

## Leitlinie-Thrombozytopathien Therapie

AWMF-Register Nr. 086-004, Klasse: S2K  
ICD10-Code Thrombozytopathie D69.1

### Mitglieder der Konsensusgruppe

#### Autoren

Werner Streif; Wolfgang Eberl; Ralf Knöfler

#### Coautoren

Oliver Andres; Tamam Bakchoul; Frauke Bergmann; Karin Beutel; Rita Dittmer; Siegmund Gehrish; Saskia Gottstein; Susan Halimeh; Johanna Haselböck; Wolf Hassenpflug; Sabine Heine; Susanne Holzhauser; Stephanie King; Carl M. Kirchmaier; Manuela Krause; Wolfhart Kreuz; Silvia Lehnert; Wolfgang Lösche; René Mahnel; Antje Nimtz-Talaska; Martin Olivieri; Hannelore Rott; Christian M. Schambeck; Angelika Schedel; Freimut H. Schilling; Markus Schmugge; Reinhard Schneppenheim; Ute Scholz; Thomas Scholz; Harald Schulze; Annelie Siegemund; Gabriele Strauß; Karl W. Sykora; Cornelia Wermes; Verena Wiegering; Ivonne Wieland; Barbara Zieger; Rainer B. Zotz

#### Danksagung

Matthias Ballmaier; Christian Kratz; Ann-Kathrin Pilgrimm-Thorp; Daniele Pillitteri; Kerstin Jurk; Ulrich Walter

#### Konsensusfindung

Die vorliegende Leitlinie wurde unter Leitung der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung durch die Mitglieder Werner Streif, Ralf Knöfler und den Vorsitzenden Wolfgang Eberl erstellt.

Die Leitlinie wurde von den Autoren (Werner Streif, Ralf Knöfler, Wolfgang Eberl) gemeinsam vorbereitet und in Konsensuskonferenzen am 27./28. September 2012 (Hannover; Tagung der Ständigen Kommission Pädiatrie der GTH) und 23./24. September 2013 (Wiesbaden, Deutsche Klinik für Diagnostik in Wiesbaden) mit den Teilnehmern/Coautoren (s.o.) in Modulen entwickelt. Die Module umfassten Blutungsprophylaxe (Koordination: Ralf Knöfler und Wolfgang Eberl), akute Blutung: Therapeutische Optionen unter besonderer Berücksichtigung alters- und geschlechtsbedingter Unterschiede (Koordination: Carl M. Kirchmaier und Werner Streif) und Gesamtkoordination (Werner Streif, Ralf Knöfler, Wolfgang Eberl). Am Ende der Konsensuskonferenzen wurden die jeweiligen Abschnitte von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern diskutiert und verabschiedet.

Der Ablauf der Konsensusfindung gestaltete sich wie folgt:

- Vorstellung der Entwürfe und Gelegenheit zu Rückfragen
- Erfassung von begründeten Änderungsvorschlägen durch die Autoren Werner Streif; Wolfgang Eberl; Ralf Knöfler im Einzel- Umlaufverfahren
- Vorherabstimmung
- Diskussion von Passagen, für die kein Konsens erzielt werden konnte und Erarbeitung von Lösungsvorschlägen
- endgültige Abstimmung.

Der Konsens wurde definiert als Gesamtzustimmung aller Teilnehmer. Eine Offenlegung der Interessenskonflikte nach den Vorgaben der AWMF in der gültigen Fassung (*AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben; Stand 08.02.2010*) wurde von allen Teilnehmern vollständig ausgefüllt und unterschrieben. Diese wurde dem AWMF zur Einsicht vorgelegt und beim Koordinator W. Streif archiviert. Die Interessenkonflikte aller Mitwirkenden wurden von den Koordinatoren (W.Streif; R.Knöfler; W.Eberl) als unbedenklich bewertet.

Die überarbeitete Leitlinie wurde in der Sitzung der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) im Rahmen der 58. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) in Wien am Mittwoch, den 12. Februar 2014 im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz vorgestellt (Moderation: Ralf Knöfler und Wolfgang Eberl). Sämtliche vorgebrachten Verbesserungsvorschläge und Anregungen wurden überprüft und gegebenenfalls in die Leitlinie eingearbeitet. Im Umlaufverfahren wurde die überarbeitete Leitlinie Version 2 von den Mitgliedern der Konsensusgruppe (s.o.) verabschiedet.

### **Gültigkeitsdauer und Aktualisierung**

Die Leitlinie ist bis 2019 gültig. Zwischenzeitlich erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe (Werner Streif; Wolfgang Eberl; Ralf Knöfler) beobachtet. Gegebenenfalls wird von der Leitliniengruppe ein Aktualisierungsverfahren vorzeitig eingeleitet. Verantwortlich für die Aktualisierung sind Werner Streif, Wolfgang Eberl und Ralf Knöfler.

### **Geltungsbereich**

Die Leitlinie betrifft die Therapie von angeborenen Störungen der Thrombozytenfunktion bei Kindern und Jugendlichen.

