

**Therapeutische und prophylaktische Thrombozytentransfusion
„Weniger ist mehr“
von Prof. Dr. med. Hannes Wandt
Hämatologie/Onkologie, Medizinische Klinik 5, Klinikum Nürnberg**

Dia 1

Die entscheidende Studie, die 40 Jahre lang die prophylaktische Transfusion von Thrombozyten ab einem Thrombozytenwert unter 20.000/ μ l begründete, war die Studie, die 1962 im New England Journal of Medicine publiziert wurde. Darin wurde zwar eine quantitative Beziehung zwischen der Thrombozytopenie und dem Auftreten von Blutungen bei Patienten mit akuter Leukämie festgestellt, nicht jedoch der Wert einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion überprüft. Schwere Blutungen sind bei thrombozytopenischen Werten von 20.000 und darunter gleich häufig aufgetreten. Damals wurde auch noch Aspirin routinemäßig bei Fieber eingesetzt.

Dia 2

Grundsätzlich sollte so viel wie notwendig, aber auch so wenig wie möglich transfundiert werden. Unnötige Transfusionen haben negative Auswirkungen auf Spender, Patienten und die Kosten. Aber welche Anzahl an Thrombozytentransfusionen und in welcher Situation ist wirklich notwendig? Mehrere klinische Studien mit insgesamt ca. 1000 Patienten konnten zeigen, dass für die routinemäßige Gabe einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion ein Grenzwert von 10.000/ μ l genauso sicher ist wie der traditionelle Grenzwert von 20.000/ μ l. Bei prophylaktischen Transfusionen handelt es sich um eine routinemäßige Transfusion bei Patienten in Thrombozytopenie ohne aktive Blutung und ohne Fieber.

Dia 3

Dabei konnte auch gezeigt werden, dass klinisch relevante Blutungen durch die prophylaktische Transfusion zwar vermindert, aber gerade die schwereren Blutungen nicht verhindert werden konnten. Grundsätzlich gilt, dass starke Blutungen meist nicht alleine durch Thrombozytentransfusion sondern durch zusätzliche lokale Maßnahmen behandelt werden müssen. Nur geringgradige Blutungen können durch prophylaktische Transfusion vermindert werden.

Dia 4

Eine große internationale Studie, die 2006 von Nancy Heddle in „Transfusion“ publiziert wurde, zeigt den Zusammenhang der Transfusionspraxis und der Blutungskomplikation bei akuten Leukämien. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die vermehrten Blutungen bei niedrigen Thrombozytenwerten sich trotz der prophylaktischen Thrombozytentransfusionen ereigneten.

Dia 5

Wichtiger als ein festgesetzter Grenzwert ist die Berücksichtigung der aktuellen klinischen Situation. Eine erhöhte Blutungsgefahr ergibt sich bei Patienten, die vermehrt fallen, wie bei älteren Patienten oder Kindern; bei Patienten mit Infektionen und insbesondere, wenn lokale entzündliche Infiltrate hinzukommen; bei Leukozytose; bei plasmatischer Gerinnungsstörung; bei der Einnahme von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion stören. Ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko ist bei Patienten mit akuter Leukämie oder nach allogener Transplantation zu verzeichnen, wenn eine GvHD nachweisbar ist. Das Blutungsrisiko ist deutlich geringer bei Patienten nach autologer Transplantation. Es ist in jedem Fall die individuelle Situation des Patienten zu beachten.

Dia 6

Die spontane Blutungsbereitschaft nimmt erst bei sehr niedrigen Thrombozytenwerten zu. Frau Slichter konnte schon 1978 nachweisen, dass der spontane Blutverlust im Stuhl bei thrombozytopenischen Patienten in einem Bereich von 20.000 bis 5.000/ μ l weitgehend gleich ist und erst unterhalb von 5.000/ μ l der Blutverlust deutlich zunimmt.

