

# Therapie mit Thrombozytenkonzentraten

**Priv. Doz. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt**

**Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie**

**DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen**

**Medizinische Fakultät Mannheim  
Universität Heidelberg**



# Inhalt

---

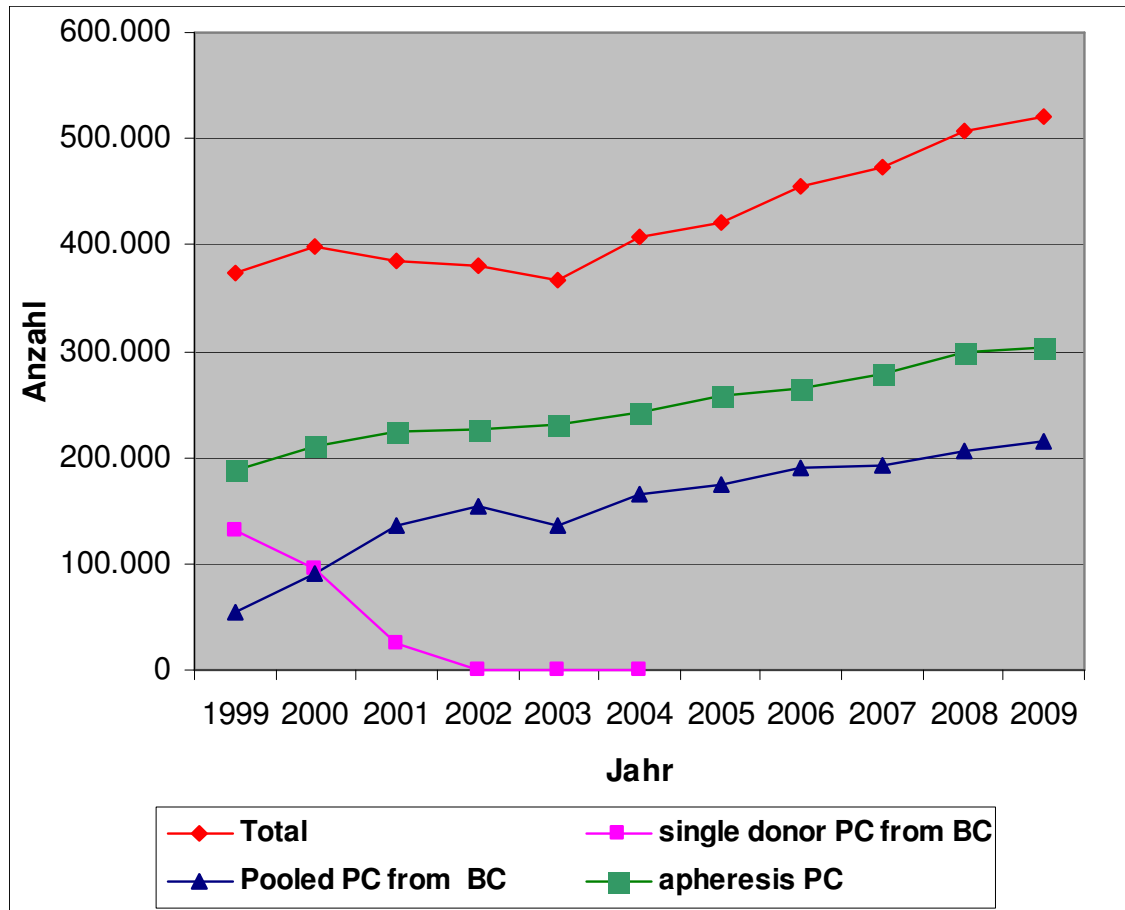
- Thrombozytenkonzentrate (TK)
- Blutungstypen
- Indikationen zur TK-Transfusion
- Risiken und Nebenwirkungen der TK-Transfusion

