

Therapie mit Thrombozyten

1 Grundlagen

Thrombozyten haben im Vergleich zu Erythrozyten mit 7-10 Tagen eine deutlich kürzere mittlere Zirkulationszeit. Bei normalen Individuen werden etwa 30% der Plättchen zeitweilig in der Milz gespeichert, bei splenektomierten Individuen zirkulieren meist mehr als 90% der Thrombozyten. Bei Patienten mit einer Splenomegalie kommt es daher allein schon aufgrund eines vermehrten „Poolings“ in der Milz zu einer Thrombozytopenie. Zu einer Thrombozytopenie kann es darüberhinaus als Folge einer verminderten Thrombozytopoese (infolge hämatologischer Erkrankungen, durch Gabe z.B. von Zytostatika) oder infolge eines beschleunigten Abbaus/Verbrauchs von Thrombozyten (immunologische Ursachen: Autoantikörper, Alloantikörper, Erkrankungen mit einem stark aktivierten Hämostasesystem: DIC, TTP, Sepsis) kommen. In seltenen Fällen ist der thrombozytäre Anteil der primären Hämostase infolge einer thrombozytären Funktionsstörung ausgeschaltet. Ein Beispiel hierfür ist die Thrombasthenie Glanzmann, bei der aufgrund einer Mutation der Fibrinogenrezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) nicht, stark vermindert oder in einer funktionell nicht intakten Form exprimiert ist.

2 Verfügbare Präparatetypen, Dosierung

Gegenwärtig stehen zwei Präparatetypen zur Anwendung beim Menschen zur Verfügung:

- Gepoolte Thrombozytenkonzentrate aus 4-6 Vollblutspenden. Dazu werden Thrombozyten aus dem „buffy-coat“ gewonnen (Throm-

bozytengehalt mindestens 2×10^{11}). Dieses Verfahren ist dem früher praktizierten „plättchenreiches-Plasma“-Präparationsverfahren überlegen.

- Mit einem Zellseparator von Einzelspendern gewonnenes Thrombozytapheresekonzentrat. Gehalt: $2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten.

Gepoolte Thrombozytenkonzentrate sind preisgünstiger herzustellen. Da die thrombozytenständigen Alloantigene (HLA-Antigene, HPA-Antigene) solcher Präparate nicht definiert sind, müssen alloimmunisierte Patienten dagegen mit Apheresepräparaten ausgewählter Spender versorgt werden.

Thrombozytenkonzentrate werden vom Blutspendedienst unter ständiger Rotation bei 22 °C bereitgehalten, die maximale Lagerdauer unter „Blutbankbedingungen“ liegt bei 5 Tagen, in Einrichtungen der Krankenversorgung eintreffende Präparate sind zur unmittelbaren Anwendung bestimmt.

3 Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen

Ein wiederholtes Ausbleiben eines angemessenen Anstiegs der Thrombozytenzahlen trotz Transfusion einer ausreichenden Menge funktionsfähiger Thrombozyten bezeichnet man als **Refraktärzustand** [1]. Zur Beurteilung der Frage, ob ein gemessenes Thrombozyteninkrement bei der verabreichten Thrombozytendosis und der Körpermasse des Patienten „angemessen“ war, bedient man sich Maßzahlen, von denen die bekannteste das *corrected count increment* (CCI) ist:

$$CCI = \frac{Incr \times KOberfl \times 10^{11}}{n}$$

mit *Incr*: „platelet increment“ (Thrombozytenanstieg), *KOberfl*: Körperoberfläche in m^2 , *n*: Anzahl transfundierter Thrombozyten. Ein Beispiel zur Berechnung:

$$CCI = \frac{25.000 \times 1.73 \times 10^{11}}{4 \times 10^{11}} = 10.800$$

Allgemein deutet ein CCI unter 7.500 (gemessen 1 Stunde nach Transfusion) und 5.000 (20 Stunden nach Transfusion) auf einen unzureichenden Anstieg der Thrombozytenzahl hin. Eine allgemein anerkannte Definition für den Refraktärzustand gibt es jedoch nicht. Ihm können nichtimmunologische Ursachen (Fieber, septische Zustände, Splenomegalie, bestimmte Medikamente) zugrunde liegen. Wenn es nach Thrombozytentransfusionen zu febrilen Transfusionsreaktionen kommt oder der Thrombozytenanstieg unzureichend ist, sollte auch nach plättchenreaktiven Antikörpern gesucht werden, die mit den transfundierten Thrombozyten reagieren. Die wichtigste Ursache für einen durch thrombozytäre Antikörper bedingten unzureichenden Thrombozytenanstieg sind **HLA-Antikörper**. Bei immunisierten Patienten müssen HLA-kompatible Thrombozyten von Einzelspendern bereitgestellt werden. In ca. 20% der alloimmunisierten Patienten liegen zusätzlich Antikörper gegen plättchenspezifische Alloantigene vor, meist Anti-HPA-1b oder Anti-HPA-5b.