Insbesondere die Entscheidungskriterien zur Auswahl und Einsatz geeigneter therapeutischer Maßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Thrombozytenfunktionsstörung, assoziierter Thrombozytopenie, klinischer Situation, Alter und Geschlecht sind Gegenstand des Konsensus. Die Leitlinie richtet sich an in Kliniken und Praxen tätige Kinder- und Jugendärzte sowie alle nicht pädiatrisch Tätigen in der Versorgung von Patienten mit angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen mit/ohne assoziierter Thrombozytopenie.

### **Beteiligte Fachgesellschaften**

Der Entwurf der Leitlinie ist im Auftrag der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) erstellt worden. Zur Teilnahme eingeladen wurden Vertreter für die

- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin (DGTI)
- Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Allen Fachgesellschaften wurde die Leitlinie zur Beurteilung und Verabschiedung vorgelegt. Sämtliche vorgebrachten Verbesserungsvorschläge und Anregungen wurden überprüft und gegebenenfalls in die Leitlinie eingearbeitet. Im Umlaufverfahren wurde die überarbeitete Leitlinie Version 2 von den Vorständen der oben angeführten Fachgesellschaften verabschiedet.

### **Andere Beteiligte**

Patientengruppen wurden formal nicht involviert, die Hauptautoren sind jedoch ärztliche Berater einer großen Patienten – Selbsthilfegruppe mit Gerinnungsstörungen.

### **Problemstellung**

Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die als Teil eines Symptomenkomplexes („Syndrom“) oder auch isoliert als hämorrhagische Diathese auftreten. Die Erkrankungen sind häufig schwierig zu diagnostizieren und es gelingt oft nicht, sie einem beschriebenen klassifizierten Krankheitsbild zuzuordnen (1),(2). Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion insbesondere ohne Erniedrigung der Thrombozytenzahlen unter  $100 \times 10^9/l$  bleiben häufig bis zum Eintritt von Blutungssymptomen unentdeckt. Klinische Folge einer Thrombozytenfunktionsstörung ist in den meisten Fällen eine leichte bis moderate Blutungsneigung. Durch Kofaktoren, wie Medikamente, Operationen oder andere Herausforderungen der Hämostase, kann es zu einer klinisch relevanten Blutungsneigung kommen. Typische Symptome sind Epistaxis, Petechien, Hämatome, Schleimhautblutungen, perioperative Blutungen und Menorrhagien. Blutungen treten oft plötzlich und unvorhergesehen auf. Zur Diagnosestellung empfiehlt sich eine Stufendiagnostik. Diesbezüglich ist auf die vorliegende Leitlinie AWMF-Register Nr. 086-003 zu verweisen. Eine Klassifizierung der zugrundeliegenden Störung kann für die Auswahl und den Einsatz prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen entscheidend sein.

Trotz der Heterogenität der angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen sind die therapeutischen Möglichkeiten zur Blutungsprophylaxe und –behandlung begrenzt. Die richtige Auswahl und der korrekte Einsatz dieser Maßnahmen entscheiden wesentlich über Behandlungserfolg und mögliche Komplikationen.

### **Patientenperspektive**

Die Leitlinie wurde zur Durchführung einer Blutungsprophylaxe und –behandlung angeborener Thrombozytenfunktionsstörungen entwickelt.

Ziele dieser Leitlinien sind:

- 1) Der Patient soll von der Behandlung profitieren.
- 2) Die Behandlung soll orts- und zeitnah möglich sein.
- 3) Die Behandlung soll nur so viele Eskalationsschritte, wie unbedingt notwendig, umfassen.
- 4) Dem Behandler sollen umfassende Informationen über rationale Behandlungsmethoden verfügbar gemacht werden.
- 5) Die Leitlinie soll die Erarbeitung lokaler SOPs/Leitlinien erleichtern.

## Einleitung

Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion sind eine komplexe Gruppe von Erkrankungen, die meistens mit einer milden bis moderaten Blutungsneigung einhergehen. Einige Erkrankungen, wie die Thrombasthenie Glanzmann und das Bernard-Soulier-Syndrom können sich schon im Neugeborenenalter und frühen Kindheit mit einer spontanen Blutungsneigung manifestieren. Die Blutungsneigung von angeborenen Störungen der Thrombozytenfunktion ist zwar grundsätzlich schwer vorhersehbar; sie nimmt aber typischerweise nach der Pubertät ab. Bei Mädchen manifestiert sich eine vermehrte Blutungsneigung besonders häufig beim Eintritt der Menarche. Im Erwachsenenalter stehen Blutungen bei einer Herausforderung des Gerinnungssystems, wie invasiven Eingriffen, insbesondere Operationen und Traumata, als Manifestation der Thrombozytenfunktionsstörung im Vordergrund.

Die vorliegende Leitlinie soll die Blutungsprophylaxe und -behandlung von angeborenen Thrombozytopathien bei Kindern und Jugendlichen erleichtern. Zur rationalen Behandlung ist eine grundlegende Beurteilung der vorliegenden Störung notwendig (2). Es wird an dieser Stelle ausdrücklich auf die Leitlinie AWMF-Register Nr. 086-003 verwiesen. Es wurden einzelne Kapitel erarbeitet. Soweit sinnvoll und notwendig wird auf alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede hingewiesen.

Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe und Behandlung der akuten Blutung werden gegliedert und bewertet dargestellt: *Allgemeine Maßnahmen, lokale Maßnahmen, Medikamente, Hormone, Thrombozytentransfusion und weitere Maßnahmen.*

Die Leitlinie ersetzt nicht die individuellen Behandlungsentscheidungen durch einen erfahrenen Arzt. Bei komplexen Krankheitsbildern („Syndromen“) müssen die krankheitsspezifischen Probleme im Kontext betrachtet und die Behandlungsmaßnahmen modifiziert werden.

Die Leitlinie ist nicht geeignet für Patienten, die eine plättchenfunktion-modifizierende/-hemmende Behandlung erhalten.

## Blutungsprophylaxe

Eine Blutungsprophylaxe erfolgt vor allem vor invasiven Eingriffen bei Patienten mit bekannter Erkrankung. Bei Menorrhagie ist zur Prophylaxe ein hormonelles Kontrazeptivum und/oder die Einnahme eines Antifibrinolytikums wirksam (3),(4),(5),(6). Zur kontinuierlichen Prophylaxe bei Kindern liegen keine Informationen vor.

## Allgemeine Maßnahmen

Patienten mit angeborenen Störungen der Thrombozytenfunktion sollen gegen Hepatitis A und B immunisiert werden, wobei Impfungen bevorzugt subkutan zu verabreichen sind. Außerdem ist den Patienten ein Notfallausweis mit Angaben zur Erkrankung, Behandlung, Empfehlungen zum Verzicht auf bestimmte Medikamente (ASS und NSAR) sowie die Kontaktdaten des betreuenden Zentrums zur Verfügung zu stellen. Bei planbaren Eingriffen soll ein Behandlungsplan erstellt werden. Zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Hämostase ist ein konsequenter Ersatz von Blutverlusten und Korrektur einer Hämodilution mit dem Ziel der Stabilisierung des Hämoglobins auf 8–10g/dl (5,0–6,2mmol/l) erforderlich. Auf die orale Zufuhr von Eisen zur Verhütung einer Eisenmangelanämie ist ggf. zu achten.

Bei Patienten mit Thrombozytopathien mit zu erwartendem Transfusionsbedarf, wie häufig bei Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom, sollte eine HLA-Typisierung erfolgen, damit bei Bedarf HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate zur Verminderung des Risikos einer Alloimmunisierung transfundiert werden können. Das Risiko der Entwicklung von Thrombozytenantikörpern kann nur durch die Vermeidung häufiger Thrombozytentransfusionen reduziert werden (1).

## Lokale Maßnahmen

Lokale Maßnahmen erfolgen unabhängig von der zugrundeliegenden Störung der Thrombozytenfunktion. Zur Reduktion von Blutungen bei invasiven Eingriffen, wie Operationen oder Zahnextraktionen, können neben Kompression und chirurgischer Blutstillung lokalwirksame Hämostyptika eingesetzt werden. Auch das Anfertigen einer Abdeckplatte vor Durchführung von Zahnextraktionen, insbesondere bei Patienten mit schweren Thrombozytopathien, kann lokale Blutungen reduzieren (7). Bei Epistaxis können naphazolinhaltige Nasentropfen eingesetzt werden. Tranexamsäure kann auch lokal eingesetzt werden (siehe Antifibrinolytika). Der blutstillende Effekt lokaler Hämostyptika hängt von vielen Faktoren ab und kann nicht sicher vorhergesagt werden.

### Lokale Hämostyptika

Knochenwachs

Gelatine

Gelatine-Thrombin-Matrix

Kollagenvlies

Kollagen + Gentamicin

Kollagen + Fibrinogen + Thrombin

Oxidierter regenerierter Zellulose

Kaolinhaltige Gaze

Fibrinkleber

Synthetische Kleber

## Antifibrinolytika

Antifibrinolytika stellen eine wichtige Basisedikation zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen dar. Tranexamsäure (Cyklokapron®, Exacyl®) und Paraaminobenzoessäure (PAMBA®) hemmen die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und damit die Fibrinolyse (8). Ein allgemein anerkannter Labortest zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antifibrinolytika existiert nicht. Antifibrinolytika sind besonders effektiv bei Schleimhautblutungen, Epistaxis und Menorrhagien.

Eine wirksame Blutstillung wurde besonders bei Storage-Pool-Erkrankungen und dem Quebec-Syndrom beobachtet (siehe auch „Thrombozytenkonzentrate“) (9). Tranexamsäure kann sowohl lokal, peroral als auch intravenös eingesetzt werden. Paraaminobenzoessäure ist nur für die orale Gabe in Deutschland zugelassen. Tranexamsäure hat grundsätzlich eine hohe therapeutische Breite und kann mit allen anderen dargestellten Maßnahmen kombiniert werden. Bei invasiven Eingriffen hat sich die präoperative perorale und intravenöse Gabe zur Blutungsprophylaxe und –behandlung bewährt. Die erste Einnahme sollte oral bevorzugt am Abend vor dem OP-Tag (OP-Tag: 1,5-2 fache Dosis falls keine Gabe am Vorabend) oder alternativ intravenös am OP-Tag erfolgen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei oraler Gabe ist 20-25mg/kg (Erwachsene 1,0-1,5g) 3-4 x tgl; bei intravenöser Gabe 10-15mg/kg (Erwachsene 0,5-1,0g) 3 x tgl.

