

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

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

^a Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald,

^b Abteilung Transfusionsmedizin, Universität Rostock,

^c DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen, Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim,

^d DRK Blutspendedienst NSTOB, Institut Dessau,

^e Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,

^f Klinik für Hämatologie und Onkologie, Charite Campus Virchow, Berlin, Deutschland

Einleitung

Die im Folgenden zusammengefassten Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion wurden von einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern von drei medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet. Das methodische Vorgehen und die Darstellung der Ergebnisse entsprechen dem Vorgehen der ACCP-Guidelines zur Thromboseprophylaxe und -therapie [1, 2]. Die in einer Medline-Recherche gefundenen Arbeiten zu diesem Thema seit 1990, einschließlich Reviews und Empfehlungen von Fachgesellschaften anderer Länder, wurden zur Erarbeitung der Empfehlungen herangezogen. In Ausnahmefällen wurden auch frühere Publikationen einbezogen. In einigen Fällen basieren die Empfehlungen auf eigenen Erfahrungen und wurden entsprechend begründet. Einzelne Kapitel der Empfehlungen wurden von jeweils einem Mitglied der Arbeitsgruppe federführend erarbeitet und dann von der gesamten Arbeitsgruppe in mehreren gemeinsamen Sitzungen im Detail überarbeitet. Die Empfehlungen wurden dann von den Vorständen der drei Fachgesellschaften überprüft und von weiteren Experten aus anderen Fachgebieten ergänzt. Am Ende jedes Abschnitts und des Artikels wurden Empfehlungen ausgesprochen, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Indikationen für die Bestrahlung von Blutprodukten sind in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und

Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) dargestellt und werden hier nicht gesondert behandelt. Da bisher nur für die wenigsten Fragestellungen zur Thrombozytentransfusion randomisierte klinische Studien vorliegen, wurden bei bestimmten Indikationen auch Fallbeobachtungen und Laborstudien herangezogen.

Die Kennzeichnung des Grads der Empfehlung und des Evidenzlevels wurden wie folgt definiert:

- Grad-1-Empfehlungen: Der Nutzen für den Patienten überwiegt eine mögliche Gefährdung.
- Grad-2-Empfehlung: Es liegen keine klaren Studienergebnisse über das Nutzen/Risiko-Verhältnis vor. Die Angaben zur Qualität der Empfehlungen (Kategorien) beruhen auf der Gesamtdatenlage (Tab. 2).

Indikation

Einleitung

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen eingesetzt. Die Indikationsstellung ist abhängig von Thrombozytenzahl und -funktion, der Blutungsneigung, dem Blutungsrisiko sowie der Grunderkrankung, wobei der Blutungsneigung die größte Bedeutung zugeschrieben wird. 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.

*Diese Leitlinien wurden von den Vorständen der DGTI, GTH und DGHO sowie A. Salama, Berlin, und folgender Expertengruppe der DGHO: D. Bunjes, Ulm; A. Ganser, Hannover; H. Hempel, Ulm; W. Hiddemann, München; H. Ostermann, München; M. Schrappe, Kiel; E. Seifried, Frankfurt; H. Wandt, Nürnberg, nochmals geprüft und ergänzt.

Tab. 1. Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion*Indikation Blutungsprophylaxe*

Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit lang andauernder, vermutlich therapierefraktärer Thrombozytopenie bei Thrombozytenwerten $<5000/\mu\text{l}$ oder bei klinisch manifesten Blutungen Grad 3 oder Grad 4.	2B
Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit lang andauernder, vermutlich therapierefraktärer Thrombozytopenie vor chirurgischen Eingriffen.	2C
Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Immnthrombozytopenien nur im Fall von bedrohlichen Blutungen (WHO Grad 4).	2C
Wir empfehlen, bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom und bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura Thrombozyten nur bei schwerwiegenden Blutungen (WHO-Grad 4) zu transfundieren.	2C
Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie bei bedrohlichen Blutungen.	2C
Wir empfehlen prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei Erwachsenen mit akuter Leukämie ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen.	1A
Wir empfehlen, Kindern mit akuter Leukämie, bei denen kein erhöhtes Verletzungsrisiko vorliegt, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen Thrombozyten zu transfundieren.	1C
Wir empfehlen, bei Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ohne Komplikationen, z.B. schwere Graft-versus-host-Reaktion oder Mukositis, Cystitis usw. erst bei einem Thrombozytenwert von $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.	1C
Wir empfehlen, bei Patienten mit soliden Malignomen ohne Blutungsrisiko bei einem Thrombozytenwert $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ oder bei manifesten Blutungen prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.	1C
Wir empfehlen, vor allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation die Gabe von Thrombozytenkonzentraten von Blutsverwandten des Empfängers oder des Transplantatspenders oder von Blutsverwandten des Spenders unbedingt zu vermeiden.	1C+
Wir empfehlen, Patienten mit nicht onkologischen/hämatologischen Erkrankungen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen mit zusätzlichen zu Blutungen prädisponierenden Risikofaktoren (Tab. 3) bei einem Thrombozytenwert von $<20\,000/\mu\text{l}$ prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.	2C

Invasive diagnostische Eingriffe

Wir raten davon ab, vor Knochenmarkbiopsie Thrombozyten zu transfundieren.	2C
Wir empfehlen, vor einer Lumbalpunktion die Thrombozytentransfusion bei Werten $\leq 50\,000/\mu\text{l}$. Bei vitaler Indikation kann die Lumbalpunktion auch bei niedrigeren Werten durchgeführt werden.	1C
Wir empfehlen, vor transjugulärer Leberpunktion bei einer Thrombozytenzahl von $<10\,000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.	1C
Wir empfehlen, vor perkutaner Leberpunktion bei einer Thrombozytopenie $<50\,000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.	1C
Wir empfehlen, vor Gelenkpunktionen bei einer Thrombozytopenie $<20\,000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.	2C
Wir empfehlen, vor größeren zahnärztlichen Eingriffen bei einer Thrombozytopenie $<30\,000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.	2C
Wir empfehlen bei gastrointestinaler Endoskopie mit Biopsieentnahme die Thrombozytentransfusion bei einer Thrombozytopenie $<20\,000/\mu\text{l}$.	1C
Wir empfehlen zur Durchführung einer transbronchialen Biopsie einen Thrombozytengrenzwert von $50\,000/\mu\text{l}$.	1C
Wir empfehlen vor Durchführung einer Angiographie, sofern die Angiographie nicht zur Diagnostik eines akuten arteriellen thrombotischen Ereignisses durchgeführt wird, bei einer Thrombozytenzahl von $<20\,000/\mu\text{l}$ eine prophylaktische Thrombozytengabe.	2C

