

# **Diplomarbeit**

## **Chronische Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter: Multizentrische retrospektive Analyse der immunologischen Grundlagen und Therapiemodalitäten**

eingereicht von

**Johanna Sipurzynski**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämatonkologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Markus G. Seidel**

Graz, 05.08.2015

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als angegebene Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen, als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 05.08.2015*

*Johanna Sipurzynski eh*

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Familie bedanken, die mir nicht nur das Studium überhaupt ermöglicht hat, sondern mich auch in jeder Lebenslage unterstützt und aufgebaut hat.

Danken möchte ich auch meinem Freund Stefan, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mich motiviert hat wenn ich nicht weiter wusste. Viel Dank gilt auch meinen Freundinnen und Freunden dafür, dass sie immer ein offenes Ohr sowie aufbauende Worte für mich hatten. Löblich erwähnen möchte ich noch die MitarbeiterInnen und KollegInnen aus den verschiedensten Zentren in Österreich, die mir mit der Datenerhebung so tatkräftig geholfen haben.

Ein besonderes Dankeschön geht natürlich auch an meinen Betreuer Priv.-Doz. Dr.med.univ. Markus G. Seidel, der mich großartig unterstützt und mir geduldig mit jeglichem Problem weitergeholfen hat um diese Arbeit fertigzustellen.

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Danksagung.....   | 3  |
| Abkürzungen.....  | 6  |
| Abbildungsverzeichnis .....   | 8  |
| Tabellenverzeichnis.....  | 10 |
| Zusammenfassung.....  | 11 |
| Abstract.....   | 12 |
| 1 Einleitung .....  | 13 |
| 1.1 Definition und Nomenklatur der Immunthrombozytopenie.....   | 13 |
| 1.2 Häufigkeit und Vorkommen.....   | 14 |
| 1.3 Historischer Hintergrund.....   | 15 |
| 1.4 Pathogenese .....   | 16 |
| 1.5 Klinisches Erscheinungsbild .....   | 18 |
| 1.6 Diagnose, Diagnostik und Differentialdiagnosen von ITP .....  | 19 |
| 1.6.1 Differentialdiagnosen.....  | 21 |
| 1.6.2 ITP als Teil einer systemischen Autoimmunerkrankung oder eines<br>Immundefekts mit Immundysregulation .....       | 24 |
| 1.6.3 Diagnostik.....   | 25 |
| 1.7 Therapieformen der ITP.....   | 29 |
| 1.7.1 Behandlung der akuten ITP bei Kindern .....   | 31 |
| 1.7.2 Behandlung der chronischen ITP im Kindesalter.....  | 32 |
| 1.8 Psychische Belastung bei chronischer ITP durch unklare Krankheitsdauer und<br>Einschränkung der Lebensqualität..... | 34 |
| 2 Problemstellung und Ziel der Studie.....  | 37 |
| 3 Hypothese.....  | 38 |

|     |                                   |    |
|-----|-----------------------------------|----|
| 4   | PatientInnen und Methoden.....    | 39 |
| 5   | Ergebnisse.....                   | 42 |
| 5.1 | Erhobene Diagnostikparameter..... | 42 |
| 5.2 | Thrombozytenverlauf.....          | 46 |
| 5.3 | Therapiemaßnahmen.....            | 49 |
| 5.4 | Therapieerfolg.....               | 59 |
| 6   | Diskussion.....                   | 72 |
| 7   | Literaturverzeichnis.....         | 76 |
| 8   | Anhang.....                       | 80 |

## Abkürzungen

|      |  |
|------|--|
| cITP | chronische Immunthrombozytopenie       |
| HIV  | Humanes Immundefizienzvirus            |
| HCV  | Hepatitis C Virus                      |
| CMV  | Cytomegalievirus                       |
| EBV  | Epstein-Barr-Virus                     |
| SLE  | systemischer Lupus erythematodes       |
| ANA  | antinukleäre Antikörper                |
| APLA | Antiphospholipid-Antikörper            |
| AIHA | autoimmunhämolytische Anämie           |
| AITD | Autoimmunthyreoiditis                  |
| ALPS | autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom |
| CVID | common variable immunodeficiency       |
| CID  | combined immunodeficiency              |
| AIN  | Autoimmunneutropenie                   |
| ALL  | akute lymphatische Leukämie            |
| MDS  | myelodysplastisches Syndrom            |
| RCC  | refractory cytopenia of childhood      |
| WAS  | Wiskott-Aldrich Syndrom                |
| FA   | Fanconi-anämie                         |
| ES   | Evans Syndrom                          |
| HUS  | hämolytisch-urämisches Syndrom         |

|      |  |
|------|--|
| TTP  | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura     |
| IVIg | intravenöse Immunglobuline                   |
| MMF  | Mycophenolat Mofetil                         |
| MBL  | Mannose-bindendes Lektin                     |
| MPS  | Mukopolysaccharidose                         |
| NK   | natürliche Killerzellen                      |
| cs   | class switched                               |
| DNT  | doppelt negative T-Zellen                    |
| TSH  | Thyroidea-stimulierendes Hormon              |
| AK   | Antikörper                                   |
| ASLO | Antistreptolysin                             |
| ANCA | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper |
| FACS | Fluorescence Activated Cell Sorter           |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Zentrencharakteristik - Übersichtskarte von Österreich | 39 |
| Abbildung 2: ANA-Spiegel untersucht                                 | 45 |
| Abbildung 3: Immunglobulinspiegel untersucht                        | 45 |
| Abbildung 4: Begleitsymptome untersucht                             | 46 |
| Abbildung 5: Thrombozytenwerte im Vergleich                         | 49 |
| Abbildung 6: Maßnahmen bei Blutungsneigung Wien                     | 53 |
| Abbildung 7: Maßnahmen bei Blutungsneigung Graz                     | 53 |
| Abbildung 8: Maßnahmen bei Blutungsneigung Leoben                   | 54 |
| Abbildung 9: Maßnahmen bei Blutungsneigung Linz                     | 54 |
| Abbildung 10: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 1 (absolut)      | 55 |
| Abbildung 11: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 1 (%)            | 55 |
| Abbildung 12: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 2 (absolut)      | 56 |
| Abbildung 13: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 2 (%)            | 56 |
| Abbildung 14: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 3 (absolut)      | 57 |
| Abbildung 15: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 3 (%)            | 57 |
| Abbildung 16: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 4* (absolut)     | 58 |
| Abbildung 17: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 4 (%)            | 58 |
| Abbildung 18: Thrombozytenansprechen Wien (absolut)                 | 61 |
| Abbildung 19: Thrombozytenansprechen Wien (%)                       | 61 |
| Abbildung 20: Thrombozytenansprechen Graz (absolut)                 | 62 |
| Abbildung 21: Thrombozytenansprechen Graz (%)                       | 62 |
| Abbildung 22: Thrombozytenansprechen Leoben (absolut)               | 63 |
| Abbildung 23: Thrombozytenansprechen Leoben (%)                     | 63 |
| Abbildung 24: Therapieansprechen österreichweit im Vergleich        | 64 |
| Abbildung 25: Thrombozytenanstieg nach IVIg                         | 67 |
| Abbildung 26: Thrombozytenanstieg nach Kortikosteroiden             | 67 |
| Abbildung 27: Thrombozytenanstieg nach MMF                          | 68 |
| Abbildung 28: Thrombozytenanstieg nach anti-D                       | 68 |
| Abbildung 29: Thrombozytenanstieg nach TPOR-Agonisten               | 69 |
| Abbildung 30: Thrombozytenanstieg nach Rituximab                    | 69 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 31: Thrombozytenanstieg nach Splenektomie     | 70 |
| Abbildung 32: Thrombozytenanstieg nach anderer Therapie | 70 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Stadieneinteilung der Blutungsereignisse bei ITP nach Buchanan                       | 19 |
| Tabelle 2: Differentialdiagnosen von ITP  | 22 |
| Tabelle 3: Typische und atypische Zeichen bei der Diagnose von ITP                              | 28 |
| Tabelle 4: PatientInnencharakteristik 1 – Initialerhebung der Anamnese                          | 41 |
| Tabelle 5: durchgeführte Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnose “chronische ITP” oder im Verlauf | 42 |
| Tabelle 6: Thrombozytenverlauf  | 47 |
| Tabelle 7: PatientInnencharakteristik 2 - Zeiträume und Anzahl der Maßnahmen/Ereignisse         | 50 |

## Zusammenfassung

Einleitung: Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist mit einer Prävalenz von 4-5/100.000 die häufigste erworbene hämorrhagische Diathese im Kindesalter, wobei chronische Verläufe (> 1 Jahr; cITP) noch seltener und meist Ausdruck einer zugrundeliegenden Immundysregulation sind. Trotz einer Reihe internationaler Leitlinien gibt es österreichweit kein einheitliches Diagnose- und Therapiemanagement dieser PatientInnen. Mithilfe der vorliegenden Studie erfolgte eine Bestandsaufnahme der pädiatrischen cITP in Österreich.

PatientInnen und Methoden: Es wurden aus 7 Zentren in Österreich von insgesamt 81 Kindern (0-18 Jahre) mit cITP retrospektiv Daten zur Person, Symptomen, Labordiagnostik, Therapie, Blutungsneigung und stationären/ambulanten Krankenhausaufenthalten erhoben.

Ergebnisse: Bei 47 Mädchen und 34 Jungen (f:m=1,5:1) lag das Alter median bei 8,75 (0 – 17) Jahren, die mediane Krankheitsdauer nach Diagnose zum Analysezeitpunkt betrug 2,25 (1-15) Jahre. Begleiterkrankungen wie Lymphoproliferation, andere Zytopenien, AITD, ALPS, CMV-Infektion u.a. wurden bei 59% der PatientInnen verzeichnet. Es fanden sich in 18,6% Antikörper gegen Thrombozyten, 12% hatten positive Coombs-Tests und 4% wiesen Granulozytenantikörper auf. Knochenmark wurde in 53,3%, Immunglobulinspiegel in 93% und TSH-Spiegel in 78,6% der Kinder untersucht. ANA wurden bei 90% (davon in 20% >1:80 positiv) getestet. FACS-Analysen der Lymphozytensubpopulationen wurden zu 68% durchgeführt. Neben dem diagnostischen war das therapeutische Vorgehen bei den unterschiedlichen Blutungsscores der PatientInnen von Zentrum zu Zentrum sehr unterschiedlich. Der Einsatz von Medikamenten und sein Erfolg wurde ebenfalls getrennt ausgewertet und zeigt einige zentrumspezifische Präferenzen und Beobachtungen, die graphisch dargestellt und diskutiert werden.

Konklusionen: PatientInnen mit cITP stellen ein heterogenes, anspruchsvolles Patientengut dar und sollten an Zentren für pädiatrische Hämatologie-Onkologie nach internationalen Standards diagnostiziert und betreut, sowie idealerweise in einem prospektiven Register erfasst werden.

## Abstract

Background: Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common acquired diathetic hemic disease in childhood with a prevalence of 4-5/100.000, thus chronic courses (cITP>1 year) are even less frequent and also often reveal an underlying immune dysfunction. Despite the existence of international guidelines, there is no standardized diagnostic- or therapeutical management in Austria concerning ITP. The following study documented the current behavior in these manners.

Patients and methods: We analyzed data of 81 children (0 - 18 years of age), diagnosed with cITP, from 7 different centers in Austria. The collected data included personal information, symptoms, laboratory predictors, therapy, bleeding manifestations and investigations while hospitalization.

Results: The mean age of 47 girls and 34 boys (1,5:1) was 8,75 (0 – 17). Mean duration of disease was 2,25 (1 – 15) years. Investigations revealed that comorbidities like lymphoproliferation, other cytopenias, autoimmunethyroiditis, ALPS, CMV-infections etc. were found in 59%. 18,6% are presenting autoantibodies against thrombocytes, 12% showed positive coombs-testings and 4% had positive anti-granulocytes antibody levels. Bonemarrow examination was evaluated in 53,3%, immunoglobuline-levels in 93% and TSH-levels in 78,6% of the children. 90% of ANA got tested, while 20% were found to be positive (>1:80). FACS analyses of lymphocyte subpopulations were performed in 68%. Both, the diagnostical and therapeutical procedure of the various bleeding manifestations in children with cITP were shown to be very heterogenic in each center. Additionally the use of medication and its response rates were documented, discussed and explored some differences in management and preferences of each center.

Conclusions: Patients with cITP represent a heterogenic, complex patient population, which should undergo further investigation for standardized clinical documentation and management. The development of an international registry for such patients is imperative to improve the understanding of their natural history.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Nomenklatur der Immunthrombozytopenie

Die Immunthrombozytopenie (im weiteren ITP abgekürzt), auch idiopatische thrombozytopenische Purpura oder Autoimmunthrombozytopenie, früher auch Morbus Werlhof, Werlhof-Krankheit, oder Werlhof-(Wichmann)-Syndrom genannt – ist mit einer Prävalenz von ca. 4-5/100.000 die häufigste erworbene hämorrhagische Diathese im Kindesalter.(1)(2)(3) Pathophysiologisch wird beobachtet, dass im Blut zirkulierende Thrombozyten mit Autoantikörpern beladen und in der Folge durch das monozytäre/phagozytäre System vorzeitig vor allem in der Milz abgeräumt und entfernt werden.(2)(4) Details zum Krankheitsmechanismus folgen unten in einem eigenen Abschnitt.

Thrombozytopenie im Allgemeinen bezeichnet den Mangel an Thrombozyten im Blut, was zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. Definitionsgemäß bedeutet das, die Anzahl der Thrombozyten sinkt auf einen Wert von unter 140-150.000/ $\mu$ l Blut. Um die Diagnose ITP stellen zu können, beträgt der Wert der Thrombozyten allerdings unter 100.000/ $\mu$ l.(5) Klinisch relevant sind bei intakter Thrombozytenfunktion Thrombozytenzahlen von unter 70-80.000-(100.000) / $\mu$ l, wobei es zuerst nur bei Verletzungen oder Operationen zu vermehrter Blutungsneigung, bei niedrigeren Werten von (20)-30-50.000/ $\mu$ l dann zu inadäquaten Blutungszeichen schon bei leichteren Verletzungen, und zumeist erst bei noch niedrigeren Werten unter 20-30.000/ $\mu$ l zu Spontanblutungen wie Nasenbluten, Hämatomen oder Petechien kommen kann.(3) Im Unterschied zu einer plasmatischen Blutgerinnungsstörung wie der Hämophilie, bei welcher neben Hämatomen, Ekchymosen und Sugillationen vor allem auch Gelenks- und Muskeleinblutungen beobachtet werden und für Langzeitschäden verantwortlich sind, treten bei Thrombozytopenie vor allem Petechien und in zweiter Linie Hämatome (trockene Purpura) oder feuchte Purpura wie Schleimhautblutungen als typische Blutungszeichen auf.(1,6,7)

Als komplette Remission wird ein Ansteigen der Thrombozyten auf einen Wert von über 100.000/ $\mu$ l bezeichnet.(5) Ist es zumindest zu einer Verdoppelung der

Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert, sowie einem Ansteigen auf über 30.000/ $\mu$ l gekommen und es kommt zusätzlich zu keinen Blutungsereignissen mehr, spricht man von klinisch relevantem Ansprechen.(5)

Im Kindesalter tritt die ITP meistens im Rahmen oder kurz nach einer Infektion, selten auch nach Impfungen mit akuten Blutungszeichen auf. Sie ist in dieser Form überwiegend selbstlimitierend und wird als „akute ITP“ oder „neu diagnostizierte ITP“ bezeichnet.(1) Die Übergangszeit ab 3 Monaten bis 12 Monate wird als persistierende ITP bezeichnet.(5) Bei 20-25% der Kinder und Jugendlichen dauert die ITP länger als 12 Monate und wird dann als chronische ITP bezeichnet.(8) In 2-4% der Fälle ist die ITP rezidivierend, das bedeutet zwischen Intervallen von mehr als drei Monaten in denen es normale Thrombozytenzahlen ( $>150.000/\mu$ l) gibt, kommt es immer wieder zu thrombozytopenischen Phasen die unterschiedlich lange dauern können. (2)

Es gibt eine primäre und eine sekundäre Form der ITP, wobei letztere mit Infektionen (z.B. HIV, Helicobacter pylori, HCV), Kollagenosen und anderen systemischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. dem systemischen Lupus erythematoses assoziiert sein kann.(1) Auch kann man nach hämatopoetischen Stammzelltransplantationen oder als Erstmanifestation eines Myelodysplastischen Syndroms eine ITP beobachten.(2) Hier muss (wie grundsätzlich bei persistierender oder chronischer ITP) jedoch zwischen der Thrombozytopenie auf Basis einer Hämatopoesestörung (also eines Produktionsdefekts, primär oder erworben) und der aufgrund eines vermehrten Abbaus (wie z.B. immunologisch) unterschieden werden. Gelegentlich kann eine primär gestörte Bildung sekundär zusätzlich eine ITP verursachen.(9) Selten muss man bei Neugeborenen mit isolierter Thrombozytopenie auch an die alloimmune Form als neonatale Purpura denken. Bei Erwachsenen findet man im Gegenzug auch häufiger medikamentös induzierte Thrombozytopenien wie z.B. die Heparin-induzierte Thrombozytopenie.(2)

## 1.2 Häufigkeit und Vorkommen

Mit einer Prävalenz von 4-5 auf 100.000 Kinder, ist die ITP die häufigste Form der Blutungsneigung.(2) Vermehrt kann man die Erkrankung bei Kindern mit weißer

Hautfarbe beobachten, die Schwere und Dauer scheinen aber je nach Erdteil und Kultur unterschiedlich zu sein.(2)

Laut Kühne wurden 2001 in einer Registerstudie bei Erstdiagnose ITP bei einer Kohorte von 2031 Kindern 55% Jungen gegenüber 45% Mädchen gezählt mit einem Durchschnittsalter von 5,7 Jahren (0,4 – 16 Jahren).(10) Die Kinder litten vorwiegend an der akuten Form der ITP, die innerhalb von Wochen und Monaten wieder spontan abheilte. Die mittlere Thrombozytenzahl aller PatientInnen betrug 15.400/ $\mu$ l.(2) Immer noch thrombozytopen waren 31% der Kinder nach 6-12 Monaten und die Diagnose chronische ITP wurde gestellt. Die Geschlechtsverteilung hatte sich zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben und das mittlere Alter lag in dieser Kohorte initial bei 6,9 Jahren.(10)(8)

Es stellte sich auch heraus, dass die initiale Thrombozytenzahl der Kinder mit chronischer ITP median bei 18,400/ $\mu$ l – im Vergleich also höher als bei den Kindern mit akuter ITP (13,800/ $\mu$ l) war.(10)

### 1.3 Historischer Hintergrund

Paul Gottlieb Werlhof beschrieb als erster 1735 das Krankheitsbild der ITP. Bis zum späten 19. Jahrhundert wurden Blutungsereignisse wie Haut- und Schleimhautblutungen als Purpura bezeichnet, ohne zu wissen dass es verschiedene Blutkomponenten gibt.(2) Krauss und Denys sprachen von niedrigen Blutplättchenzahlen während Blutungserscheinungen sichtbar waren, aber der Zusammenhang zwischen Plättchenanzahl und Blutungsereignis konnte erst von Hayem 1895 nach Einführung der Thrombozytenzählmethode bestätigt werden.(2)

In Anlehnung an die damals bei hämolytischer Anämie gebräuchliche Behandlungsform der Splenektomie, wurde 1916 von Kaznelson in Prag die erste Splenektomie bei chronischer ITP, ohne das Wissen über den Abbau der Thrombozyten in der Milz durchgeführt.(2) Die Entfernung der Milz führte zu einem erheblichen Anstieg der Thrombozytenzahlen und der Erfolg brachte die rasche Verbreitung der Splenektomie als Therapieform der ITP.(2)

Harrington (Harrington et al. 1951) entdeckte 1951 einen Faktor im Blut, der ITP verursachen konnte.(2) Er injizierte das Plasma von PatientInnen die an ITP litten Freiwilligen mit normaler Thrombozytenanzahl und wies nach, dass es zu einem prompten, kurzfristigen Abfall der Thrombozyten kam. Es stellte sich heraus, dass der besagte Faktor ein Immunglobulin ist, später als Autoantikörper bezeichnet, der vorwiegend gegen Oberflächenstrukturen von Thrombozyten, nämlich vor allem das Glykoprotein IIb/IIIa, gerichtet ist.(11)

Seit 1981 ist bekannt, dass Antikörper nicht nur die ITP bedingen, sondern Antikörperkonzentrate von Gesunden auch dafür genutzt werden können um die Blutplättchenzahl wieder zu erhöhen.(2)

#### 1.4 Pathogenese

Bei der ITP handelt es sich vermutlich um ein para- oder postinfektiöses, autoimmunologisches Geschehen. Die genauen Mechanismen die das Immunsystem so massiv stören sind noch nicht vollständig geklärt.(2)(4)

Generell erkennen Lymphozyten körpereigene Zellen - also Autoantigene, sodass es zu keiner Immunreaktion kommt. Dies geschieht durch klonale Deletion und bewirkt die immunologische Toleranz. Damit lernt das Immunsystem schon ab der Geburt zwischen körperfremd und körpereigen zu unterscheiden, d.h. alles was bis zur Geburt an Antigenen „kennengelernt“ wird ist eigen, alles Spätere fremd. Bekanntermaßen scheitert diese Differenzierung aber gelegentlich und es können Autoimmunerkrankungen entstehen.(12).

Mithilfe von Zell-Zell-Interaktionen und Zytokinausschüttungen, kommt es zu einer Erhöhung der Anteile von zytotoxischen T-Effektorzellen, sowie der Produktion und Freisetzung spezifischer Antikörper durch B-Lymphozyten.(2) Gesteuert wird dieser Prozess vor allem durch die Interaktion von antigenpräsentierenden Zellen und T-Helferzellen (Th), wobei die Dauer und Stärke der Immunantwort wiederum von T-Suppressorzellen und anti-idiotypischen Antikörpern reguliert wird.(2)

Genauer gesagt heißt das, wenn die „Selbst-Toleranz“ fehlschlägt, reagieren CD4+ T-Effektorzellen mit MHCII-antigenpräsentierenden Molekülen.(13) Die T-Zellen von PatientInnen mit ITP werden stimuliert und man konnte beobachten, dass es zu einer erhöhten Produktion von Th1- und Th2- Zytokinen kommt. Th1 Zellen produzieren Interleukin 2 und Tumornekrosefaktor (TNF) und die Th2 Zellen sind für die Produktion von Interleukin 4, 13 und 10 zuständig, die eine wichtige Rolle in der Hemmung der zell-medierten Immunantwort spielen. Auch Chemokinrezeptoren werden bei ITP-PatientInnen überexprimiert.(13) Weiters konnte man sehen, dass es einen Shift zugunsten von Th17 Zellen, in Kombination mit einer verminderten Anzahl von regulatorischen T- und B-Zellen (Tregs und Bregs) gibt, welches auch auf eine generelle immunologische Dysregulation bei ITP hindeutet.(14) Interleukin-17 CD8+ T-Zellen (Tc17) wurden als Subpopulation von T-Effektorzellen definiert und ebenso als möglicher Pathomechanismus von Autoimmunerkrankungen erkannt.(15)

Im Rahmen der ITP scheint sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort gestört zu sein und es kommt zum Abbau der an sich normalen Thrombozyten. Dies geschieht unter anderem durch zirkulierende Antikörper oder Immunkomplexe welche an Thrombozyten adsorbieren und deren Membran derart verändern, dass die Thrombozyten vorzeitig, vor allem durch das retikulo-endotheliale System in der Milz, phagozytiert werden.(2)(4) Kompensatorisch findet man häufig, aber nicht notwendigerweise eine gesteigerte Megakaryopoese im Knochenmark.(2) Bei schweren oder längeren Verläufen ist daher die Untersuchung des Knochenmarks Bestandteil der diagnostischen Abklärung.(6) Der Thrombopoetinspiegel ist normalerweise nicht erhöht.(16)

Ein weiterer möglicher Pathomechanismus ist, dass kreuzreaktive Antigene bei z.B. viralen Infekten, oder nach Impfungen (vor allem Masern-Mumps-Röteln) eine Autoantikörperbildung induzieren und durch molekulares Mimikry so die ITP triggern.(17)(18)

Die Autoantikörper scheinen bei ITP eine bevorzugte Bindung mit den Epitopen des Glykoproteins IIb/IIIa zu haben und seltener mit Ib/IX, Ia/IIa, IV und V, wobei aber häufig

mehrere Antikörper gegen verschiedene Epitope des betroffenen Glykoproteins vorliegen.(2)(18)

Autoantikörper kann man auf verschiedene Arten nachweisen. In erster Linie versucht man aber die direkte Bindung jener an den Oberflächenstrukturen der Thrombozyten darzustellen. Hierfür eignen sich zwei Tests, einerseits der MAIPA – Test („monoklonale antikörperspezifische Immobilisation von Plättchenantigen“), andererseits verwendet man auch den Immunobeadtest.(2) Die Spezifität (78 – 92%) und Sensitivität (49 – 66%), sowie der prädiktive Wert (80 – 83%) des direkten Antikörpersuchtests können bei negativem Testergebnis allerdings eine ITP nicht ausschließen.(2) Korrelationen zum Schweregrad der Erkrankung können nicht gemacht werden, und noch weniger aussagekräftig ist der Nachweis von zirkulierenden aber nicht gebundenen Antikörpern.(2)

Man vermutet weitere Mechanismen in der Pathophysiologie von ITP, wie zum Beispiel T-Zell-abhängige Plättchenzerstörung oder einer inhibierten Plättchenproduktion.(13)

## 1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch fallen die Kinder oftmals mit akuten Blutungszeichen kurz nach, oder während eines Infektes variabler Genese auf. Diese können Hautblutungen wie Petechien oder Hämatome, aber auch Schleimhautblutungen zum Beispiel im Mund (Zahnfleischbluten) oder aus der Nase beinhalten. Melaena oder Hämaturie tritt weniger oft auf, bei Mädchen im adoleszenten Alter können verlängerte und verstärkte Regelblutungen vorkommen. Schwere Blutungsereignisse mit manifestem Hämatokrit - und/oder Hämoglobinabfall kommen selten vor und treten dann meistens in Verbindung mit einem Trauma, fieberhaften Infekten oder zusammen mit anderen Gerinnungsstörungen auf. Die gefürchteten intrakraniellen Blutungen finden sich in 0,3 – 1,0 % der Fälle und sind dann zu einem Drittel letal.(2) Der Schweregrad der Blutung hängt sehr individuell vom Kind, der Thrombozytenanzahl sowie der Thrombozytenfunktion ab, auch der beschleunigte Abbau in der Milz, Leber, Knochenmark und anderen Organen spielen eine wichtige Rolle. Ferner kann eine zusätzlich gestörte plasmatische Gerinnung, oder auch risikoreiches Verhalten (z.B.

Sportarten mit hohem Sturz- und/oder Fallrisiko) der Kinder die Blutungsneigung darüber hinaus stark beeinflussen. Generell kann man jedoch beobachten, dass Blutungserscheinungen meistens erst ab einem Plättchenwert von unter 10.000 – 30.000/ $\mu$ l auftreten.(2)

Die folgende Tabelle beschreibt die Klassifizierung der Blutungszeichen der erhobenen PatientInnen Daten in dieser Arbeit. (Tabelle 1)

*Tabelle 1: Stadieneinteilung der Blutungsereignisse bei ITP nach Buchanan(19)*

| Stadium | Blutungsneigung                  | Klinisches Erscheinungsbild   |
|---------|----------------------------------|---|
| 0       | Keine                            | Unauffällig, keine Blutungszeichen  |
| I       | Schwach (trockene Purpura)       | < 100 Petechien und < 5 kleine Hämatome (<3cm im Durchmesser), keine Schleimhautblutung   |
| II      | Mäßig (schwere trockene Purpura) | > 100 Petechien, > 5 Hämatome oder > 5cm im Durchmesser (keine Schleimhautblutung)  |
| III     | Schwer (feuchte Purpura)         | Schleimhautblutungen, Epistaxis, Menorrhagie, Hämaturie, Gastrointestinalblutung, kein unmittelbarer Behandlungsbedarf  |
| IV      | Sehr schwer                      | Schleimhautblutung und/oder vermutete innere Blutungen (Gehirn, Muskel, Bänder), unmittelbarer Behandlungsbedarf, Erythrozyten/Thrombozytentransfusionsbedarf |
| V       | Lebensbedrohlich oder fatal      | Dokumentierte intrakranielle Blutung oder andere lebensbedrohliche/fatale Blutung   |

## 1.6 Diagnose, Diagnostik und Differentialdiagnosen von ITP

Die Diagnose „chronische Immunthrombozytopenie“ ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt verschiedene Krankheitsbilder und Situationen, in welchen temporär, persistierend oder auch kombiniert mit anderen Zytopenien, eine Thrombozytopenie vorkommen kann.(8)(9) Auf die wichtigsten Differentialdiagnosen (v.a. Leukämien) wird wegen ihrer klinischen Relevanz in einem eigenen Punkt genauer eingegangen.

Verschiedene Anamneseparameter, Untersuchungen und Analysen helfen, die Diagnose ITP zu stellen.

Anamnestisch werden die Blutungsereignisse hinterfragt. Vor Allem Art, Schweregrad, Dauer sowie frühere Episoden von Blutungen sind hier von Bedeutung. Außerdem wichtig sind durchgemachte Infektionen in den letzten 6 Wochen, insbesondere Röteln, Masern, Varizellen, Mumps, EBV, CMV, HIV, Hepatitis und Immundefizienzen anderer Genese, sowie Impfungen.(2) Autoimmunerkrankungen insbesondere der systemischer Lupus erythematodes (SLE) und das Antiphospholipidsyndrom, inklusive der dazugehörigen Symptome müssen erfasst werden, um eine isolierte ITP von der möglichen Immunthrombozytopenie im Rahmen einer systemischen Autoimmunerkrankung wie eines Lupus unterscheiden zu können. Medikamente, welche die Thrombozytenzahl beeinflussen (z.B.: Heparin, Sulfonamide, Salicylsäure etc.) müssen erhoben werden, es ist aber auch wichtig nach familiären Häufungen von Thrombozytopenie oder anderen hämatologischen Erkrankungen zu fragen. (2)

Die körperliche Untersuchung soll die Diagnose ITP erhärten – man untersucht die PatientInnen wieder auf Art, Lokalisation und Schweregrad der Blutungen, palpiert Milz, Leber und Lymphknoten auf Vergrößerungen und kann in manchen Fällen die Zeichen einer Infektion erkennen. Zum Ausschluss, oder der Erhärtung der Diagnose sollte man auch nach Dysmorphiezeichen und anderen Hinweisen für konnatale Störungen (z.B.: Fanconi-Anämie, oder Thrombozytopenie mit Radiusaplasie – TAR-Syndrom) suchen.(2)

Schlussendlich ist ein wichtiger Faktor für die Diagnose ITP die Blutanalyse und Knochenmarksuntersuchung.

Im Labor zeigt sich eine erniedrigte Anzahl von Thrombozyten, bei oft erhöhtem mittlerem Plättchenvolumen (MPV). Aufgrund der Verstärkten Nachproduktion kann es zu einer erhöhten Ratio von immaturren Plättchen (immature platelet fraction, IRF) und einer Zunahme des MPV, z.T. sogar mit Riesenthrombozyten kommen.(20) Riesenthrombozyten oder große graue Plättchen sind jedoch an sich für manche kongenitale Thrombozytopenien pathognomonisch (MYH9-assoziierte Erkrankungen,

Bernard Soulier Syndrom, etc.).(21) Alle anderen Blutkomponenten sind bei einer ITP typischerweise morphologisch und zahlenmäßig unauffällig.(2)

Die initial nicht obligate, aber vor Beginn einer Steroidtherapie dringend empfohlene Knochenmarkaspiration und -biopsie dient an sich zum Ausschluss von anderen Thrombozytopenie-verursachenden Erkrankungen, wie z.B. Leukämien, dem myelodysplastischen Syndrom, der aplastischen Anämie oder einem Knochenmarksversagenssyndrom wie z.B. der congenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie.(22)

### 1.6.1 Differentialdiagnosen

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der chronischen ITP werden im Folgenden kurz erläutert. Diese und weitere Differentialdiagnosen sind in Tabelle 2 zur Übersicht gelistet.

Als eine der wichtigsten Ausschluss/Differentialdiagnosen der ITP muss man zuerst an akute Leukämien wie z.B. die akute lymphatische Leukämie (ALL) denken, da sie eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und vorab ausgeschlossen/bestätigt werden muss. Definiert wird die Pathogenese der Leukämien laut Leitlinien durch die Vermehrung entarteter, maligner und unreifer Zellen der hämatopoetischen Stammzellreihe – es kommt zur Blastenbildung. Die Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark und führen somit zu Panzytopenie.(23)

Tabelle 2: Differentialdiagnosen von ITP(2)(21)(23)(24)(17)

| Überbegriff                  | Differentialdiagnosen  | Definition und/oder Pathogenese  |
|------------------------------|--|--|
| Neoplastische Erkrankungen   | Akute Leukämie, andere Neoplasien, Non-Hodgkin-Lymphome oder Metastasen  | Hämatopoese wird verdrängt -> Panzytopenie, Anämie<br>inflammatorische Zytokine scheinen diese Prozesse zu initiieren.   |
|                              | Bernard-Soulier-Syndrom  | autosomal rezessive Makrothrombozytopenie -> Mutation beider Allele von GP1BA, GP1BB, oder GP9 -> codieren Glykoproteine Iba, Ibb, und IX  |
| Hereditäre Thrombozytopenien | MYH9-erwandte Erkrankungen   |  |
|                              | ANKRD26-erwandte Thrombozytopenie  |  |
|                              | Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)  |  |
|                              | familiäre Plättchenstörung mit Prädisposition für Leukämie   |  |
|                              | Myelodysplastisches Syndrom  | erworbene klonale Stammzellerkrankung<br>qualitative und quantitative Änderungen der Hämatopoese<br>periphere Zytopenie, zellreiches dysplastisches Knochenmark, vermehrt Blasten. |
| Aplastische Anämie           | angeboren:<br>selten, z.B.: Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita oder Blackfan-Diamond-Syndrom                               | Aplasie/Hypoplasie des blutbildenden Systems<br>Panzytopenie bei autoimmunologisch bedingtem Knochenmarkversagen   |
|                              | erworben:<br>primär idiopathisch in >70% der Fälle sekundär durch Medikamente, Toxine, ionisierende Strahlen oder Virusinfekte |  |
|                              | Evans-Syndrom  | Thrombozytopenie, kombiniert mit einer autoimmun(Coombs-positiven)hämolytischen Anämie   |
|                              | Hypersplenismus  | Vergrößerung der Milz -> „Pooling“ führt zu vermehrten Abbau von Thrombozyten.   |

| Überbegriff                                | Differentialdiagnosen  | Definition und/oder Pathogenese  |
|--|--|--|
|  | Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)  | verschiedene Pathomechanismen (Kälte- oder Wärmeagglutinate) -> Antikörperbildung  |
|  | Alloimmunthrombozytopenie  | Plättchengruppenunverträglichkeit bei Feten bzw. Neugeborenen<br>-> antikörper-vermittelte Reaktion  |
|  | Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR-Syndrom)   |  |
|  | Medikamenten-induzierte Thrombozytopenie   | z.B. Heparin (Heparin induzierte Thrombozytopenie)   |
| Thrombozytopenie im Rahmen von Infektionen | HIV, HCV, HBV, EBV, CMV, Influenza A, Candida albicans, Helicobacter pylori                              |  |
| Zytopenien bei primären Immundefekten      | ALPS, CVID, CID, AIN und systemische Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE - Systemischer Lupus erythematodes) | siehe 1.6.2.   |
|  | Morbus Still (Juv enile idiopathische Arthritis)   |  |
|  | Pseudothrombozytopenie   | Durch Kälte- oder EDTA-abhängige Agglutinine kommt es scheinbar zu einer Thrombozytopenie.   |
| Thrombotische Mikroangiopathien            | Hämolytisch-urämisches-Syndrom<br>Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura                               | Charakterisiert durch:<br>generalisierte mikrovaskuläre Gefäßverschlüsse durch Thrombenbildung, Thrombozytopenie und mikroangiopathisch-hämolytischer Anämie |
|  | Sepsis   |  |

### 1.6.2 ITP als Teil einer systemischen Autoimmunerkrankung oder eines Immundefekts mit Immundysregulation

Gerade weil die chronische ITP eine Ausschlussdiagnose ist, muss man auf verschiedene Krankheitsbilder in denen eine Thrombozytopenie vorkommen kann näher eingehen.

CVID – „common variable immunodeficiency“ ist die häufigste primäre Immundefizienz und geht mit einem Antikörpermangel einher. Es kommt vor allem zu respiratorischen Infekten mitsamt den daraus resultierenden Folgen, Enteropathien, Autoimmunität und lymphoproliferativen Prozessen.(25) Aufgrund einer Reifungsstörung von B Zellen kann es neben dem Antikörpermangel zur Bildung von Autoantikörpern kommen, die u.a. Blutzellreihen betreffen und somit Autoimmunzytopenien verursachen können.

Das Autoimmun-lymphoproliferative Syndrom (ALPS) ist ein hereditärer Defekt der lymphozytären Homöostase und wird charakterisiert durch eine nicht-maligne Lymphoproliferation, welche mit Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie, mit oder ohne Hypersplenismus, einhergeht. Es ist auch der zweithäufigste primäre Immundefekt bei dem es zu Autoantikörperbildung kommt, wobei diese sich meist direkt gegen Blutbestandteile richten. PatientInnen mit ALPS haben lebenslang ein erhöhtes Risiko an Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen zu erkranken.(26)(9) Man findet außerdem Kombinationen von Autoimmunhämolytischer Anämie, ITP und Autoimmunneutropenie, sowie anderen autoimmunologischen Erkrankungen.(26)

Die CID – „combined immunodeficiency“ beschreibt verschiedene Syndrome, bei denen kombinierte Formen der Immundefizienz vorkommen können. Ein Beispiel hierfür ist der CD40/CD40L Mangel, bei dem das fehlende T-Zell Signal zu humoraler Autoimmunität und weiteren schwerwiegenden immunologischen Symptomen, einschließlich Zytopenie, führen kann.(9)

Bei der autoimmunhämolytischen Anämie, kurz AIHA, kommt es zu einer Erkrankung welche mit Antikörperbildung gegen Oberflächenstrukturen von Erythrozyten einhergeht. Nachweisbar sind diese Antikörper mithilfe des direkten Coombs-Test. Man unterteilt AIHA einerseits in Wärme- und Kälte-Typ, als auch anhand der Ätiologie in primäre und sekundäre AIHA. Oft ist die AIHA mit anderen Krankheiten (z.B.

Systemischer Lupus erythematoses – SLE) assoziiert und es bedarf daher einer vorausgehenden Ablärung.(27)

Bei der Autoimmunneutropenie (AIN) kommt es zu Autoantikörperbildung gegen neutrophile Granulozyten, welche in der Blutperipherie mit Zellmembranantigenen von Neutrophilen Antikörperkomplexe bilden und dann in der Milz und im Knochenmark phagozytiert werden. Auch hier kann man die Genese in primär und sekundär einteilen, wobei Zweiteres, wie bei chronischer ITP, mit systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses) einhergeht.(28)

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine autoimmunologische Systemerkrankung die zum Formenkreis der Kollagenosen zählt. Beiteiligt sind Haut und Bindegewebe, auch Gefäße sowie zahlreiche Organe, wobei es zu Ablagerungen von Immunkomplexen kommt. Die wichtigsten Antikörper für die Diagnose SLE sind vor allem antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-dsDNA-Antikörper und Antiphospholipidantikörper (APLA). Es kommt außerdem oft zu autoantikörperinduzierten Zytopenien, in erster Linie Coombs-positiver hämolytischer Anämie, Leukozytopenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie.(23)

### 1.6.3 Diagnostik

Im folgenden Abschnitt werden die diagnostischen Methoden aufgezählt und genauer erläutert.

Man unterscheidet hämatologische, infektiologische und immunologische Diagnoseparameter.

#### 1.6.3.1 Hämatologische Diagnostik

Im peripheren Blutaussstrich kann man die hämatologischen Parameter wie Thrombozytenzahl, mittleres Plättchenvolumen (MPV) sowie die Form und Farbe der Thrombozyten beurteilen. Diagnostisch relevant sind auch Hämoglobinwert und die Leukozytenzahl. Es zeigt sich, dass bei chronischer ITP die Thrombozytenzahlen erniedrigt sind, das MPV erhöht und die Leukozytenzahl erniedrigt ist. Der Hämoglobinwert zeigt keine signifikanten Unterschiede.(8)

Obwohl sich bei ITP generell vergrößerte Thrombozyten finden lassen, spricht das Vorliegen von vielen Riesenthrombozyten eher für eine hereditäre Thrombozytopenie wie z.B. das Bernard-Soulier Syndrom oder MYH9-verwandte Erkrankungen. Liegt eine Thrombozytopenie mit abnorm kleinen Thrombozyten vor, spricht dies eher für ein Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS).(29) Hier würde man bei einem männlichen Patienten zusätzlich einen T-zellulären Immundefekt und eine Ekzemneigung/Atopie erwarten. Eine nur die Plättchen betreffende Minimalvariante des WAS ist die X-linked Thrombozytämie (XLT), aufgrund eines milderer Defekts im WAS-Gen.

Die Knochenmarkspunktion mit Zytologie und Histologie wird bei PatientInnen mit chronischer ITP in erster Linie zum Ausschluss von anderen Krankheiten, bei ineffektiver IVIg Therapie, persistierender ITP über 6- 12 Monate, oder spätestens vor der Gabe von Kortikosteroiden zum Ausschluss einer Leukämie durchgeführt.(29)

Auch bei atypischen klinischen Zeichen (sind in Tabelle 3 definiert) gibt, wird eine Knochenmarkspunktion empfohlen.(29) Es wird eher eine verringerte Megakaryopoese beobachtet, allerdings findet man vermehrt eosinophile Granulozyten und kann auch Cytomegalieviren (bei CMV-Infektion als Auslöser der ITP) im Knochenmark finden.(8) Ein weiterer Punkt der in der Diagnostik hilfreich sein kann ist der direkte Antikörpernachweis (s. Kapitel Pathogenese).

Zum Ausschluss eines HUS oder TTP wird zusätzlich oft eine Urindiagnostik durchgeführt.(24)

#### *1.6.3.2 Infektiologische Diagnostik*

Ein weiterer wichtiger Schritt ist es, die mit ITP assoziierten Infektionen richtig zu diagnostizieren und die betroffenen PatientInnen dahingehend zu behandeln. Die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung führt in der Regel auch zu einer Besserung der ITP.(17)

Gelegentlich triggert *Helicobacter pylori* – ein Bakterium das bei Erwachsenen zu peptischen Magen/Duodenalulzera führt, selten auch Tuberkulose, bei Kindern eine ITP.(17)

*Candida albicans*, einige Viren (HIV, HCV, HBV, EBV, CMV, Influenza A), aber auch

Lebendimpfungen wie Masern-Mumps-Röteln, oder Diphtherie/Tetanus/Pertussis/Varicellen-, sowie Hepatitis A und B Impfungen können eine ITP induzieren.(17) Infektionen und Impfungen können durch verschiedene Mechanismen wie zum Beispiel molekulares Mimikry, polyklonaler Aktivierung, oder dem Vorhandensein von Superantigenen und damit verbundener Autoimmunität zu ITP und anderen Autoimmunerkrankungen führen. Bei Hepatitis B und C andererseits kommt es zusätzlich durch die entstandene Leberzirrhose zu erhöhten Level von Anti-Plättchen-Autoantikörpern.(17)

### *1.6.3.3 Immunologische Diagnostik*

Mithilfe von FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter) – Analysen können spezielle Diagnosen gestellt werden. Es handelt sich hierbei um die Analyse einer Durchflusszytometrie, bei der bestimmte Zellen (in unserem Fall vor allem T- und B-Lymphozyten) markiert und gezählt – typisiert, werden. Man kann also die quantitative Zusammensetzung der Lymphozyten, sowie die Ratio messen und verwendet die FACS-Analyse, je nach Ergebnis, zur diagnostischen Abklärung z.B. von Leukämien (ALL), Immundefizienzen (CVID, CID), lymphoproliferativen Prozessen (ALPS) und autoimmunologischen Erkrankungen (AIN, ITP).(30)

In dieser Arbeit wurden T (CD3) -, B (CD19) -, natürliche Killerzellen (CD56+CD3-), „class-switched B-memory“ (CD27+IgD- % von CD19) - sowie doppelt negative T (abTCR+/CD4-CD8-/CD3+ % von CD3) - Zellen untersucht.

Der immunologische Status der Kinder wurde außerdem mittels Analyse der Immunglobulinspiegel (IgG, IgG-Subklassen, IgA, IgM, IgE) sowie der adäquaten Immunantwort auf Impfungen (Antikörper-Titer von Diphtherietoxid, Tetanustoxid und Pneumokokken im Serum) erhoben.

Tabelle 3: Typische und atypische Zeichen bei der Diagnose von ITP(29)

| Diagnostisches Verfahren | Typische Zeichen  | Atypische Zeichen   |
|--------------------------|---|---|
| Anamnese                 | <p>Akutes Einsetzen der Symptome aufgrund der Thrombozytopenie, oder normale Plättchenzahl in Vorgeschichte</p> <p>viraler Infekt oder Impfung innerhalb der letzten 6 Wochen</p> | <p>Fieber, rezidivierende Infekte, Gewichtsverlust, exzessive Müdigkeit, Bänder- oder Knochenschmerzen (malignes Geschehen, aplastische Anämie, Autoimmunerkrankungen)</p> <p>Medikamentenmedierte Thrombozytopenie</p> <p>positive Familienanamnese (hereditäre Erkrankungen)</p> <p>Immundefizienz Symptomatik oder Ekzeme (HIV, Wiskott-Aldrich Syndrom)</p> |
| Körperliche Untersuchung | <p>Petechiale Blutungen an Haut und Schleimhaut, Hämatome an typischen Stellen</p>  | <p>Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Ekzem</p> <p>Café-au-lait Flecken, abnormale Finger oder Gesichtszüge (Fanconi-Anämie), Leukoplakie (Dyskeratosis congenita)</p> <p>Skelettale Anomalien (TAR-Syndrom, Fanconi-Anämie)</p>  |
| Blutuntersuchung         | <p>Isolierte Thrombozytopenie mit einigen vergrößerten Plättchen</p>  | <p>Riesenplättchen, insbesondere wenn &gt;20% größer als &gt;4mm und 3% &gt;8mm im Durchmesser</p> <p>kleine Plättchen (Wiskott-Aldrich Syndrom)</p> <p>„blasse“ Riesenplättchen</p>  |

## 1.7 Therapieformen der ITP

Es gibt verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Mechanismen um die ITP zu behandeln.

Generell unterscheidet man bei der Behandlung akute und chronische ITP, wobei es eine weitere Einteilung in „first-line“, „second-line“ sowie „third-line“ Therapie gibt.(31) Wenn es keine klinischen Probleme gibt, wird meistens auf eine Therapie verzichtet.(32) Ob und wie behandelt wird hängt von Klinik, Blutungsintensität, Komorbiditäten, Alter und „lifestyle“ der PatientInnen ab. Die verschiedenen Therapieoptionen haben auch Nebenwirkungen die bedacht werden müssen und tragen zur Entscheidungsfindung, ob eine Therapie nötig ist bei.(32) In verschiedenen Guidelines wurde über einige Jahre immer wieder versucht ein einheitliches Therapieschema zu etablieren. Es zeigte sich, dass eine Therapie aufgrund der Thrombozytenzahlen allein nicht sinnvoll ist und man sich in erster Linie auf die Blutungsneigung (mild-mittel-schwer), Blutungszeichen (Petechien, Hämatome etc.) sowie das Risikoverhalten und die Lebensqualität der PatientInnen konzentrieren sollte.(33)

„The American Society of Hematology“ (ASH) hat 2011 eine evidenzbasierte Richtlinie zur Behandlung von ITP veröffentlicht.

Hierfür wurde eine Klassifizierung (1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C) der Therapieempfehlungen vorgenommen. Die Zahlen mit der Nummer 1 indizieren einen hohen Empfehlungswert, da die Behandlung bekannt und erprobt ist und eine gute Vorhersage über das Ansprechen darauf zulässt.(1) Eine Empfehlung mit der Nummer 2 enthält eine Aussage die weniger sicher und deren Ergebnis unklarer ist. Die Buchstaben wiederum indizieren die Qualität der vorliegenden Evidenz. Ein Score von A sagt also aus, dass die Empfehlung aus randomisierten kontrollierten Studien oder sehr streng kontrollierten Studien zu klaren, evidenzbasierten Ergebnissen geführt haben.(1) Die Empfehlungen der Therapie für Kinder und Jugendliche kurz zusammengefasst sind:(1)

- Kinder ohne oder mit milder Blutungsneigung (nur Hautmanifestationen, z.B. Petechien) erhalten keine Therapie, sondern werden beobachtet, unabhängig von der Thrombozytenzahl. (Grad 1B)
- Bei Kindern die eine Therapie benötigen, beginnt man initial („first-line“) mit einer Einzeldosis IVIg (0,8 – 1 g/kg), oder einer kurzfristigen Gabe von Kortikosteroiden. (Grad 1B)
- IVIg kann verwendet werden, wenn ein schnelleres Ansteigen der Plättchenzahlen erwünscht/erfordert wird. (Grad 1B)
- Anti-D Therapie wird nicht empfohlen bei Kindern mit stark erniedrigtem Hämoglobinspiegel, oder bei Vorliegen einer autoimmun-bedingten Hämolyse. (Grad 1C)
- Eine Einzelgabe Anti-D kann bei Rh-positiven, nicht-splenektomierten Kindern als „first-line“ Therapie verabreicht werden. (Grad 2B)
- Rituximab („second-line“) kann verwendet werden für Kinder oder Jugendliche, die trotz Behandlung mit IVIg, Anti-D oder konventionellen Dosen von Kortikosteroiden Blutungserscheinungen aufweisen. (Grad 2C)
- Als Alternative, oder bei inadäquatem Ansprechen der Splenektomie, kann man Rituximab einsetzen. (Grad 2C)
- Hohe Dosen Kortikosteroide („second-line“) werden bei anhaltender Blutungsneigung trotz Therapie mit IVIg, Anti-D, oder konventionellen Dosen von Kortikosteroiden vorgeschlagen. (Grad 2C)
- Hohe Dosen Kortikosteroide können auch als Alternative, oder bei inadäquatem Ansprechen der Splenektomie verabreicht werden. (Grad 2C)
- Die Splenektomie wird Kindern und Jugendlichen bei chronischer oder persistierender ITP, mit anhaltenden Blutungsneigungen, fehlendem Ansprechen auf IVIg, Anti-D und Kortikosteroide, sowie bei großem Leidensdruck und Wunsch auf bessere Lebensqualität empfohlen. (Grad 1B)
- Die Splenektomie, oder andere Interventionen, welche schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen, sollen frühestens nach 12 Monaten angedacht werden, ausgenommen es kommt zu schweren Begleiterkrankungen (definiert von der „International Working Group“), die sich

nicht auf andere Therapien bessern, oder aufgrund anderer Lebensqualitätseinschränkungen. (Grad 2C)

Im Anhang findet sich ein von der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie-Onkologie Graz eigens erstelltes Diagnostik- und Therapieschema, welches neben der empfohlenen Diagnostik die Therapiemöglichkeiten und -reihenfolge sowie das jeweilige Therapieansprechen übersichtlich im Verlauf dokumentieren lässt.