Dia 7

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte dann 1999 nochmals nachweisen, dass bei unterschiedlichen prophylaktischen Thrombozytentransfusionstriggern von 5.000, 10.000 oder 20.000 ebenfalls der spontane Blutverlust im Stuhl nicht statistisch signifikant unterschiedlich war - trotz prophylaktischer Thrombozytentransfusion.

Dia 8

In einer sehr interessanten aktuellen Untersuchung im Mausmodell konnte bezüglich des Zusammenhangs von Blutung, Thrombozytopenie, Entzündung und Leukozyten nachgewiesen werden, dass die Blutungsrate in Thrombozytopenie nur dann ausgeprägt war, wenn gleichzeitig Entzündungsreaktionen und das Vorhandensein von Neutrophilen gegeben war. In einem künstlichen Modell, das unseren Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sehr nahe kommt, konnte gezeigt werden, dass trotz schwerer Thrombozytopenie bei gleichzeitiger schwerer Neutropenie die Blutungsgefahr deutlich reduziert war im Vergleich zur Situation, in der gleichzeitig Leukozyten vorhanden waren.

Dia 9

Ich werde jetzt im Folgenden verschiedene Arbeiten aufführen, die sukzessive die Verminderung der prophylaktischen routinemäßigen Thrombozytentransfusion belegt.

Zunächst die Studie von Herrn Gmür und Kollegen aus Zürich, die nachweisen konnten, dass bei fehlendem Fieber und fehlenden frischen Blutungen ein Thrombozytentrigger im morgendlichem Blutbild bis zu 5.000/ μ l sicher ist; beim Auftreten von Fieber und frischen Blutungen wird ein Grenzwert von 10.000/ μ l und bei Risikofaktoren wie plasmatischer Gerinnungsstörung oder Heparinisierung oder Lumbalpunktion ein Grenzwert von 20.000/ μ l empfohlen.

Dia 10

2004 konnte in einer Studie erstmals nachgewiesen werden, dass die Thrombozytendosis pro Transfusion halbiert werden kann, ohne dass hierdurch eine erhöhte Blutungsrate zu verzeichnen gewesen wäre. Die transfundierte Thrombozytenmenge konnte um ein Viertel reduziert werden.

Dia 11

In einer randomisierten Studie, in der ebenfalls eine Standarddosierung von Thrombozyten gegen eine reduzierte Dosis verglichen wurde und in der bei einem Prophylaxetrigger von 10.000/ μ l transfundiert wurde, traten im Niedrigdosisarm 3 x WHO-Grad-4 Blutungen auf. Wegen der festgesetzten „Stopping-Rules“ wurde die Studie abgebrochen. Es handelte sich um 2 retinale Blutungen mit Sehverschlechterung sowie eine kleinere subdurale Blutung, die alle ohne Folgen für die Patienten waren. Diese Blutungen waren eher zufällig im Niedrigdosisarm bei nur 58 Patienten aufgetreten. Dies belegt die folgende sehr große aktuelle Studie aus den USA.

Dia 12

Hier konnte im New England Journal in diesem Jahr bei 1272 Patienten nachgewiesen werden, dass ebenfalls bei einem morgendlichen Transfusionstrigger von 10.000/ μ l drei unterschiedliche Thrombozytendosierungen pro Transfusion sicher ohne erhöhtes Blutungsrisiko durchführbar waren. Es wurde eine Dosis von 1,7/ 2,2 oder 4,4 x 10¹¹/m² Thrombozyten pro Thrombozytenkonzentrat transfundiert. In Deutschland liegt der mediane Standardwert pro Transfusion bei 3 x 10¹¹ absolut. Diese Dosis entspricht der mittleren Standardmenge in der Studie. Es konnte in der Studie eine signifikante Reduktion der transfundierten Thrombozytenmengen nachgewiesen werden.