4 Indikation, „transfusion trigger“

Bei Thrombozytentransfusionen unterscheidet man die Transfusionsindikation bei **manifesten Blutungen** von der (häufigeren) **prophylaktischen Indikation**. Im Regelfall sieht man eine Indikation zur Thrombozytentransfusion bei manifesten Blutungen im Bereich des ZNS, der Augen, Gelenke und innerer Organe gegeben, wenn die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ liegt [2]. Bei hämatologischen Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren (Fieber, Blutungen, besonders schneller Thrombozytenabfall), die

sich in einer ansonsten „stabilen“ klinischen Situation befinden, kann der Grenzwert, unterhalb dem prophylaktisch transfundiert werden sollte („transfusion trigger“), bei $10 \times 10^9/l$ angesetzt werden, ohne daß sich das Risiko für Blutungen signifikant erhöht [3–5]. Bei Patienten, die die genannten zusätzlichen Risiken aufweisen, sollte bereits ab $15\text{--}20 \times 10^9/l$ transfundiert werden. Bei **Neugeborenen** mit einer Thrombozytopenie sollten wegen des höheren Risikos einer zerebralen Blutung Thrombozytenzahlen unter $20 \times 10^9/l$ unbedingt vermieden werden. Vor **chirurgischen Eingriffen mit großen Wundflächen** und mit einer vom Eingriff ausgehenden größeren Blutungszahlneigung sollten Thrombozytenzahlen über $50 \times 10^9/l$ liegen, vor neurochirurgischen und ophthalmologischen Operationen und nach Massivtransfusionen über $80 \times 10^9/l$.

Bei den im vorigen Absatz genannten Kriterien wird davon ausgegangen, daß die Thrombozytopenie (hauptsächlich) durch eine beeinträchtigte Thrombozytopoëse bedingt ist. Bei durch Antikörper verursachten Thrombozytopenie (Autoimmunthrombozytopenie, posttransfusionelle Purpura, medikamentinduzierte Immunthrombozytopenie) wird eine Indikation zu prophylaktischen Transfusion im allgemeinen nicht akzeptiert¹, einzige Ausnahme ist die durch mütterliche Alloantikörper verursachte Thrombozytopenie des Neugeborenen (neonatale Alloimmunthrombozytopenie), bei der in der Regel kompatible Thrombozyten hergestellt werden können. Eine Indikation zur Thrombozytentransfusion ist auch nicht gegeben bei der TTP oder dem HUS, der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Eine Indikationen zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion ist meist auch bei Patienten mit schweren Thrombozytenfunktionsstörungen (Beispiel Thrombasthenia Glanzmann: Blutungsneigung trotz normaler Thrombozytenzahlen²) oder anderen Funktionsstörungen gegeben, wenn Operationen oder invasive diagnostische Eingriffe mit Blutungsrisiko geplant sind. Bei leichteren Funktionsstörungen sollte an therapeutische Alternativen (z. B. Desmopressin) gedacht werden.

¹Ausnahme: bedrohliche Blutung

²Vorsicht: mögliche Bildung von Anti-GP IIb/IIIa-Isoantikörpern nach Transfusion

5 Verschiedenes

Obwohl Thrombozyten ABH-Blutgruppensubstanzen tragen, ist der Einfluß der ABO-Blutgruppenkonstellation zwischen Präparat und Patient auf den Transfusionserfolg von Thrombozyten geringer als z. B. der von HLA-Antikörpern oder von HPA-Antikörpern. Bei Patienten mit extrem breit reagierenden HLA-Antikörpern oder plättchenspezifischen Alloantikörpern ist bei nur wenigen (oder einem einzigen) verfügbaren Spender die Gabe ABO-ungleicher Thrombozyten gelegentlich nicht zu vermeiden.

Bei breiter Alloimmunisierung sind in einem spezialisierten Labor Spezifitäten plättchenspezifischer Antikörper und die „Panelreaktivität“ von HLA-Antikörper bestimmen, um in Registern von Blutspendediensten mit typisierten Spendern suchen (lassen) zu können.

Obwohl Plättchen keine Rhesusantigene tragen, können Erythrozytenbeimengungen in Thrombozytenkonzentraten D-positiver Spender bei Rhesus negativen (dd) Patienten eine Alloimmunisierung verursachen. Deshalb sollte das Merkmal D bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Kindern bei der Auswahl der Thrombozytenkonzentrate berücksichtigt werden. Nach Rhesusinkompatiblen Thrombozytenkonzentraten ggf. Rhesusprophylaxe mit einem intravenös applizierbaren Präparat durchführen (*Vorsicht*: i. m. Injektionen bei thrombozytopenischen Patienten).

transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 338:1223–1226, 1991.

- [4] Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, & Sirchia G. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 337:1870–1875, 1997.
- [5] Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gäckle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Öhl S, Otremba B, Raab M, Schönbrock-Jablusi P, Strobel G, Winter R, & Link H. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10⁹ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 91:3601–3606, 1998.

Adresse des Autors:

Prof. Dr. med. V. Kiefel,
Abteilung für Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Rostock,
Ernst-Heydemann-Str. 6,
18057 Rostock,
Tel. 0381 4947680,
Email: volker.kiefel@med.uni-rostock.de
<http://www-tmed.med.uni-rostock.de>

Literatur

- [1] Mueller-Eckhardt C. Therapie mit Thrombozyten. In Mueller-Eckhardt C, Hg., *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*, 345–358. Springer, Berlin, 2. Aufl., 1996.
- [2] Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Hg. *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2001.
- [3] Gmür J, Burger J, Schanz U, Fehr J, & Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet