

Thrombozytopenie: Wann transfundieren?

Heiko Rühl

Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn

IAKH Jahreskongress 2013

Thrombozytopenie: Wann transfundieren?

- Bei Unterschreitung welcher Thrombozytenzahl sollte eine prophylaktische Thrombozyten-Transfusion erfolgen?
- Sind prophylaktische Thrombozytentransfusionen einer rein therapeutischen Transfusionsstrategie überlegen?

Argumente gegen eine liberale Transfusionsstrategie

- Versorgungsprobleme
- Kosten
- Spenderschutz
- Nebenwirkungen von Thrombozytentransfusionen
 - Übertragung von Infektionen, v.a. bakteriell
 - Fieber, Krampfanfälle, Urtikaria
 - TRALI
 - Immunmodulation

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2008)

Thrombozytenzahl [x10 ⁹ /Liter]	Thrombozytentransfusion indiziert
<5	<ul style="list-style-type: none">- Chronische Thrombozytopenie (prophylaktisch)
<10	<ul style="list-style-type: none">- Chronische Thrombozytopenie und zusätzlichen Blutungsrisiken (prophylaktisch)- Akute Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie (prophylaktisch)
<20	<ul style="list-style-type: none">- Akute Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie und zusätzliche Blutungsrisiken (prophylaktisch)- Vor kleineren operativen Eingriffen
<50	<ul style="list-style-type: none">- Vor invasiven diagnostischen Eingriffen- Vor größeren operativen Eingriffen
<70-100	<ul style="list-style-type: none">- Vor operativen Eingriffen mit sehr hohem Blutungsrisiko
<100	<ul style="list-style-type: none">- Massive und bedrohliche akute Blutung

Entwicklung der Schwellenwerte

- 1960er Jahre: Häufiger schwere Blutungsereignisse bei Thrombozytenzahlen $<5 \times 10^9/L$ in ersten Studien
- 1970er und 1980er Jahre: Etablierung eines Schwellenwertes von $<20 \times 10^9/L$ Thrombozyten als Trigger für prophylaktische Transfusionen
 - Nicht evidenzbasiert
 - Kein Anhalt für Schwelleneffekt
- 1990er Jahre: Wachsender Transfusionsbedarf führt zur Fragestellung, ob ein Absenken des Schwellenwertes auf $<10 \times 10^9/L$ Thrombozyten gefahrlos möglich ist.
- 2000er Jahre: Der Schwellenwert wird in Abwesenheit zusätzlicher Blutungsrisiken abgesenkt.

Aktuelle Studien Prophylaktische vs. therapeutische Transfusionsstrategie

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study.

Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. *Lancet* **2012**;380:1309-16

A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. *N Engl J Med* **2013**;368:1771-80

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2008)

Thrombozytenzahl [x10 ⁹ /Liter]	Thrombozytentransfusion indiziert
<5	- Chronische Thrombozytopenie (prophylaktisch)
<10	- Chronische Thrombozytopenie und zusätzlichen Blutungsrisiken (prophylaktisch) - Akute Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie (prophylaktisch)
<20	- Akute Thrombozytenbildungsstörung durch Chemotherapie und zusätzliche Blutungsrisiken (prophylaktisch) - Vor kleineren operativen Eingriffen
<50	- Vor invasiven diagnostischen Eingriffen - Vor größeren operativen Eingriffen
<70-100	- Vor operativen Eingriffen mit sehr hohem Blutungsrisiko
<100	- Massive und bedrohliche akute Blutung

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study.

Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. *Lancet* **2012**;380:1309-16

Studiendesign

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies

- Patienten mit AML unter Chemotherapie oder autologer Stammzell-TX
 - Randomisierung: Prophylaktische / Therapeutische Strategie
 - Prophylaktische Strategie
 - 1 TK bei $PLT \leq 10 \times 10^9/L$ (morgendliche Blutbildkontrollen)
 - TK(s) bei klinisch relevanter Blutung (WHO Grad ≥ 2)
 - Therapeutische Strategie
 - TK(s) bei klinisch relevanter Blutung (WHO Grad ≥ 2)
 - 1 TK bei $PLT \leq 10 \times 10^9/L$ und erhöhtem Blutungsrisiko durch Sepsis, Infekte, plasmatische Gerinnung
 - Studiendauer 30 Tage oder bis $PLT > 20 \times 10^9/L$ an 2 Tagen (bzw. Tod, Entlassung, Abbruch)
-