Operative Eingriffe

Wir empfehlen vor kleineren operativen Eingriffen eine präoperative Thrombozytengabe bei Vorliegen einer thrombozytären Blutungsneigung oder bei Thrombozytenzahlen $\leq 20\,000/\mu\text{l}$.	2C
Wir empfehlen vor Durchführung von großen operativen Eingriffen eine unmittelbar präoperative Thrombozytengabe bei Thrombozytenzahlen $<50\,000/\mu\text{l}$.	2C
Wir empfehlen vor Eingriffen mit einem sehr hohen Blutungsrisiko eine unmittelbar präoperative Thrombozytengabe bei Thrombozytenzahlen von $<70\,000\text{--}100\,000/\mu\text{l}$.	1C
Wir empfehlen nach kardiochirurgischen Eingriffen die Thrombozytengabe bei verstärkten postoperativen Blutungen und bei Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von $20\,000/\mu\text{l}$.	2C
Wir empfehlen die Thrombozytentransfusion vor Durchführung einer Epiduralanästhesie bei Thrombozytenwerten $<80\,000/\mu\text{l}$ und vor Spinalanästhesie bei Thrombozytenwerten $<50\,000/\mu\text{l}$.	1C+

Tabelle 1 Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 1. Fortsetzung*Leberinsuffizienz*

Wir empfehlen die prophylaktische Thrombozytengabe bei Patienten mit akuter Leberinsuffizienz bei Thrombozytenwerten von $<20\,000/\mu\text{l}$ oder beim Auftreten von klinisch relevanten Blutungen. 1C

Wir empfehlen die Thrombozytengabe bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz beim Auftreten von Blutungskomplikationen oder prophylaktisch zur Vorbereitung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen bei Thrombozytenwerten $<20\,000/\mu\text{l}$. 2B

Thrombozytentransfusion zur Behandlung der akuten Blutung

Wir empfehlen im Fall von transfusionspflichtigen Blutungen eine Thrombozytengabe bei $<100\,000$ Thrombozyten/ μl . 2C

Wir empfehlen bei nichttransfusionspflichtigen Blutungen die Gabe von Thrombozyten nur, wenn durch andere Maßnahmen keine ausreichende Blutstillung erreicht werden kann und die Gefahr einer klinischen Verschlechterung besteht. 2C

Auswahl der Thrombozytenkonzentrate zur Transfusion

Wir empfehlen, bei nichtimmunisierten Patienten die Auswahl des Thrombozytenkonzentrats (A-TK oder BC-TK) von der Verfügbarkeit der Präparate abhängig zu machen. 1B

Wir empfehlen, bei immunisierten Patienten das HLA- bzw. das HPA-Antigenmuster bei der Auswahl der Thrombozytenkonzentrate zu berücksichtigen. 1C

Eröffnete Thrombozytenkonzentrate dürfen nicht gelagert werden. 1C+

Wir empfehlen, der AB0-identischen den Vorzug vor der AB0-ungleichen Thrombozytentransfusion zu geben. 1C

Wir empfehlen, bei Rhesus-negativen Patienten Thrombozyten von Rhesus-negativen Spendern einzusetzen. 1C+

Wir empfehlen, bei Transfusion von Rhesus-D-positiven Thrombozyten bei Rhesus-negativen Patientinnen vor der Menopause eine Anti-D-Prophylaxe durchzuführen. 1C

Management des refraktären Patienten

Wir empfehlen, bei Patienten ohne ausreichenden Thrombozytenanstieg (Inkrement) zunächst frische, AB0-kompatible Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren und das jeweilige Inkrement zu bestimmen. 2C

Wir empfehlen, refraktäre Patienten nur bei klinisch manifester Blutungsneigung (WHO-Grad 3 und 4) mit Thrombozyten zu transfundieren. 2C

Wir empfehlen, bei Verdacht auf einen immunologisch bedingten Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen im Rahmen einer Erstuntersuchung nach HLA-Klasse-I-spezifischen Antikörpern im Serum des Patienten zu suchen. 1C+

Wir empfehlen, für die Untersuchung auf HLA-Klasse-I-Antikörper einen komplementunabhängigen Test zu verwenden. 2C

Wir empfehlen, bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern und ineffektiven HLA-kompatiblen Thrombozytentransfusionen zusätzlich nach plättchenspezifischen Alloantikörpern (HPA-Antikörpern) zu suchen. 2C

Wir empfehlen bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern die Bestimmung der HLA-A- und HLA-B-Antigene des Patienten zur Spenderauswahl. 2C

Wir empfehlen, bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Antikörpern HLA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren. 1B

Wir empfehlen, bei zusätzlich nachgewiesenen HPA-Antikörpern, HLA- und HPA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren. 1C

Wir empfehlen für die Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) von Thrombozyten die Anwendung eines komplementunabhängigen Testsystems unter Verwendung von Thrombozyten als antigenes Substrat. 1C

Wir raten davon ab, bei blutenden transfusionsrefraktären Patienten zusätzlich zu Thrombozytenkonzentraten i.v. IgG oder Steroide anzuwenden. 1B

Überprüfung des Transfusionserfolgs

Wir empfehlen, bei einer akuten Blutung zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Thrombozytengabe den klinischen Parameter «Sistieren der Blutung» einzusetzen. 2C

Wir empfehlen bei immunisierten Patienten die Überprüfung des Transfusionserfolgs anhand des Inkrements. 2C

CMV-sichere Thrombozytenkonzentrate

Wir empfehlen bei Verwendung leukozytendepletierter Thrombozytenpräparate keine weitere Berücksichtigung des CMV Antikörper-Status des Thrombozytenkonzentratspenders. 1B

Diese Empfehlung steht im Widerspruch zu dem derzeit in den Richtlinien zur Bluttransfusion geforderten Vorgehen bei CMV-negativen Stammzellenempfängern nur CMV-negativ getestete Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren

Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Wir empfehlen bei einem Neugeborenen mit Verdacht auf FNAIT und Blutungsgefahr (Thrombozyten $<30\,000/\mu\text{l}$ reifes Neugeborenes, $<50\,000/\mu\text{l}$ Frühgeborene) die prophylaktische Transfusion von HPA-1a- und HPA-5b-negativen Thrombozyten. 2C