Daten zur Dauerinfusion von Tranexamsäure liegen vor allem aus dem kardiochirurgischen Bereich vor (10). Es wird ein Bolus von 10 mg/kg gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/kg/h empfohlen (8). Für Kinder (5-40kg) werden zum Erlangen einer Zielkonzentration von 20µg/ml andere Dosen angegeben: Bolus 6,4 mg/kg und Erhaltungsdosis bei 5kg: 3,1mg/kg/h; ≥10kg: 2,7mg/kg/h; ≥15kg: 2,5mg/kg/h; ≥20kg: 2,3mg/kg/h; ≥25kg: 2,2mg/kg/h; ≥30-<40kg: 2,1mg/kg/h und ≥40kg: 2,0mg/kg/h (10).

Bei renaler Retention ist eine Dosisreduktion nach den Herstellerangaben notwendig. Die Therapiedauer sollte in Abhängigkeit vom Eingriff festgelegt werden. Bei Behandlungen über Monate sind in der Literatur überwiegend Nebenwirkungen, wie Nausea, Diarrhoe und passagere Sehstörungen beschrieben (11).

Tabelle 1: Dosisempfehlungen für die Therapie mit Tranexamsäure

		<b>Bolus</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>
<b>Kinder</b>	peroral	15-25mg/kg am Vorabend oder 1,5-2x Dosis am Tag des Eingriffs	15-25mg/kg 3-4x tgl.
	intravenös	10-15mg/kg am Tag des Eingriffs	10-15mg/kg 3 x tgl.
<b>Jugendliche≥50kg</b>	peroral	1,0-1,5g am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	1,0-1,5g 3-4x tgl.
	intravenös	0,5-1,0g am Tag des Eingriffs	0,5-1,0g 3x tgl.

Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen im Mundschleimhautbereich sind Mundspülungen mit Tranexamsäure sinnvoll. Tranexamsäure kann in trinkbaren Flüssigkeiten verdünnt werden. Bei anschließendem Verschlucken ist die Menge in die Gesamtdosis mit einzurechnen.

#### *Sonderfall: Blutungen des Urogenitaltrakts*

Bei Nierenblutungen/Blutung der ableitenden Harnwege (Hämaturie) sollten Antifibrinolytika aufgrund der Gefahr der Bildung von abflussbehindernden Blutgerinnseln nicht oder nur unter konsequenter Beobachtung eingesetzt werden. Nierenblutungen können effektiv durch eine forcierte Diurese kontrolliert werden.

### **Desmopressin (DDAVP)**

Desmopressin (Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin, DDAVP) ist ein synthetischer Abkömmling des Vasopressins. Als selektiver Agonist am Argininvasopressinrezeptor-2 zeigt es einen antidiuretischen, aber keinen vasokonstriktorischen Effekt. Desmopressin kommt als prophylaktische und therapeutische Maßnahme bei vielen angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen infrage (12),(13).

Desmopressin wirkt vor allem über einen Anstieg des Von-Willebrand-Faktors und des Gerinnungsfaktors VIII. Der hämostatische Effekt kann bei angeborenen Thrombozytopathien stark variieren. Bei einer nichtklassifizierten Thrombozytopathie mit Verlängerung der Verschlusszeit am PFA 100®/200® kann eine Austestung mit diesem Gerät sinnvoll sein (siehe AWMF-Leitlinie Register-Nr. 086-003).

Bei Rezeptordefekten, wie der Thrombasthenie Glanzmann und dem Bernard-Soulier-Syndrom ist Desmopressin in der Regel nicht wirksam. Beim Plättchentyp-Von-Willebrand-Syndrom (Pseudo-Von-Willebrand-Syndrom) kann Desmopressin zu einer spontanen Plättchenaggregation und Thrombozytopenie führen und soll deshalb nicht eingesetzt werden.

Desmopressin kann intravenös, intranasal oder subkutan verabreicht werden, wobei die Subkutanapplikation als Antihämorrhagikum in Deutschland nicht zugelassen ist. Desmopressin kann als Kurzinfusion (Minirin® parenteral) oder intranasal (Octostim®-Nasenspray) angewendet werden. Bei operativen Eingriffen sollte die i.v. Gabe präferiert werden. Die intranasale Anwendung ist insbesondere bei Kleinkindern häufig unzuverlässig. Bei wiederholten Gaben ist mit einer raschen Tachyphylaxie der hämostatischen Wirkung zu rechnen. Die Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr und der Serumelektrolytwerte (cave: Hyponatriämie) sowie die tägliche Gewichtsmessung sind insbesondere bei wiederholten Gaben wichtig.

Eine Kombination von Desmopressin mit Tranexamsäure ist sinnvoll.

Tabelle 2: Dosisempfehlung für Desmopressin bei Kindern und Jugendlichen

Patienten	Therapie		Präoperative Prophylaxe
	Intranasal	Intravenös	Intravenös 60 min vor dem Eingriff
≤12 Jahre	150 µg (1 Sprühstoß)	0,3 – 0,4 µg/kg über 30 min	0,3 – 0,4 µg/kg über 30 min
>12 Jahre	300 µg (2 Sprühstöße)		
≤50kg	150 µg (1 Sprühstoß)		
>50kg	300 µg (2 Sprühstöße)		

Aufgrund der antidiuretischen Wirkung von Desmopressin besteht das Risiko von Wasserretention, Hyponatriämie, Hirnödem und Krampfanfällen. Daher wird bei Patienten mit Anfallsleiden, Nierenfunktionsstörungen und bei Kindern unter 3 Jahren die Gabe von Desmopressin grundsätzlich nicht empfohlen. Häufige Nebenwirkungen sind das Auftreten von Flush und Kopfschmerzen.