### 1.7.1 Behandlung der akuten ITP bei Kindern

Die akute ITP wird bei Erstauftreten in der Regel entweder mit abwartendem Verhalten beobachtet, oder es wird eine initiale Therapie mit IVIg, Kortikosteroiden oder Anti-D Immunglobulinen eingeleitet.(1) In Ausnahmefällen kommt es auch zu Kombinationen der einzelnen Therapien und/oder Thrombozytenkonzentrattransfusionen. (32)

#### 1.7.1.1 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Sollten die Blutungsereignisse schwerwiegend sein, startet man eine Initialtherapie („first-line“) meist mit intravenösen Immunglobulingaben (IVIg).(34)

Die genaue Wirkweise von IVIg ist nicht gänzlich geklärt. Man vermutet den Wirkmechanismus in einer Inhibition des mononuklearen, phagozytären Systems, der Neutralisierung von Autoantikörpern sowie der Verdrängung von pathologischen Antikörpern durch kompetitive Bindung an den Fc-Rezeptor.(35) Auch sollen Immunglobuline bei Zytokinmodulation, Komplementneutralisation und Immunkomplexformation eine Rolle spielen.(35)

Leider beträgt die Wirkdauer der Immunglobuline nur wenige (drei – vier) Wochen, da die Immunglobuline mit der Zeit abgebaut werden bzw. die Nachproduktion der Autoantikörper wieder zunimmt.(33) Bis zu 75% der PatientInnen berichten über Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber unter bzw. kurz nach Infusion von IVIg.(33)

### 1.7.1.2 *Anti-D*

Das polyklonale Immunglobulin Anti-D richtet sich zwar an das Rhesus D-Antigen an roten Blutkörperchen, es wird aber auch bei PatientInnen die Rhesus D positiv sind zur Behandlung der ITP eingesetzt. Man vermutet wiederum eine Blockade des mononuklearen phagozytären Systems wobei anti-D-beladene Erythrozyten in der Milz vorrangig abgebaut werden und der pathologische Abbau der Plättchen vorübergehend sistiert, auch sollen eine Immunmodulation und/oder die Regulierung der Fc-Rezeptorexpression an der therapeutischen Wirkung mitbeteiligt sein. (35)

### 1.7.1.3 *Glukokortikoide*

Bei der Behandlung mit Kortikosteroiden wird vor der Gabe eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt, um eine akute Leukämie auszuschließen. (33) Verschiedenste Kortikosteroide werden zur Therapie eingesetzt, wie zum Beispiel Prednison und Methylprednison. Diese setzen die Aktivität von Immunzellen herab, was die Produktion von Autoantikörpern senkt. Außerdem verringern die Hemmung von Phagozytose, sowie die Blockade von Fc-Rezeptoren auf Milzmakrophagen zusätzlich den Abbau der Thrombozyten. Die Therapie wird durch die kurze Einnahmezeit meist gut vertragen und führt zu einem langsameren Anstieg der Thrombozytenzahlen. (33)

## 1.7.2 *Behandlung der chronischen ITP im Kindesalter*

Auch die chronische ITP wird mit IVIg, Anti-D Immunglobulinen und Kortikosteroiden behandelt. Zusätzlich gibt es bei refraktärem Krankheitsbild oder schlechtem Ansprechen weitere Therapiemöglichkeiten oder Kombinationstherapien. (33)

Zur „second-line“ Therapie zählen (die immunsuppressiven Medikamente wie) z.B.: Azathioprin, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Anti CD20 Antikörper und Cyclophosphamid.

Auch Thrombopoetinrezeptor (TPOR)-Agonisten, Danazol und die Splenektomie („third-line“) als ultima ratio gehören zu den weiteren Behandlungsoptionen. (33)

#### *1.7.2.1 Anti-CD20 – Rituximab*

Anti-CD20 Antikörper – Rituximab, ist eine relativ junge Behandlungsform der ITP und wird bei refraktärer und/oder chronischer ITP für 4 Wochen einmal wöchentlich verabreicht. Die Therapie mit Rituximab bringt leider einige schwere Nebenwirkungen mit sich, wird aber als Alternative/Verzögerung der Splenektomie vermehrt eingesetzt.(33)

#### *1.7.2.2 Thrombopoetin(TPO)rezeptor-Agonisten*

Die Thrombopoetin(TPO)rezeptor-Agonisten Romiplostim und Eltrombopag gehören zu den neuesten Medikamenten in der Therapie von ITP.(33) TPO-rezeptor Agonisten sind plättchenspezifische Wachstumsfaktoren, die zu einer Erhöhung der Thrombozytenproduktion führt.(33) Es gibt nur wenige Nebenwirkungen und die Therapie scheint vielversprechend zu sein, allerdings muss man bei jungen PatientInnen erst noch das Risiko eines Myelodysplastischen Syndroms und Knochenmarksfibrose abwarten. Auch die hohen Kosten der Behandlung werden bei der Therapiefindung mitbedacht.(33)

#### *1.7.2.3 Mycophenolat Mofetil (MMF)*

Mycophenolat Mofetil (MMF) ist ein von Purinsynthesehemmern abgeleitetes Immunsuppressivum, welches die T- bzw. B-Lymphozyten in ihrer Funktion und Proliferation hemmt. Es wird dann eingesetzt, wenn die ITP nicht auf andere Therapien anspricht und um Kortison einzusparen.(36)

#### *1.7.2.4 Androgene*

Das attenuierte Androgen Danazol wird nicht nur zur Therapie von ITP, sondern auch bei Evans Syndrom, Dyskeratosis kongenita und Fanconi-Anämie eingesetzt. Die genauen Wirkmechanismen sind nicht bekannt, aber unter der Behandlung kommt es meist zu einem Erythrozyten-/Hämoglobin- und einem Thrombozytenanstieg.(37)(38)

#### *1.7.2.5 Splenektomie*

Die Splenektomie wird bei Kindern erst empfohlen, wenn die ITP chronisch und/oder refraktär ist, sowie andere Behandlungen keine Besserung zeigten. Das Ansprechen auf diese Therapie wird in der Literatur mit einer Rate von 73 – 86% beschrieben.(32)

Vor der Entfernung der Milz wird eine Impfung gegen Pneumokokken, Hämophilus Influenza B und Meningokokken durchgeführt, da generell ein erhöhtes Infektionsrisiko, sowie erhöhtes Sepsisrisiko nach der Splenektomie besteht. (32)

### 1.8 Psychische Belastung bei chronischer ITP durch unklare Krankheitsdauer und Einschränkung der Lebensqualität

Parallel zu dieser Diplomarbeit ist eine weitere Studie entstanden, in der es um die psychische Belastung durch die Einschränkungen der Lebensqualität und unklare Krankheitsdauer bei chronischer ITP geht.

Bettina Wohlmuther hat die Arbeit verfasst. Hier eine kurze Zusammenfassung:

Die chronische ITP stellt sich, im Unterschied zur akuten, meist selbstlimitierenden und klinisch wenig belastenden Erkrankung, als anhaltende familiäre und soziale Belastung dar.

Obwohl schwere, lebensbedrohliche Blutungen sehr selten sind, besteht gerade bei schwerer Thrombozytopenie ein spontanes Blutungsrisiko und eine erhöhte Gefahr im Rahmen von Unfällen und operativen Eingriffen bei moderater Thrombozytopenie. Die Langzeitkomplikationen sind besonders im Bereich von intrakraniellen Blutungen und Netzhautblutungen gefürchtet und es ist erforderlich, dass die PatientInnen zu regelmäßigen Blutbildkontrollen ambulant einberufen werden. (39) Diese Notwendigkeit bereitet vielen PatientInnen und deren Angehörigen Sorgen, außerdem beeinflusst das Krankheitsbild durch viele Einschränkungen, z.B. im Sport, bei Freizeitaktivitäten, sowie Urlaubsplanung drastisch das psychosoziale Wohlbefinden der gesamten Familie.

Viele Therapiemöglichkeiten haben Nebenwirkungen, beispielsweise Immunsuppression und erhöhte Infektionsgefahr, was in Zusammenhang mit der oft nur kurz anhaltenden Wirk- sowie der ungewissen Krankheitsdauer für viele Familien eine frustrane Situation darstellt. Es entstehen trotz der ambulanten Versorgung und dem an sich „gutartigen“ Krankheitsbild der ITP ein erheblicher Leidensdruck und eine massive Einschränkung der Lebensqualität.

Es hat sich gezeigt, dass bei Kindern mit der akuten Verlaufsform der ITP, durch Behandlung (hier vor allem durch Kortison) zwar nicht bei den Kindern selbst, wohl aber bei den Eltern eine große Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zu nicht behandelten Kindern, deren Thrombozytenverlauf „nur“ beobachtet werden musste und sich von selbst wieder erholte, auftrat.(40)

Aufgrund des schwierig vorhersagbaren Krankheits- und Therapieverlaufes und der vorwiegend ambulanten Führung, die über lange Strecken nur aus Beobachtung des Krankheitsverlaufs und Hoffen auf Spontanheilung besteht, ist anzunehmen, dass im Gegensatz zu anderen Patienten der pädiatrischen Hämatologie-Onkologie, die beispielsweise bei einer Leukämie- oder anderen Tumorbehandlung repetitive wochenlange stationäre Krankenhausaufenthalte für Chemotherapie und Management der Nebenwirkungen durchlaufen aber anschließend zumeist als geheilt gelten, eine Diskrepanz zwischen einer niedrigen Intensität der medizinischen, pflegerischen und psychosozialen Betreuung und der Schwere der Erkrankung und des Krankheitsempfindens vorliegt.(41)(42)

Die daraus abgeleitete Hypothese besagt, dass pädiatrische PatientInnen mit der gutartigen Erkrankung chronische ITP und deren Familien einer höheren und länger dauernden gesundheitsbezogenen Einschränkung ihrer Lebensqualität sowie langfristigeren Ängsten ausgesetzt sind, als eine Vergleichsgruppe von onkologischen PatientInnen, und dass die Unterstützung dieser Familien einerseits durch das vorwiegend für Krebspatienten vorgesehenen psychosozialen Team, andererseits das Management von ärztlicher und pflegerischer Seite hinsichtlich Betreuung, Aufklärung, Transparenz und Vorsorge, noch drastisch verbesserungswürdig ist. Methodisch soll in dem geplanten Projekt eine österreichweite multizentrische Erfassung der PatientInnen mit chronischer ITP erfolgen und fragebogenbasiert deren Lebensqualität, Angst sowie Sozialverhalten im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie und einer anderen Blut- oder Tumorerkrankung durchgeführt werden. Zugesagt haben bisher neben Graz mit ca. 27 Patienten folgende Zentren: Wien (St. Anna Kinderspital, ca. 40 Patienten), Linz (mindestens 4 Patienten), Salzburg (5 Pat.), Innsbruck (6 Pat.), Dornbirn (2 Pat.),

Klagenfurt (3 Pat.), Leoben (5 Pat.). Besonderes Augenmerk wird hier unter anderem auf etwaige zentrumspezifische Unterschiede und den internationalen Vergleich zu legen sein. Das Ziel dieser Studie ist, sowohl für die PatientInnenseite (inklusive Eltern und Geschwisterkinder), als auch für das betreuende Team (Medizin, Pflege, Psychologie) konkrete Ansätze zur Verbesserung des Umganges mit dieser Krankheit zu erarbeiten, und diese in einer standardisierten Form allen teilnehmenden österreichischen Zentren zukommen zu lassen.

## 2 Problemstellung und Ziel der Studie

Das Ziel dieser Arbeit war aufzuzeigen, welche diagnostischen Parameter (insbesondere immunologische, infektiologische und hämatologische Analysen) erhoben und welche therapeutischen Maßnahmen in 7 teilnehmenden Zentren in Österreich (Wien, Graz, Linz, Leoben, Salzburg, Innsbruck, Klagenfurt) durchgeführt wurden, um das Management der chronischen ITP in Österreich zu erheben und eine Ausgangsgrundlage für eine zukünftige prospektive Studie zu schaffen.

Die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten soll die Datenlage zum Beweis oder Ausschluss einer Immundysregulation erfassen sowie Vorschläge zur Verbesserung des Managements des komplexen, heterogenen PatientInnenkollektivs liefern.

### 3 Hypothese

Die chronische ITP ist eine Erkrankung mit autoimmunologischem Charakter, die ihren Ursprung meist in einer zugrundeliegenden Immundysfunktion im Sinn eines primären Immundefekts oder einer systemischen Diathese zu Autoimmunität hat. Obwohl internationale Richtlinien zur Betreuung von Kindern mit chronischer ITP existieren, werden Entscheidungen zur Diagnostik und etwaigen Bedarfs- oder Dauertherapie in Österreich zumeist nicht auf Basis der publizierten evidenzbasierten Empfehlungen sondern eher der individuellen Erfahrungen der betreuenden Einrichtung getroffen.

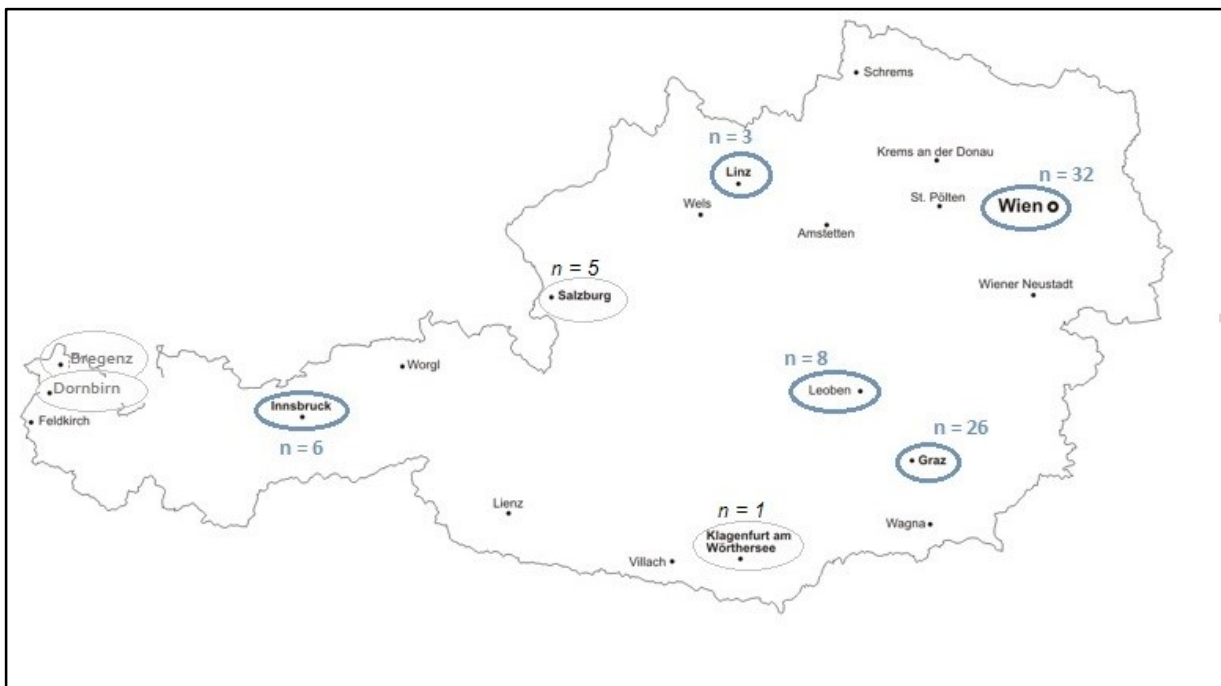
## 4 PatientInnen und Methoden

In dieser Arbeit wurden aus insgesamt 7 verschiedenen Zentren in ganz Österreich retrospektiv Daten von insgesamt 81 PatientInnen analysiert. Aus Wien liegen die Daten zu den 32 PatientInnen vollständig vor. Von weiteren ca. 20 Patienten mit chronischer ITP, die in Wien betreut werden oder im Studienzeitraum betreut wurden, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnten aufgrund fehlender Daten zum Auswertungszeitpunkt der Diplomarbeit leider nicht mehr im Rahmen der Diplomarbeit erfasst werden.

Die Daten aus Graz, Leoben und Linz sind vollständig. Die Zentren in Innsbruck, Salzburg und Klagenfurt hatten nur begrenzt Ressourcen für die Datenerhebung zur Verfügung und konnten lediglich Informationen zu PatientInnencharakteristik beisteuern.

Eine Übersicht der teilnehmenden Zentren aus Österreich wird in Abbildung 1 gezeigt.

Abbildung 1: Zentrencharakteristik - Übersichtskarte von Österreich mit den teilnehmenden Zentren inklusive PatientInnenzahl



Bei den fett umrahmten Städten (Wien, Graz, Leoben, Innsbruck, Linz) liegen alle zur Datenanalyse notwendigen Informationen vor (die spezielle Diagnostik z.B.: FACS-Analysen und Immunologischen Parameter wurden in Innsbruck noch nicht erhoben). Die kursiv beschriebenen Städte (Salzburg, Klagenfurt) lieferten einige Daten zur PatientInnenzahl und Charakteristik. Mit den dünn umrahmten Zentren in Bregenz und Dornbirn ist eine zukünftige Datenanalyse geplant.

Es wurden sowohl digital als auch analog aus Arztbriefen, Ambulanzkarten und/oder dokumentierten Verlaufskontrollen, Daten extrahiert. Die erhobenen Daten beinhalteten allgemeine Informationen zur Person an sich, Diagnosen, gemachte Diagnostik (z.B.: FACS-Analysen, Immunglobulin-Spiegel etc.), durchgeführte Therapien, Medikationen, Laborbefunde, Ambulanzbesuche und stationäre Krankenhausaufenthalte, sowie durchgemachte Komplikationen wie z.B. Blutungsereignisse.

Die Blutungsneigung wurde mithilfe eines „Grading“ nach Buchanan ermittelt.<sup>(19)</sup> Hierfür wurden Ambulanzkarten und dokumentierte Kontrollen herangezogen und je nach Ausmaß der Blutungserscheinung ein Score von 0 – 5 vergeben (siehe Tabelle 1).

In Graz, Wien und Leoben konnte ich die Daten persönlich in eine eigens konstruierte Excel-Tabelle übertragen. Den verbliebenen Zentren – Innsbruck, Salzburg, Linz und Klagenfurt habe ich die Excel-Tabelle per E-Mail zukommen lassen und diese mit den vor Ort erhobenen Daten ausgewertet. Die statistischen Analysen beschränkten sich auf deskriptive Statistik und beinhalteten Diagramme und Tabellen. Diese wurden von mir mittels Microsoft Excel und Word durchgeführt.

Unsere Kohorte umschloss Kinder und Jugendliche im Alter von 0 – 18 Jahren, mit der Diagnose chronische ITP. Der Zeitraum in dem PatientInnen eingeschlossen wurden, wurde auf 2009 – 2014 festgelegt.

Die PatientInnencharakteristik wird in Tabelle 4 genau dargestellt.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine multizentrische retrospektive Datenanalyse, ein positives Ethikvotum (Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz) ist vorhanden und die Studie wurde konform mit der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Tabelle 4: PatientInnencharakteristik 1 – Initialerhebung der Anamnese

| Städte  | Wien          | Graz          | Leoben       | Innsbruck   | Salzburg    | Linz        | Klagenfurt  | Total                |
|---|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|
| Anzahl PatientInnen   | 32<br>(39,5%) | 26<br>(32,1%) | 8<br>(9,8%)  | 6<br>(7,4%) | 5<br>(6,2%) | 3<br>(3,7%) | 1<br>(1,2%) | <b>81<br/>(100%)</b> |
| w/m total   | 22:10         | 15:11         | 4:4          | 3:3         | 2:3         | 1:2         | 0:1         | <b>47:34</b>         |
| w/m %   | 68,75:31,25   | 57,69:42,30   | 50:50        | 50:50       | 40:60       | 33,33:66,66 | 0:100       | <b>58:42</b>         |
| Alter bei Diagnose<br>(median, min-max)                     | 8 (0-17)      | 9,5 (0-16)    | 2,5 (0-15)   | 9,5 (0-16)  | 12 (5-16)   | 1 (1-13)    | n.e.        | <b>8,75 (0-17)</b>   |
| Krankheitsdauer* (bei<br>Auswertung oder last<br>follow up) | 2 (0-12)      | 2,5 (0-11)    | 1 (0-3)      | 0,5 (0-12)  | 3 (2-15)    | 6 (1-7)     | n.e.        | <b>2,25 (0,5-6)</b>  |
| Suspizierter Auslöser**<br>vermutet                         | 3 (9,4%)      | 8 (30,7%)     | 3<br>(37,5%) | 6 (100%)    | 1 (20%)     | n.u.        | n.e.        | <b>21 (26%)</b>      |
| Komorbiditäten***   | 17 (53,1%)    | 6 (23,0%)     | n.u.         | 2 (33,3%)   | 2 (40%)     | n.u.        | n.u.        | <b>27 (33,3%)</b>    |
| Familienanamnese****  | 3 (9,4%)      | 2 (7,7%)      | 2 (25%)      | n.u.        | n.e.        | n.u.        | n.u.        | <b>7 (8,6%)</b>      |
| Andere Medikamente<br>außer für cITP erhalten               | 8 (25%)       | 7 (26,9%)     | n.u.         | n.u.        | 1 (20%)     | n.u.        | n.u.        | <b>16 (19,7%)</b>    |

\*ist gelegentlich trotz Diagnose cITP (>1Jahr) unter ein Jahr, da der Beobachtungszeitraum bei gesicherter Diagnose manchmal kürzer war

\*\*definiert als: unbek. Virusinfektion; CMV; HCV; Influenza; HIV; anderes Virus; Helicobacter pylori; andere Darminfektion; Lebendimpfung; Totimpfung

\*\*\*häufigste Komorbiditäten waren: Autoimmunthyreoiditis, Eisenmangelanämie, chron. CMV-Infektion, MBL-Defizienz, Autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmunneuropenie, SLE, ALPS

\*\*\*\*positiv, wenn Thrombozytopenie in Familienanamnese positiv (i. e. L. Verwandte ersten Grades)

n.e. – nicht erhebbar

n.u. – nicht untersucht

## 5 Ergebnisse

Da es (noch) kein einheitliches Schema im Umgang mit chronischer ITP in Österreich gibt, wurde in dieser Arbeit das aktuelle diagnostische und therapeutische Verhalten bei chronischer ITP der einzelnen Zentren dokumentiert und miteinander verglichen, um für zukünftige Studien die Erstellung eines solchen Schemas zu ermöglichen.

### 5.1 Erhobene Diagnostikparameter

Tabelle 5 beschreibt die durchgeführte Diagnostik der einzelnen Zentren. Es wurden die einzelnen Diagnostikverfahren für Wien, Graz, Leoben, Innsbruck und Linz ausgewertet. Salzburg und Klagenfurt haben keine Daten zur erhobenen Diagnostik beigesteuert.

Tabelle 5: durchgeführte Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnose "chronische ITP" oder im Verlauf

| Diagnostik                         | Wien<br>n=32  | Graz<br>n=26  | Leoben<br>n=8 | Innsbruck<br>n=6 | Linz<br>n=3  | Total<br>n=75 | Total<br>% |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|--------------|---------------|------------|
| Knochenmark getestet               | 17<br>(53,1%) | 17<br>(65,4%) | 2 (25%)       | 4 (66,6%)        | 0            | 40            | 53,3%      |
| Coombs-Test positiv                | 5 (15,6%)     | 2 (7,6%)      | n.e.          | 2 (33,3%)        | 0            | 9             | 12%        |
| Antikörper<br>Thrombozyten gegen   | 3 (9,3%)      | 9 (34,6%)     | 1<br>(12,5%)  | 1 (16,6%)        | 0            | 14            | 18,6%      |
| Antikörper<br>Granulozyten gegen   | 1 (3,1%)      | 1 (3,8%)      | 0             | 1 (16,6%)        | 0            | 3             | 4%         |
| Genetik getestet                   | 1 (3,1%)      | 4 (15,8%)     | 1<br>(12,5%)  | 0                | 0            | 6             | 8%         |
| IgG, IgA, IgM – Spiegel<br>erhoben | 28<br>(87,5%) | 22<br>(84,6%) | 5<br>(62,5%)  | 6 (100%)         | 3<br>(100%)  | 64            | 85,3%      |
| TSH-Spiegel erhoben                | 28<br>(87,5%) | 22<br>(84,6%) | 2 (25%)       | 6 (100%)         | 1<br>(33,3%) | 59            | 78,6%      |

|   |               |               |              |           |              |       |       |
|---|---------------|---------------|--------------|-----------|--------------|-------|-------|
| fT4 erhoben   | 28<br>(87,5%) | 22<br>(84,6%) | 2 (25%)      | 6 (100%)  | 1<br>(33,3%) | 59    | 78,6% |
| Schilddrüsen-AK erhoben                                 | 27<br>(84,4%) | 21<br>(80,8%) | 2 (25%)      | 0         | 0            | 50    | 66,6% |
| APLA getestet   | 30<br>(93,8%) | 25<br>(96,2%) | 6 (75%)      | 6 (100%)  | 0            | 67    | 89,3% |
| ANA getestet  | 30<br>(93,8%) | 23<br>(88,5%) | 7<br>(87,5%) | 6 (100%)  | 2<br>(66,6%) | 68    | 90,6% |
| Impfantikörper gegen<br>Diphtherietoxid erhoben         | 9<br>(28,12%) | 7<br>(26,92%) | 2 (25%)      | n.e.      | 0            | 18/69 | 26,1% |
| Impfantikörper gegen<br>Pneumokokken erhoben            | 6<br>(18,18%) | 7<br>(26,92%) | 2 (25%)      | n.e.      | 0            | 15/69 | 21,7% |
| Impfantikörper gegen<br>Tetanustoxid erhoben            | 9 (28,1%)     | 6 (23,1%)     | 2 (25%)      | n.e.      | 0            | 17/69 | 24,6% |
| Andere Antikörper* gefunden                             | 3 (9,4%)      | 7 (26,9%)     | 2 (25%)      | n.e.      | 1<br>(33,3%) | 13/69 | 18,8% |
| CMV im Harn untersucht                                  | 1 (3,1%)      | 2 (7,7%)      | 0            | 6 (100%)  | 3<br>(100%)  | 12    | 16%   |
| Stuhl (Helicobacter p. etc.)<br>positiv                 | 1 (3,1%)      | 2 (7,7%)      | 0            | 6 (100%)  | 1<br>(33,3%) | 10    | 13,3% |
| Serologisches oder<br>klinisches<br>Infektionsscreening | 4 (12,5%)     | 11<br>(42,3%) | 0            | 2 (33,3%) | 0            | 17    | 22,6% |
| FACS T (CD3)  | 20<br>(62,5%) | 25<br>(96,2%) | 0            | n.e.      | n.e.         | 45/66 | 68,2% |
| FACS B (CD19)   | 20<br>(62,5%) | 25<br>(96,2%) | 0            | n.e.      | n.e.         | 45/66 | 68,2% |
| FACS NK (CD56+CD3-)                                     | 20<br>(62,5%) | 25<br>(96,2%) | 0            | n.e.      | n.e.         | 45/66 | 68,2% |
| csB - memory (CD27+IgD- %<br>von CD19)                  | 8 (25%)       | 21<br>(80,8%) | 0            | n.e.      | n.e.         | 29/66 | 43,9% |

|   |           |               |   |      |      |       |       |
|---|-----------|---------------|---|------|------|-------|-------|
| DNT Zellen (abTCR+/CD4-<br>CD8-/CD3+ % von CD3) | 9 (28,1%) | 18<br>(69,2%) | 0 | n.e. | n.e. | 27/66 | 40,9% |
| Andere Spezialbefunde**                         | 6 (18,2%) | 0             | 0 | n.e. | n.e. | 6/66  | 9,1%  |

\*z.B.:  $\beta$ 2-Glycoprotein AK, Inselzell-AK, Centromer-AK, mitochondr.AK M2-Subfraktion, Pr3-ANCA, Anti-IgG-AK, Cardiolipin-AK, AK gegen u1RNP

\*\*z.B.: ASLO erhöht, MBL-Defizienz, Lupushemmstoff positive

Bei der durchgeführten Diagnostik der einzelnen Zentren fiel auf, dass die immunologischen Parameter, genauer gesagt FACS-Analysen in Graz in 96,2%, Wien in 62,5% der Fälle und in Leoben keinmal untersucht wurden. Innsbruck und Linz untersuchten ausschließlich die Serumkonzentrationen von Immunglobulin-G (IgG), -A, und -M (im Weiteren „Immunglobulinspiegel“) und es war nicht erhebbar, ob FACS-Analysen durchgeführt worden waren. Bei den 8 PatientInnen aus Leoben wurden nur die Impftiter erhoben (spezifische Antikörper gegen diverse Impfantigene 25%) und Immunglobulinspiegel (62,5%) gemessen. Immunglobulinspiegel wurden in allen Zentren zu hohen Prozentsätzen (85,3%) untersucht, genauso wurden ANA-Spiegel und anti-Phospholipid-Antikörper (APLA)-Spiegel häufig getestet. Bei den ANA-Spiegeln zeigte sich, dass insgesamt von 90,6% getesteten, 20% positiv (>1:80) waren.