Wir empfehlen, sollten HPA-1a, und HPA-5b negative Thrombozyten nicht ohne Zeitverzögerung verfügbar sein, bei Thrombozytenwerten $<30\,000/\mu\text{l}$ oder Blutung zunächst unausgewählte Thrombozyten zu transfundieren. 2C

Wir raten davon ab, blutungsgefährdete Neugeborene mit Verdacht auf FNAIT nur mit i.v. IgG zu behandeln. 2C

Wir empfehlen, bei bekannter Immunisierung der Mutter und FNAIT mit Blutungsgefahr (Thrombozyten $<30\,000/\mu\text{l}$ reifes Neugeborenes, $<50\,000/\mu\text{l}$ Frühgeborene) prophylaktisch HPA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren. 1C+

Tab. 2. Bewertung des Grades der Empfehlungen

Grad der Empfehlung	Nutzen/Risiko-Verhältnis	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Implikationen
1A	eindeutig	randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen	starke Empfehlung, die für die meisten Patienten ohne Einschränkungen gilt
1C+	eindeutig	keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage	starke Empfehlung, die für die meisten Patienten ohne Einschränkungen gilt
1B	klar	randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	starke Empfehlung die wahrscheinlich für die meisten Patienten gilt
1C	klar	Beobachtungsstudien	mittelstarke Empfehlung, erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen
2A	unklar	randomisierte, kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen aber mit unterschiedlichen Ergebnissen	mittelstarke Empfehlung, abhängig vom individuellen Patienten kann ein anderes Vorgehen besser sein
2B	unklar	randomisierte, kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Patienten kann ein anderes Vorgehen besser sein
2C	unklar	klinische Beobachtungen	sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Patienten kann ein anderes Vorgehen besser sein

Indikation Blutungsprophylaxe

Bisher liegen nur für Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor [3–5]. Für alle anderen Patientengruppen basiert die Empfehlung auf Kasuistiken und Expertenempfehlungen. Alle publizierten Studien belegen, dass durch die prophylaktische Transfusion nur geringgradige Blutungen vom WHO Grad 1 und 2, nicht aber schwere Blutungen vom WHO-Grad 3 und 4 vermieden werden können.

Blutungsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten

Nach klinischen Kriterien können diese Patienten in 4 Gruppen unterteilt werden.

Patienten mit chronischer Thrombozytopenie (Gruppe A)

Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit dauerhafter Thrombozytopenie (z.B. aplastisches Syndrom, myelodysplastisches Syndrom oder hereditärer Thrombozytopenie).

Bei ambulanten Patienten mit aplastischer Anämie wurden folgende Transfusionstrigger festgelegt und der klinische Verlauf prospektiv überprüft:

- Thrombozytenzahl < 5 000/µl und wöchentliche Kontrolle,
- Thrombozytenzahlen < 10 000 /µl nach kürzlich zurückliegender Blutung oder Fieber über 38 °C bzw. Transfusion bei mehr als 10 000/µl bei Blutungsereignissen Grad 3 oder 4 nach WHO oder vor kleineren chirurgischen Eingriffen [6].

Die so mit Thrombozyten transfundierten Patienten haben keine bedrohlichen Blutungskomplikationen entwickelt. Studien, die die vereinzelt geübte Praxis belegen, nur bei Blutungen bzw. bei höheren Thrombozytenzahlen (als 5000/µl) zu transfundieren, liegen nicht vor.

Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit lang andauernder, vermutlich therapierefraktärer Thrombozytopenie, bei Thrombozytenwerten < 5000/µl oder bei klinisch manifesten Blutungen Grad 3 oder Grad 4.

Bewertung der Empfehlung: 2B

Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit lang andauernder, vermutlich therapierefraktärer Thrombozytopenie vor chirurgischen Eingriffen.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Patienten mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz (Gruppe B)

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, die eine Thrombozytopenie als Folge einer immunologischen oder nichtimmunologischen thrombozytären Umsatzsteigerung entwickeln.

Bei Patienten mit Immunthrombozytopenien ist die Thrombozytentransfusion aufgrund des pathophysiologischen Mechanismus wahrscheinlich nicht sinnvoll. Eine therapeutische Thrombozytengabe wird nur zur Behandlung bedrohlicher Blutungen (WHO-Grad 4) empfohlen. In diesen Fällen wird bis zur Blutstillung oft eine hohe Dosierung an Thrombozyten benötigt. Gleichzeitig sollte eine Begleittherapie wie z.B. hochdosierte Glukokortikoide (2 mg Prednisolon/kg Körpergewicht (KG)) und/oder Immunglobuline (1g/kg KG/Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen) [7] eingeleitet werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann die Gabe von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) versucht werden.

Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Immunthrombozytopenien nur im Fall von bedrohlichen Blutungen (WHO-Grad 4).

Bewertung der Empfehlung: 2C

Bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) oder medika-

Tab. 3. Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen bei Thrombozytopenie

Infektionen und anderen Komplikationen (Graft-versus-host-Erkrankung)
Klinische Zeichen der Hämorrhagie (z.B. petechiale Blutungen)
Fieber über 38 °C
Leukozytose
Plasmatische (prohämorrhagische) Gerinnungsstörung
Steiler Thrombozytenzahlabfall
Vorbestehende Nekrosebereiche
Gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion hemmen (ASS; ADP-Rezeptor Antagonisten; Antidepressiva, vor allem Serotonin-Aufnahmehemmer)

mentös ausgelöster mikroangiopathischer Hämolyse wird auch bei Blutungszeichen die Gabe von Thrombozyten kontrovers diskutiert, da diese das Krankheitsbild verschlechtern können.

Wir empfehlen bei Patienten mit hämolytisch urämischem Syndrom und bei Patienten mit TTP Thrombozyten nur bei schwerwiegenden Blutungen (WHO-Grad 4) zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Aufgrund fehlender Daten kann keine allgemeingültige Empfehlung zur Thrombozytentransfusion bei Patienten mit Sepsis und/oder Verbrauchskoagulopathie ausgesprochen werden. Der Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Thrombozyten bei Unterschreiten von kritischen Grenzwerten (z.B. <10 000/μl) ist nicht belegt. Unstrittig ist die Thrombozytentransfusion bei bedrohlichen Blutungen.

Wir empfehlen Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie bei bedrohlichen Blutungen.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung (Gruppe C)

Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Thrombozytopenie im Rahmen einer Erkrankung oder einer Therapie ohne Begleitrisiko für Blutungen (Tab. 3)

Bei Erwachsenen mit krankheits- oder therapiebedingter passagerer Thrombozytopenie nach Chemotherapie maligner hämatologischer Neoplasien wird ein Trigger von 10 000 Thrombozyten/μl für prophylaktische Plättchentransfusionen empfohlen, wenn keine blutungsrelevanten Begleitumstände vorliegen. Dies wurde vorwiegend bei Patienten mit akuter Leukämie untersucht [4, 8, 9]. Bei Kindern sollten Begleitrisiken (z.B. Bewegungsdrang, Sturzgefahr) berücksichtigt werden.

Wir empfehlen prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei Erwachsenen mit akuter Leukämie ab einem Thrombozytenwert von ≤10 000/μl oder bei manifesten Blutungen.

Bewertung der Empfehlung: 1A

Wir empfehlen, Kindern mit akuter Leukämie, bei denen kein erhöhtes Verletzungsrisiko vorliegt, prophylaktisch erst ab einem Thrombozytenwert von ≤10 000/μl oder bei manifesten Blutungen Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Bei Patienten mit Knochenmarkstransplantation liegen nur wenige Studien zur prophylaktischen Thrombozytentransfusion vor. Blutungen sind bei diesen Patienten häufig auf zusätzliche Komplikationen zurückzuführen (z.B. Mukositis, Zystitis). Bei stabilen Patienten scheint ein Transfusionstrigger von 10 000 Thrombozyten/μl ausreichend zu sein [5, 10–16].

Wir empfehlen, bei Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ohne Komplikationen, z.B. schwere Graft-versus-host-Reaktion oder Mukositis, Cystitis usw., erst bei einem Thrombozytenwert von ≤10 000/μl oder bei manifesten Blutungen prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Bei Patienten mit soliden Malignomen und Thrombozytopenie nach Strahlen- oder Chemotherapie werden die Transfusionstrigger wie bei hämatologisch-onkologischen Patienten übernommen. Prospektive Studien hierzu fehlen. Bei Patienten mit nekrotisierenden soliden (gut ansprechenden) Primärtumoren bzw. Metastasen können gravierende Blutungen auch bei Thrombozytenzahlen über 50 000/μl auftreten. Bei diesen Patienten sind deshalb unter Umständen höhere Thrombozytenzahlen einzuhalten.

Wir empfehlen, bei Patienten mit soliden Malignomen ohne Blutungsrisiko bei einem Thrombozytenwert ≤10 000/μl oder bei manifesten Blutungen prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Durch die Transfusion von Thrombozyten können Patienten immunisiert werden. Daher dürfen Patienten vor allogener Stammzelltransplantation keine Blutprodukte des Transplantatspenders oder von Blutsverwandten erhalten.

Wir empfehlen, vor allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation die Gabe von Thrombozytenkonzentraten von Blutsverwandten des Empfängers oder des Transplantatspenders oder von Blutsverwandten des Spenders unbedingt zu vermeiden.

Bewertung der Empfehlung: Grad 1C+

Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken (Gruppe D)

Für Patienten mit hämatologischen Krankheiten, aber auch für Patienten mit soliden Tumoren und chemotherapieassoziiertem Thrombozytopenie sind Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Blutungskomplikationen definiert (Tab. 3). Bei thrombozytopenischen Malignompatienten mit einem oder

Tab. 4. Empfohlene Thrombozytenminimalwerte für folgende Untersuchungen

	Blutplättchen
Lumbalpunktion	>50 000
Transkutane Leberpunktion*	>50 000
Gastrointestinale Endoskopie	
ohne Biopsie	>20 000
mit Biopsie	>50 000
Bronchoskopie/bronchoalveoläre Lavage	>20 000
Transbronchiale Biopsie	>50 000
Organpunktion ohne Biopsie	>20 000
Organpunktion mit Biopsie	>50 000

*Eine transjuguläre Leberbiopsie ist im Zweifelsfall vorzuziehen.

mehreren dieser Risikofaktoren wird in der Regel die prophylaktische Gabe von Plättchenkonzentraten bei Thrombozytenzahlen $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Wir empfehlen, Patienten mit nicht onkologischen/hämatologischen Erkrankungen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen mit zusätzlichen zu Blutungen prädisponierenden Risikofaktoren (Tab. 3) bei einem Thrombozytenwert von $< 20\ 000/\mu\text{l}$ prophylaktisch Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Invasive diagnostische Eingriffe

Der kritische Thrombozytenwert bei invasiven diagnostischen Verfahren ist abhängig vom individuellen Blutungsrisiko des Patienten, dem Ausmaß der Traumatisierung und dem Gefährdungspotenzial, das mit einer möglichen Blutung verbunden ist (Tab. 4).

Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ bei normaler Thrombozytenfunktion [17].

Bei einer Thrombozytopathie bestimmt der Schweregrad der Thrombozytopathie den Transfusionstrigger. Typische Beispiele für eine isolierte Thrombozytopathie stellen Patienten dar, die mit ASS, Clopidogrel oder einer Kombination aus ASS und Clopidogrel behandelt werden. Kann bei diesen Patienten ein Abklingen der thrombozytenfunktionshemmenden Medikamentenwirkung nicht abgewartet werden, kann durch die Thrombozytengabe eine ausreichende Hämostase erreicht werden.

Knochenmarkbiopsie

Die Knochenmarkbiopsie kann auch bei sehr niedrigen Thrombozytenwerten ohne erhöhtes Blutungsrisiko durchgeführt werden, wenn danach die Punktionsstelle mechanisch komprimiert werden kann [18].

Wir raten davon ab, vor Knochenmarkbiopsie Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Lumbalpunktion

Eine Lumbalpunktion ist mit einem geringen Blutungsrisiko verbunden [19]. Wegen der schwerwiegenden Folgen einer möglichen Blutung im Bereich des Rückenmarks wird von der Mehrzahl der Experten jedoch ein Thrombozytenwert von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ für eine elektive Lumbalpunktion empfohlen (Grad 1C) [17]. Bei einer dringlichen oder notfallmäßigen Diagnostik gilt ein Thrombozytenwert von $20\ 000/\mu\text{l}$ als ausreichend, sofern keine Blutungszeichen bestehen (Grad 2C) [17]. Ausgenommen davon sind Patienten mit schwerer Sepsis, bei denen eine Lumbalpunktion zur Diagnosesicherung unbedingt erforderlich ist (z. B. bei Verdacht auf Meningokokkensepsis). In diesen Fällen kann die Lumbalpunktion unabhängig von der Thrombozytenzahl durchgeführt werden.

