmt die Thrombozytenzahl zu [3]. Die Patienten im ICIS-Register wiesen nach 6 Monaten alle ähnliche Thrombozytenwerte auf, unabhängig davon, ob sie behandelt worden waren oder nicht, und ohne dass in der unbehandelten Gruppe schwere Blutungen aufgetreten wären (1/3 erhielten IVIG, 1/3 Kortikosteroide und 1/3 keine Medikamente) [17]. Keine dieser prospektiven Studien zeigte jedoch, dass das Ziel eines möglichst raschen Thrombozytenanstiegs von klinischem Wert ist.

— Der Thrombozytenwert als Entscheidungsbasis und als „Sicherheitslinie“ für eine intakte Hämostase ist fragwürdig.

Es ist bekannt, dass Patienten mit einer Thrombozytopenie bei einer Leukämie einem höheren Blutungsrisiko ausgesetzt sind als Patienten mit ITP mit dem gleichen Ausmaß einer Thrombozytopenie. Die Rationale der „Therapie“ von Kindern bei der Erstmanifestation der ITP entspricht oft einer vorbeugenden Maßnahme und basiert auf der Angst der Ärzte – und deren Übertragung auf Patienten und Angehörige – vor ernststen Blutungen. Das Behandlungsziel in Studien und im klinischen Alltag ist demnach ungenügend definiert. Andere Ziele z. B. die Klinik des Patienten, die Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen, Nebenwirkungen und Komplikationen von Medikamenten sowie ökonomische Aspekte haben noch nicht den Einzug in die klinische Forschung gefunden. Auf die Beschreibung einzelner Medikamente wird

in dieser Arbeit bewusst verzichtet und auf Übersichten verwiesen [6, 12].

Die Splenektomie, die bei erwachsenen Patienten oft eingesetzt wird, ist bei Kindern von geringer Bedeutung, da diese ein hohes Potenzial an Verbesserung der Thrombozytopenie aufweisen und häufig oligosymptomatisch sind. Zudem ist dieser Eingriff mit Morbidität und Mortalität assoziiert.

Die Indikation und der Zeitpunkt der Splenektomie sind nicht prospektiv untersucht worden und bleiben letztlich immer unklar.

Bei Erwachsenen hat sie einen hohen Stellenwert und wird in Metaanalysen als effiziente Behandlung mit einer Ansprechrate von etwa 70% betrachtet, mit einer Mortalität von 0,2–1% und einer chirurgischen Komplikationsrate von 9,6–12,9%, je nachdem, ob eine laparoskopische oder eine offene Splenektomie durchgeführt wurde [15]. Patienten, die nach Splenektomie ein Rezidiv erleiden und therapieresistente Blutungen aufweisen, stellen eine große Herausforderung dar, sind jedoch sehr selten. Eine systematische Übersicht von erwachsenen Patienten zeigte, dass die Effizienz von experimentellen Medikamenten in dieser Patientengruppe minimal ist [21]. Da im Kindesalter Daten über die Effizienz und Durchführung der Splenektomie fehlen, eröffnete ICIS 1998 ein Register [19]. Die Betreuung splenektomierter Patienten setzt eine Vernetzung mit dem Hausarzt und dem medizinischen Zentrum voraus. Sepsis und septisch toxischer Schock durch kapsulierte Bakterien sind gefürchtete Komplikation, weshalb die Operation nicht vor dem 5.–7. Lebensjahr empfohlen wird. Impfungen gegen Pneumokokken, *Hämophilus influenzae* und Meningokokken sind vor der Splenektomie empfohlen, ebenso eine Dauerprophylaxe mit Antibiotika.

Aktuelle Probleme und Lösungsvorschläge

Der Mangel an grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Daten motivierte eine Gruppe von Kinderhämatologen, die ICIS 1997 zu gründen (<http://www.unibas.ch/itpbasel>). Sie fördert die Vernetzung von Behandlungszentren und realisiert wissenschaftliche Projekte aus der

Grundlagen- und klinischen Forschung (■ Tab. 3), insbesondere:

- die Erforschung von genetischen, prädisponierenden Faktoren der Immuntantwort [5],
- den Vergleich von großen Patientengruppen aus verschiedenen Regionen [16] und
- klinische prospektive Register zur Erforschung der natürlichen Geschichte der ITP und neuer Behandlungsziele (Blutungssymptom). [2]

In ihrem neuesten Projekt sucht die Gruppe die Zusammenarbeit mit Kollegen, die erwachsene Patienten behandeln (Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP, PARC).