Antikörper gegen Thrombozyten wurden insgesamt in 18,6% der PatientInnen, Granulozytenantikörper in 4% und positive Coombs-Tests in 14% verzeichnet, wobei in Graz mit 34,4% im Vergleich am häufigsten Thrombozytenantikörper gefunden wurden.

Schilddrüsenantikörper wurden insgesamt bei 66,6% der PatientInnen erhoben. Bei über der Hälfte der Kinder (53,3%) wurde im Krankheitsverlauf eine Knochenmarkspunktion und -biopsie durchgeführt, wobei die drei PatientInnen aus Linz keine und die Kinder in Graz sowie Innsbruck zu zwei Dritteln eine Knochenmarksuntersuchung erhielten.

Begleiterkrankungen und/oder später diagnostizierte Grunderkrankungen, sowie Lymphoproliferation (n=2), andere Zytopenien (n=9) und granulomatöse Entzündungen (n=1) wurden bei 59% der PatientInnen (n=75) verzeichnet. Die Begleit-

Grunderkrankungen bei 32 Kindern (43% von 59%) waren: Immunologische Grunderkrankungen (ES; n=5, AITD; n=4, ALPS; n=1, SLE; n=2, oder AIN; n=2) wurden bei 14 (43,8%), hämatologische (MDS/RCC) bei 2 (6,3%) und infektiologische Ursachen (CMV; n=2, EBV; n=1, HCV; n=1) bei 4 (12,5%) PatientInnen diagnostiziert. 7 mal (21,9%) konnten andere Erkrankungen (MPS III; n=1, MBL-Defizienz; n=3, FA; n=3) gefunden werden.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Diagnostik von ANA, Ig-Spiegel, sowie die häufigsten Begleitsymptome bei chronischer ITP.

Abbildung 2: ANA-Spiegel untersucht

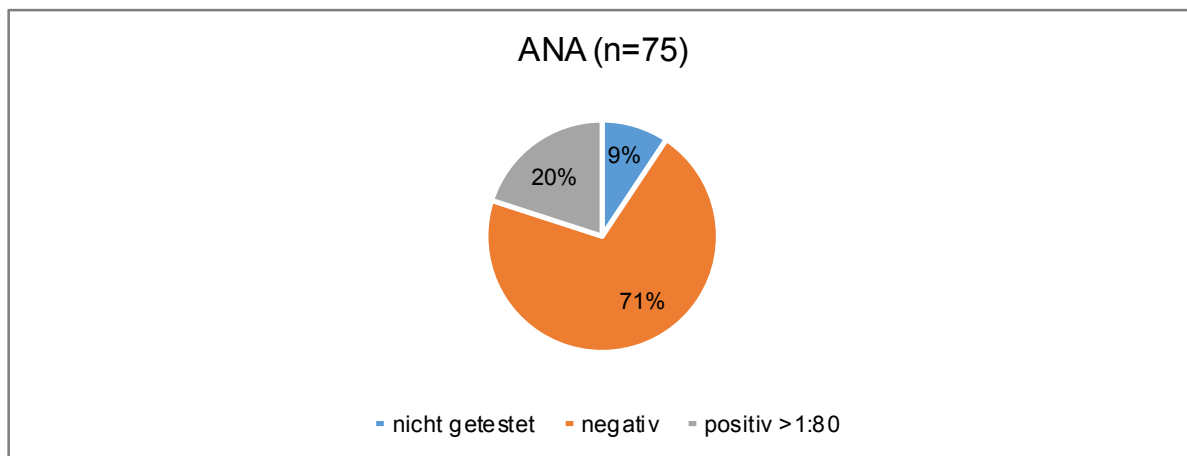


Abbildung 3: Immunglobulinspiegel untersucht

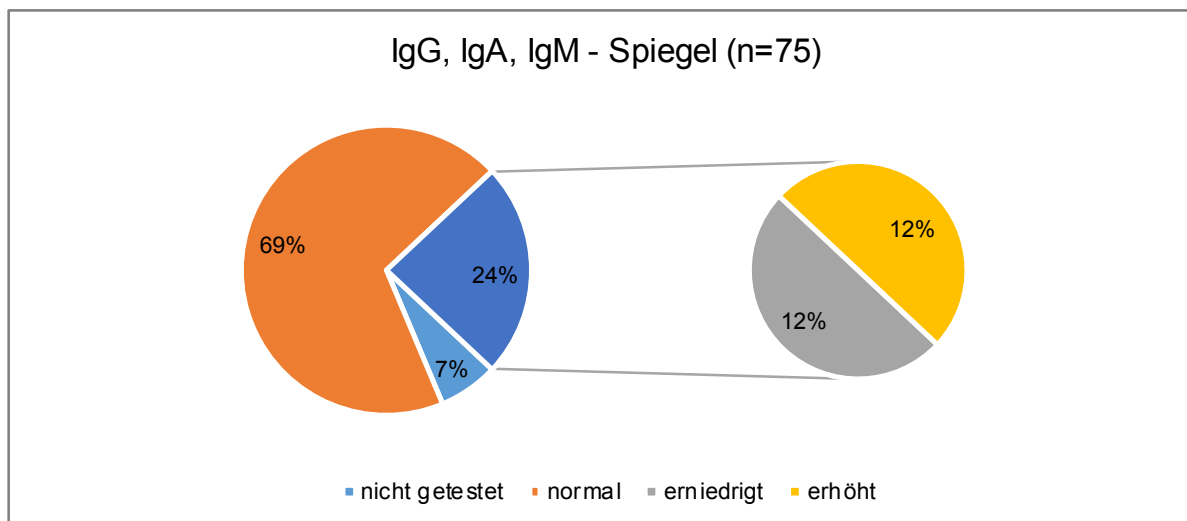
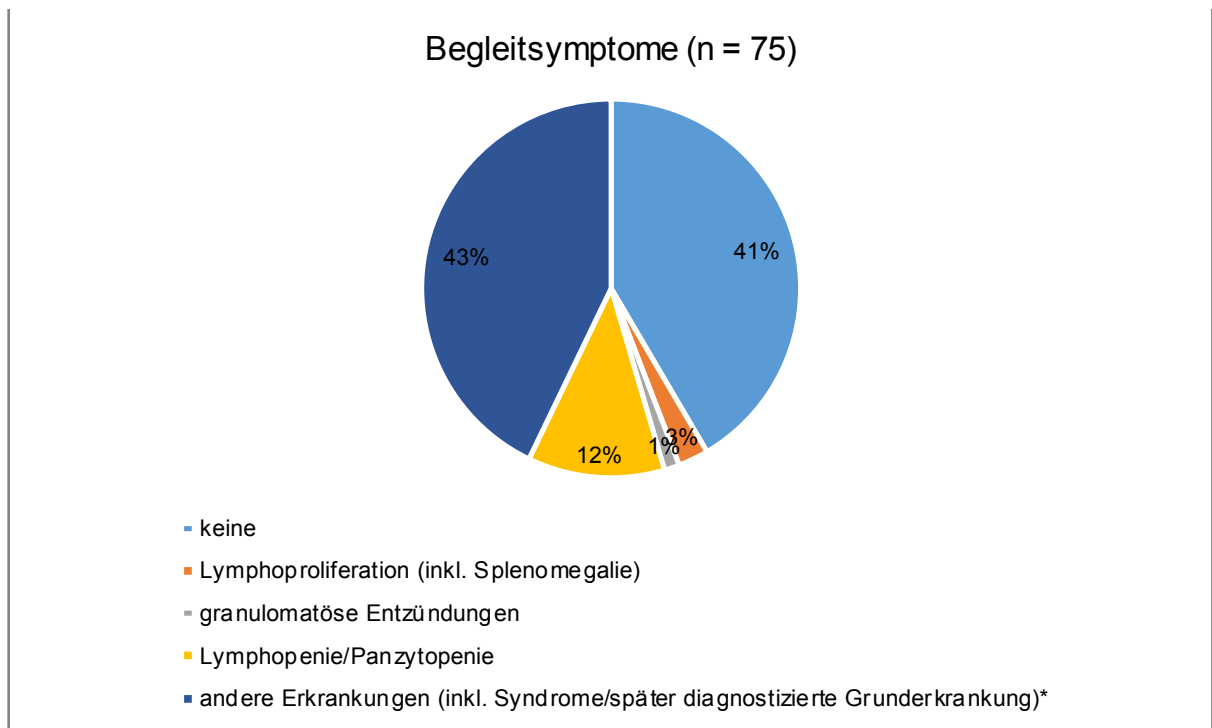


Abbildung 4: Begleitsymptome untersucht



\*z.B.: HCV, AITD, AIHA, SLE, CMV chron., ALPS, MDS/RCC, Evans-Syndrom, FA, MPS III (Sanfilippo), MBL-Defizienz

## 5.2 Thrombozytenverlauf

Tabelle 6 zeigt den Mittelwert der Thrombozytenzahl der Patientinnen und Patienten aus den entsprechenden Zentren, sowie die Mindestzahl und das Maximum. Es lässt sich erkennen, dass die PatientInnen im Laufe der Erkrankung und im Rahmen der erhaltenen Therapien einen Anstieg der Thrombozytenzahlen erreichen konnten. Weiters wurden die Thrombozytenzahlen dokumentiert, allgemein wenn eine Maßnahme während einer ambulanten Visite stattgefunden hat und speziell für jeden Vorfall bei dem ein Score nach Buchanan verwendet wurde.(33)

Tabelle 6: Thrombozytenverlauf

| Wien (n = 32)   | Mittelwert       | Minimum        | Maximum          |
|---|------------------|----------------|------------------|
| Bei Diagnose*   | 21.700/ $\mu$ l  | 2.000/ $\mu$ l | 98.000/ $\mu$ l  |
| Last follow up  | 111.000/ $\mu$ l | 6.000/ $\mu$ l | 287.000/ $\mu$ l |
| Ambulante Visite bei der es eine Maßnahme** gab (n = 296) | 26.000/ $\mu$ l  | 1.000/ $\mu$ l | 349.000/ $\mu$ l |
| Score*** 1 (n = 159)                                      | 29.000/ $\mu$ l  | 3.000/ $\mu$ l | 155.000/ $\mu$ l |
| Score 2 (n = 27)  | 19.000/ $\mu$ l  | 1.000/ $\mu$ l | 27.000/ $\mu$ l  |
| Score 3 (n = 109)   | 27.000/ $\mu$ l  | 2.000/ $\mu$ l | 349.000/ $\mu$ l |
| Score 4 (n = 1)   | 8.000/ $\mu$ l   | 8.000/ $\mu$ l | 8.000/ $\mu$ l   |

| Graz (n = 26)                                | Mittelwert        | Minimum           | Maximum           |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Bei Diagnose*                                | 41.000/ $\mu$ l   | 1.000/ $\mu$ l    | 117.000/ $\mu$ l  |
| Last follow up                               | 107.000/ $\mu$ l  | 14.000/ $\mu$ l   | 258.000/ $\mu$ l  |
| Bei Maßnahme** ges. (n = 224, inkl. Score 0) | 30.000/ $\mu$ l   | 1.000/ $\mu$ l    | 224.000/ $\mu$ l  |
| Score*** 1 (n = 142)                         | 30.500/ $\mu$ l   | 2.000/ $\mu$ l    | 224.000/ $\mu$ l  |
| Score 2 (n = 7)                              | 10.000/ $\mu$ l   | 5.000/ $\mu$ l    | 24.000/ $\mu$ l   |
| Score 3 (n = 48)                             | 30.000/ $\mu$ l   | 1.000/ $\mu$ l    | 116.000/ $\mu$ l  |
| Score 4 (n = 0)                              | Kein(e) PatientIn | Kein(e) PatientIn | Kein(e) PatientIn |

| Leoben (n = 8)               | Mittelwert      | Minimum         | Maximum          |
|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Bei Diagnose*                | 25.000/ $\mu$ l | 1.000/ $\mu$ l  | 70.000/ $\mu$ l  |
| Last follow up               | 89.000/ $\mu$ l | 21.000/ $\mu$ l | 261.000/ $\mu$ l |
| Bei Maßnahme** ges. (n = 53) | 39.000/ $\mu$ l | 3.000/ $\mu$ l  | 84.000/ $\mu$ l  |
| Score*** 1 (n = 43)          | 39.250/ $\mu$ l | 3.000/ $\mu$ l  | 93.000/ $\mu$ l  |
| Score 2 (n = 2)              | 84.000/ $\mu$ l | 79.000/ $\mu$ l | 89.000/ $\mu$ l  |
| Score 3 (n = 7)              | 28.240/ $\mu$ l | 11.000/ $\mu$ l | 84.000/ $\mu$ l  |
| Score 4 (n = 1)              | 15.000/ $\mu$ l | 15.000/ $\mu$ l | 15.000/ $\mu$ l  |

| Innsbruck (n = 6) | Mittelwert       | Minimum        | Maximum          |
|-------------------|------------------|----------------|------------------|
| Bei Diagnose*     | 25.160/ $\mu$ l  | 4.000/ $\mu$ l | 86.000/ $\mu$ l  |
| Last follow up    | 131.000/ $\mu$ l | 8.000/ $\mu$ l | 267.000/ $\mu$ l |

in Innsbruck wurden keine Scores erhoben

| LinZ (n = 3)                 | Mittelwert      | Minimum         | Maximum          |
|------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Bei Diagnose*                | 9.000/ $\mu$ l  | 2.000/ $\mu$ l  | 15.000/ $\mu$ l  |
| Last follow up               | 67.000/ $\mu$ l | 12.000/ $\mu$ l | 129.000/ $\mu$ l |
| Bei Maßnahme** ges. (n = 29) | 9.750/ $\mu$ l  | 2.000/ $\mu$ l  | 64.000/ $\mu$ l  |

in Linz gab es kein regelmäßiges Scoring – alle PatientInnen hatten Score 2

\*Erstauftreten der Thrombozytopenie

\*\*Maßnahme = 0. Beobachtung, 1.IVIG, 2. Kortikosteroide, 3. Anti-D/MMF, 4. Romiplostim, 5. Andere

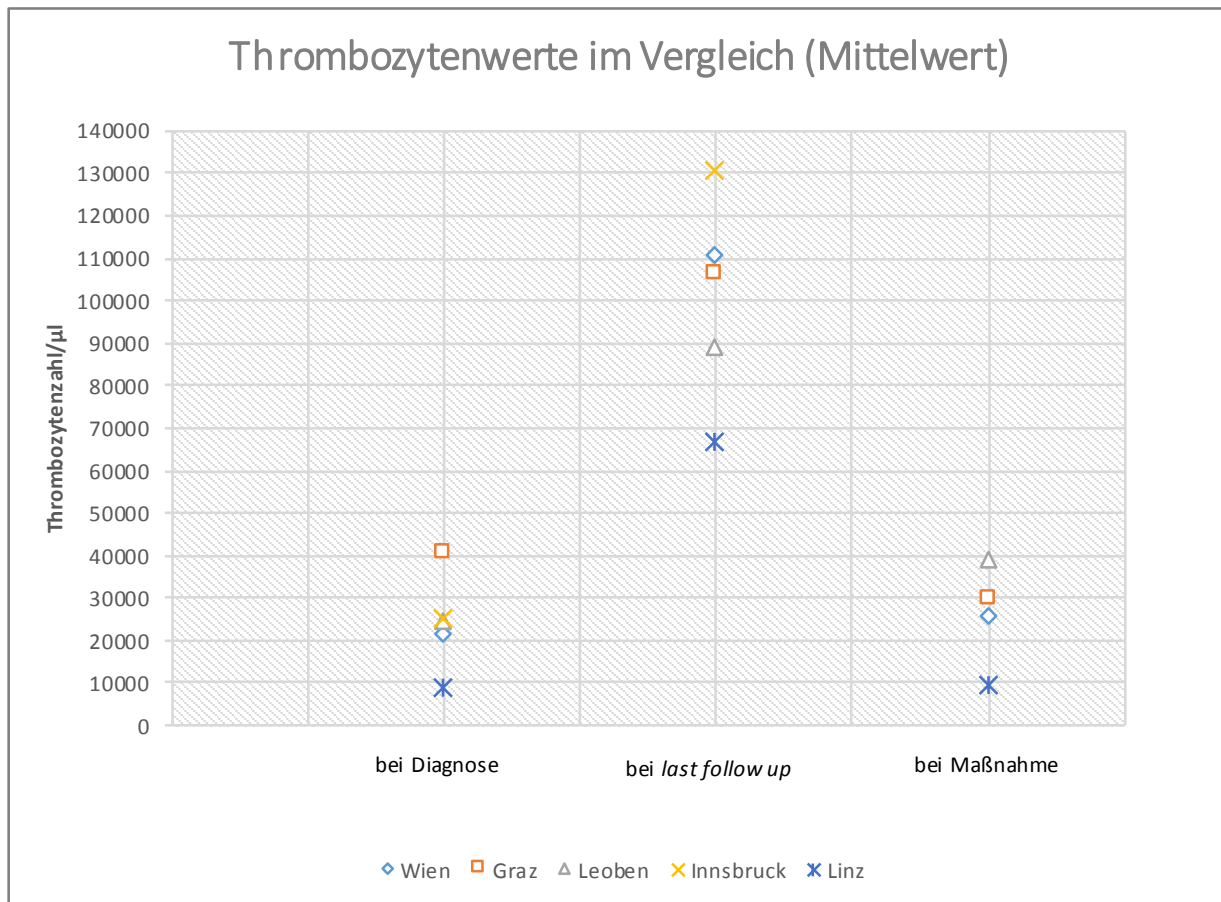
\*\*\*Einteilung der Blutungsneigung laut Buchanan-Score (1-4)

In Abbildung 5 wird verglichen wie der Thrombozytenwert bei Diagnose, beim *last follow up* und bei einer Maßnahme je Zentrum ausgesehen hat. Man erkennt, dass die Thrombozytenzahl bei Diagnose im Schnitt deutlich erniedrigt war, es aber auch zentrumsspezifische Unterschiede gab. Linz (n=3) wies einen mittleren Thrombozytenwert von 9.000/ $\mu$ l auf, in Innsbruck, Leoben und Wien lag die Plättchenzahl zwischen 20. – 25.000/ $\mu$ l und Graz hatte mit 41.000 Thrombozyten/ $\mu$ l den höchsten Mittelwert bei Diagnosestellung.

Alle dokumentierten Zentren verzeichneten im Mittel einen Anstieg der Thrombozytenzahl beim *last follow up*, wobei wiederum Linz die geringste Plättchenzahl (67.000/ $\mu$ l) aufwies, Innsbruck, Graz und Wien konnten ein Ansteigen auf über 100.000/ $\mu$ l aufzeigen und das mittlere Ansteigen in Leoben betrug 89.000/ $\mu$ l.

Jedes Mal wenn ein Kind zu einer ambulanten Visite bei vorliegender Blutungsneigung kam, bei der auch eine Maßnahme (Beobachtung, IVIG, Kortikosteroide, Anti-D/MMF, Romiplostim, Andere) gesetzt wurde, wurde der Thrombozytenwert dazu dokumentiert. Innsbruck hat keine Maßnahmen ausgewertet, in Linz lag der Mittelwert der Thrombozyten bei 29 aufgezeichneten Maßnahmen der drei Kinder bei 9.750/ $\mu$ l, in Leoben (n=8) bei 53 Ereignissen bei 39.000/ $\mu$ l, in Graz mit 26 PatientInnen und 224 dokumentierten Visiten bei 30.000/ $\mu$ l und Wien mit 32 Kindern konnte bei 296 Maßnahmen ein Thrombozytenmittel von 26.000/ $\mu$ l aufweisen.

Abbildung 5: Thrombozytenwerte im Vergleich



### 5.3 Therapiemaßnahmen

Es wurden die verschiedenen Therapiemaßnahmen in Zusammenhang mit den jeweiligen Blutungsneigungen aufgezeigt. Einerseits wurden die Maßnahmen je Stadt und Score dargestellt, andererseits die Behandlungsmöglichkeiten pro Score und pro Zentrum miteinander verglichen. Da die meisten PatientInnen mehrere Blutungsereignisse aufwiesen und jedes Mal eine Maßnahme folgte, kam es zu dieser Anzahl an Ereignissen/Maßnahmen. In diesem Teil der Ergebnisse waren die Daten von Wien, Graz, Leoben und Linz vollständig und wurden somit herangezogen und ausgewertet. Die genauen Aufzeichnungen über die PatientInnenjahre, sowie die Anzahl und Aufteilung der Ereignisse/Maßnahmen werden in Tabelle 7 geschildert.

Tabelle 7: PatientInnencharakteristik 2 - Zeiträume und Anzahl der Maßnahmen/Ereignisse

| Städte  | Wien        | Graz        | Leoben      | Linz        | Total              |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| PatientInnenjahre<br>gesamt                   | 79          | 72          | 14          | 15          | <b>180</b>         |
| PatientInnenjahre<br>Mittelwert               | 2,46        | 2,76        | 1,75        | 5           | <b>2,99</b>        |
| PatientInnenjahre<br>Median                   | 2           | 2           | 1           | 5           | <b>2</b>           |
| PatientInnenjahre<br>Minimum                  | 0           | 0           | 0           | 2           | <b>0,5</b>         |
| PatientInnenjahre<br>Maximum                  | 12          | 12          | 4           | 8           | <b>9</b>           |
| Beobachtungszeitraum                          | 2001 - 2015 | 2001 - 2014 | 2009 - 2014 | 2005 - 2013 | <b>2001 - 2015</b> |
| Ereignisse/Maßnahmen<br>gesamt                | 296         | 263         | 53          | 29          | <b>641</b>         |
| Ereignisse/Maßnahmen<br>pro PatientIn         | 9,25        | 10,1        | 6,6         | 9,6         | <b>8,9</b>         |
| Ereignisse/Maßnahmen<br>pro PatientIn Minimum | 1           | 0           | 1           | 7           | <b>2,25</b>        |
| Ereignisse/Maßnahmen<br>pro PatientIn Maximum | 26          | 35          | 11          | 12          | <b>21</b>          |

Die Abbildungen 6 bis 9 stellen die einzelnen Maßnahmen für jedes Zentrum extra dar und vergleichen die verschiedenen Therapiemaßnahmen pro Score nach Buchanan. Der Punkt „Andere“ in den Abbildungen beinhaltete Maßnahmen wie: Rituximab, Splenektomie, Danazol oder Erythrozyten- Thrombozytenkonzentrate.

Abbildung 6 zeigt, dass in **Wien** am häufigsten Score 1 (53%) und Score 3 (36,8%) verzeichnet wurden. Wie in Abbildung 11 zu sehen ist, wurde das Therapieschema bei Score 1 eingehalten und in über 61% der Fälle eine abwartende Haltung eingenommen. Wurde doch eine Therapie benötigt, beschränkte man sich auf IVIg (4,5%), Kortikosteroide (18,5%), MMF oder Anti-D (15,3%). Von insgesamt 296 dokumentierten Ereignissen wurde bloß 27-mal (9,1%) Score 2 vermerkt (Abbildung 12), wobei in dieser Gruppe wiederum „wait and watch“, IVIg, Kortikosteroide, MMF und Anti-D zum Einsatz kam. Die Kinder erhielten bei Score 3 (Abbildung 14) 38-mal

(34,9%) keine Therapie, 16-mal (14,7%) IVIg, 33-mal (30,3%) Kortikosteroide, 21-mal (19,3%) Anti-D oder MMF und einmalig (0,9%) eine andere Behandlung (Adenotomie bei ansonsten unstillbarer Blutung). Bei Score 4 (Abbildung 16) wurden dem Kind zwei Erythrozytenkonzentrate, bei stark verlängerter, kreislaufrelevanter Regelblutung verabreicht.

In **Graz** wurden bei 254 Ereignissen bei 26 Kindern mit 72,8% am häufigsten Score 1 und am zweithäufigsten (22,8%) Score 3 verzeichnet. Score 2 (3,9%) und 4 (0,4%) traten wesentlich seltener auf (siehe Abbildung 7). Die jeweiligen Maßnahmen waren bei Score 1 (Abbildung 11): 67-mal (36,2%) Beobachtung, 55-mal (29,7%) IVIg, 17-mal (9,2%) Kortikosteroide, 14-mal (7,6%) MMF oder Anti-D, 30-mal (16,2) Romiplostim und zweimalig (1,1%) andere.

Bei 10 Ereignissen von dokumentiertem Score 2 (Abbildung 13) wurde bei einem Kind nur beobachtet, 5-mal IVIg, einmal Romiplostim und dreimal andere Therapien (2x Rituximab, 1x Thrombozytenkonzentrate) verordnet.

Score 3 (Abbildung 15) wurde 18-mal (31%) beobachtet, 24-mal (41,4%) mit IVIg, 7-mal (12,1%) mit Kortikosteroiden, 3-mal (5,2%) mit MMF oder Anti-D, 5-mal (8,6%) mit Romiplostim und einmal (1,7%) mit Rituximab behandelt. In Graz wurde nur bei einem Kind einmalig Score 4 (Abbildung 17) dokumentiert, wobei es 2x Erythrozytenkonzentrate und einmal Thrombozytenkonzentrate bei manifestem Hb- und Thrombozytenabfall erhielt.