Sind die Patienten mit Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt, wird eine prophylaktische Thrombozytengabe empfohlen (Grad 2C).

Wir empfehlen vor einer Lumbalpunktion die Thrombozytentransfusion bei Werten $\leq 50\ 000/\mu\text{l}$. Bei vitaler Indikation kann die Lumbalpunktion auch bei niedrigeren Werten durchgeführt werden.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Leberpunktion

Die transjuguläre Leberpunktion kann auch bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und/oder anderen Gerinnungsstörungen sicher angewandt werden. Bei Wahl dieses Biopsieverfahrens ist eine präinvasive Thrombozytengabe nur bei Thrombozytenwerten $< 10\ 000/\mu\text{l}$ indiziert (Grad 1C) [20]. Kann eine transkutane Leberbiopsie bei blutungsgefährdeten Patienten nicht vermieden werden, wird ein Thrombozytenwert von $> 50\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen (Grad 2C) [20].

Wir empfehlen, vor transjugulärer Leberpunktion bei einer Thrombozytenzahl von $< 10\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Wir empfehlen, vor transkutaner Leberpunktion bei einer Thrombozytopenie $< 50\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Gelenkpunktionen

Bei Gelenkpunktionen sollten Thrombozytenzahl und -funktion beachtet werden. Studien zur Festlegung eines sicheren Thrombozytenwerts vor einer Punktion liegen nicht vor. Liegt keine Blutungsneigung und keine Thrombozytenfunktionsstörung vor, wird eine Thrombozytenzahl von $> 20\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Wir empfehlen, vor Gelenkpunktionen bei einer Thrombozytopenie $< 20\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Zahnärztliche Behandlung

Bei zahnärztlichen Eingriffen mit Blutungsrisiko sollten Thrombozytenzahl und -funktion beachtet werden. Studien zur Festlegung eines sicheren Thrombozytenwerts vor einer Behandlung liegen nicht vor. Liegt keine Blutungsneigung und keine Thrombozytenfunktionsstörung vor, wird eine Thrombozytenzahl von $>30\ 000/\mu\text{l}$ und bei Operationen eine Thrombozytenzahl von $>50\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen.

Wir empfehlen, vor größeren zahnärztlichen Eingriffen bei einer Thrombozytopenie $< 30\ 000/\mu\text{l}$ Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Gastrointestinale Endoskopie

Die gastrointestinale Endoskopie kann selbst bei Patienten mit schweren Thrombozytopenien sicher durchgeführt werden [17]. Bei Vorbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern, sollten diese abgesetzt und bei zwingender Indikation die antithrombotische Behandlung mit Heparin fortgesetzt werden.

Eine periinterventionelle Thrombozytensubstitution ist nur erforderlich, wenn eine Biopsieentnahme geplant ist und Thrombozytenwerte von $20\ 000/\mu\text{l}$ unterschritten werden (Grad 1C). Die Thrombozytengabe sollte unmittelbar vor der Untersuchung erfolgen.

Wir empfehlen, bei gastrointestinaler Endoskopie mit Biopsieentnahme die Thrombozytentransfusion bei einer Thrombozytopenie $< 20\ 000/\mu\text{l}$.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Bronchoskopie einschließlich transbronchialer Biopsie

Die Bronchoskopie kann auch bei thrombozytopenischen Patienten ohne Thrombozytensubstitution durchgeführt werden [21]. Eine Indikation zur Thrombozytengabe besteht vor einer Bronchoskopie bei Werten $<20\ 000/\mu\text{l}$ und vor einer transbronchialen Biopsie bei Thrombozytenzahlen $<50\ 000/\mu\text{l}$.

Bei einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wird ein rechtzeitiges Absetzen dieser Medikamente empfohlen. Im Notfall kann eine prophylaktische Thrombozytengabe in Frage kommen (Grad 2C).

Wir empfehlen, zur Durchführung einer transbronchialen Biopsie einen Thrombozytengrenzwert von $50\ 000/\mu\text{l}$.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Angiographie einschließlich Koronarangiographie

Zur Vermeidung von Blutungen im Bereich der Punktionsstellen wird vor Durchführung einer Angiographie eine Thrombozytenzahl von mindestens $20\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen (Grad 2C). Bei Unterschreiten dieses Grenzwerts wird die Thrombozytentransfusion empfohlen, sofern die Angiographie zur Lokalisation einer Blutungsquelle oder zur elektiven Gefäßdiagnostik durchgeführt wird. Ist die Indikation zur Angiographie ein akuter arterieller Verschluss, kann die Throm-

bozytengabe eine zusätzliche thrombotische Gefährdung des Patienten darstellen. In diesen Fällen wird postinterventionell nur bei verstärkten Blutungen eine Thrombozytengabe empfohlen (Grad 2C) [22].

Wir empfehlen vor Durchführung einer Angiographie, sofern die Angiographie nicht zur Diagnostik eines akuten arteriellen thrombotischen Ereignisses durchgeführt wird, bei einer Thrombozytenzahl von $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$ eine prophylaktische Thrombozytengabe.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Operative Eingriffe

Bei normaler Thrombozytenfunktion und Thrombozytenwerten $>50\ 000/\mu\text{l}$ ist nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen und eine präoperative Thrombozytengabe nicht erforderlich (Grad 1C) [17, 23]. Operative Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko können auch bei Thrombozytenzahlen zwischen $20\ 000$ und $50\ 000/\mu\text{l}$ durchgeführt werden. Wenn bereits präoperativ eine Blutungsneigung und/oder eine Thrombozytenzahl von $<20\ 000/\mu\text{l}$ vorliegt besteht eine Indikation zur präoperativen Thrombozytengabe (Grad 2C).