Fazit für die Praxis

Die ITP ist ein Symptom komplexer pathologischer Abläufe. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose, deren Sicherung, Behandlung und Nachsorge umstritten sind. Es mehren sich Hinweise, dass die primäre Standardtherapie bei Kindern mit ITP von geringem klinischem Wert ist, obwohl sie oft zu einem raschen Thrombozytenanstieg führt. Kinder mit chronischer ITP können nicht mit Erwachsenen verglichen werden, da lebensbedrohliche Blutungen seltener sind, insbesondere im Vergleich mit älteren Erwachsenen, und ein hohes Potenzial für die Verbesserung der Thrombozytopenie besteht. Als Grundsatz bei der Betreuung von Kindern mit ITP muss vor einer Therapieeskalation gewarnt werden. Nebenwirkungen der zahlreichen Medikamente, die bei der ITP angewendet werden, gehen nicht selten mit Morbidität und sogar Mortalität einher. Die klinische Forschung muss es sich zur Aufgabe machen, andere Therapieziele zu verfolgen, als nur den möglichst raschen Anstieg der Thrombozyten. Die Grundlagenforschung sollte die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen und hämostaseologischen Zusammenhänge untersuchen, die letztlich der Charakterisierung des individuellen Blutungsrisikos dienen.

Korrespondierender Autor

PD Dr. T. Kühne

Abteilung Onkologie/Hämatologie, Universitäts-
kinderhospital beider Basel
CH-4005 Basel
Thomas.Kuehne@ukbb.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. 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
2. Buchanan GR, Kühne T, Bolton-Maggs P et al. (2003) Frequency, location, and timing of severe hemorrhage in children with newly-diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Blood* 102: 298a
3. Dickerhoff R, Ruecker A von (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
4. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL et al. (1996) Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 87: 4068–4071
5. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC et al. (2001) Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcγ-receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 113: 596–599
6. 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
7. Harrington WJ, Minnich V (1951) Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38: 1–10
8. Hengartner MO (2000) The biochemistry of apoptosis. *Nature* 407: 770–776
9. Imbach P, d'Appuzzo V, Hirt A et al. (1981) High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1: 1228–1231
10. Imbach P, Kühne T, Holländer G (1997) Immunologic aspects in pathogenesis and treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children. *Curr Opin Pediatr* 9: 35–40
11. Imbach P, Kühne T, Signer E (2002) Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 119: 894–900
12. Imbach P, Kühne T, Gaedicke G (2005) Idiopathische thrombozytopenische Purpura. In: Gardner H, Gaedicke G, Niemeyer C et al. (Hrsg) *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, 1st edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 357–367

13. Imbach P, Kühne T, Müller D et al. (2006) Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 46: 351–356
14. Kazatchkine MD, Kaveri SV (2001) Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345: 747–755
15. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al. (2004) Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 104: 2623–2634
16. Kühne T, Berchtold W, Van Be T et al. (2000) Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res* 48: 374–379
17. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB et al. (2001) Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 358: 2122–2125
18. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S et al. (2003) 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* 143: 605–608
19. Kühne T, Blanchette V, Smith O et al. (2003) Splenectomy in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of the splenectomy registry. *Blood* 102: 78b
20. McMillan R, Wang L, Tani P (2003) Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 1: 485–491
21. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA et al. (2004) Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 140: 112–120
22. Imbach PA (1994) Harmful and beneficial antibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol [Suppl 1]* 97: 25–30
23. Buchanan GR, Adix L (2002) Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 141: 683–688

Zahl der HIV-Infizierten auf hohem Niveau

Die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen ist im Jahr 2005 um 13 Prozent gestiegen: von 2.210 im Jahr 2004 auf 2.490 Neuinfektionen.

Laut einer neuen Repräsentativerhebung benutzen sexuell aktive Menschen jetzt allerdings wieder vermehrt Kondome. Lag 2004 der Anteil der Kondomverwendung bei den unter 45-jährigen Alleinlebenden noch bei 70 Prozent, so stieg er im vergangenen Jahr auf 75 Prozent an.

Aktuelle Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die AIDS-Aufklärung nach wie vor den überwiegenden Teil der Bevölkerung erreicht. Die umfangreiche Berichterstattung im vergangenen Jahr über steigende HIV-Neuinfektionszahlen hat möglicherweise einen weiteren Impuls in der Bevölkerung gesetzt, sich besser zu schützen.

Weitere Informationen:
Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts: HIV/AIDS-Halbjahresbericht

Quelle:
Robert Koch-Institut, www.rki.de