#### *Sonderfall*

Bei akuten Blutungen und Epistaxis sollen aufgrund des unsicheren Ansprechens intranasale Gaben vermieden werden.

Bei schweren Blutungen mit relevantem Blutverlust soll Desmopressin aufgrund der potenziellen Interaktion mit einer möglicherweise notwendigen Volumengabe nicht verabreicht werden.

### **Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) und Thrombozytenkonzentrate**

Bei Patienten mit bekannter schwerer Blutungsneigung ist die perioperative Gabe von rFVIIa oder eines Thrombozytenkonzentrates zu erwägen (siehe unten).

### **Hormone**

Verstärkte Menstruationsblutungen sind ein typisches Symptom einer Störung der primären Hämostase bei Jugendlichen. Blutungslokalisation ist in der Regel das stimulierte Endometrium (4). Zum Erfassen und Abfragen einer verstärkten Blutung kann der „pictorial blood loss assessment chart“ verwendet werden (14). Zur Behandlung eignen sich Antifibrinolytika (siehe oben). Eine hormonelle Behandlung der akuten Blutung kann nach vorliegenden Konsensusleitlinien erfolgen (3). Beachtet werden muss, dass in Deutschland und Österreich nur Ethinylestradiolkombinationspräparate und Medroxyprogesteron als Handelspräparate angeboten werden. Die Abklärung der Ursache einer verstärkten Menstruationsblutung und die Behandlung mit Hormonpräparaten bei Mädchen mit angeborenen Thrombozytopathien sollen immer in enger Abstimmung mit erfahrenen Endokrinologen/Kindergynäkologen erfolgen.

### **Thrombopoetin-Analoga**

Für die Wirksamkeit der Thrombopoetin-Analoga bei angeborenen Thrombozytopathien gibt es keine Evidenz.

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Behandlungsoption bei wenigen ausgewählten Patienten mit nicht beherrschbarer Blutungsneigung oder schweren assoziierten Erkrankungen. Dazu gehören die Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen das Integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (GlykoproteinIIb/IIIa) und schwerer therapierefraktärer Blutungsneigung sowie syndromale Erkrankungen, wie das Wiskott-Aldrich-Syndrom, bei dem der Immundefekt im Vordergrund steht (15),(16).

## Splenektomie

Eine Splenektomie bei Thrombozytopathie/-penie ist sehr selten sinnvoll.

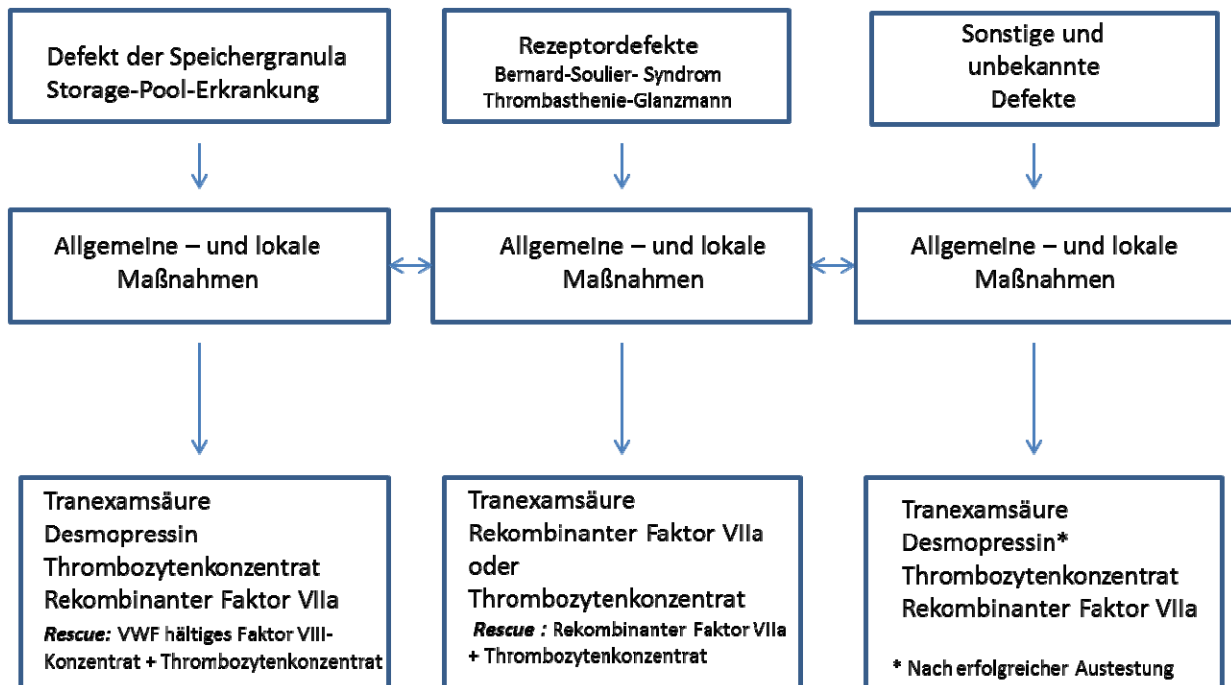
## Akute Blutung

**Lokale Maßnahmen** (siehe oben)

### Stufenplan

Für die rationale Behandlung der akuten Blutung wird ein Stufenschema empfohlen. Bei bekanntem Defekt orientiert sich die Behandlung nach den spezifischen Eigenschaften des Defekts.