WHO Klassifikation von Blutungen

WHO Grad 1: leichte Blutung

WHO Grad 2: moderate Blutung, nicht unmittelbar transfusionspflichtig

WHO Grad 3: schwere Blutung, transfusionspflichtig innerhalb von 24 Stunden

WHO Grad 4: lebensbedrohliche oder zu dauerhafter Beeinträchtigung führende Blutung

Endpunkte

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion
in patients with haematological malignancies

P = Patienten Z = Therapiezyklen	AML Prophylaxe (96 P,245 Z)	AML Keine Prophylaxe (94 P,198 Z)	TX Prophylaxe (98 P=Z)	TX Keine Prophylaxe (103 P=Z)
Prim. Endpunkt: PLT-Transfusionen pro Patient	2,68	1,83	1,80	1,18
	<i>p</i> <0,0001		<i>p</i> =0,0193	
Sek. Endpunkte Blutungsereignisse Grad ≥2 (pro Zyklus)	57 (24%)	98 (51%)	8 (8%)	29 (28%)
	<i>p</i> <0,0001		<i>p</i> =0,0005	
Grad 3	3	6	-	1
Grad 4	4	13 (<i>p</i> =0,0095)	-	-

Interpretation der Autoren

Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies

- Therapeutische Strategie als möglicher neuer Standard nach autologer Stammzelltransplantation bei entsprechender Überwachung der Patienten
- Beibehaltung der prophylaktischen Strategie für Patienten mit AML

A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. *N Engl J Med*
2013;368:1771-80

Studiendesign

A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers

- Patienten mit hämatologischen Malignomen unter Chemotherapie oder autologer Stammzell-TX
- Randomisierung: Prophylaktische / Therapeutische Strategie
- Prophylaktische Strategie
 - 1 TK bei $PLT < 10 \times 10^9/L$
 - TK(s) bei klinisch relevanter Blutung (WHO Grad ≥ 2)
- Therapeutische Strategie
 - TK(s) bei klinisch relevanter Blutung (WHO Grad 2), ggf. anschließend prophylaktische TK-Transfusionen
 - TK(s) bei klinisch relevanter Blutung (WHO Grad 3,4), Weiterbehandlung außerhalb des Protokolls
- Studiendauer (Beobachtungszeitraum) 30 Tage

Endpunkte

A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers

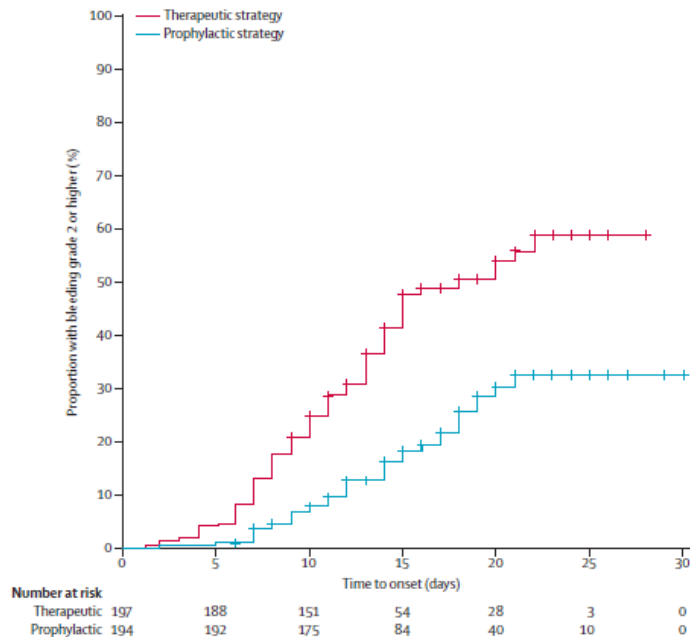
	Prophylaxe (299 Patienten)	Keine Prophylaxe (301 Patienten)
Primärer Endpunkt Blutung WHO Grad\geq2	128 (43%)	151 (50%)
	<i>p=0,06 (für Nichtunterlegenheit)</i>	
Sekundäre Endpunkte Grad der Blutung		
Grad 2	127 (43%)	145 (48%)
Grad 3	1 (<1%)	4 (1%)
Grad 4	0	2 (1%)
Blutung WHO Grad\geq2		
Autologe Stammzell-TX (210 Pat.)	95 (45%)	99 (47%)
Chemotherapie (88/90 Pat.)	33 (38%)	52 (58%) <i>p=0.04</i>

