



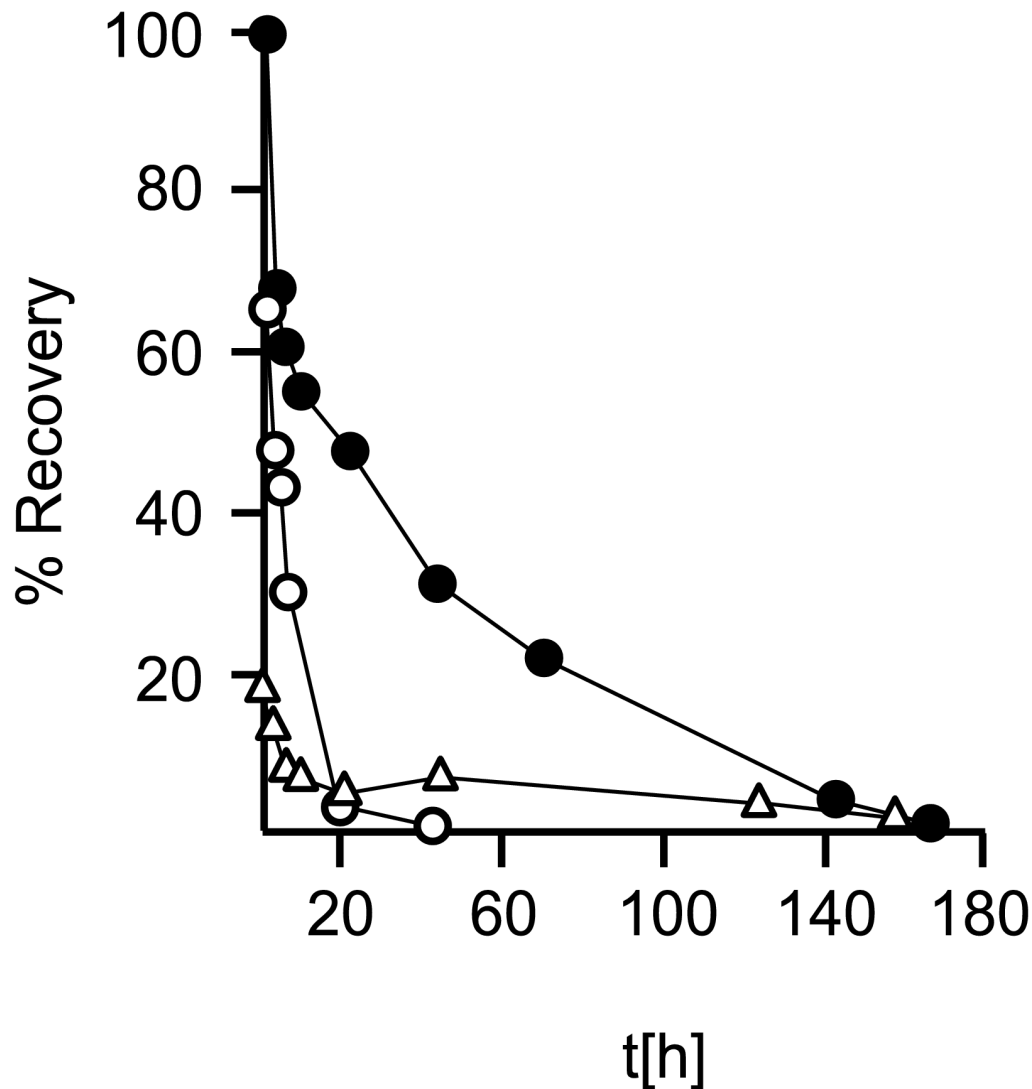
DGTI 2011
Zentrale Fortbildungsveranstaltung Klinische Hämotherapie

Therapie mit Thrombozyten

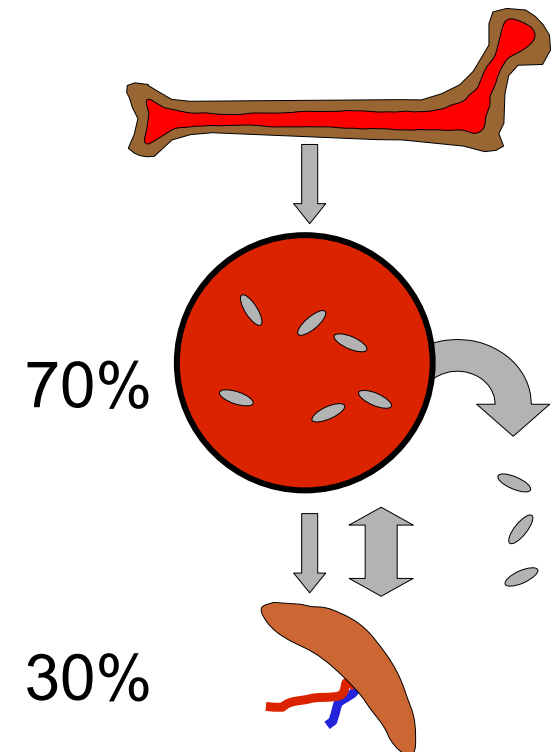
27. September 2011

Volker Kiefel
Abteilung für Transfusionsmedizin
Univ.-Klinikum Rostock

Verteilung, Zirkulationszeit von Thrombozyten

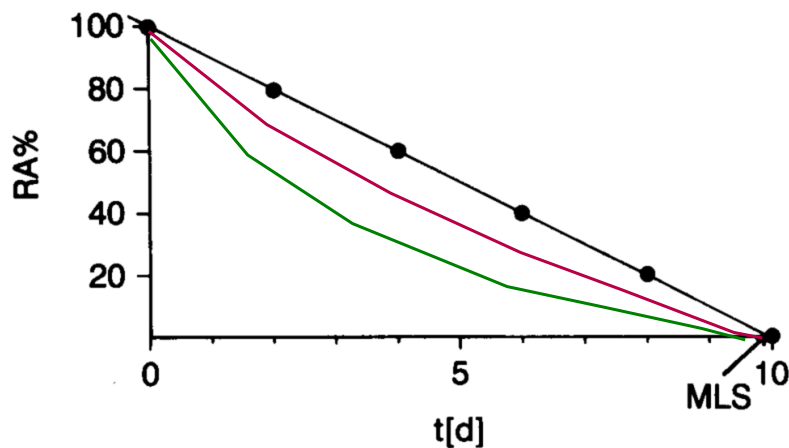


- eingeschränkte Thrombozytopoese
- beschleunigter Abbau/Verbrauch: z.B. AITP
- △ „pooling“: Hypersplenismus