Grafik: Therapeutischer Stufenplan



## Thrombozytenkonzentrate (TK)

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen eingesetzt. Die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion ist abhängig von Thrombozytenzahl- und funktion, der Blutungssymptomatik und dem Blutungsrisiko sowie der Grunderkrankung.

Ferner gelten die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Hrsg.: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats; 4. Auflage 2008).

### Herstellung und Eigenschaften

Thrombozytenkonzentrate können entweder aus Vollblut oder mittels Thrombozytapherese hergestellt werden. Das „Apherese-TK“ enthält die maschinell gewonnenen Thrombozyten eines Einzelspenders. Das „Pool-TK“ enthält die gepoolten Thrombozyten von 4 bis 6 Spendern. In beiden Konzentraten sind im Durchschnitt  $2-4 \times 10^{11}$  Thrombozyten, die in ca. 300ml Plasma oder Additivlösung (mit ca. 30% Restplasma) aufgeschwemmt sind. Eine geringe Menge an Erythrozyten und Leukozyten sind üblich.



### Transfusion

Die Transfusion erfolgt über ein handelsübliches Transfusionsbesteck (170- bis 230-µm-Filter). Einmal geöffnete Beutelsysteme dürfen wegen der Gefahr einer bakteriellen Kontamination nicht mehr ins Lager zurückgenommen werden. Nach Transfusion werden ca. 60–70 % der Thrombozyten im Blutkreislauf angetroffen, der Rest reichert sich in der Milz an.

### Auswahl des Thrombozytenkonzentrates

Der Therapieeffekt von „Apherese-“, und „Poolkonzentraten“ ist vergleichbar. Bei Patienten mit angeborenen Thrombozytopathien, die regelmäßig TK benötigen, sollten, soweit möglich, die entsprechenden HLA-Antigene berücksichtigt werden.

Patienten mit einer Thrombasthenie Glanzmann Typ I mit vollständigem Fehlen des Fibrinogenrezeptor (Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Glykoprotein IIb/IIIa CD41a) haben das höchste Risiko zur Entwicklung eines Thrombozyten-Antikörpers. Um das davon unabhängige Risiko für das Auftreten von HLA-Antikörpern zu reduzieren sind bei diesen Patienten Einzelspenderpräparate, also „Apherese-TK“, vorzuziehen.

Bei mangelndem Ansprechen sollen HLA-Antikörper und thrombozytenspezifische Antikörper zur optimalen Auswahl des Thrombozytenspenders bestimmt werden, um die Thrombozytentransfusion unter Berücksichtigung des individuellen Antikörpermusters zu ermöglichen.

Alle HLA-ausgewählten Thrombozytenkonzentrate, bei denen ein erhebliches Risiko für ein „One-Way-HLA-Match“ (ca. 5%) vorliegt, sollen vor Transfusion bestrahlt werden.

### Dosierung

Eine therapeutische Einheit ( $2-4 \times 10^{11}$  Thrombozyten) für Erwachsene entspricht einer „Apherese-Spende“ oder einem „Pool-TK“ aus 4 bis 6 Einzelspenden. Bei Kindern  $KG \leq 15$ kg sollen 10-20 ml TK pro kg transfundiert werden. Bei einem  $KG > 15$ kg soll die Erwachsenenstandarddosis verabreicht werden.

### Monitoring

Bei einer akuten Blutung ist das Sistieren der Blutung die wichtigste Kontrolle des therapeutischen Effekts. Bei assoziierter Thrombozytopenie hilft die Beurteilung des Thrombozytenanstiegs. Bei der Thrombasthenie Glanzmann und dem Bernard-Soulier-Syndrom kann zur Ermittlung des Transfusionsbedarfs auch der entsprechende Nachweis von CD41/61 respektive CD42 positiven transfundierten Thrombozyten mittels Durchflusszytometrie zur Therapiekontrolle verwendet werden.

#### *Sonderfall: Quebec-Syndrom*

Beim Quebec-Syndrom kommt es zu einer Überexpression von Urokinase-Typ Plasminogenaktivator in den Thrombozyten mit konsekutivem proteolytischem Abbau mehrerer  $\alpha$ -Granula-Proteine und Hyperfibrinolyse im Blutgerinnsel. Therapeutisch wird zur Blutungsprophylaxe und -stillung primär der Einsatz von Antifibrinolytika empfohlen (9).

## Antifibrinolytika und Hormone (siehe oben)

### Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

Rekombinanter FVIIa ist für die Behandlung von Blutungen und zur Blutungsprophylaxe bei Thrombasthenie Glanzmann mit Thrombozytenalloantikörpern und früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zugelassen.

In der klinischen Praxis wird rFVIIa aber auch für Patienten mit diversen Thrombozytopathien, wie der Thrombasthenie Glanzmann ohne Antikörper und dem Bernard-Soulier-Syndrom mit/ohne

Antikörper erfolgreich eingesetzt (17). Oftmals wird rFVIIa auch dazu verwendet, um den Bedarf von Thrombozytenkonzentratttransfusionen zu vermeiden bzw. zu reduzieren (18).

Wenn durch allgemeine und lokale Maßnahmen keine Blutstillung zu erwarten ist oder erreicht werden kann, soll rFVIIa frühzeitig nach Beginn der Blutung eingesetzt werden (19). Die empfohlenen Dosen für die wiederholte Bolusapplikation schwanken zwischen 80 bis 120 µg/kg KG rFVIIa alle 2–4 Stunden (20). In Einzelfällen wurden thromboembolische Komplikationen beschrieben (20). Eine Kombination mit Tranexamsäure ist zu empfehlen.

## Literatur

- (1) Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011; 4(4):455-472.
- (2) Streif W, Olivieri M, Weickardt S, Eberl W, Knoefler R. Testing for inherited platelet defects in clinical laboratories in Germany, Austria and Switzerland. Results of a survey carried out by the Permanent Paediatric Group of the German Thrombosis and Haemostasis Research Society (GTH). *Platelets* 2010; 21(6):470-478.
- (3) James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2):124-134.
- (4) Halimeh S. Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females. *Hamostaseologie* 2012; 32(1):45-50.
- (5) Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135(5):603-633.
- (6) Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, De Candia E, Mariani G, Molinari AC et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009; 124(5):e13-e18.
- (7) Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. *Br J Surg* 2008; 95(10):1197-1225.
- (8) Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57(6):1005-1032.
- (9) Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, Pai M, Cowie A, Bouchard M et al. Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator. *Blood* 2001; 98(2):257-265.
- (10) Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2013; 118(4):853-862.
- (11) McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012; 72(5):585-617.
- (12) Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 1:31-39.

- (13) Tauer JT, Gneuss A, Lohse JE, Jurgens T, Knoefler R. Evaluation of desmopressin effect on primary haemostasis in pediatric patients with aspirin-like defect as hereditary thrombocytopeny. *Klin Padiatr* 2011; 223(3):169-172.
- (14) Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8):734-739.
- (15) Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1 Suppl):84-90.
- (16) Wiegering V, Sauer K, Winkler B, Eyrich M, Schlegel PG. Indication for allogeneic stem cell transplantation in Glanzmann's thrombasthenia. *Hamostaseologie* 2013; 33(4):305-312.
- (17) Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol* 2003; 121(3):477-481.
- (18) Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders--a 2006 review. *Haemophilia* 2006; 12(5):457-472.
- (19) Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2009; 7(1):24-28.
- (20) Poon MC. The evidence for the use of recombinant human activated factor VII in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders. *Transfus Med Rev* 2007; 21(3):223-236.

### Autorenliste

Oliver Andres	andres_o@ukw.de	Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik; Josef- Schneider-Straße 2; 97080; Würzburg
Tamam Bakchoul	bakchoult@uni-greifswald.de	Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin Abteilung Transfusionsmedizin Greifswald ; Sauerbruchstraße; 17489 ; Greifswald
Frauke Bergmann	Frauke.bergmann@amedes-group.com	MVZ Wagner-Stibbe für Laboratoriumsmedizin, Gynäkologie, Humangenetik und Pathologie GmbH; Georgstr. 50; 30159; Hannover
Karin Beutel	Karin.Beutel@klinikum-muenchen.de	Kinderklinik München Schwabing Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Parzivalstraße 16 80804 München
Rita Dittmer	r.dittmer@asklepios.com	Asklepios Gesundheitszentrum Labor Altona ; Paul-Ehrlich-Straße 1 ; 22763; Hamburg
Wolfgang Eberl	w.eberl@klinikum-braunschweig.de	Klinikum Braunschweig Kinderklinik; Holwedestr.16; 38118; Braunschweig
Siegmond Gehrishch	Siegmond.Gehrishch@uniklinikum- dresden.de	Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin ; Fetscherstr. 74; 01307; Dresden
Saskia Gottstein	saskia.gottstein@vivantes.de	Klinik für Innere Medizin-Angiologie, Hämostaseologie, Vivantes-Klinikum im Friedrichshain; Landsberger Allee 49; 10249; Berlin
Susan Halimeh	susan.halimeh@gzrr.de	Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr; Königstr. 53; 47051; Duisburg
Johanna Haselböck	johanna.haselboeck@meduniwien.ac.at	Klinik f Innere Medizin I Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie; Medizinische Universität Wien; Währinger Gürtel 18-20 ; A - 1090; Wien
Wolf Hassenpflug	hassenpflug@uke.uni-hamburg.de; hassenpflug@uke.de	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf Klinik und Poliklinik für Päd. Hämatologie und Onkologie; Martinistr. 52; 20246; Hamburg

Leitlinie-Thrombozytopenien Therapie AWMF-Register Nr. 086-004, Klasse: S2K ICD10-Code  
Thrombozytopenie D69.1V2.4\_28.04.2014

Sabine Heine	Sabine.Heine@uks.eu	Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für Päd. Onkologie und Hämatologie ; Kirrberger Str.; Gebäude 9; 66421 ; Homburg
Susanne Holzhauer	susanne.holzhauer@charite.de	(Charite Berlin, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie); Augustenburger Platz 1 ; 13353; Berlin
Stephanie King	King.Stephanie@mh-hannover.de	Medizinische Hochschule Hannover; Pädiatrische Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie; Carl- Neuberg-Str. 1; 30625 ; Hannover
Carl M. Kirchmaier	carl.kirchmaier@dkd-wiesbaden.de	Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden; Auklammallee 33; 65191; Wiesbaden
Ralf Knöfler	Ralf.Knoefler@uniklinikum-dresden.de	Universitätsklinikum Dresden Klinik/Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Hämatologie, Onkologie; Fetscherstr. 74; 01307; Dresden
Manuela Krause	manuela.krause@dkd-wiesbaden.de	Sektion Innere Medizin I Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden; Auklammallee 33; 65191; Wiesbaden
Wolfhart Kreuz	info@hzrm.de	HZRM Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH; Hessenring 13a; 64546 ; Mörfelden
Wolfgang Lösche	wolfgang.loesche@med.uni-jena.de	Universitätsklinikum Jena Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Forschungszentrum Lobeda; Erlanger Allee 101; 07747; Jena
René Mahnel	r.mahnel@gmx.de	Hämostaseologische Praxis und Labor zur Diagnostik und Therapie von Blutgerinnungsstörungen; Gartenstr. 134; 60596; Frankfurt/M.
Antje Nimitz-Talaska	info@kinderrheuma-ffo.de	Ärztehaus Am Kleistpark 1; Am Kleistpark 1; 15230.; Frankfurt/O.
Martin Olivieri	martin.olivieri@med.uni-muenchen.de	Dr. von Haunersches Kinderspital, Zentrum für Hämostaseologie; Lindwurmstr. 4; 80337; München
Hannelore Rott	Hannelore.Rott@gzrr.de	Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr; Königstr. 53; 47051; Duisburg

Leitlinie-Thrombozytopathien Therapie AWMF-Register Nr. 086-004, Klasse: S2K ICD10-Code  
Thrombozytopathie D69.1V2.4\_28.04.2014

Christian Schambeck M.	christian.schambeck@haemostasikum.de;	Hämostatikum München; Haderstraße 10; 81375; München
Angelika Schedel	angelika.schedel@medma.uni- heidelberg.de	Universitätsklinik Mannheim, Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie; Friedrich-Ebert-Straße 107 ; D-68167; Mannheim
Freimut Schilling H.	f.schilling@klinikum-stuttgart.de	Klinikum Stuttgart -Olgahospital; Bismarckstraße 8; 70176; Stuttgart
Markus Schmutz	markus.schmutz@kispi.uzh.ch	Leitung Hämatologie Universitäts- Kinderklinik ; Steinwiesstr. 75; CH- 8032; Zürich
Reinhard Schneppenheim	schneppenheim@uke.de	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf Klinik und Poliklinik für Päd. Hämatologie und Onkologie; Martinistr. 52; 20246; Hamburg
Ute Scholz	u.scholz@labor-leipzig.de	MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen; Strümpellstrasse 40; 04289 ; Leipzig
Thomas Scholz	thomas.scholz@dkd-wiesbaden.de	Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden; Aukammallee 33; ; 65191 ; Wiesbaden
Harald Schulze	harald.schulze@charite.de; harald.schulze@uni-wuerzburg.de	LPMB, Charité - Berlin /; Universität Würzburg; Forum 4, Augustenburger Platz 1; 13353; Berlin
Annelie Siegemund	gerinnungssprechstunde@labor- leipzig.de	Labor Dr. Reising-Ackermann und Partner; Strümpellstr. 40 ; 04289; Leipzig
Gabriele Strauß	gabriele.strauss@charite.de	Charité Campus Virchow; Augustenburgerplatz 1; 13353; Berlin
Werner Streif	werner.streif@i-med.ac.at	Department für Kinder- und Jugendheilkunde; Anichstr. 35; A-6020; Innsbruck
Karl Sykora Walter.	Sykora.Karl-Walter@MH-Hannover.de	Medizinische Hochschule Hannover; Carl-Neuberg-Str. 1; 30625 ; Hannover
Cornelia Wermes	<u>cwe@werlhof-institut.de</u>	Werlhofinstitut, Schillerstrasse 23 30159 Hannover
Verena Wiegering	Wiegering_v@ukw.de	Universitäts-Kinderklinik Würzburg; Josef-Schneider-Str. 2; 97080; Würzburg

1  
6

**Leitlinie-Thrombozytopathien Therapie AWMF-Register Nr. 086-004, Klasse: S2K ICD10-Code  
Thrombozytopathie D69.1V2.4\_28.04.2014**

Ivonne Wieland	Wieland.Ivonne@MH-Hannover.de	Medizinische Hochschule Hannover; Carl-Neuberg-Str. 1; 30625 ; Hannover
Barbara Zieger	barbara.zieger@uniklinik-freiburg.de	Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin ; Mathildenstraße 1; 79106; Freiburg
Rainer B. Zotz	zotz@hemo-stasis.de	Centrum für Blutgerinnungsstörungen und Transfusionsmedizin; Immermannstr. 65 A; 40210; Düsseldorf