# Thrombozytenkonzentrate

---

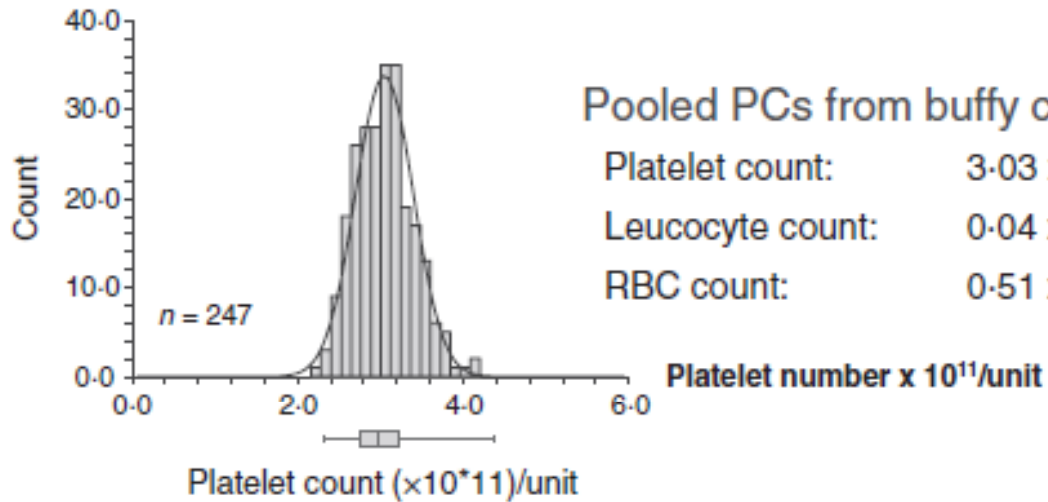
- **Vollblutspende (Poolen von Buffy-Coat)**
  - aus mehreren Einzelspenden
- **Thrombozytapherese**
  - Einzelspender
  - ggf. HLA- und HPA-kompatibel
- **Sonderpräparationen**
  - gewaschen (plasmadepletiert)
  - Bestrahlung 30 Gy

# Herstellung von TK in der Bundesrepublik (1999 – 2009)



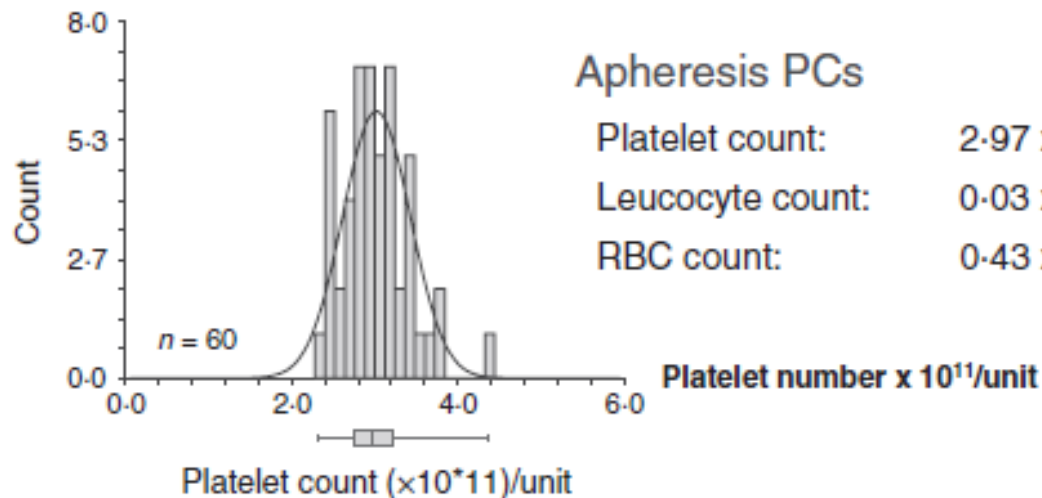
Quelle Paul-Ehrlich-Institut [Meldungen nach § 21 TFG] [www.pei.de](http://www.pei.de)

# Qualitätsparameter



## Pooled PCs from buffy coat

Platelet count:	$3.03 \times 10^{11}/\text{unit}$	(median)
Leucocyte count:	$0.04 \times 10^6 / \text{unit}$	(median)
RBC count:	$0.51 \times 10^9 / \text{unit}$	(median)



## Apheresis PCs

Platelet count:	$2.97 \times 10^{11}/\text{unit}$	(median)
Leucocyte count:	$0.03 \times 10^6 / \text{unit}$	(median)
RBC count:	$0.43 \times 10^9 / \text{unit}$	(median)

# WHO Einteilung der Blutung

---

Nach WHO wird die Blutungsneigung in 4 Stärken eingeteilt:

- Grad 1:** kleinere Hämatome, Petechien, Zahnfleischbluten;
- Grad 2:** Blutungen, die keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfordern
- Grad 3:** transfusionsbedürftige Blutungen
- Grad 4:** organ- oder lebensbedrohliche Blutungen

# Indikationen zu Thrombozytensubstitution

---

## **Interventionschwelle für hämatologisch-onkologische Patienten ohne Blutung**

< 20.000 / $\mu$ l    Gaydos et al., N Engl J Med, 1962

<10.000 / $\mu$ l    Rebullà et al., N Engl J Med, 1997

< 5.000 / $\mu$ l    Gmür et al., Lancet, 1991

# Thrombzytopenie und Blutungsrisiko

---

## Thrombozytenzahl

## Allgemeines Blutungsrisiko

> **80.000 /  $\mu$ l**

Keine Blutungsneigung

< **50.000 /  $\mu$ l**

Geringe Blutungsneigung

< **20.000 /  $\mu$ l**

Signifikante Blutungsneigung

< **10.000 /  $\mu$ l**

Geringe Blutungszeichen (Haut)

< **5.000 /  $\mu$ l**

Signifikante Spontanblutung (Stuhl)

**Voraussetzung :**

**normale Thrombozytenfunktion**

**normale plasmatische Gerinnung**



# Indikationen zu Thrombozytensubstitution

---

- **A - Chronische Thrombozytopenie**
- **B - Erhöhter Thrombozytenumsatz**
- **C - Bildungsstörung durch Chemotherapie**
- **D - Bildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiko**
- **vor Prozeduren / chirurgischen Eingriffen**

## - Indikationen –

### **Gr. A Patienten mit chronischer Thrombozytopenie**

---

- prophylaktisch bei  $< 5.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten (regelmäßige Kontrolle notwendig)
- vor chirurgischen Eingriffen
- klinisch manifester Blutung Grad 3 oder Grad 4

# Prophylaktische TK-Gabe

	<b>Prophylaktische Gabe bei &lt; 10/nl (n=82)</b>	<b>Nur bei Blutungsereignis (n=79)</b>
Dauer der Thrombopenie (<10 /nl)		verlängert
Anzahl transfundierter TKs		25% weniger
Anzahl transfundierter EKs	Kein Unterschied	
Krankenhausaufenthalt	Kein Unterschied	
Blutungsereignisse (> Petechien)		2,3 x erhöht
Zerebrale Blutungsereignisse	Keine	5 Minor, 2 Major
Todesfälle durch Blutung		2

[Wandt, Blood 2009 114: Abstract 20]

## - Indikationen –

### **Gr. B Patienten mit erhöhtem Thrombozytenumsatz**

---

- bei Immunthrombozytopenien nur bei bedrohlichen Blutungen (WHO Grad 4)  
(hohe Dosierung plus Begleitmedikation)
- bei hämolytisch-urämischem Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura nur als ultima ratio
- bei Sepsis und Verbrauchskoagulopathie nur im Falle bedrohlicher Blutungen (WHO Grad 4)

## - Indikationen – Gr. C Patienten mit akuter Bildungsstörung durch CHTH

---

- bei akuten Leukämien
- bei Kindern mit akuten Leukämien  
(sofern kein erhöhtes Verletzungsrisiko)
- bei KM oder PBSC-Transplantation  
sofern keine Komplikationen (GvHD)
- bei Malignomen ohne zusätzliches Risiko

prophylaktisch bei  $< 10.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten oder bei  
manifesten Blutungen

# - Indikationen – Gr. D Patienten mit Bildungsstörung und Risiken

---

## Risikofaktoren:

- Infektionen
- klinische Blutungszeichen
- Leukozytose
- plasmatische Gerinnungsstörungen
- Komplikationen (GvHD)
- Fieber  $>38.0^{\circ}\text{C}$
- steiler Thrombozytenabfall
- vorbestehende Nekrosen

prophylaktisch bei  $< 20.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten oder bei  
manifesten Blutungen

## - Indikationen – vor Prozeduren oder chirurgischen Eingriffen

---

- bei invasiven Eingriffen ohne zusätzliche Risikofaktoren bei  $< 50.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten
- bei elektiver Lumbalpunktion bei  $< 50.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten  
bei dringl. Lumbalpunktion bei  $< 20.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten  
bei sehr dringlicher Lumbalpunktion auch unabhängig von Thrombozytenwerten

## - Indikationen – vor Prozeduren oder chirurgischen Eingriffen

---

- prophylaktisch vor kleineren Eingriffen bei  $< 20.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten
- prophylaktisch vor größeren Eingriffen bei  $< 50.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten
- prophylaktisch vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko (z.B. neurochirug.OP) bei  $70. - 100.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten
- prophylaktisch bei Epiduralanästhesie bei  $< 80.000 /\mu\text{l}$  Thrombozyten



## - Risiken und Nebenwirkungen – transfusionsbedingte Virusinfektionen (TVI)

---

- Risiko Übertragung HBV: 1:360.000
- Risiko Übertragung HCV: 1:10.880.000
- Risiko Übertragung HIV: 1:4.300.000

## - Risiken und Nebenwirkungen – transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)

---

- Fieber  $>39^{\circ}\text{C}$  oder Anstieg um  $>2^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 4 Stunden  
Nachweis desselben Bakterienstamms in TK und Patient
- Prävalenz der bakt. Kontamination von TK 1:2.000 (meist Hautkeime). Risiko für schwerwiegende septische Infektionen ca. 1:50.000 bis 1:150.000. 6/10 tödlichen Infektionen 1997-2009 durch TK.
- Risiko steigt bei Präparaten die älter als 3-4 Tage sind
- Begrenzung der Haltbarkeit von TK auf 4 Tage
- zukünftige Strategien Pathogeninaktivierung etc.

# Pool vs Apherese

## Bakterielle Kontamination

**TABLE 2. Total number of PC units tested and proportion of positive results\***

Type of PC	Results of sterility testing				
	Total number of products analyzed	Number of sites involved	False-positive	Potentially positive	Confirmed-positive
APCs	15.198 (29.1) <sup>†</sup>	6	54 (0.36)	48 (0.32) <sup>c</sup>	13 (0.09) <sup>f</sup>
Plasma-PPCs	22.044 (42.2)	3	54 (0.24)	26 (0.12) <sup>a,c</sup>	16 (0.07) <sup>d,f</sup>
T-Sol-PPCs	15.001 (28.7)	2	39 (0.26)	24 (0.16) <sup>b,c</sup>	8 (0.05) <sup>e,f</sup>
Total	52.243 (100)	9 <sup>‡</sup>	147 (0.28)	98 (0.19)	37 (0.07)

TRANSFUSION 2007;47:644-652.

## - Risiken und Nebenwirkungen – transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)

---

- häufigste transfusionsassoziierte Todesursache !  
TRALI-Risiko: 1:65.000 (GFP) – 1:2.266.000 (EK)
- Def.: Atemnot innerhalb von 6h mit bilat. Lungeninfiltration,  
nicht-kardiogener Ursache (DD Herzinsuff., TACO)
- leukozytenreaktive Antikörper beim Spender (Anti-HLA-1/2,  
Anti-HNA-1a, -1b, 2a, -3a) „immunogenes“ vs. „nicht-  
immunogenes“ TRALI“, Aktivierung von Granulozyten  
(Sauerstoffradikale, Enzym), Endothelzellschädigung,  
Lungeninfiltration,  
Prävention Votum 39 des AK Blut (therap. Plasmen)

## - Risiken und Nebenwirkungen – allergische Reaktionen

---

- bei ca. 3% aller Transfusionen (90% GFP, TK)
- milde (Urticaria, Juckreiz) versus sehr seltene schwere Verlaufsformen (systemische Symptome, anaphyl. Schock 1:20.-47.000):  
Pathom.: Übertragung von Allergenen oder passive Übertragung von IgE, (cave Anti-IgA Antikörper bei selektivem IgA-Mangel, Indikation für gewaschene Präparate)

## - Risiken und Nebenwirkungen – febrile nicht-hämolytische Reaktionen

---

- aktuell bei ca. 0.03-2.18% aller TK-Transfusionen
- Def. Anstieg der Körpertemperatur um  $>1$  °C, ggf. weitere Symptome wie Hypotension, Rötung, gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Dyspnoe
- Pathom.: unklar Freisetzung von Pyrogenen / Zytokinen in TK, Reaktion von Empfänger-Antikörpern ?

## - Risiken und Nebenwirkungen – Refraktärität

---

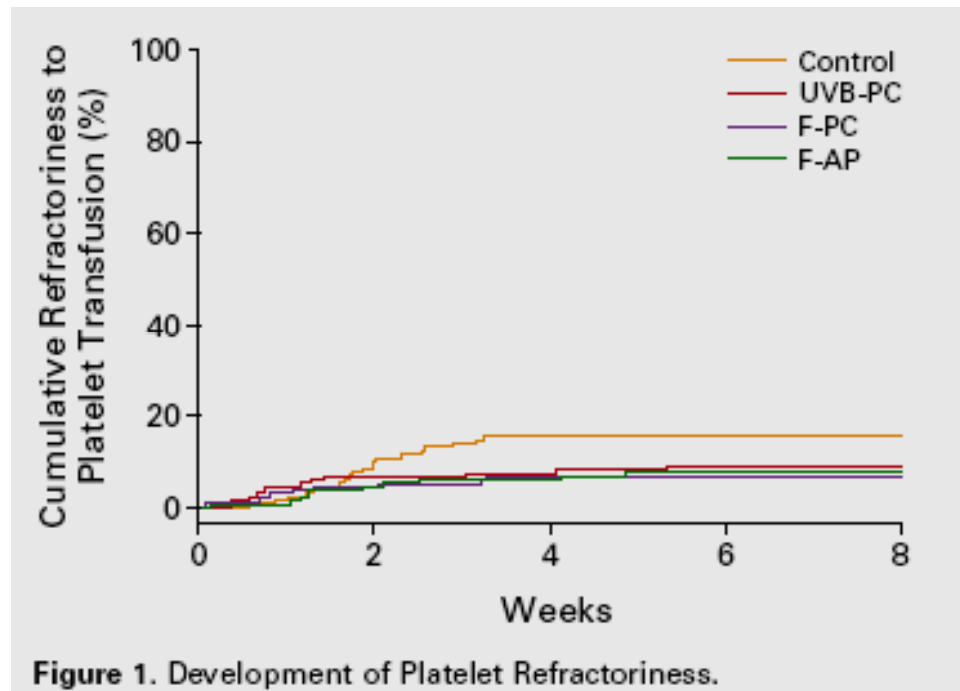
Definition: wiederholt ausbleibender  
Thrombozytenanstieg nach der Transfusion einer  
ausreichenden Menge Thrombozyten

Ursachen:

- *klinische:*  
Splénomegalie, Fieber, Sepsis, Amphotericin B
- *Immunisierung gegen Alloantigene auf  
Thrombozyten:*  
HLA-A, -B, -C  
Humane-Plättchen-Antigene (HPA)

# Alloimmunisierung nach TK-Gabe

---



n= 530

[TRAP Trial; N Engl J Med 1997;337:1861-9]



# Vorgehen bei Verdacht auf Refraktärität

---

- Präparatequalität prüfen (AB0-Kompatibilität)
- nicht-immunologische Ursachen ausschließen
- Alloimmunisierung prüfen (Antikörperscreening)
- HLA-kompatible Präparate
- HPA-kompatible Präparate

# Unerwünschte Ereignisse TK (2001-2008)

## n= 2.900.000 Einheiten

<b>Ereignis</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Frequenz</b>	<b>Im Vergleich</b>
Schwere allergische Reaktion	36	0,01 ‰	
Tödliche Verläufe	2	0,0006 ‰	
TRALI Ereignisse (HLA/HNA AK positiv)	6	0,002 ‰	
TRALI mit tödlichen Verlauf	0	-	0,0003 ‰ bei GFP
Hämolytische Transfusionsreaktion	7	0,002 ‰	
Bakterielle Infektion	30 (4 tödlich)	0,01 ‰	0,006 ‰ bei EK
HBV Infektion	2	0,0006 ‰	
HCV oder HIV Infektion	0	-	

[Funk, Bundessgesundheitsbl 2010]

# Therapie mit Thrombozytenkonzentraten

**Priv. Doz. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt**

**Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie**

**DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen**

**Medizinische Fakultät Mannheim  
Universität Heidelberg**



# Thrombozytenpräparate

---

<b>Vergleich</b>	<b>Pool-TK</b>	<b>Apherese-TK</b>
Thrombozytengehalt	++	+++
Thrombozytenfunktion	++	++
Bakt. / Virale Kontamination	+	+
HLA / HPA-Kompatibilität	-	+
Transfusionsreaktion	+	+
Refraktär / Sensibilisierung	+	+
Spenderrisiko	+	++
Kosten	+	++