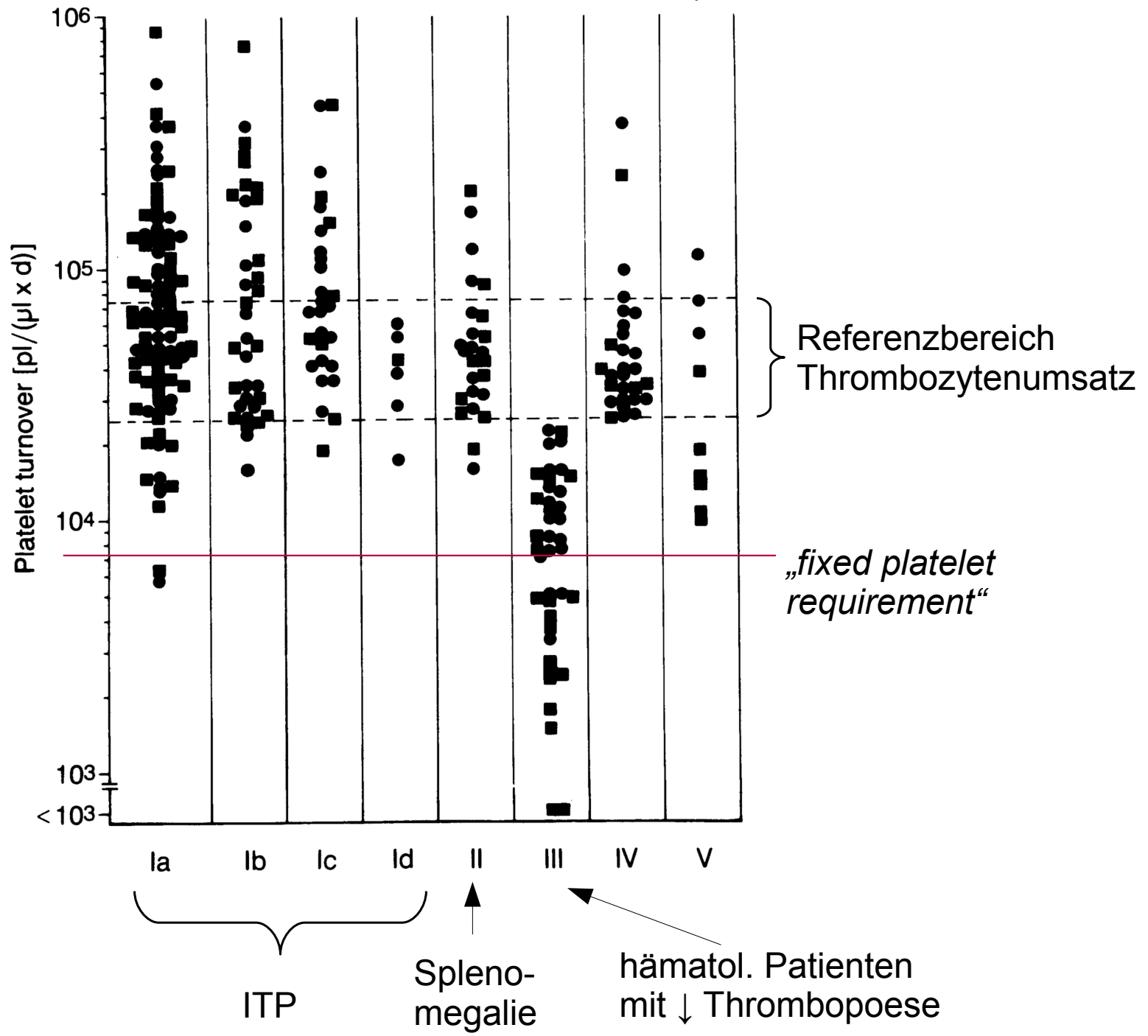
Thrombozytenkinetische Grunddaten

- **Thrombozytenumsatz:** $44 \times 10^9 / (I \cdot d)$ [$25..73 \times 10^9 / (I \cdot d)$]¹
- **Rate täglich produzierter Thrombozyten:** $2,2 \times 10^{11} / d$ [$1,1-3,4 \times 10^{11} / d$]¹ (2,5 Millionen Thrombozyten/Sekunde)
- **fixer Thrombozytenverbrauch** (*fixed platelet requirement*) zur Aufrechterhaltung der Integrität des Gefäßsystems: $7,1 \times 10^9 / (I \cdot d)$ (ca. 15-20% des täglichen Thrombozytenumsatzes)²



¹Branehög I, Kutti J, Weinfeld A *British Journal of Haematology* 1974;27:127-143

²Hanson SR, Slichter SJ *Blood* 1985; 66: 1105-1109



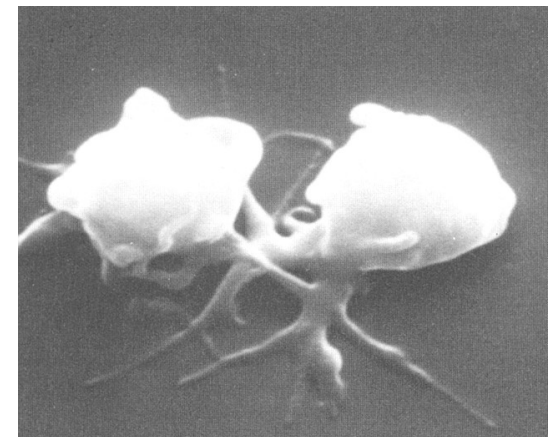
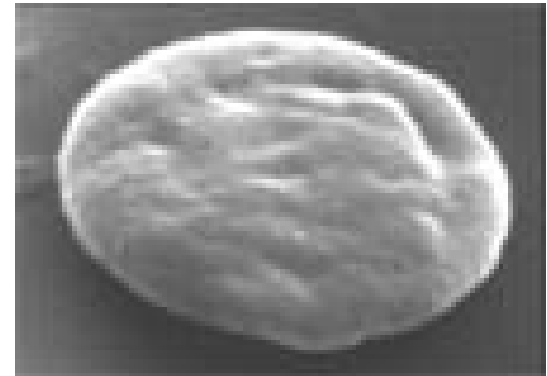
Präparate