**Leoben** zählte bei 8 PatientInnen 53 Ereignisse und deren Maßnahmen (Abbildung 8). Wieder waren die häufigsten (81,1%) Blutungsneigungen bei Score 1 anzutreffen. Score 2 (2,8%) und Score 3 (13,2%) traten viel weniger oft auf. Score 4 (Abbildung 17) wurde einmalig (1,9%) verzeichnet und mit IVIg therapiert. Bei Score 1 (Abbildung 11) wurde in 95,3% der Fälle ambulant beobachtet und in 4,7% IVIg verabreicht. Bei Score 2 (Abbildung 13) und 3 (Abbildung 15) wurde immer zugewartet.

Bei den drei PatientInnen aus **Linz** wurden 29 Ereignisse gezählt. Es handelte sich bei allen um Score 2 (Abbildung 9), wobei 22-mal (75,9%) IVIg und 7-mal (24,1%) Kortikosteroide gegeben wurden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass in allen Zentren (außer in Linz bei drei PatientInnen) Score 1 und 3 mit Abstand am häufigsten dokumentiert wurde, wobei die einzelnen Vorgehensweisen zentrumsspezifisch unterschiedlich waren. Während in Wien und Leoben bei Score 1 eher abgewartet wurde, hat Graz in etwa gleich oft entweder beobachtet, oder medikamentöse Therapievversuche unternommen (36,2% Beobachtung zu 29,7% IVIg-Gabe). Bei steigender Blutungsneigung (Score 2 – 4) war das therapeutische Verhalten individuell auf die vorliegende Situation abgestimmt. Man konnte beobachten, dass Wien und Linz vor allem IVIg und Kortikosteroide, Wien zusätzlich öfter MMF/Anti-D, Leoben ausschließlich IVIg und Graz oft IVIg, weniger Kortison und dafür häufiger MMF/Anti-D, TPOR-Agonisten und andere Therapiemöglichkeiten (z.B. Rituximab und Danazol) einsetzten. Dies zeigt, dass die von der Patientenzahl her kleineren Zentren in Bezug auf die Behandlungsindikationsstellung eher richtlinienkonform vorgehen als das zweitgrößte Zentrum Graz, und im Bedarfsfall nur „first-line“ Therapie (IVIg oder Kortikosteroide) verabreichen, wohingegen die „second“- und „third-line“ Therapien nur an den beiden größten Zentren Wien und Graz angewandt wurden. Das kann einerseits auf ein Patientengut mit hartnäckigerem Verlauf und daraus resultierend höherem Therapiebedarf, oder auch auf eine lockerere Indikationsstellung bzw. Medikamentenverordnungsstrategie auch für weniger etablierte Behandlungsmethoden hinweisen.

Die Scores haben nur eine vorbehaltliche Aussagekraft, da sie nicht immer einheitlich dokumentiert wurden, bzw. von unterschiedlichen Untersuchern z.T. unterschiedlich bewertet wurden, was auf die Natur einer retrospektiven Studie zurückzuführen ist.

Abbildung 6: Maßnahmen bei Blutungsneigung Wien

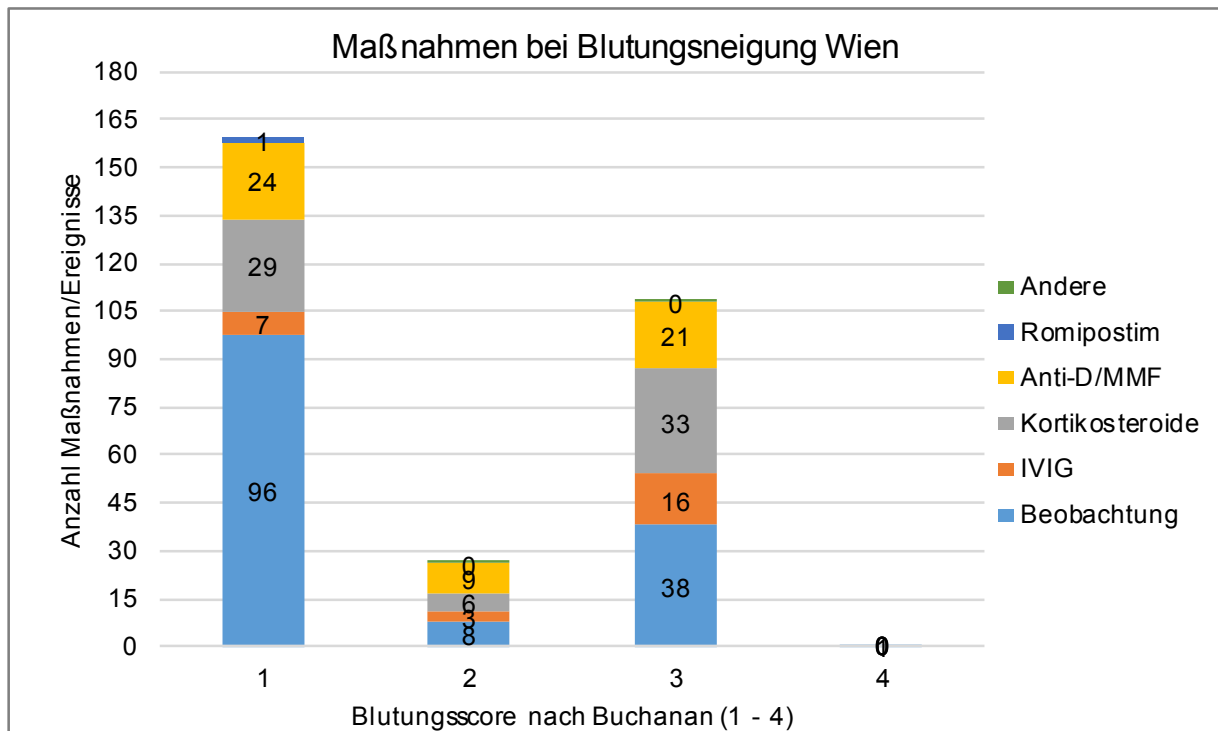


Abbildung 7: Maßnahmen bei Blutungsneigung Graz

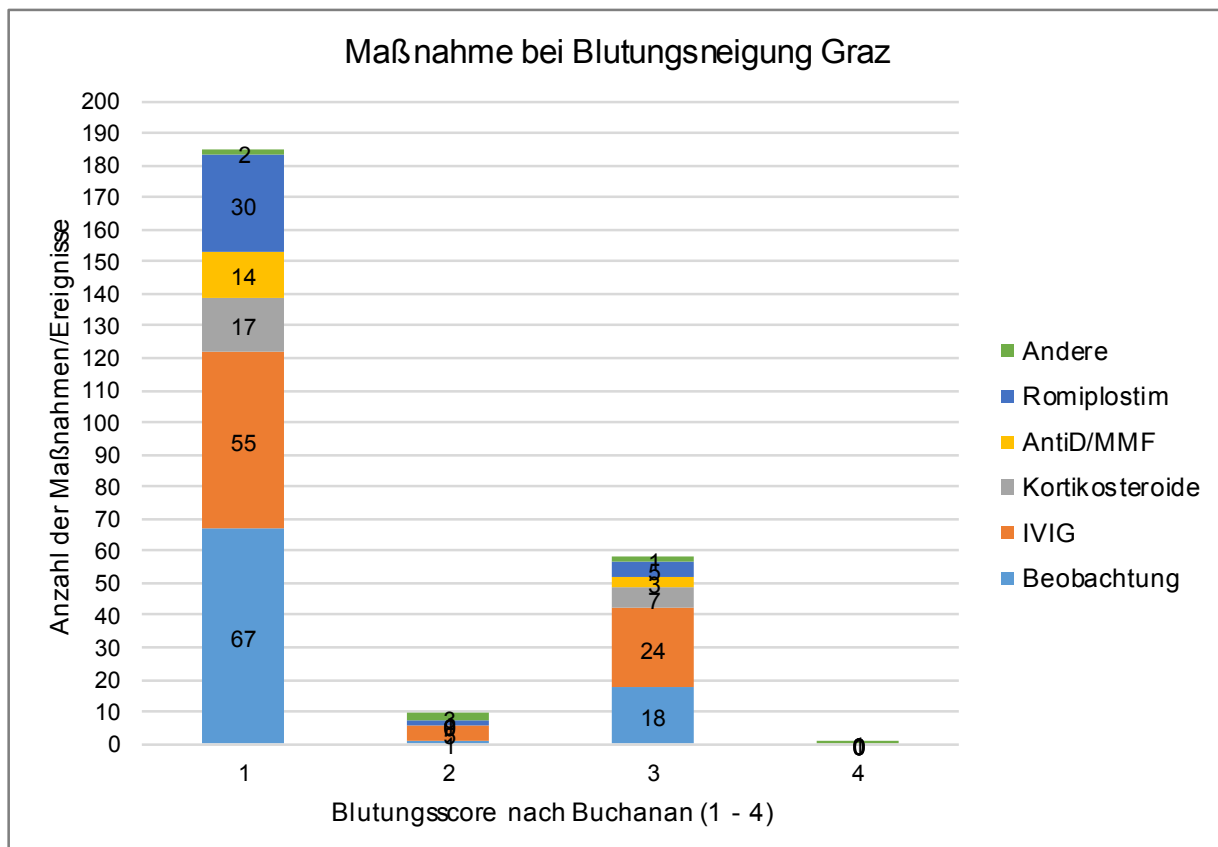


Abbildung 8: Maßnahmen bei Blutungsneigung Leoben

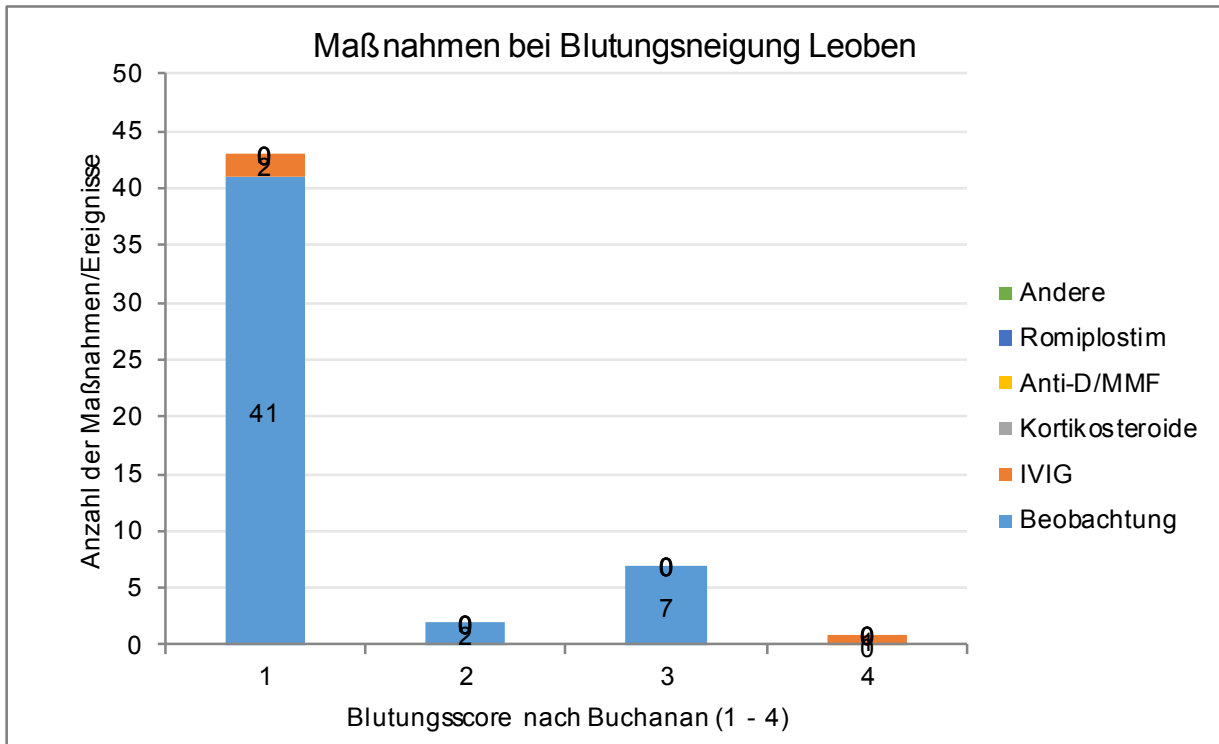
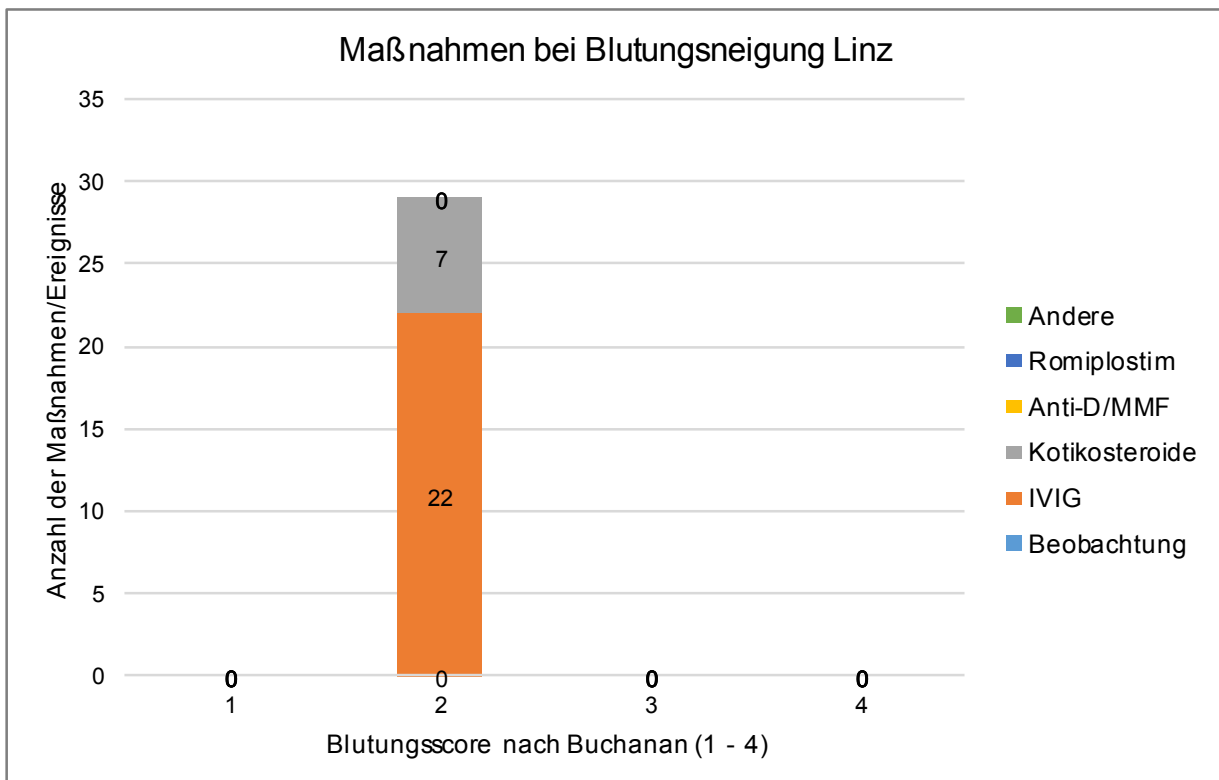


Abbildung 9: Maßnahmen bei Blutungsneigung Linz



Die Abbildungen 10 - 17 (Therapiemaßnahmen je Score) vergleichen alle Zentren direkt miteinander, und zwar in absoluten Zahlen und in Prozent. Man kann erkennen welches Zentrum bei den jeweiligen Blutungsscores welche Behandlungsmöglichkeit (inklusive Beobachtung) vermehrt verwendet hat.

Abbildung 10: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 1 (absolut)

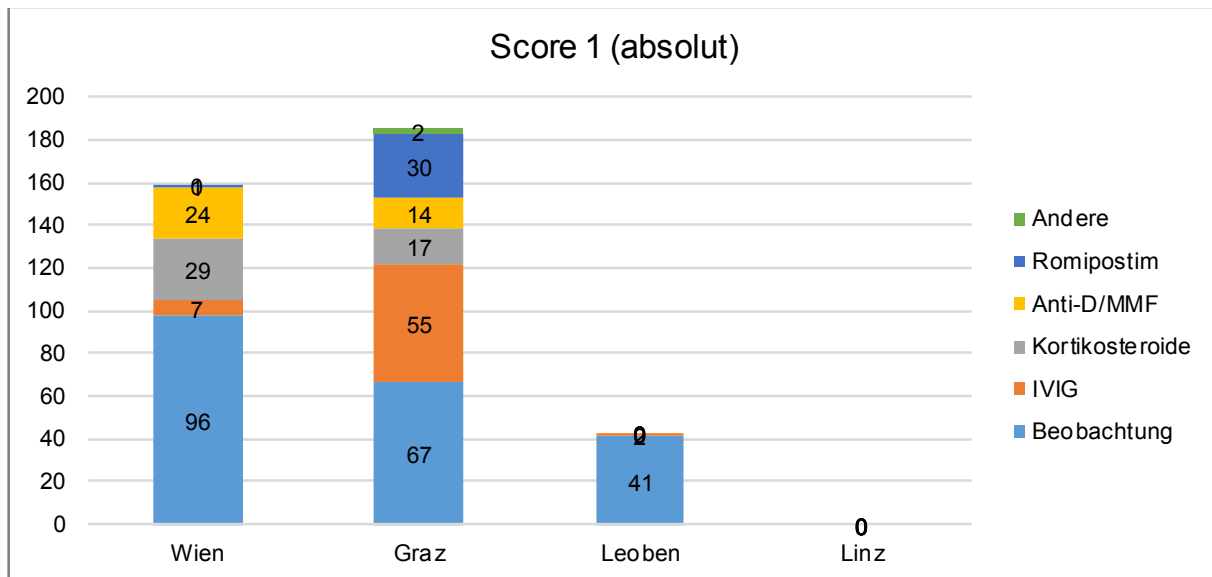


Abbildung 11: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 1 (%)

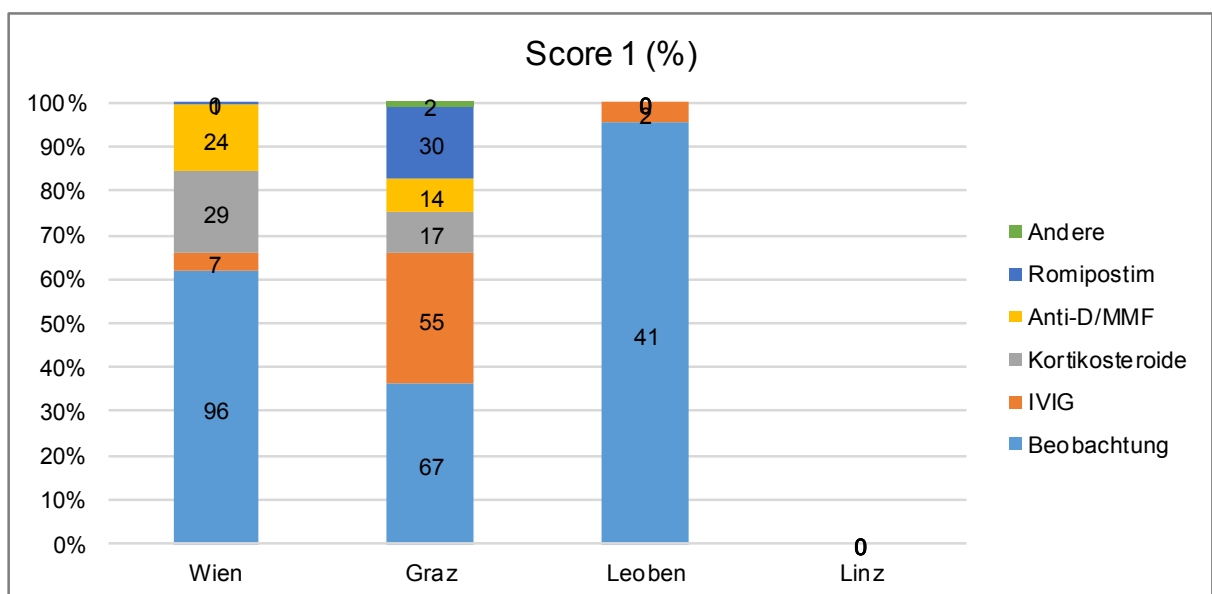


Abbildung 12: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 2 (absolut)

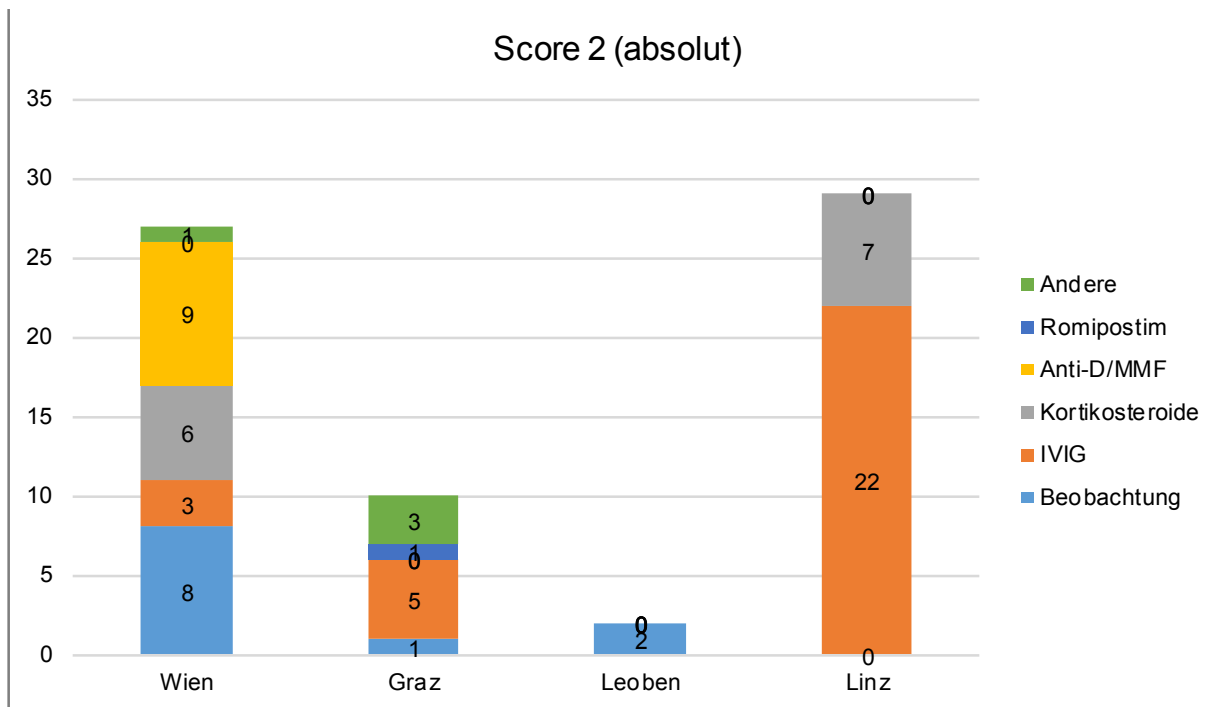


Abbildung 13: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 2 (%)

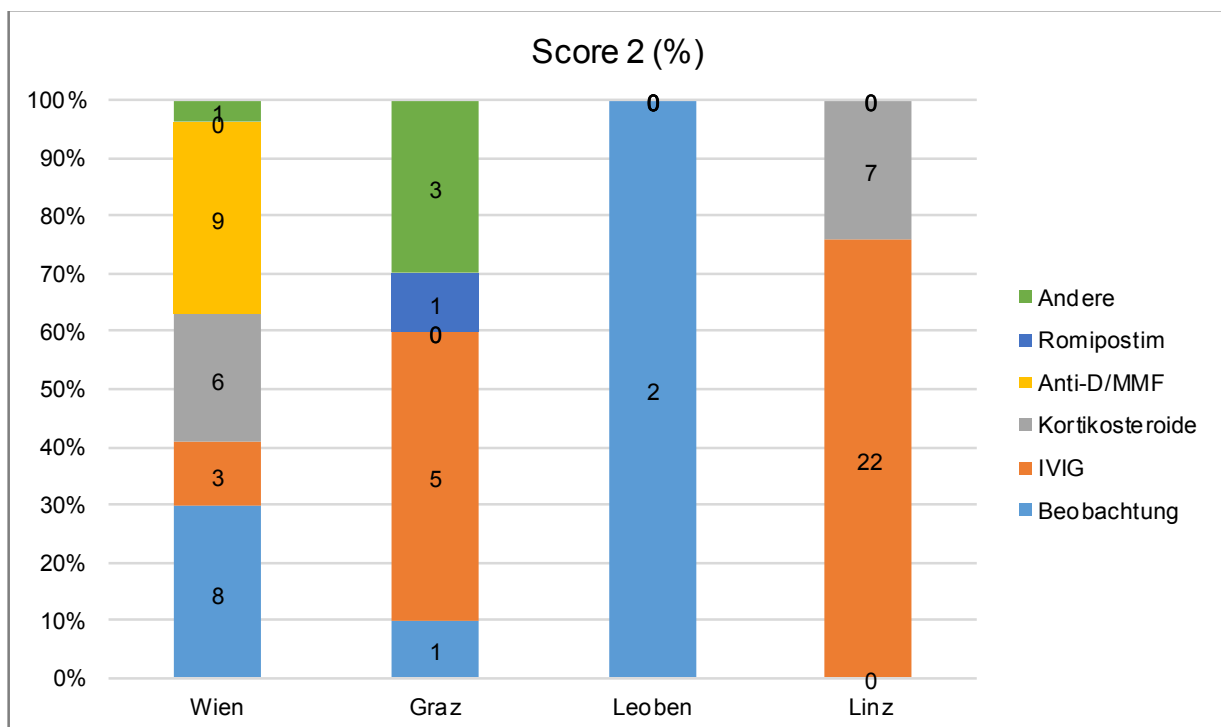


Abbildung 14: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 3 (absolut)

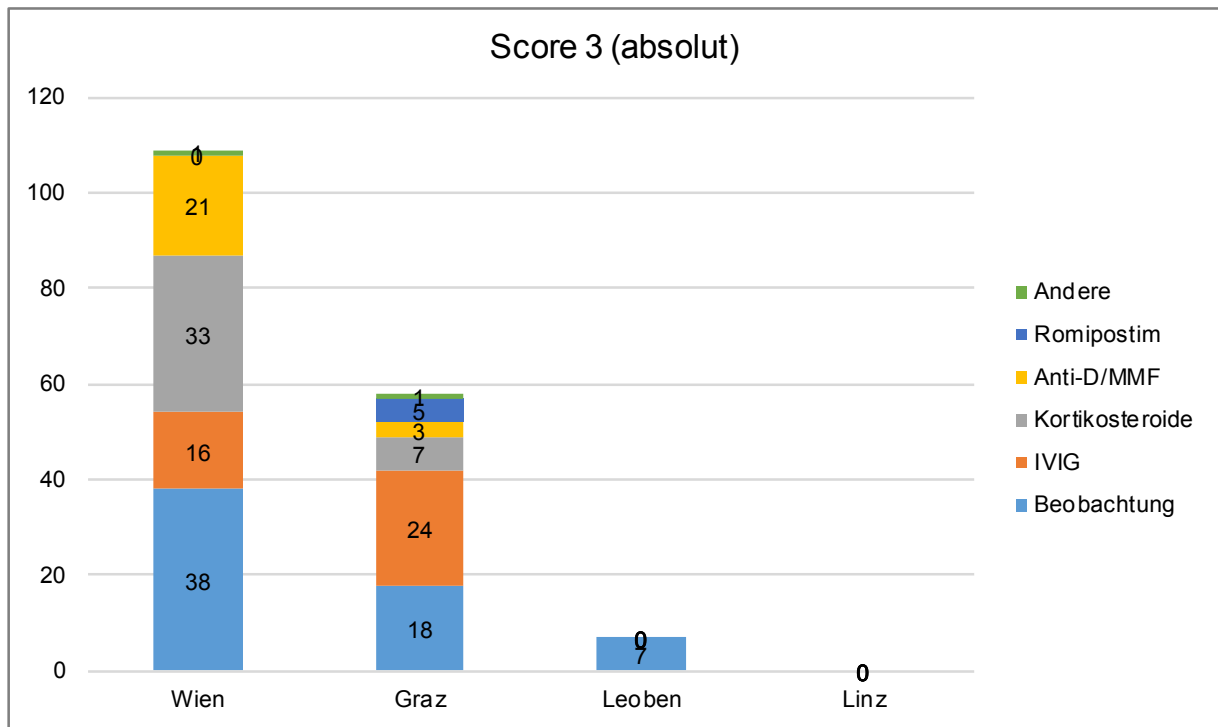


Abbildung 15: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 3 (%)

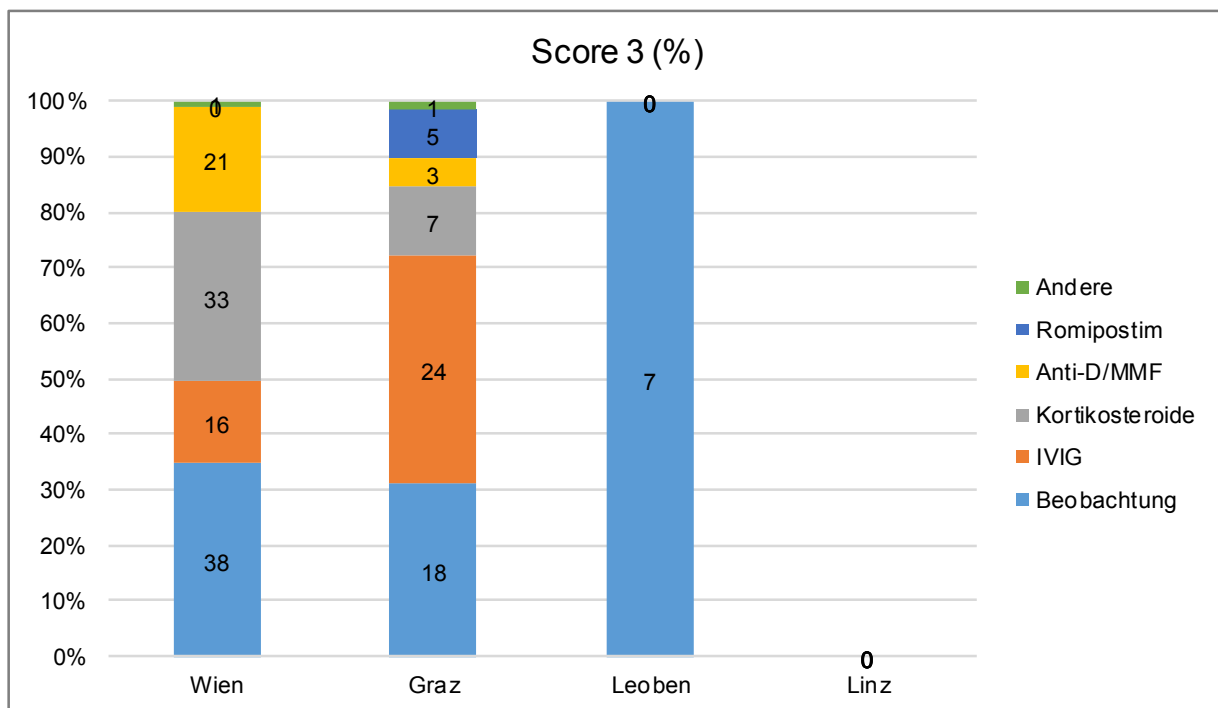


Abbildung 16: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 4\* (absolut)

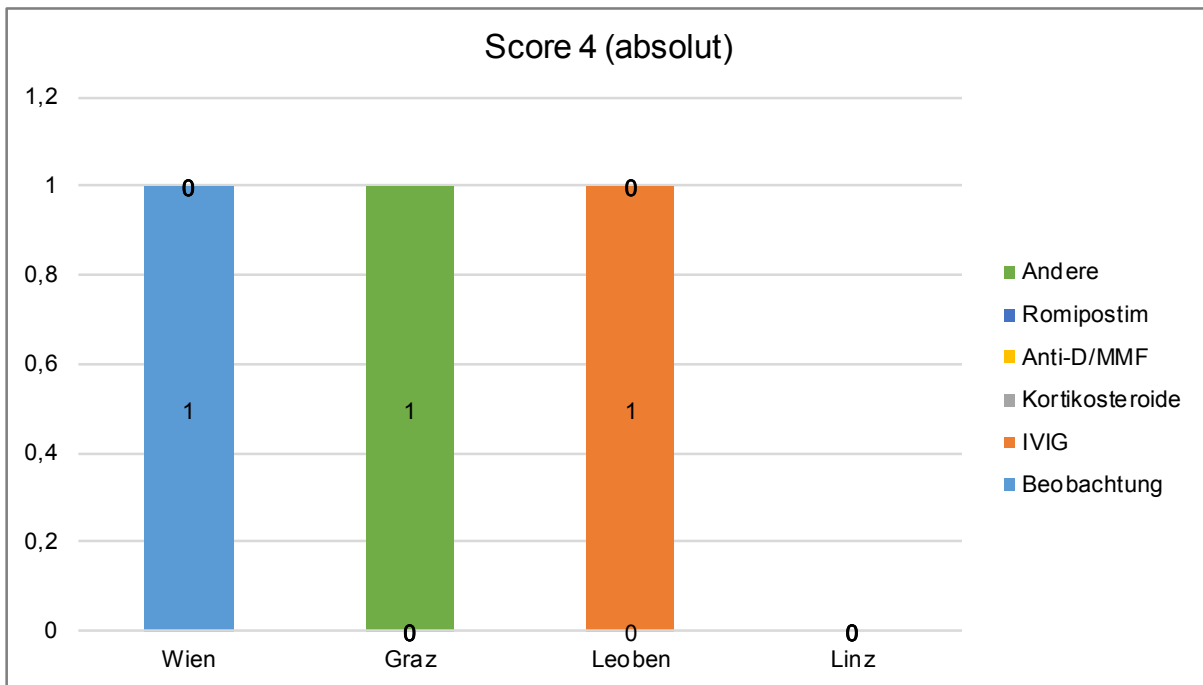
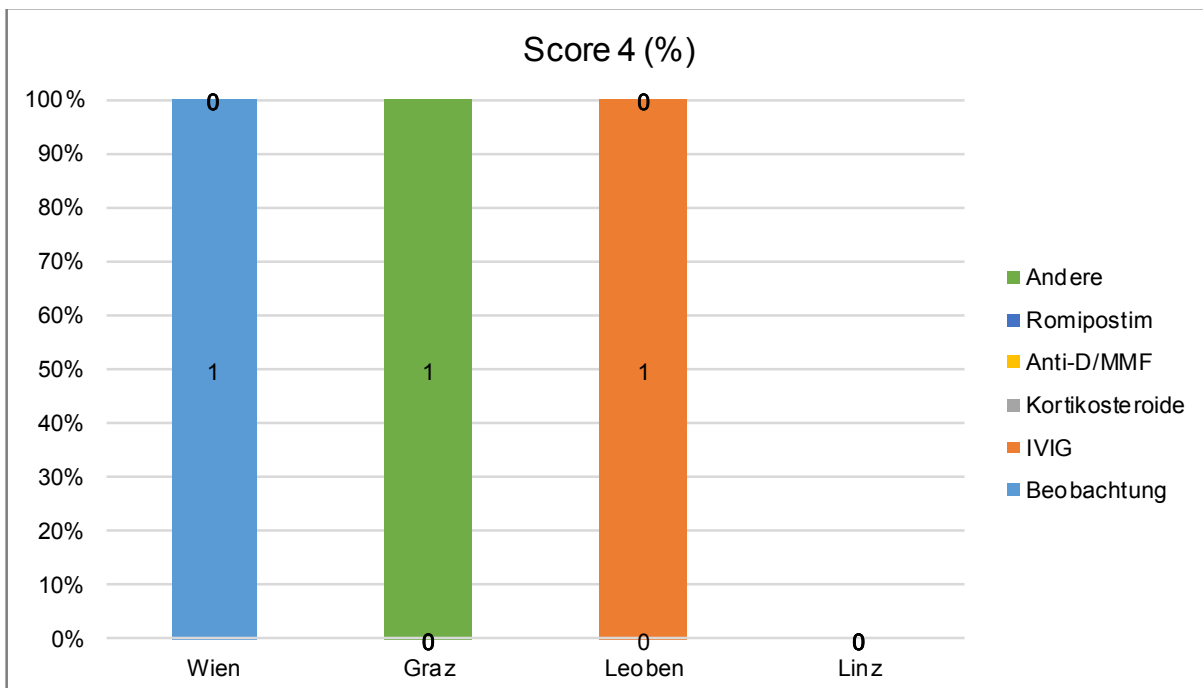


Abbildung 17: Maßnahmenvergleich bei Blutungsscore 4 (%)



\*das Kind in Graz erhielt 2x Erythrozytenkonzentrate und 1x Thrombozytenkonzentrattransfusionen aufgrund von manifestem Hb- und Thrombozytenabfall, das Kind in Wien benötigte 2 Erythrozytenkonzentrate wegen einer stark verlängerten, kreislaufrelevanten Regelblutung und das Kind in Leoben wurde mit IVIG behandelt.

## 5.4 Therapieerfolg

Das Ansprechen der Thrombozytenzahlen wurde in Wien bei 32 Patientinnen und Patienten, in Graz bei 26, und in Leoben bei 8 PatientInnen nach verabreichter Therapie (IVIg, Kortikosteroide, MMF, Anti-D, Romiplostim, Rituximab, Splenektomie, andere) dokumentiert und pro Zentrum (Wien, Graz, Leoben) miteinander verglichen und in den Abbildungen 18 - 23 dargestellt. Es wurden nicht alle einzelnen Medikamentengaben (vor allem bei IVIg, Kortikosteroiden und MMF gab es oft deutlich mehr Gaben, z.B. über längere Zeiträume) komplett dokumentiert, sondern stichprobenartig ein Trend der Ansprechraten aufgezeichnet. Der Zeitraum in dem das höchste Ansprechen beurteilt wurde war je nach Therapie unterschiedlich. Bei IVIg hielt man im Schnitt bis zu 10 Tage nach Applikation den höchsten gemessenen Thrombozytenwert fest, bei Kortikosteroiden nach bis zu 7 Tagen, bei MMF und Anti-D Gabe nach 2-14 Tagen. Der Erfolg von Romiplostim wurde nach bis zu 21 Tagen beurteilt, bei Rituximab wurde nach jeder einzelnen Gabe das Thrombozytenansprechen dokumentiert und nach Splenektomie und anderen Therapien wurde durchschnittlich 7 – 21 Tage später das Ansteigen aufgezeichnet. Es wurde jeweils der höchste unmittelbar mit der therapeutischen Maßnahme zeitlich und kausal in Verbindung gebrachte Thrombozytenwert festgehalten. Da es bis auf wenige Einzelfälle eine Maßnahme bei einem Score  $\geq 3$  gab, und die therapeutischen Interventionen auf die verschiedenen dokumentierten Blutungsscores verteilt waren, musste auf das Auswerten einer Reduktion der klinischen Blutungsneigung nach therapeutischem Eingreifen verzichtet werden.

Bei den 32 PatientInnen aus Wien wurde der Therapieerfolg von insgesamt 264 dokumentierten Medikamentenverabreichungen aufgezeichnet. Davon wurde das Ansteigen der Plättchen 81-mal (30,7%) bei IVIg-, 75-mal (28,4%) bei Kortikosteroid-, 6-mal (2,3%) bei MMF-, 58-mal (22%) nach Anti-D-, 5-mal (1,9%) nach Romiplostim-, 38-mal (14,4%) nach Rituximabgabe und 1-mal (0,3%) nach Splenektomie beurteilt (Abbildung 18).

In Graz (n=26) wurden 202 Therapien inklusive Ansprechraten dokumentiert, wobei 78-mal (38,6%) IVIg, 36-mal (17,8%) Kortikosteroide, 19-mal (9,4%) MMF, 13-mal (6,4%)

Anti-D, 29-mal (14,4%) Romiplostim, 20-mal (9,9%) Rituximab, 6-mal (3%) andere Therapien (i.e.L. Danazol) verabreicht und 1-mal (0,5%) eine Splenektomie durchgeführt wurde (Abbildung 20).

Bei den 8 Kindern aus Leoben wurden bei 13 Gaben gesamt, 11-mal (84,6%) IVIg und zweimalig (15,4%) Kortikosteroide zusammen mit deren Ansprechraten dokumentiert (Abbildung 22).

Abbildung 18: Thrombozytenansprechen Wien (absolut)

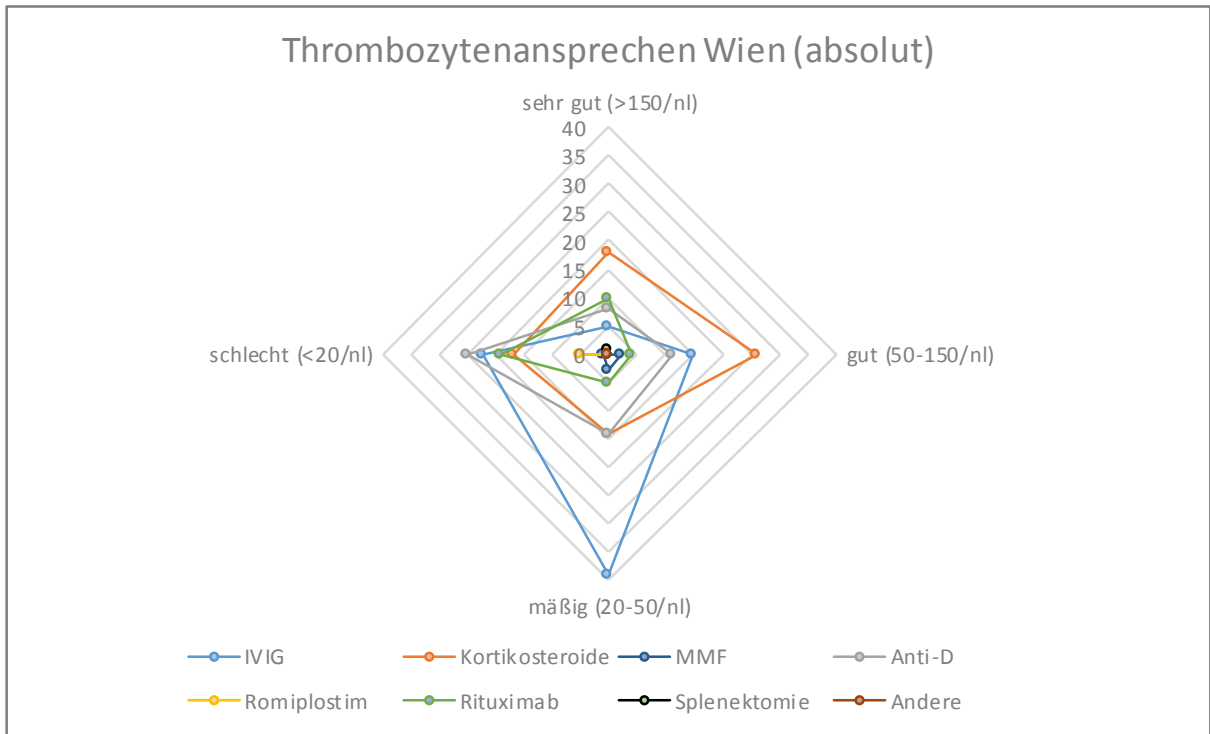


Abbildung 19: Thrombozytenansprechen Wien (%)

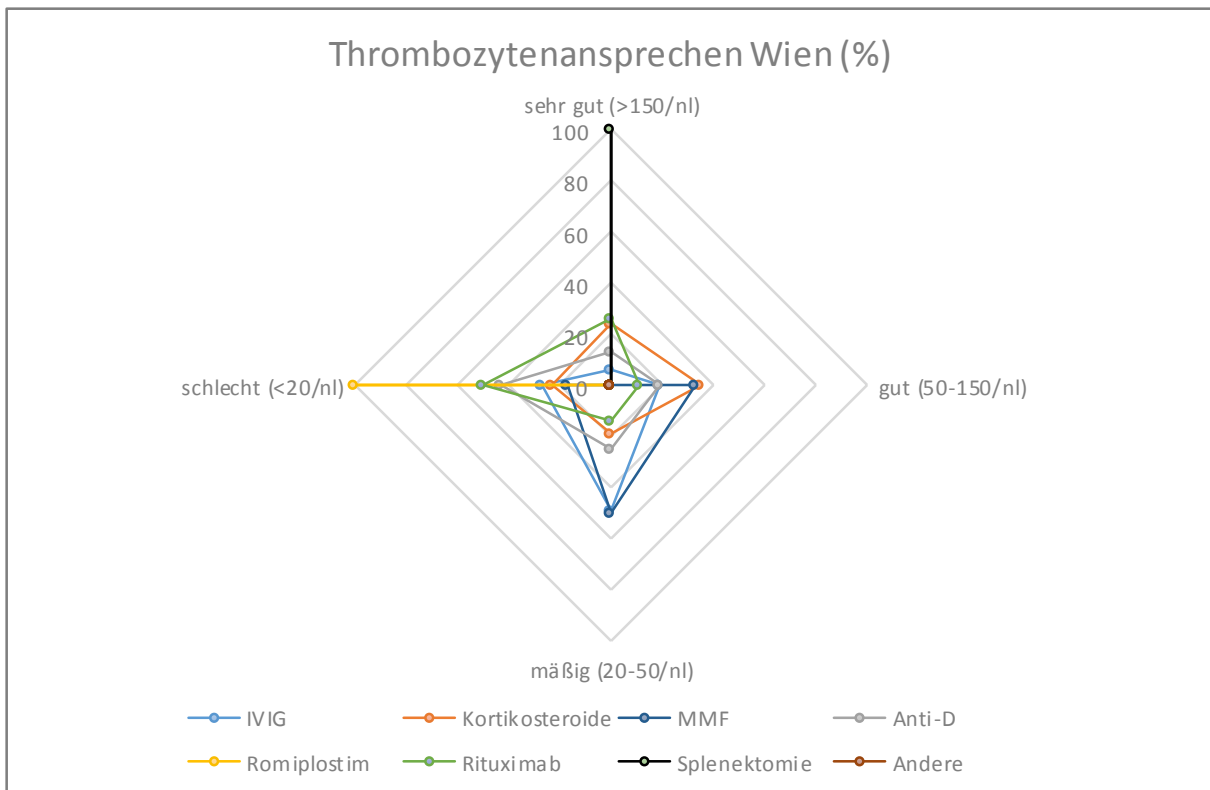


Abbildung 20: Thrombozytenansprechen Graz (absolut)

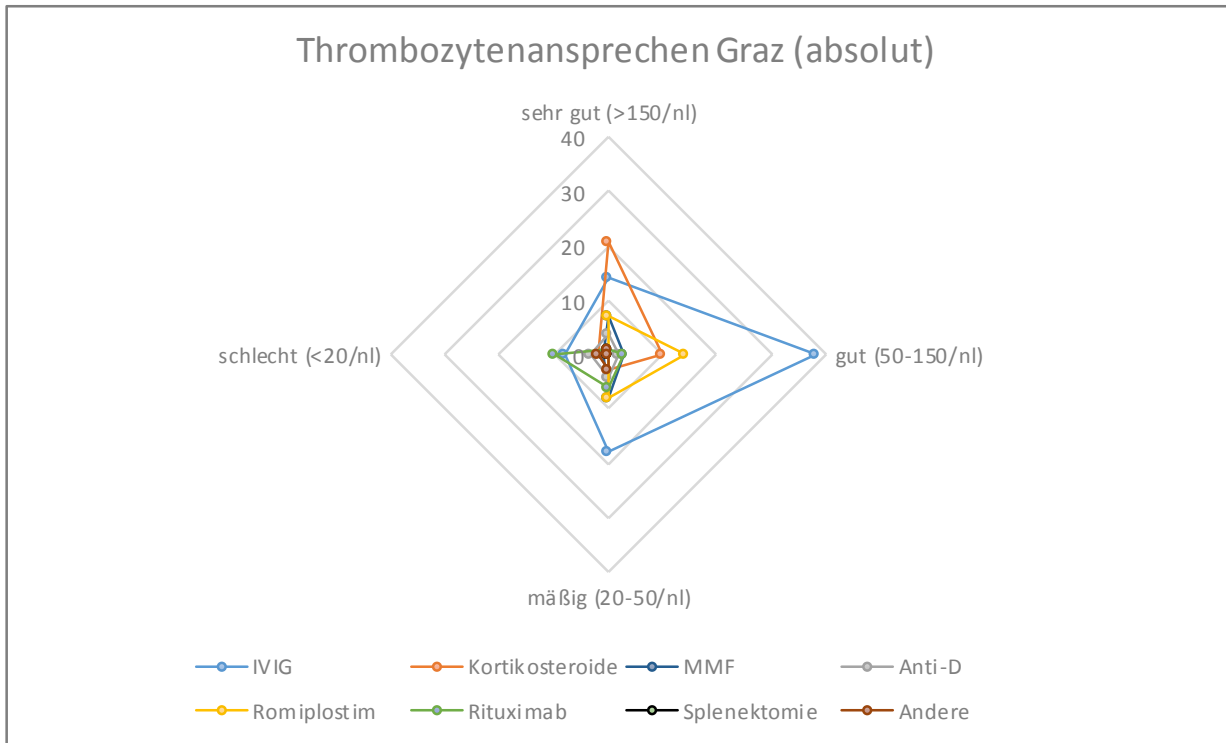


Abbildung 21: Thrombozytenansprechen Graz (%)

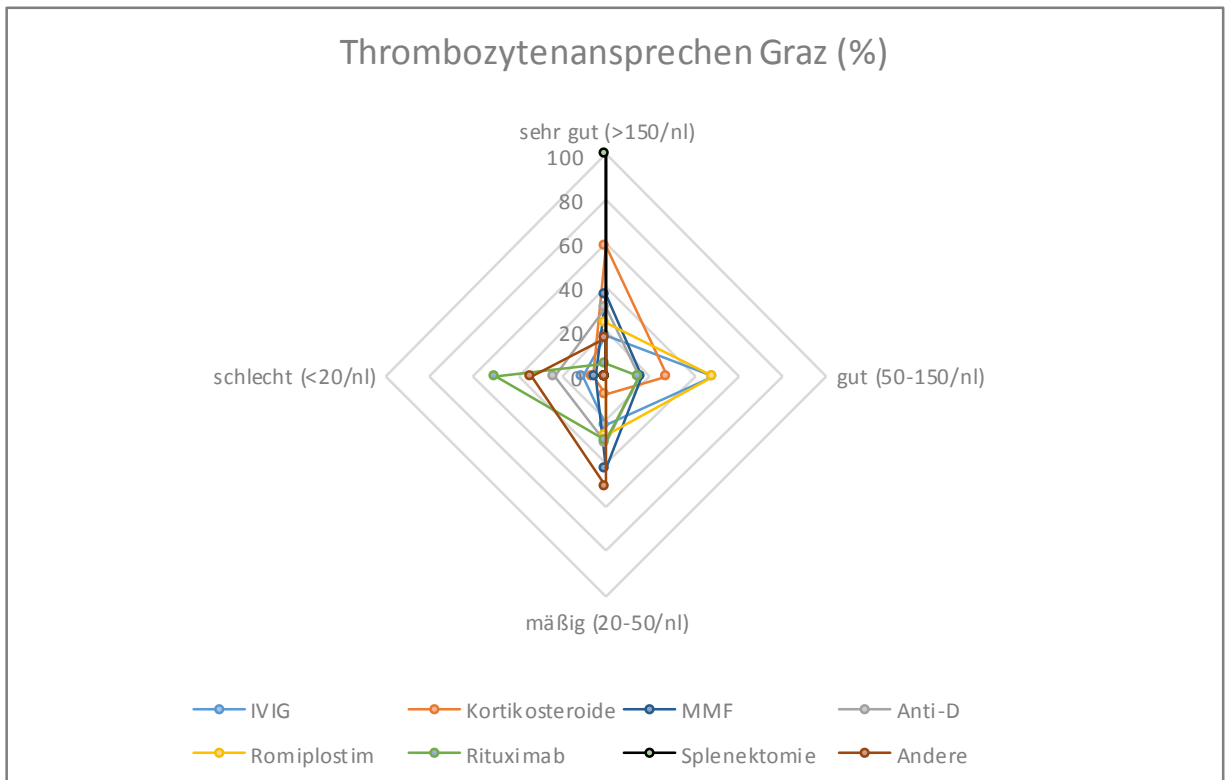


Abbildung 22: Thrombozytenansprechen Leoben (absolut)

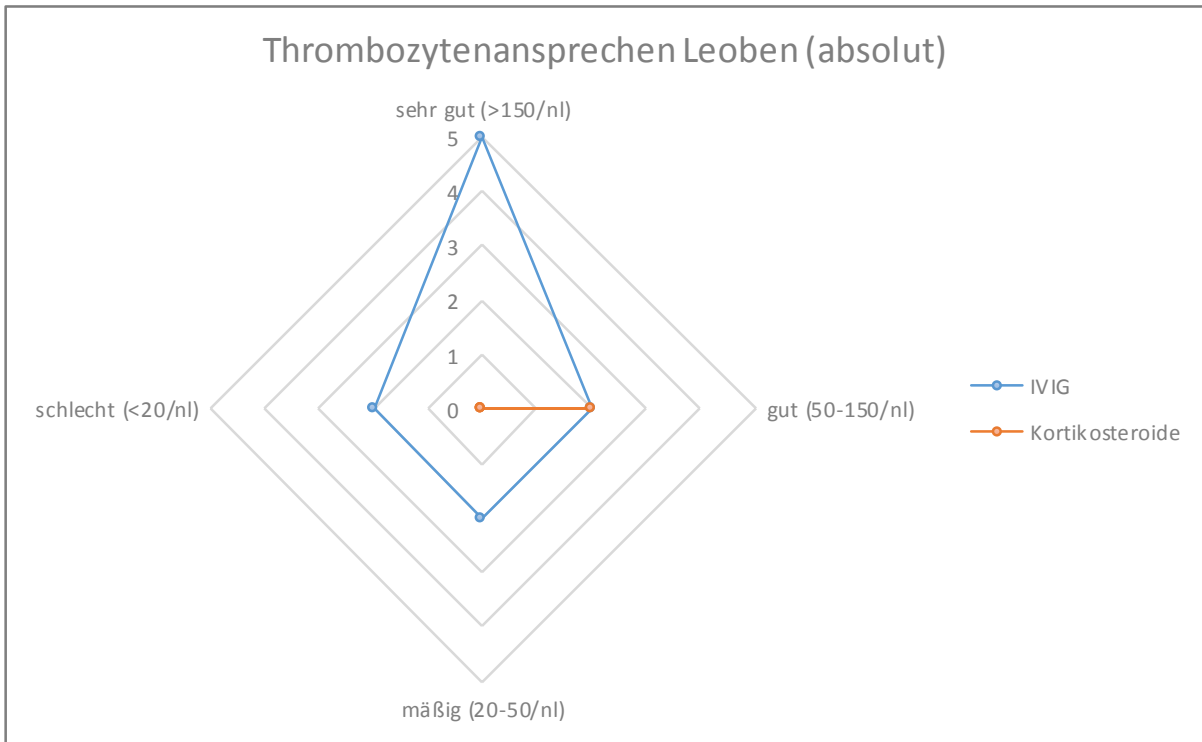


Abbildung 23: Thrombozytenansprechen Leoben (%)

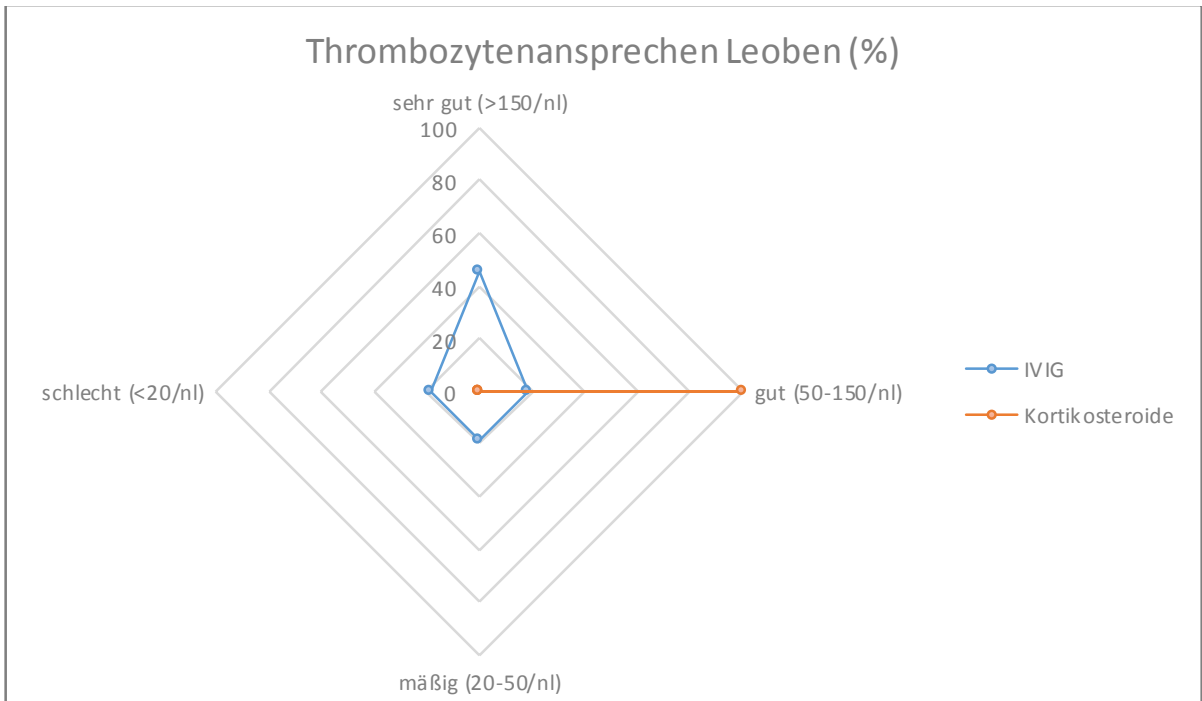
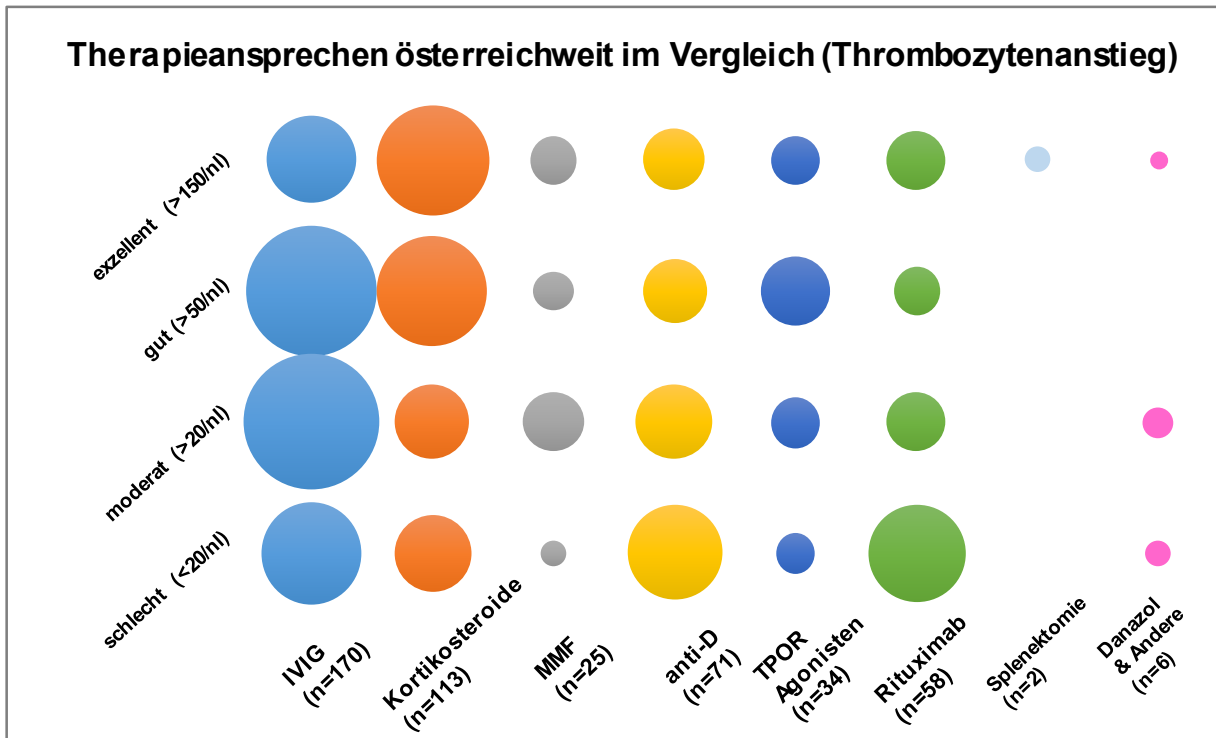


Abbildung 24: Therapieansprechen österreichweit im Vergleich\*



\*der höchste Thrombozytenwert wurde in einem bestimmten (s.o.) Zeitraum nach jeder einzelnen Gabe der verschiedenen Medikamente erhoben.

Der Punkt „Andere“ beinhaltet Danazol und Rapamune (5:1)

Die Abbildung 24 zeigt, welche Therapieoption welches Ansprechen aus allen erhobenen Dokumentationen erzielen konnte.

Die am häufigsten dokumentierten IVIg-Gaben (insgesamt 170 Gaben) zeigten meistens ein gutes (32,4%) und moderates (34,8%) Ansprechen, exzellente Erfolge wurden in 14% und schlechte Thrombozytenanstiege in 18% der Fälle erhoben. Es lässt sich erkennen, dass die Reaktion auf Kortikosteroide zu 68,1% exzellent oder gut und nur zu 31,8% moderat bis schlecht war. MMF wurde insgesamt seltener verabreicht, wobei die höchste Ansprechrate mit 44% moderat war. Sehr wenige Kinder (8%) verzeichneten ein schlechtes Ansprechen, gute (20%) und sehr gute (28%) Erfolge ließen sich etwas häufiger verzeichnen. Anti-D Applikationen hatten ein eher heterogenes Reaktionsbild - es gab in etwa gleich oft exzellentes (16,9%), gutes (18,3%) und moderates (25,4%) Ansprechen, etwas häufiger (39,4%) konnte man jedoch schlechte Plättchenanstiege beobachten.

Romiplostim zeigte mit 41,2% den höchsten Peak bei guter Reaktion. Sehr gute Erfolge gab es in 20,6%, moderate in 23,5% und schlechte Antworten konnte man in 14,7% aufzeichnen.

Da Rituximab seine Therapieerfolge erst nach längerer Zeit aufzeigt und es in der Zwischenzeit auch zu weiteren Therapien kam und somit kein direkter Zusammenhang mehr nachvollziehbar war, wurde trotz besseren Wissens über die Wirkmechanismen (i. e. L. Dauer bis Thrombozytenanstieg), bereits nach jeder einzelnen Gabe innerhalb einer Woche das Thrombozytenansprechen dokumentiert. 50% der Gaben hatten ein schlechtes Ansprechen zur Folge. Je 19% wiesen ein exzellentes oder ein moderates Ansteigen auf, 12% konnten einen guten Erfolg verzeichnen. Die Kinder die splenektomiert wurden, zeigten ein exzellentes Plättchenansprechen und die anderen Therapieoptionen beschränkten sich vor allem auf die Gabe von Danazol. Hier war das Ansteigen der Thrombozyten einmal exzellent, 3-mal moderat und 2-mal schlecht.

Die Abbildungen 25 bis 32 vergleichen den therapeutischen Erfolg der einzelnen Medikamente pro Zentrum. Die wichtigsten Ergebnisse werden hier kurz erklärt: **IVIg** Gaben zeigten in Wien generell ein etwas schwächeres Ansprechen im Vergleich zu Graz und Leoben, wobei in Wien am häufigsten (48,1%) ein moderates Ansprechen zu beobachten war, Graz am öftesten ein gutes (48,7%) und Leoben ein exzellentes (45,5%) Ansteigen verzeichnete (Abbildung 25).

In Graz konnten **Kortikosteroide** in 58,3% der Fälle ein exzellentes Ergebnis liefern, in Wien führte die Gabe im Vergleich dazu am häufigsten (34,6%) zu gutem Thrombozytenansprechen und Leoben zeigte die zweimalige Gabe ein gutes Ansprechen (Abbildung 26).

Das Verabreichen von **MMF** wurde in Graz häufiger als in Wien durchgeführt, wobei auch das Ansprechen besser war. Ein sehr gutes und moderates Ansteigen der Plättchen konnte zu 36,8% und 42,1% beobachtet werden, Wien dokumentierte am häufigsten (50%) moderates und kein Mal exzellentes Ansprechen (Abbildung 27). **Anti-D** andererseits wurde in Wien vermehrt eingesetzt und zeigte ebenso wie Graz

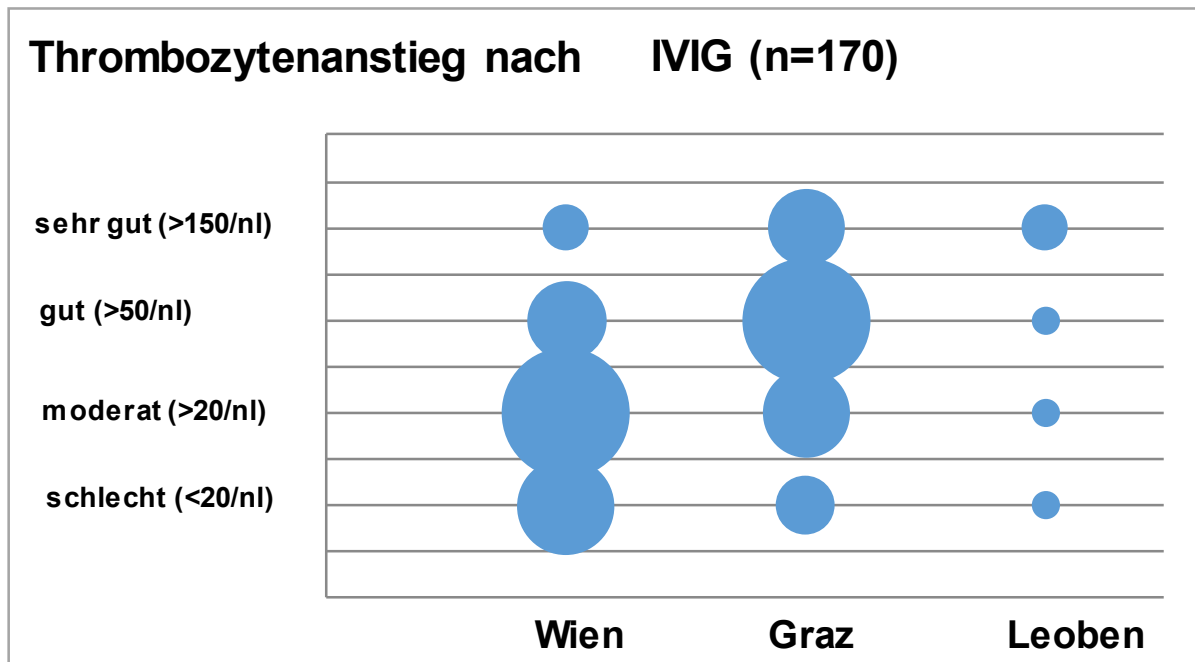
ein heterogenes Reaktionsbild. In Wien war in 43,1% ein schlechtes, in 24,1% ein moderates, in 19% ein gutes und in 13,8% ein sehr gutes Ansprechen zu beobachten. Graz verzeichnete in 30,8% sowohl ein sehr gutes, als auch ein moderates Ansteigen, in 23,1% einen schlechten und in 15,4% einen guten Erfolg (Abbildung 28). Ein großer Unterschied ließ sich bei dem Therapieerfolg von **TPOR Agonisten** aufzeigen. Hier wurden die 5 Gaben in Wien mit schlechtem Ansteigen dokumentiert, in Graz jedoch in 48,3% der Gaben (n=14) ein gutes Ansprechen aufgezeichnet. In etwa gleich oft fanden sich sehr gute (24,1%) und moderate (27,6%) Erfolge und kein schlechter Anstieg wurde gemessen (Abbildung 29).

**Rituximab** führte in Wien zu 50% zu schlechtem, in 26,3% zu exzellentem, in 13,2% zu moderatem und in 10,5% zu gutem Ansprechen. Im Vergleich dazu zeigte Graz ebenfalls in der Hälfte der Fälle einen schlechten Therapieerfolg, allerdings kam es in 30% zu moderatem, in 15% zu gutem und nur in 5% zu sehr gutem Ansprechen (Abbildung 30).

Die beiden Kinder die eine **Splenektomie** erhielten konnten beide ein exzellentes Ansprechen aufzeichnen (Abbildung 31).

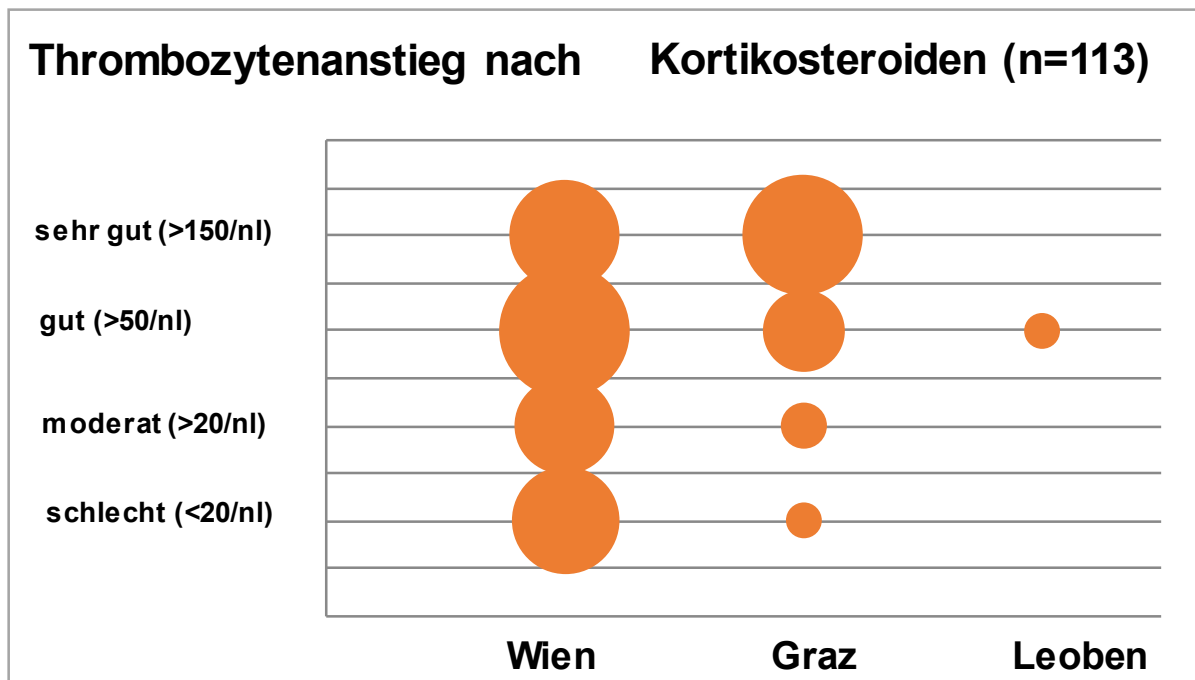
**Danazol** wurde nur in Graz verwendet und erzielte ein moderates Ansteigen der Plättchen in 50%, sehr gut war das Ansprechen in 16,7% der Fälle und 33,3% wiesen ein schlechtes Ergebnis auf (Abbildung 32).

Abbildung 25: Thrombozytenanstieg nach IVIg



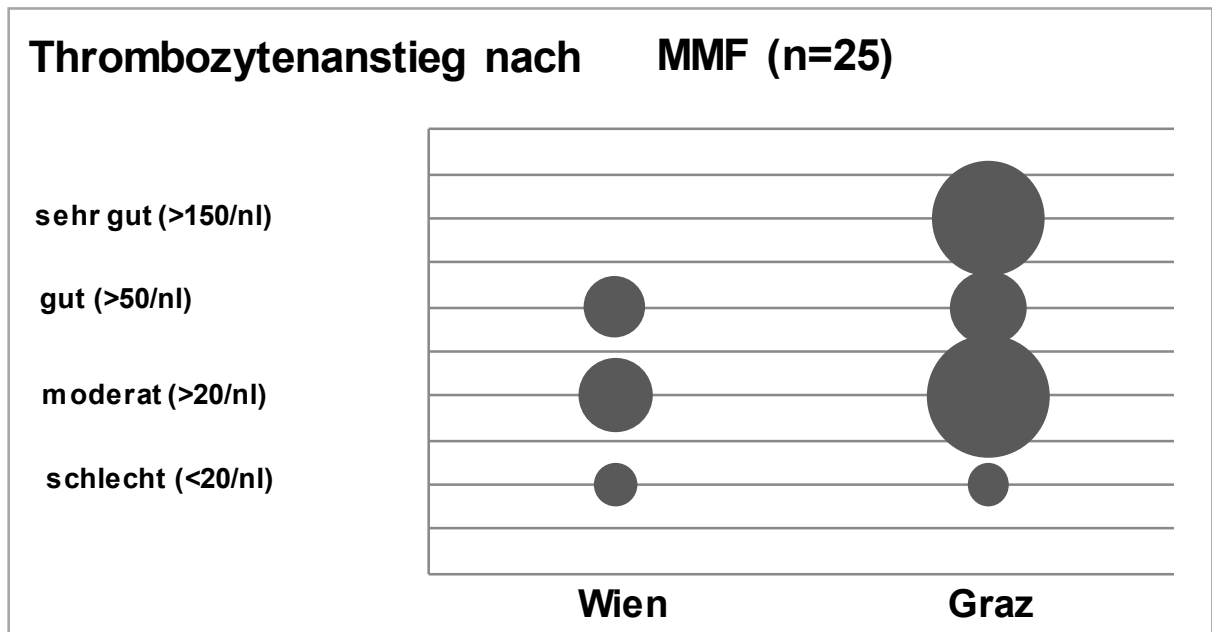
Bei IVIg wurde das höchste Thrombozytenansprechen bis zu 10 Tage nach Gabe aufgezeichnet (in Wien erhielten 21, in Graz 19 und in Leoben 5 Kinder IVIg)

Abbildung 26: Thrombozytenanstieg nach Kortikosteroiden



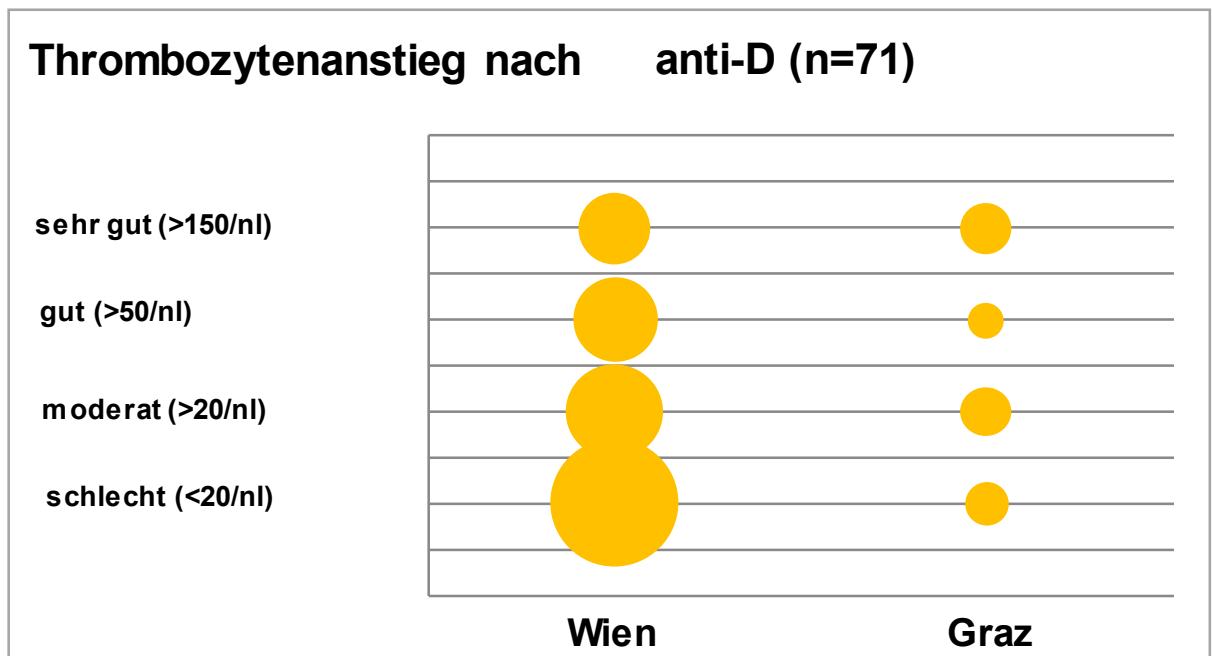
Das höchste Thrombozytenanstiegen wurde bei Kortikosteroidapplikation nach bis zu 7 Tagen gemessen (in Wien erhielten 23, in Graz 22 und in Leoben 1 Kind Kortikosteroide)

Abbildung 27: Thrombozytenanstieg nach MMF



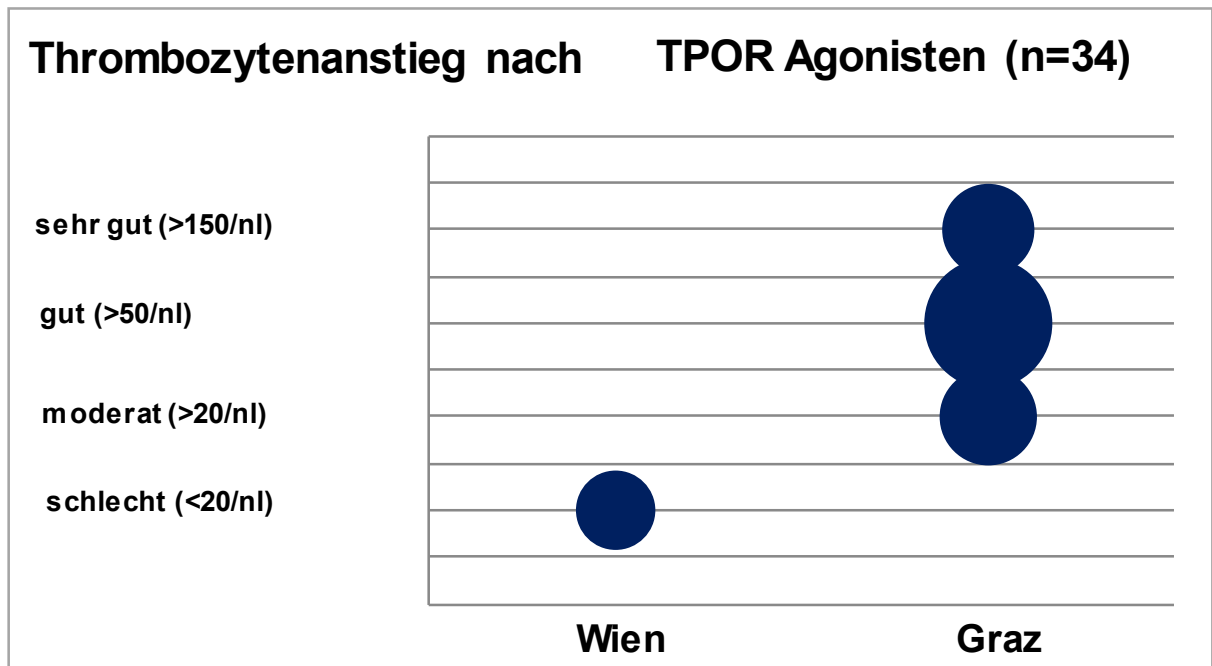
Zwei bis 14 Tage nach MMF-Gabe wurde die größte Thrombozytenzahl dokumentiert (in Wien erhielten 6, in Graz 17 Kinder MMF)