Dia 13

Die wesentlichen Empfehlungen für die Routine der Transfusion für Thrombozyten finden sich in den Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Fachgesellschaften sowie in den Querschnittsleitlinien von 2009 der deutschen Ärzteschaft. Hierbei wird für bestimmte Situationen eine therapeutische Strategie vorgeschlagen, d. h. eine Transfusion erst dann zu beginnen, wenn eine schwerwiegende, klinisch relevante Blutung aufgetreten ist. Dies wird empfohlen bei immunologisch bedingter Thrombozytopenie, bei Sepsis mit DIC sowie bei der sogenannten chronischen Thrombozytopenie, z. B. bei schwerer aplastischer Anämie oder beim myelodysplastischen Syndrom. Hier soll erst beim Auftreten von Blutung im Wesentlichen transfundiert werden. Dieses Vorgehen bei chronischer Thrombozytopenie hat die langjährige Praxis und eine Studie in der Schweiz belegt.

Dia 14

Dass eine therapeutische Transfusionsstrategie auch nach intensiver Chemotherapie grundsätzlich möglich ist, konnte in 2 Studien monozentrisch bei akuter myeloischer Leukämie und nach autologer Stammzelltransplantation belegt werden.

Dia 15 / 16 / 17

In einer multizentrischen randomisierten Studie konnte dieses therapeutische Vorgehen nach autologer Stammzelltransplantation zusätzlich abgesichert werden. Hierbei traten im therapeutischen Transfusionsarm zwar vermehrt nicht schwerwiegende Blutungen auf, die Transfusionsmenge konnte auf der anderen Seite im therapeutischen Arm um etwa 1/3 reduziert werden. Knapp die Hälfte der Patienten benötigte überhaupt keine Thrombozytentransfusion (Dia 15 und 16).

Dia 18

Durch eine noch sich in Auswertung befindlichen randomisierten Studie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie konnte zwar ebenfalls gezeigt werden, dass ein therapeutisches Vorgehen eine erhebliche Reduktion der Thrombozytentransfusion zur Folge hat (ca. 40%), dies jedoch auch mit einer Zunahme an nicht tödlichen zerebralen Blutungen einherging. Dies belegt, dass hier eine Grenze erreicht wird, die eine sehr engmaschige Kontrolle der Patienten erforderlich macht. Verwiesen wird hier auf den Abstract # 28 des Abstract Bandes der DHGO 2010.

Dia 19

Dies zeigt ein Beispiel für eine nicht schwerwiegende zerebrale Blutung. Alle diese Blutungen konnten durch Thrombozytentransfusionen beherrscht werden.

Dia 20

Zusammenfassend ist festzuhalten, die individuelle Risikoeinschätzung für eine Blutung in Thrombozytopenie ist wichtiger als ein morgendlicher Thrombozytengrenzwert! Für die Routine in der Klinik gilt nach wie vor ein morgendlicher Grenzwert unter 10.000/ μ l, der bei klinischen stabilen Patienten ohne Fieber und ohne frische Blutung auch auf 5.000/ μ l abgesenkt werden kann. Nach den Daten, insbesondere der aktuellen großen Studie von Slichter et al, die 2010 im New England Journal of Medicine publiziert wurde, lässt sich auch die Thrombozytenmenge pro Thrombozytenkonzentrat reduzieren. Dies sollte auch Anlass geben, evtl. auf gepoolte Thrombozytenkonzentrate zu wechseln, die in Deutschland besonders hochwertig hergestellt werden und in der Wirksamkeit vergleichbar sind mit Aphereseprodukten.

Eine therapeutische Strategie sollte nur in erfahrenen Zentren mit geschultem Personal durchgeführt werden und dies nur bei klinisch stabilen Patienten nach autologer Transplantation. Bei Patienten mit akuter Leukämie nur, wenn diese in Remission sind. Jedoch muss dies auch weiter in Studien überprüft werden, wie sie derzeit in England und Australien durchgeführt werden.