- Thrombozytapheresekonzentrat
- Thrombozytenkonzentrat, gepoolt aus *buffy-coat* („Pool-Tk)



Vor Thrombozytentransfusion überprüfen

- „swirling“-Effekt (schimmert die Thrombozytensuspension noch?)
- Aggregate vorhanden?



Dosis, CCI*, Refraktärzustand

- Therapeutische Dosis bei normalem Patienten: $2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten
- Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen (RT):
 - trotz ausreichend dosierter Transfusion unzureichendes Inkrement
 - RT sollte erst nach drei erfolglosen Versuchen angenommen werden
- Bewertung des Inkrements: *Corrected count increment* (CCI)

**corrected count increment*

CCI

- Berechnung

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

- Beispiel

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

- Untere Grenzen für ein „angemessenes Inkrement“
 - CCI 20 Stunden nach Transfusion: 4500 Thr/ μ l
 - CCI 1 Stunde nach Transfusion: 7500 Thr/ μ l

CCI – möglicher Maximalwert?

Voraussetzungen zur Abschätzung:

- Blutvolumen 70ml/kg
- Inkrement wird um 1/3 bei normal großer Milz vermindert

78 kg, 1,94 m²

2×10^{11} Thrombozyten verdünnen sich in 5.460 ml (Blutvolumen) => 37.000/ μ l

Korrektur für Milzpool: $37.000 * 0,67 = 24.790/\mu$ l

CCI = $(24.790 * 1.94)/2 = 24046$ Thr/ μ l \approx **$24 * 10^9/l$ [24.000 Thr/ μ l]**

Reaktionen auf Thrombozytentransfusionen

- **Febrile, nichthämolytische TR (FNHTR)**
 - Definition: Anstieg der Körpertemperatur um mind. 1 °C innerh. 4h, keine Hämolyse, keine bakterielle Kontamination
 - Häufigkeit: < 1% .. >30%
 - Ursachen:
 - leukozytäre, thrombozytäre Antikörper
 - Freigesetzte proinflammatorische Substanzen (CD40L, RANTES)
 - Gegenmassnahmen: Kompatible Thrombozyten (nur bei Ak), Prämedikation mit Paracetamol (in seiner Wirkung in Studien nicht belegt)¹
- **hämolytische Transfusionsreaktionen** (minor-inkompatible Tk)
- **anaphylaktische Reaktionen**
- Transfusion **bakteriell kontaminierter Thrombozyten** (Rate initial pos. getesteter Präp.: bis ca. 0.5% initial pos. Befunde¹)

¹Daten hierzu in: Kiefel, Transfus Med. Hemother. 2008;35:354

Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion

1.: Querschnitts-Leitlinien 2009

2.: **Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO***

Andreas Greinacher^a Volker Kiefel^b Harald Klüter^c Hartmut Kroll^d Bernd Pötsch^e
Hanno Riess^f

Transfus Med Hemother 2006;33:528-43: <http://www.Karger.com/tmh/2006/033/006/toc>
(freier Online-Zugang)

Empfehlungen, Klassifikation¹ der Datenlage

1A	eindeutig	randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ohne methodische Einschränkungen
1C+	eindeutig	keine RCT, jedoch eindeutige Datenlage
1B	klar	RCT mit gravierenden Schwächen
1C	klar	Beobachtungsstudien
2A	unklar	RCT ohne methodische Einschränkungen aber mit unterschiedlichen Ergebnissen
2B	unklar	RCT mit gravierenden Schwächen
2C	unklar	klinische Beobachtungen

Grad-1-Empfehlungen: Nutzen für den Patienten überwiegt mögliche Gefährdung

Grad-2-Empfehlungen: Unklare Datenlage zum Nutzen/Risiko- (Aufwands-) Verhältnis

¹Guyatt et al., 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy, *Chest*, 2004

Trigger: Blutungsprophylaxe

- Chronische TP: aplastisches Syndrom, MDS, hereditäre TP
Trigger 5.000 T/ μ l (2B), bei zusätzlichen Risiken 10.000 T/ μ l (2B)
- Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz: AITP, TTP/HUS, Sepsis, DIC (TThr nur bei organ-/lebensbedrohender Blutung: 2C)
- akute Einschränkung der Thrombozytopoese: (Chemotherapie, KM/HSC-Tx): Trigger 10.000 T/ μ l (1C+), bei zusätzlichen Risiken 20.000 T/ μ l (2C)
- akute Leukämie: TThr ab 10.000 T/ μ l oder bei manifester Blutung (1A)

Zusätzliche Risiken für Blutungskomplikationen bei TP

- Infektionen
- GvHD
- Fieber $> 38\text{ °C}$
- klinische Zeichen einer Blutungsneigung (z.B. Petechien)
- Leukozytose
- plasmatische Gerinnungsstörung
- vorbestehende Nekrosebereiche
- besonders schneller Thrombozytenabfall
- (die Thrombozytenfunktion hemmende Substanzen)

Invasive diagnost. Eingriffe bei TP

- Knochenmarkbiopsie (keine TThr: 2C)
- Lumbalpunktion (TThr bei $< 50.000/\mu\text{l}$: 1C)
- Leberpunktion (transcutan, TThr bei $< 50.000/\mu\text{l}$: 1C)
- Gelenkpunktion (TThr bei $< 20.000/\mu\text{l}$: 2C)
- gastrointestinale Endoskopie (mit Biopsie, TThr bei $< 20.000/\mu\text{l}$: 1C)
- Bronchoskopie/transbronchiale Endoskopie (mit Biopsie, TThr bei $< 50.000/\mu\text{l}$: 1C)
- (zahnärztliche Behandlung) (TThr bei $< 20-30.000/\mu\text{l}$: 2C)

Operative Eingriffe

- kleine o.E. Eingriffe (TThr bei $\leq 20.000/\mu\text{l}$: 2C)
- große o.E. (TThr bei $\leq 50.000/\mu\text{l}$: 2C)
- Eingriffe mit gravierenden Blutungsfolgen, (ZNS, Auge) (TThr bei $70.000-100.000/\mu\text{l}$: 1C)
- Nach kardiochirurgischen Eingriffen ($\leq 20.000/\mu\text{l}$, wenn kein Anstieg erfolgt: 2C), bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen (TThr bei $\leq 50.000/\mu\text{l}$)
- vor Epiduralanästhesie (TThr bei $< 80.000/\mu\text{l}$: 1C+)
- vor Spinalanästhesie (TThr bei $< 50.000/\mu\text{l}$: 1C+)

Sonstiges I

- Thrombozytentransfusion bei einer akuten Blutung, transfusionspfl. (TThr bei $< 100.000/\mu\text{l}$: 2C)
- Berücksichtigung von ABO (ABO-identische TK bevorzugen 1C)
 - Major-inkompatibel: A, B Tk => 0 Patient
 - Minor-inkompatibel: 0 Tk => A, B, AB Patient (cave: seltene hämolytische Transfusionsreaktionen!)

ABO und Thrombozytentransfusion

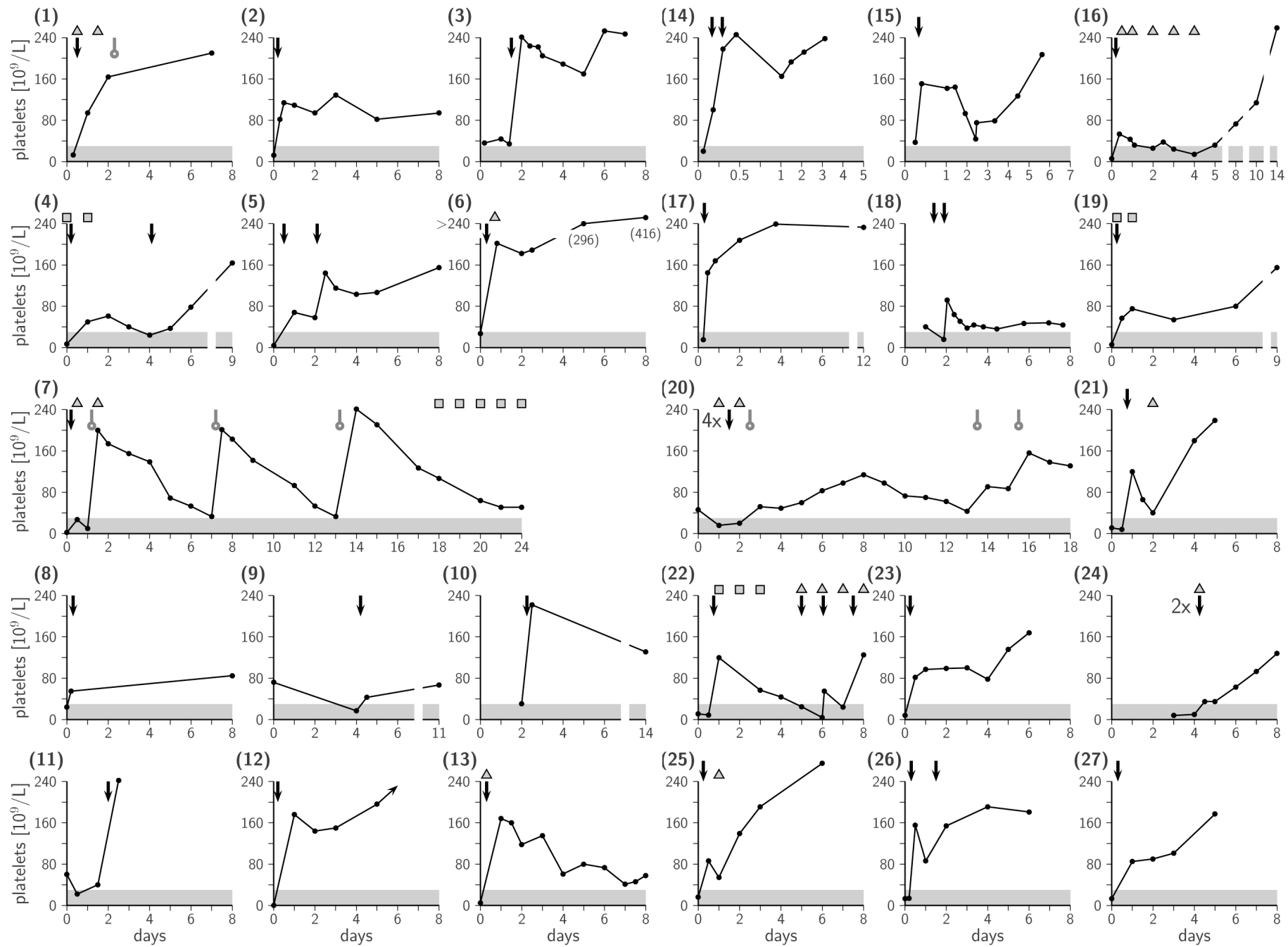
Table 1. Influence of ABO Compatibility on Percent Recovery of Transfused Platelets of Different Degrees of HLA Compatibility

	HLA-Compatible Platelets	Platelets Selectively Mismatched for Cross-Reactive HLA Antigens	Platelets Selectively Mismatched for Non-Cross-Reactive HLA Antigens	Significance of Difference
After 1 hr				
ABO-compatible	72.8 ± 4.4 (79)*	67.0 ± 5.5 (89)	40.2 ± 5.2 (42)	$p < 0.01$ ($F = 6.8$)
ABO-incompatible	54.6 ± 5.2 (51)	58.3 ± 4.8 (81)	31.2 ± 4.6 (34)	
After 24 hr				
ABO-compatible	37.4 ± 3.0 (84)	36.7 ± 4.5 (83)	20.9 ± 4.2 (40)	$p < 0.05$ ($F = 4.2$)
ABO-incompatible	28.9 ± 3.7 (51)	28.1 ± 3.9 (88)	16.9 ± 3.3 (43)	

*Mean ± SE (number of observations between parentheses).

Sonstiges II (Alloantikörper)

- Bei HLA I/HPA-Antikörpern ABO Blutgruppen nachrangig (1C)
- Berücksichtigung von Rh D (bei dd Patienten, Thr. von dd-Spendern nehmen: 1C+, ansonsten Rh-Prophylaxe: 1C)
- Thrombozytentransfusion bei FNAIT
 - Neugeborenes mit unerwarteter TP (reifes NG TThr bei < 30.000/μl, unreifes NG: TThr bei < 50.000/μl 2C, im Notfall auch „inkompatibel“)
 - bekannte Immunisierung der Mutter mit Blutungsgefahr des Feten (1C+)



Management des refraktären Patienten I

- Feststellung des Refraktärzustands (wiederholt ABO kompatible, frische TThr., CCI bestimmen: 2C)
- Serologische Diagnostik (HLA: 1C+, HPA-Ak: 2C)
- Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate (HLA A,B: 2C, ggf. HPA: 1C)

Management des refraktären Patienten II

- Verträglichkeitsprobe bei alloimmunisierten Patienten (Empfängerserum mit Thrombozyten testen 1C)
- Überprüfung des Transfusionserfolgs
 - akut blutender Patient (Sistieren der Blutung: 2C)
 - immunisierter Patient (CCI, krit Werte 7500/ μ l (1h), 4500/ μ l (20 h): 2C)
- Keine kompatiblen Thrombozyten verfügbar, Patient blutet bedrohlich:
 - hohe Tk-Dosen (5), zusätzlich ivIgG nicht sicher wirksam (1C)
 - rFVIIa (off-label use) (1B)

Transfusion und thrombozytäre Alloimmunisierung¹

252 Patienten mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen nach Substitution mit Erythrozyten/Thrombozyten:
113 (44.8%) wiesen HLA I/HPA-Antikörper auf

Alloantikörper-Spezifitäten

Anzahl	Spezifität(en)
93	HLA I
6	HPA-5b, HLA I
4	HPA-5b
2	HPA-5a, HLA I
1	HPA-1a
4	HPA-1b
1	HPA-1b, HPA-5b, HLA I
1	HPA-2b, HLA I
1	HPA-1b, HPA-2b, HLA I

Häufigste Alloak bei polytransfunden Patienten

Anzahl	Spezifität
108	HLA I (42,9%)
11	HPA-5b (4,4%)
6	HPA-1b (2,4%)

20/113 (17,7%) der Seren von Patienten mit Alloak enthielten HPA-Antikörper

¹Kiefel et al., Transfusion 2001;41:766

Zusammenfassung: Therapie mit Thrombozyten -- Indikationen

- **Indikationen**

- Therapeutisch bei manifesten, thrombozytär bedingten Blutungen
- Prophylaktisch
 - Blutungen bei Thrombozytopenie mit eingeschränkter Thrombozytopoese
 - Blutungen bei Patienten mit schweren Thrombozytenfunktionsstörungen
- Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

- **Neue Indikationen:** (drohende) Blutungen unter Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Op unter Ass+Clopidogrel; Evidenz: Expertenmeinung), **ausreichende Dosen!**

- **Fragliche Indikationen** bei Thrombozytopenien, bei denen es zur TThr. therapeutische Alternativen gibt (DIC)

- **Meist keine Indikationen:** Blutungsprophylaxe bei AITP, PTP, TTP/HUS, HIT

Um was ging's gerade?

- Quantitative Aspekte der Thrombozytenkinetik
 - Thrombozytenumsatz, Thrombopoeseerate, fixer Thrombozytenbedarf
 - Dosierung von Tk
- Präparatetypen: Apherese-Tk, Pool-Tk
- Immunologische Aspekte: HLA, HPA, ABO, Rhesus
- Reaktionen auf Thrombozytentransfusion
- Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion (Leitlinien...)



Prof. Dr. med. V. Kiefel
Abt. Transfusionsmedizin
Univ.-Klinikum Rostock
volker.kiefel@med.uni-rostock.de
Tel.: 0381 494 7680