Abbildung 28: Thrombozytenanstieg nach anti-D



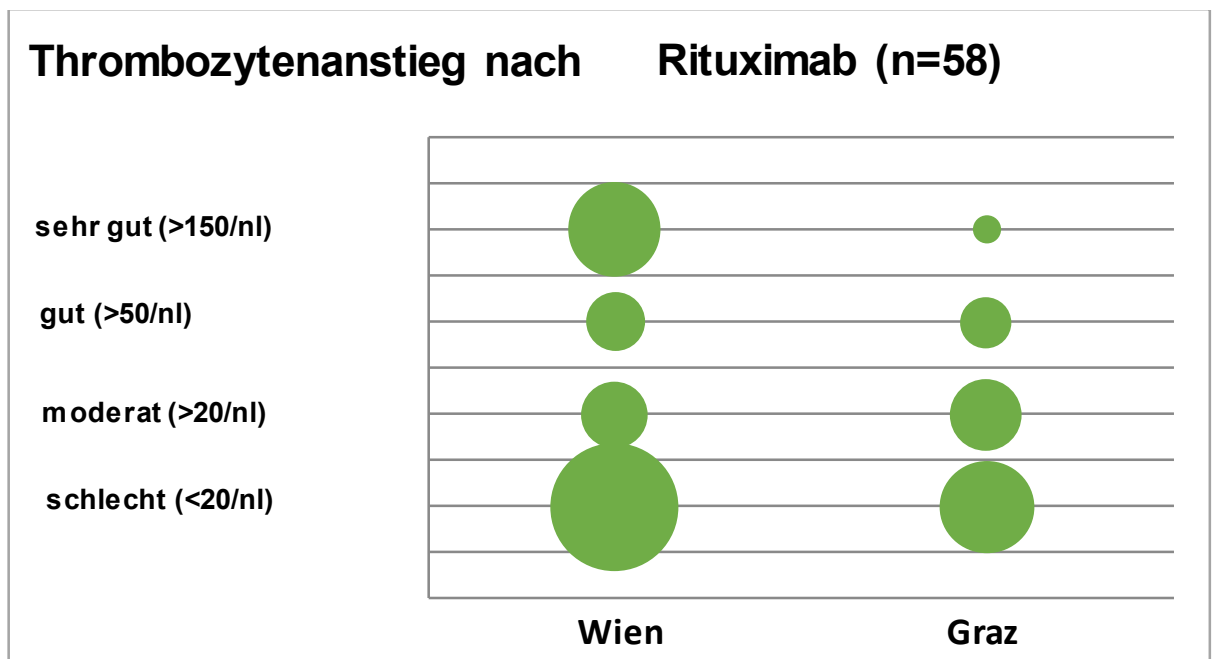
Der höchste Thrombozytenwert wurde Zwei bis 14 Tage nach anti-D-Gabe aufgezeichnet (in Wien erhielten 14, in Graz 12 Kinder anti-D)

Abbildung 29: Thrombozytenanstieg nach TPOR-Agonisten



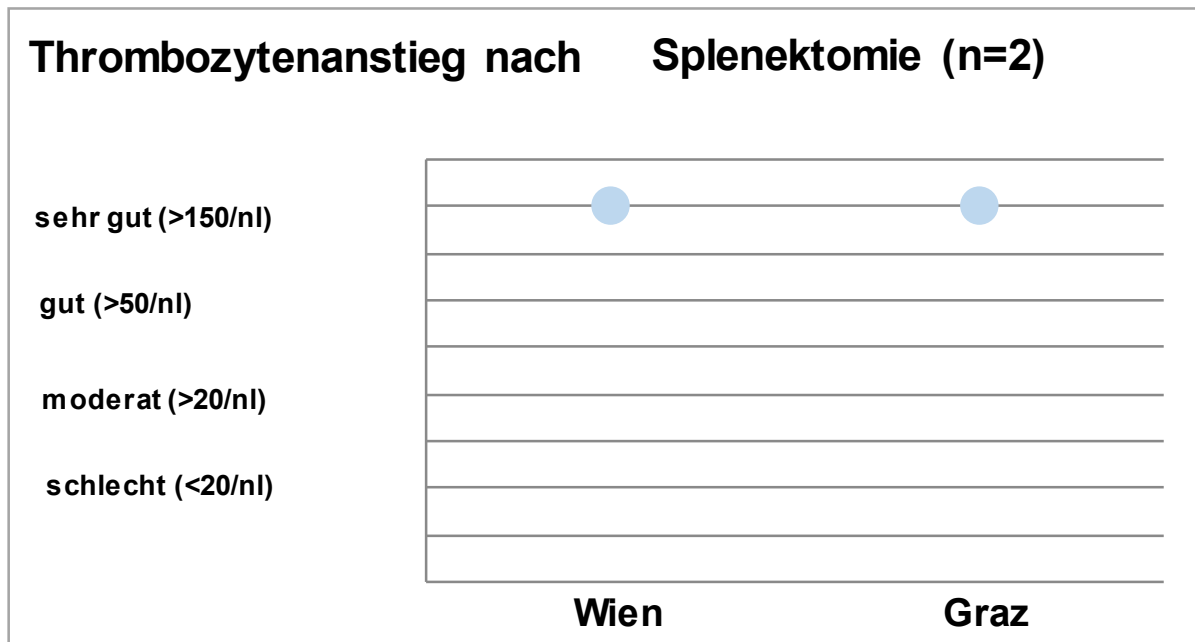
Nach Verabreichen von TPOR Agonisten wurde das höchste Ansprechen der Thrombozyten nach bis zu 21 Tagen vermerkt (in Wien erhielten 2, in Graz 7 Kinder TPOR Agonisten)

Abbildung 30: Thrombozytenanstieg nach Rituximab



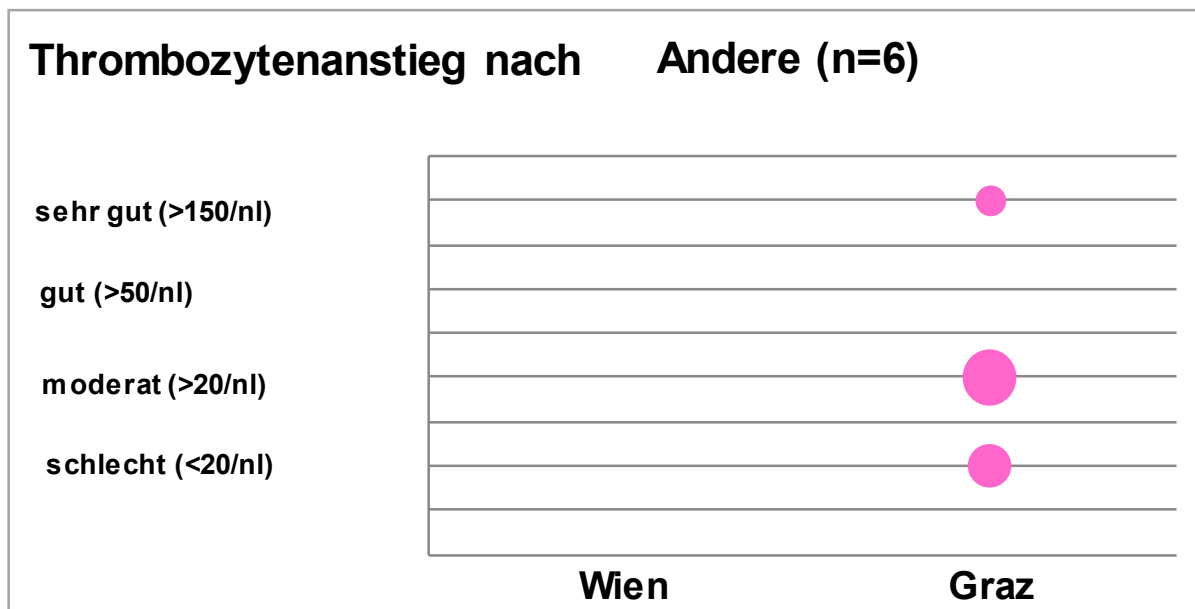
Das maximale Ansteigen der Thrombozyten wurde nach jeder einzelnen Gabe (1 Zyklus = 4 Gaben im Abstand von jeweils einer Woche) von Rituximab, bis zu eine Woche nach Verabreichung aufgezeichnet (in Wien erhielten 9, in Graz 5 Kinder Rituximab)

Abbildung 31: Thrombozytenanstieg nach Splenektomie



Der größte Thrombozytenpeak wurde bei den splenektomierten Kindern nach 7 – 21 Tagen gemessen (Je ein Kind aus Wien und 1 Kind aus Graz erhielten eine Splenektomie)

Abbildung 32: Thrombozytenanstieg nach anderer Therapie\*



\*5 mal Danazol, 1 mal Rapamune

Bei Danazol und anderen Therapien (Rapamune) wurde 7 – 21 Tage nach Applikation das höchste Thrombozytenansprechen dokumentiert (3 Kinder in Graz erhielten Danazol, 1 Kind Rapamune)

In **Wien** wurden bei insgesamt 32 PatientInnen nicht jedes Mal sämtliche Medikamentenoptionen verwendet, sondern es erhielten 21 Kinder (65,6%) IVIg, Kortikosteroide wurden 23 (71,9%), MMF 6 (18,8%), anti-D 14 (43,4%), TPOR Agonisten 2 (6,3%) und Rituximab 9 (28,1%) PatientInnen verabreicht und ein Kind (3,1%) wurde splenektomiert.

**Graz** behandelte von 26 PatientInnen 19 (73,1%) mit IVIg, 22 (84,6%) mit Kortikosteroiden, 17 (65,4%) mit MMF, 12 (46,2%) mit anti-D, 7 (26,9%) mit TPOR Agonisten, 3 (11,5%) mit Danazol und je ein (3,8%) Kind erhielt Rapamune (=“andere“) und eines (3,8%) wurde splenektomiert.

Von den 8 PatientInnen aus **Leoben** erhielten 5 (62,5%) IVIg und ein Kind (12,5%) Kortikosteroide.

Auch hier muss erneut auf die retrospektive Natur der Arbeit hingewiesen werden - man kann nur bedingt die einzelnen Erfolgsraten miteinander vergleichen, da zentrumsspezifisch zum Teil unterschiedliche Intervalle zur Kontrolle des Therapieerfolges eingehalten wurden.

## 6 Diskussion

Die erste Frage die man sich in dieser Arbeit gestellt hat war, ob bei Kindern mit chronischer ITP eine generelle Immundysregulation vorliegt. Weiters wurde das diagnostische und therapeutische Verhalten einzelner Zentren untersucht und miteinander verglichen um eventuelle Unterschiede aufzuzeigen.

Es hat sich gezeigt, dass die jeweiligen Zentren Unterschiede in ihren diagnostischen, sowie therapeutischen Methoden aufweisen.

Wien (n=32) und Graz (n=26), die beiden größten teilnehmenden Zentren, haben am häufigsten die immunologischen Diagnostikparameter erhoben, insbesondere FACS-Analysen wurden nur in Graz (zu 96,2%) und in Wien (zu 62,5%) durchgeführt. Immunglobulinspiegel wurden in allen verzeichneten Zentren (Wien, Graz, Leoben, Innsbruck, Linz) zu hohen Prozentsätzen erhoben (85,2%), wobei jeweils 12% erhöhte und 12% erniedrigte Immunglobulinspiegel festgestellt werden konnten. In über der Hälfte (53,3%) der Fälle (bei n=75) wurde im Krankheitsverlauf eine Knochenmarkspunktion und –biopsie durchgeführt, wobei die drei PatientInnen aus Linz keine, in Wien 53,1% und die Kinder in Graz und Innsbruck (n=6) zu 65,1% und 66,6% eine Knochenmarksuntersuchung erhielten, was die Bedeutung der Untersuchung auf die wichtigste (ALL) und weitere Differentialdiagnosen deutlich macht.

Eine Metaanalyse von Heitink-Pollé et al veröffentlichte 2014 verschiedene klinische und labortechnische Parameter, welche die Entstehung einer chronischen ITP vorhersagen sollen. Mithilfe der Auswertung von 54 eingeschlossenen Studien aus dem systematischen Review, sollen die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert und verglichen werden.

Folgende Risikofaktoren für die Entstehung einer chronischen ITP wurden in der Studie von Heitink-Pollé et al gefunden:

Weibliches Geschlecht, höheres Alter ( $\geq 11$  Jahre) bei Erstdiagnose, schleichender Beginn mit initial höherer Thrombozytenzahl ( $> 20/nl$ ) im Vergleich zu akuter ITP, das

Vorliegen antinukleärer Antikörper (ANA), sowie dem Verwenden von Kombinationstherapien mit IVIg und Kortikosteroiden.

Initiale mukosale Blutungsereignisse, sowie die frühe Gabe von IVIg allein scheinen prognostisch günstigere Parameter darzustellen und die Entwicklung von chronischer ITP zu verhindern, wobei hier prospektive Studien benötigt werden, um die Aussage zu verifizieren und die genauen Wirkmechanismen zu erörtern.(8)

Unserer Kohorte zeigte ebenso eine Verteilung deutlich zugunsten des weiblichen Geschlechts (1,5:1), das Durchschnittsalter lag etwas niedriger (8,75 Jahre). Die initiale Thrombozytenzahl (24/nl) war wie in der Metaanalyse von Heitink-Pollé et al höher und in unserer Studie konnten auch bei 20% positive (> 1:80) ANA nachgewiesen werden.

Pratt et al verwies 2005 in einer weiteren Studie, auf das vermehrte Entstehen von chronischer ITP bei pädiatrischen PatientInnen bei Vorliegen von Autoantikörpern wie Antithyroidantikörper und antinukleären Antikörpern, was ebenfalls mit unserer Arbeit übereinstimmt (15 Kinder (20%) wiesen positive ANA, 50 Kinder (66,6%) Schilddrüsen-Antikörper auf).(43)

Bei 59% der PatientInnen (n=75) mit chronischer ITP wurden in unserer Kohorte zu Beginn oder im Verlauf Begleiterkrankungen festgestellt. Hierbei handelte es sich um Lymphoproliferationen mit oder ohne Splenomegalie (n=2), Pan- oder andere Zytopenien (n=9), granulomatöse Entzündungen (n=1), Autoimmunthyroiditis (AITD; n=4), Autoimmunneutropenie (AIN; n=2), autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom (ALPS; n=1), systemischer Lupus erythematoses (SLE; n=2), Evans-Syndrom (ES; n=5), Fanconi-Anämie (FA; n=3), myelodysplastisches Syndrom (MDS; n=2), chronische Hepatitis C (HCV; n=1), CMV Infektion (n=2), oder EBV (n=1).

Diese Parameter deuten auf ein zugrundeliegendes immunologisches Problem hin, das gezielter Diagnostik bedarf. Es sollte bei Kindern mit chronischer ITP daher ein immunologisches Screening erfolgen, inkludierend auf ALPS, anderen primären Immundefizienzen und Autoimmunerkrankungen, was nur in den größeren Zentren Wien und Graz z.T. erfolgt.

Ein weiterer Punkt dieser Arbeit hat die verschiedenen zentrumsspezifischen Therapiemaßnahmen je nach Blutungsscore dokumentiert und verglichen. Hier konnte man beobachten, dass die von der PatientInnenzahl her kleineren Zentren Leoben (n=8) und Linz (n=3) in Bezug auf die Behandlungsindikationsstellung eher richtlinienkonform vorgingen als Wien (n=32) und das zweitgrößte Zentrum Graz (n=26), und im Bedarfsfall nur „first-line“ Therapie (IVIg oder Kortikosteroide) verabreichten, wohingegen die „second“- und „third-line“ Therapien nur an den beiden größten Zentren Wien und Graz angewandt wurden. Das kann einerseits auf ein PatientInnengut mit hartnäckigerem Verlauf und daraus resultierend höherem Therapiebedarf, oder auch auf eine lockerere Indikationsstellung bzw. Medikamentenverordnungsstrategie auch für weniger etablierte Behandlungsmethoden hinweisen.

Der Therapieerfolg wiederum wurde in dieser Studie mittels Ansteigen der Thrombozytenzahl nach gegebener Therapie gemessen und zentrumsspezifisch verglichen. Man fand auch hier ein heterogenes Bild der Ansprechraten und die einzelnen Therapieformen und Zentren konnten nur bedingt miteinander verglichen werden, da die einzelnen Zentren individuell teilweise verschiedene Zeiträume zur Kontrolle des Thrombozytenwertes vereinbart hatten. Auch hier zeigt sich wiederum die Dringlichkeit einer einheitlichen Methodik für die Auswertung kommender Daten.

Generell war ein Problem im Rahmen der Arbeit, eine einheitliche Datenerfassung in allen Zentren zu gewährleisten, da den einzelnen Kliniken unterschiedliche und teils begrenzte Ressourcen (v.a. Zeit und Personal) zur Verfügung standen. Es wurden deshalb aus den verschiedenen Zentren unterschiedlich detailliert Daten erhoben, insbesondere fehlten in einzelnen Zentren die Daten zu Therapie, Therapieerfolg, sowie Maßnahmendokumentation, was die unterschiedlichen PatientInnenzahlen der einzelnen Auswertungen erklärt und die Vergleichbarkeit der Daten einschränkt.

Auch die geringe Anzahl an PatientInnen und der retrospektive Charakter der Analyse an sich zeigten Limitationen über die Aussagekraft der Arbeit auf. Die praktische Erhebung der Daten stellte zusätzlich eine Herausforderung dar. Die

vorgegebene Excel-Tabelle, die zur Analyse ausgeschickt wurde, wurde in manchen Zentren zum Teil ungenau, oder unvollständig ausgefüllt. Um dieses Problem zu vermeiden, sollte für prospektive Arbeiten eventuell ein Statistiker mit der Erstellung der Tabelle betreut werden, auch um das Auswerten zu vereinfachen.

Um einheitlich und vollständig die Daten erheben und miteinander vergleichen zu können, ist es für kommende Studien außerdem sinnvoll einzelne Personen, die ausschließlich zur Erhebung in den jeweiligen Zentren eingesetzt werden zu mobilisieren und vorab genau über die zu untersuchenden Parameter aufzuklären und dafür Sorge zu tragen, dass alle gleichermaßen für die vollständige Datensammlung verantwortlich sind.

Schlussendlich hat sich gezeigt, dass die Datenlage zu Diagnostik und Therapieschema in Österreich bei chronischer ITP, sowie die Pathophysiologie und der klinische Verlauf sehr heterogen sind und sich unter den gegebenen Bedingungen nur unter Vorbehalt miteinander vergleichen lassen.

Auch der Verdacht einer zugrundeliegenden Immundysfunktion sollte in prospektiven Studien mittels einheitlichen und standardisierten, diagnostischen Methoden getestet und zum besseren Verständnis und Management des komplexen Krankheitsbildes in ein internationales Register aufgenommen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 21. April 2011;117(16):4190–207.
2. Gadner H, Imbach P, Gaedicke G., Kühne T. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. 357 - 363 p. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10182991>
3. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica*. Januar 2008;93(1):98–103.
4. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. Oktober 2007;44(4 Suppl 5):S3–11.
5. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol*. Januar 2013;50 Suppl 1:S50–4.
6. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld E, u. a., for the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 30. Mai 2013;121(22):4457–62.
7. Gerok W. Die innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt ; mit 712 Tabellen. Stuttgart; New York: Schattauer; 2007.
8. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, de Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 20. November 2014;124(22):3295–307.
9. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 9. Oktober 2014;124(15):2337–44.
10. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 22. Dezember 2001;358(9299):2122–5.

11. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. 1951. *J Lab Clin Med.* Mai 1990;115(5):636–45.
12. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie.* 7. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme [u.a.]; 2007. 94 - 98 p.
13. Yehudai D, Toubi E, Shoenfeld Y, Vadasz Z. Autoimmunity and novel therapies in immune-mediated thrombocytopenia. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S100–8.
14. Yazdanbakhsh K, Zhong H, Bao W. Immune dysregulation in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S63–7.
15. Hu Y, Ma D, Shan N, Zhu Y, Liu X, Zhang L, u. a. Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One.* 2011;6(10):e26522.
16. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, u. a. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood.* 15. Mai 1996;87(10):4068–71.
17. Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez O-D, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus.* Mai 2014;23(6):554–67.
18. Lazarus AH, Semple JW, Cines DB. Innate and adaptive immunity in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S68–70.
19. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* November 2002;141(5):683–8.
20. Adly AAM, Ragab IA, Ismail EAR, Farahat MM. Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets.* 28. Oktober 2014;1–6.
21. Balduini CL, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost.* Juni 2013;11(6):1006–19.
22. Boiocchi L, Orazi A, Ghanima W, Arabadjief M, Bussel JB, Geyer JT. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticulin fibrosis but not other stromal abnormalities. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Januar 2012;25(1):65–74.
23. Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD-*

10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2014. 55 ff, 92, 106, 144 ff p.

24. Polito MG, Kirsztajn GM. Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol*. September 2010;32(3):303–15.
25. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, u. a., European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. Juli 2014;134(1):116–26.
26. Bleesing JJ, Johnson J, Zhang K. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, u. a., Herausgeber. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 4. Februar 2015]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1108/>
27. Gerber B, Schanz U, Stüssi G. [Autoimmune hemolytic anemia]. *Ther Umsch Rev Thérapeutique*. Mai 2010;67(5):229–36.
28. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208–14.
29. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. September 2007;14(5):520–5.
30. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, u. a. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr*. März 1997;130(3):388–93.
31. Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr*. Februar 2014;173(2):163–72.
32. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, u. a., AIEOP-ITP Study Group. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol*. 2010;123(2):96–109.
33. Pels S. Current Therapies in Primary Immune Thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. September 2011;37(06):621–30.
34. Cines DB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 1. Oktober 2005;106(7):2244–51.

35. Crow AR, Lazarus AH. The mechanisms of action of intravenous immunoglobulin and polyclonal anti-d immunoglobulin in the amelioration of immune thrombocytopenic purpura: what do we really know? *Transfus Med Rev.* April 2008;22(2):103–16.
36. Colović M, Suvajdzic N, Colović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets.* 2011;22(2):153–6.
37. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, u. a. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* 1. Mai 2004;116(9):590–4.
38. Karastaneva A, Lanz S, Wawer A, Behrends U, Schindler D, Dietrich R, u. a. Immune Thrombocytopenia in Two Unrelated Fanconi Anemia Patients - A Mere Coincidence? *Front Pediatr.* 2015;3:50.
39. Flores A, Buchanan GR. Occult hemorrhage in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S26–30.
40. Grainger JD, Young NL, Blanchette VS, Klaassen RJ. Quality of life in immune thrombocytopenia following treatment. *Arch Dis Child.* November 2013;98(11):895–7.
41. Grace RF. Standardized clinical assessment and management plans (SCAMPs): perspectives on a new method to understand treatment decisions and outcomes in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S31–8.
42. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. To treat or not to treat—from guidelines to individualized patient management. *Semin Hematol.* Januar 2013;50 Suppl 1:S12–7.
43. Pratt EL, Tarantino MD, Wagner D, Hirsch Pescovitz O, Bowyer S, Shapiro AD. Prevalence of elevated antithyroid antibodies and antinuclear antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* Juli 2005;79(3):175–9.

# 8 Anhang

## ITP-Verlaufsbogen

|  |  |  |
|--|--|--|
| Patientenetikette  | <b>Diagnose: Immnthrombozytopenie</b><br><b>In Frage kommende Auslöser:</b> _____<br><b>Andere Erkrankungen:</b> _____<br><b>Status:</b> <input type="checkbox"/> akut, <input type="checkbox"/> mono- od. oligorezidivierend,<br><input type="checkbox"/> chronisch rezid., <input type="checkbox"/> chronisch persistent |  |
| Erstdiagnose (Datum)   | IgG,-A,-M, ANA, APLA, TSH, FT4, SD-Ak<br>ParvoB19, CMV, EBV, HIV, HCV<br>Harn (Streifen, Zyto, Viro),<br>Stuhl (Bakt., Helicob.-PCR)   | Blutgruppe<br>Rhesus<br>Coombs                   |
| wenn immunol. Befunde od. Infektions-/Autoimmunanamnese auffällig: IgG Subklassen, Ak gegen Dipht.,Tet., Pneumo, HiB & Kinderkrankheiten, FACS T, B, NK, B-memory, doppelt.neg. T Zellen |  |  |
| Wait-and-Watch   |  | Knochenmark (fakultativ):                        |
| Therapie 1) IVIG<br>_____g/kg  | Ansprechen (Thrombozyten G/L)<br><input type="checkbox"/> >150 <input type="checkbox"/> 50-150,<br><input type="checkbox"/> 20-50 <input type="checkbox"/> <20   | Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____<br>_____ |
| Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____  |  |  |
| Therapie 2) Steroid:<br>Pred/Dexa/MP _____mg/kg/d  | Ansprechen (Thrombozyten G/L)<br><input type="checkbox"/> >150; <input type="checkbox"/> 50-150,<br><input type="checkbox"/> 20-50 <input type="checkbox"/> <20  | Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____          |
| Therapie 3) Rhophylac®<br>(Rh+) oder: 3) MMF _____mg/kg  | Ansprechen (Thrombozyten G/L)<br><input type="checkbox"/> >150; <input type="checkbox"/> 50-150,<br><input type="checkbox"/> 20-50 <input type="checkbox"/> <20  | Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____          |
| Therapie 4) andere*<br>_____   | Ansprechen (Thrombozyten G/L)<br><input type="checkbox"/> >150; <input type="checkbox"/> 50-150,<br><input type="checkbox"/> 20-50 <input type="checkbox"/> <20  | Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____          |
| Therapie 5) andere*<br>_____   | Ansprechen (Thrombozyten G/L)<br><input type="checkbox"/> >150; <input type="checkbox"/> 50-150,<br><input type="checkbox"/> 20-50 <input type="checkbox"/> <20  | Datum: _____<br>_____<br>_____<br>_____          |
| *andere: z.B. Rituximab (davor Pneumokokken-, HiB und Meningokokkenimpfung), N-Plate/Revolade, Danazol, Dapsone, Azathioprin.... (Teil?-)Splenektomie.                                   |  |  |
| © Seidel, Benesch 2013   |  |  |