Weitere Endpunkte

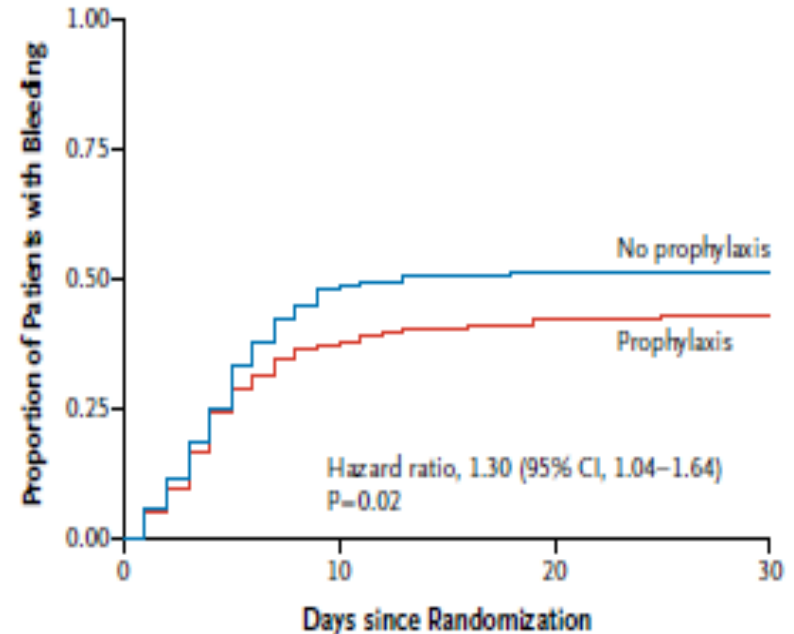
	Wandt 2012		Stanworth 2013	
P = Patienten Z = Therapiezyklen	Prophylaxe (96 P,343 Z)	Keine Prophylaxe (197 P,301 Z)	Prophylaxe (301 P=Z)	Keine Prophylaxe (299 P=Z)
PLT Transfusionen/P	2,44	1,63 $p<0,0001$	3,0	1,7 $p<0,001$
Ery Transfusionen/P	2,85	3,14	1,5	1,5
EKs transfundiert/P	n.a.	n.a.	2,8	3,0 $p=0,02$
Tage im Krankenhaus (Median)	17	18	12	12
Tage mit PLT $<20 \times 10^9/L$	9,48	10,17	6,1	6,9 $p<0,001$

Zeit bis Blutung Grad ≥ 2 in beiden Studien

Wandt 2012



Stanworth 2013



No. at Risk

	0	10	20	30
Prophylaxis	298	188	170	165
No prophylaxis	300	152	140	139

Unter Prophylaxe treten Blutungen später und weniger häufig auf.

Interpretation der Autoren

A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers

- Beibehaltung der prophylaktischen Strategie, da diese die Häufigkeit von Blutungen reduziert
- Trotz Prophylaxe sind Blutungsereignisse in der untersuchten Population häufig.
- Ob therapeutische Strategien bei bestimmten Patientengruppen wirksam und sicher sind, bedarf weiterer Studien.

Thrombozytopenie: Wann transfundieren?

- Bei Unterschreitung welcher Thrombozytenzahl sollte eine prophylaktische Thrombozyten-Transfusion erfolgen?
 - Sind prophylaktische Thrombozytentransfusionen einer rein therapeutischen Transfusionsstrategie überlegen?
-

Thrombozytopenie: Wann transfundieren?

- Bei Unterschreitung welcher Thrombozytenzahl sollte eine prophylaktische Thrombozyten-Transfusion erfolgen?
 - Sind prophylaktische Thrombozytentransfusionen einer rein therapeutischen Transfusionsstrategie überlegen?
 - Anhand welchen Kriteriums sollte eine solche Überlegenheit bewertet werden?
-

Thrombozytopenie: Wann transfundieren?

- Bei Unterschreitung welcher Thrombozytenzahl sollte eine prophylaktische Thrombozyten-Transfusion erfolgen?
 - Sind prophylaktische Thrombozytentransfusionen einer rein therapeutischen Transfusionsstrategie **(bei der Prävention (schwerer) Blutungsereignisse überlegen?**
-

Fazit

- Bei transfusionsmedizinischen Studien sollten klinisch relevante Endpunkte im Vordergrund stehen.
- Blutungen sind bei akuten Thrombozytenbildungsstörungen häufiger bei therapeutischer Strategie als bei Prophylaxe.
- Eine Überlegenheit der Prophylaxe bei der Prävention schwerer Blutungen (in bestimmten Patientengruppen) kann nicht be- oder widerlegt werden (zu wenige Ereignisse).
- Kein Erkenntnissgewinn bezüglich des Schwellenwertes von $10 \times 10^9/L$ Thrombozyten als Trigger für prophylaktische Transfusionen.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Heiko Rühl

Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn

IAKH Jahreskongress 2013