Wir empfehlen vor kleineren operativen Eingriffen eine präoperative Thrombozytengabe bei Vorliegen einer thrombozytären Blutungsneigung oder bei Thrombozytenzahlen $\leq 20\ 000/\mu\text{l}$.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Bei größeren operativen Eingriffen wird eine präoperative Thrombozytengabe zum Teil bei Unterschreiten eines Grenzwerts von $50\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen. Liegt der Wert zwischen $50\ 000$ und $100\ 000/\mu\text{l}$, sollten die Thrombozytenzahlen jedoch engmaschig kontrolliert werden.

Wir empfehlen vor Durchführung von großen operativen Eingriffen eine unmittelbar präoperative Thrombozytengabe bei Thrombozytenzahlen $<50\ 000/\mu\text{l}$.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Bei Eingriffen mit einem besonders hohen Blutungsrisiko (zum Beispiel neurochirurgische Eingriffe und Eingriffe am hinteren Augenabschnitt [24]) wird ein präoperativer Wert über $70\ 000$ – $100\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen (Grad 1C).

Wir empfehlen vor Eingriffen mit einem sehr hohen Blutungsrisiko eine unmittelbar präoperative Thrombozytengabe bei Thrombozytenzahlen von $<70\ 000$ – $100\ 000/\mu\text{l}$.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Bei kardiochirurgischen Eingriffen und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine präoperative Thrombozytengabe in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen bilden Patienten mit Thrombozytopenie $<20\ 000/\mu\text{l}$ (Grad 1C). Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses ist die Thrombozytengabe indiziert bei einer Thrombozytenzahl $<20\ 000/\mu\text{l}$ und wenn bei zwei Messungen im Abstand von >30 min kein Anstieg der Thrombozytenzahlen erkennbar ist. Bei Patienten mit mikrovasculären Blutungen werden postoperativ Thrombozytenga-

ben bis zum Erreichen der Blutstillung empfohlen. Thrombozytenzahlen von 50 000–100 000/μl werden dann angestrebt (Grad 2C).

Wir empfehlen nach kardiochirurgischen Eingriffen die Thrombozytengabe bei verstärkten postoperativen Blutungen und bei Unterschreiten einer Thrombozytenzahl von 20 000/μl.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Zur Durchführung einer Epiduralanästhesie wird ein Thrombozytengrenzwert von >80 000/μl empfohlen (Grad 1C+). Bei Unterschreiten dieses Werts werden alternative Narkoseverfahren empfohlen. Für die Spinalanästhesie gilt ein Grenzwert von 50 000/μl (Grad 1C+) [25–27].

Wir empfehlen die Thrombozytentransfusion vor Durchführung einer Epiduralanästhesie bei Thrombozytenwerten <80 000/μl und vor Spinalanästhesie bei Thrombozytenwerten <50 000/μl.

Bewertung der Empfehlung: 1C+

Bei *erworbenen Plättchenfunktionsstörungen* (z.B. infolge einer Urämie, nach kardiopulmonalem Bypass, unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern) sind prophylaktische Thrombozytengaben in der Regel nicht angezeigt. Die Transfusionsindikation kann in diesen Fällen nicht von der Thrombozytenzahl abgeleitet werden, sondern klinisch anhand der Blutungsneigung. Die Gabe von Antifibrinolytika oder Desmopressin kann zweckmäßig sein. Gleichzeitig sind Medikamente, die die Thrombozytenfunktion hemmen (Tab. 3), wenn möglich abzusetzen.

Patienten, die präoperativ ohne ausreichende Medikationspause mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko [22]. Eine präoperative Thrombozytengabe wird bei diesen Patienten für Eingriffe mit einem besonders hohen Blutungsrisiko empfohlen (z.B. neurochirurgische Eingriffe und Operationen am hinteren Augenabschnitt) (Grad 2C).

Leberinsuffizienz

Das akute Leberversagen ist meistens mit einer schweren Thrombozytopenie assoziiert. Eine Thrombozytengabe wird bei <20 000/μl oder beim Auftreten klinisch relevanter Blutungen empfohlen (Grad 1C). Gleichzeitig sollte die Störung der plasmatischen Gerinnung behandelt werden.

Bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz ist mit Ausnahme der Vorbereitung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen eine prophylaktische Thrombozytengabe bei Werten >10 000 Thrombozyten/μl nicht erforderlich (Grad 2B). Es gelten hier auch die Empfehlungen zur gastrointestinalen Endoskopie.

Wir empfehlen die prophylaktische Thrombozytengabe bei Patienten mit akuter Leberinsuffizienz bei Thrombozytenwerten von <20 000/μl oder beim Auftreten von klinisch relevanten Blutungen.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Wir empfehlen die Thrombozytengabe bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz beim Auftreten von Blutungskomplikationen oder prophylaktisch zur Vorbereitung von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen bei Thrombozytenwerten <20 000/μl.

Bewertung der Empfehlung: 2B

Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer akuten Blutung

Im Fall von akuten Blutungen stellen die Thrombozytenzahl und -funktion, das Ausmaß des Blutverlusts sowie die Bedrohlichkeit der Blutung die wichtigsten Transfusionstrigger dar. Bei einem massiven Blutverlust unter Substitution von Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma wird die Substitution von Thrombozyten bei Unterschreiten eines Werts von 100 000/μl empfohlen [28].

Bei transfusionspflichtigen Blutungen mit einem Transfusionsbedarf von ≥ 1 Erythrozytenkonzentrat/Tag (WHO-Grad 3) [29] wird unabhängig von der Genese der Blutung ein Thrombozytenzielwert von 100 000/μl angestrebt (Grad 2C). Gleichzeitig sollten alle Möglichkeiten der lokalen Blutungskontrolle ausgeschöpft werden. Bei nichttransfusionspflichtigen Blutungen (WHO-Grad 1–2: Petechien, Ekchymosen, okkulte Blutungen, vaginale Schmierblutungen, Epistaxis, Mikrohämaturie) besteht in der Regel keine Indikation zur Thrombozytengabe.

Wir empfehlen im Fall von transfusionspflichtigen Blutungen eine Thrombozytengabe bei <100 000 Thrombozyten/μl.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Wir empfehlen bei nichttransfusionspflichtigen Blutungen die Gabe von Thrombozyten nur, wenn durch andere Maßnahmen keine ausreichende Blutstillung erreicht werden kann und die Gefahr einer klinischen Verschlechterung besteht.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Thrombozytenkonzentrate zur Transfusion

Thrombozytenkonzentrate werden entweder aus Vollblutspenden oder durch Thrombozytapherese gewonnen (Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)). Bei Thrombozytenkonzentraten aus der Vollblutspende («Buffy-coat»-Thrombozytenkonzentrat; BC-TK) werden die Thrombozyten aus 4–6 blutgruppengleichen thrombozytenhaltigen «buffy coats» angereichert. Bei der Thrombozytapherese werden mittels maschineller Zellseparatoren von einem Spender 1–2 Apherese-Thrombozytenkonzentrate (A-TK) gewonnen. Beide Arten von Thrombozytenpräparaten sind bei optimalen Lagerungsbedingungen (konstante Bewegung bei 22 ± 2 °C) über den Tag der Blutspende hinaus 5 Tage verwendbar.

Thrombozytenkonzentrate aus Vollblutspenden (BC-TK) und durch maschinelle Apherese gewonnene Thrombozytenkonzentrate (A-TK)

BC-TK enthalten in der Regel $2,4\text{--}3,6 \times 10^{11}$ Thrombozyten von 4–6 Spendern. Diese sind in 200–350 ml Plasma oder einer Plasmaersatzlösung suspendiert. Bei der Verwendung von Plasmaersatzlösungen beträgt der Restplasmagehalt etwa 80–100 ml [30].

Das A-TK enthält in der Regel $2,4\text{--}4,0 \times 10^{11}$ Thrombozyten eines Einzelspenders in etwa 200–300 ml Plasma.

Bei beiden Präparaten liegt der Leukozytengehalt unterhalb von 1×10^6 pro Thrombozytenkonzentrat, und beide Präparate gelten als leukozytendepletiert. Der Therapieeffekt ist für beide Präparate gleich [31–33]. Die Auswahl des Präparats sollte bei nichtimmunisierten Patienten nur von der Verfügbarkeit abhängig gemacht werden; HLA-Antigene und «human platelet antigens» (HPA) müssen nicht berücksichtigt werden. Refraktärität ist häufiger bei BC-TK- als bei A-TK-Gaben [34]. Das «corrected count increment» (CCI) reduziert sich bei beiden Präparaten über den Lagerungszeitraum von 5 Tagen um etwa 20–30% [32]. Der Aufwand für die Herstellung von A-TK ist höher als der für BC-TK.

Wir empfehlen, bei nichtimmunisierten Patienten die Auswahl des Thrombozytenkonzentrats (A-TK oder BC-TK) von der Verfügbarkeit der Präparate abhängig zu machen.

Bewertung der Empfehlung: 1B

Wir empfehlen, bei immunisierten Patienten das HLA- bzw. das HPA-Antigenmuster bei der Auswahl der Thrombozytenkonzentrate zu berücksichtigen.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Infektionsübertragungsrisiko von Thrombozytenkonzentraten

Thrombozytenkonzentrate können sehr selten Virusinfektionen übertragen (Hepatitis B 1:320 000 bis 1:500 000, Hepatitis C <1:13 000 000; HIV <1:11 000 000) [35, 36]. Ein Unterschied des Übertragungsrisikos dieser Viren durch BC-TK oder A-TK ist nicht bekannt.

Ein größeres Problem stellt die bakterielle Verkeimung der bei 22 °C gelagerten Thrombozytenkonzentrate dar. Ein positiver Nachweis in der Bakterienkultur findet sich bei etwa 0,25% der untersuchten Präparate [37]. Die klinische Relevanz dieses Befunds ist bisher nicht geklärt. Die Transfusion eines bakteriell kontaminierten Blutpräparats kann in seltenen Fällen eine Sepsis verursachen und führt in sehr seltenen Fällen zu einer akuten Sofortreaktion mit Blutdruckabfall und Schocksymptomatik. Das Hauptrisiko einer bakteriellen Kontamination ergibt sich durch die Venenpunktion bei der Blutspende. Die Kontaminationsrate bei Verabreichung von BC-TK ist nicht höher als bei A-TK [37, 38]. Nach einer Untersuchung von Andreu et al. [38] liegt das Risiko einer bakteriellen Infektionsübertragung für BC-TK und A-TK bei etwa 13

bzw. 69 Ereignissen auf 10^6 Transfusionen. Wegen des Risikos der bakteriellen Kontamination dürfen eröffnete Thrombozytenkonzentrate nicht gelagert werden!

Eröffnete Thrombozytenkonzentrate dürfen nicht gelagert werden.

Bewertung der Empfehlung: Grad 1C+

Weitere Transfusionsreaktionen

Febrile und allergische Transfusionsreaktionen können während oder nach einer Transfusion von Thrombozytenkonzentraten auftreten (Inzidenz 1,5–7%, unabhängig von der Art des Thrombozytenkonzentrats) [39, 40]. Diese Transfusionsreaktionen verlaufen in der Regel mild, jedoch sind auch schwere Komplikationen, z.B. anaphylaktische Reaktionen, beschrieben. Empfehlungen zur Notfallbehandlung sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Berücksichtigung der Blutgruppen ABO und Rhesus D bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten

Die Blutgruppenmerkmale A und B sind meist nur schwach auf Thrombozyten nachweisbar [41–43].

Major- und Minor-Inkompatibilität werden unterschieden. Eine Major-Inkompatibilität liegt vor, wenn die Spenderthrombozyten für den Empfänger ABO-inkompatibel sind. Eine Minor-Inkompatibilität liegt vor, wenn das Plasma des Thrombozytenkonzentrats für den Empfänger inkompatibel ist. Die Wiederfindungsrate (Recovery) bei Major-Inkompatibilität von Thrombozyten ist um zirka 30–40% reduziert [44–46] und nimmt mit zunehmender Anzahl major-inkompatibler Transfusionen weiter ab [47, 48]. Bei minor-inkompatibler Thrombozytentransfusion ist die Wiederfindungsrate um 18% reduziert [46]. Leukämiepatienten mit ABO-identischen Thrombozytentransfusionen zeigten in kleineren Studien ein längeres Überleben als die ABO-inkompatibel transfundierten Patienten [48–50]. Bei herzchirurgischen Patienten zeigte eine retrospektive Untersuchung an 153 Patienten einen Trend für ein erhöhtes Risiko für längeren Krankenhausaufenthalt, Mortalität und Infektionen durch ABO-inkompatible Thrombozytentransfusion [51]. Dies wurde in einer zweiten retrospektiven Untersuchung an 1721 Patienten nicht bestätigt [52].

Thrombozytenkonzentrate ohne Plasmaersatzlösung (siehe oben) enthalten bis zu 350 ml Plasma. Hierdurch können relativ große Mengen an Isoagglutininen übertragen werden. Das Risiko einer klinisch relevanten hämolytischen Transfusionsreaktion bei minor-inkompatibler Thrombozytentransfusion beträgt zirka 1:9000. Das Risiko scheint höher zu sein bei Thrombozytenpräparaten der Blutgruppe 0 [53, 54].

Wir empfehlen, der ABO-identischen den Vorzug vor der ABO-ungleichen Thrombozytentransfusion zu geben.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Tab. 5. Notfallmaßnahmen bei Transfusionsreaktionen auf Thrombozytenkonzentrate

Allergische Reaktionen

Erstversorgung

- Sofortiger Stopp der Transfusion
- i.v. Zugang offen halten
- Engmaschige Kontrolle des Patienten (Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Exanthembildung)
- Gabe von H1-blockierenden Antihistaminika, vorzugsweise i.v. (bei Erwachsenen z.B. 0,03 mg/kg KG Clemastin)
- Gegebenenfalls zusätzliche Applikation von H2-Blocker z. B. Cimetidin (bei Erwachsenen 5 mg/kg KG i.v.)
- Bei kreislaufwirksamen anaphylaktischen Reaktionen intensivmedizinische Maßnahmen, Volumengabe und Adrenalin 1:10 000 verdünnt

Weitere Maßnahmen

- Bei mild verlaufenden allergischen Reaktionen ohne Fieber kann die Transfusion nach 30 min weitergeführt werden, wenn die Urtikaria verschwindet und keine weitergehenden Symptome auftreten
- Gegebenenfalls zusätzliche Gabe von 100–250 mg Prednisolon intravenös

Febrile Reaktionen (Anstieg Körpertemperatur >1 °C)

Erstversorgung

- Sofortiger Stopp der Transfusion
- i.v. Zugang offen halten
- Engmaschige Kontrolle des Patienten (Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur)
- Gabe des Antipyretikums Paracetamol (bei Erwachsenen 500–1000 mg oral)
- Bei schwerem Schüttelfrost Gabe von Pethidin i.v. (bei Erwachsenen 25–50 mg)

Weitere Maßnahmen

- Nicht verbrauchtes Blutpräparat und posttransfusionelle Patientenblutprobe zur Abklärung auf irregulären Antikörper und bakterielle Kontamination an die versorgende transfusionsmedizinische Einrichtung senden

Thrombozytenkonzentrate enthalten geringe Mengen von Erythrozyten [55]. Die Häufigkeit einer Anti-D-Bildung durch Rhesus-D-Thrombozytenkonzentrate bei Rhesus-negativen Patienten betrug in früheren Untersuchungen bis zu 19% [56–59]. In zwei Studien mit 24 bzw. 22 erwachsenen hämatologisch-onkologische Patienten wurde keine Anti-D-Bildung nach Rhesus-D-inkompatiblen Thrombozytentransfusionen beobachtet [60, 61]. Ebenso wurde bei 42 Kindern, die Rhesus-D-inkompatible Thrombozytenkonzentrate aus Apherese erhalten hatten, keine Rhesus-D-Immunsierung nachgewiesen [62]. Die durchgeführten Chemotherapieverfahren könnten für die niedrigeren Immunsierungsraten verantwortlich sein. Bei nichthämatologischen Patienten wurde nach Transfusion mit Rhesus-D-inkompatiblen Pool- und/oder Apheresepräparaten eine Immunsierungsrate von 13,5% (8 von 59 Patienten) beobachtet [60].

Daher sollte bei der Auswahl auch der Rhesusfaktor D berücksichtigt werden. Ist die Gabe von Rhesus-D-positiven Thrombozytenkonzentrat bei Rhesus-D-negativen Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nicht vermeidbar, ist eine Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin im engen zeitlichen Zusammenhang (maximal bis 72 h nach der Transfusion) mit der Transfusion geeignet [63]. Dabei ist eine Dosis von 20 µg (100 IE) ausreichend [64]. Die Applikation kann i.v. [65] oder wahrscheinlich auch s.c. [66] erfolgen (*Cave:* wegen Blutungsgefahr keine i.m. Applikation!).

Wir empfehlen, bei Rhesus-negativen Patienten Thrombozyten von Rhesus-negativen Spendern einzusetzen.

Bewertung der Empfehlung: 1C+

Wir empfehlen, bei Transfusion von Rhesus-D-positiven Thrombozyten bei Rhesus-negativen Patientinnen vor der Menopause eine Anti-D-Prophylaxe durchzuführen.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Management des refraktären Patienten

Klinisches Vorgehen bei refraktären Patienten

Die Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen ist gekennzeichnet durch einen fehlenden Anstieg der Thrombozytenwerte 1–3 h nach Transfusion trotz wiederholter Transfusionen AB0-kompatibler, frischer (<3 Tage) Thrombozytenkonzentrate. Die Ursache einer Refraktärität ist nicht immer klar. Nichtimmunologische Ursachen (z.B. peripherer Verbrauch bei diffus blutenden oder septischen Patienten) sind häufiger als immunologische Ursachen (HLA- und HPA-Antikörper). Die Indikation zur Thrombozytentransfusion sollte bei diesen Patienten nicht von der Thrombozytenzahl, sondern von Blutungszeichen und zusätzlichen Blutungsrisiken (z.B. invasive Eingriffe) abhängig gemacht werden. Bei Blutungen kann oft durch eine höhere Dosis an Thrombozyten eine Blutstillung erreicht werden.

Wir empfehlen, bei Patienten ohne ausreichenden Thrombozytenanstieg (Inkrement) zunächst frische, AB0-kompatible Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren und das jeweilige Inkrement zu bestimmen.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Wir empfehlen, refraktäre Patienten nur bei klinisch manifester Blutungsneigung (WHO Grad 3 und 4) mit Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Serologische Diagnostik bei refraktären Patienten

Nichtimmunologische Ursachen sind bei einem Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen häufiger als immunologische Ursachen. Bei Patienten mit einem Refraktärzustand unklarer Ursache sollte eine Suche nach thrombozytenreaktiven Antikörpern eingeleitet werden.

HLA-Antikörper

Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene sind die häufigste Ursache für einen immunologisch induzierten Refraktärzustand [67, 68]. Der Nachweis erfolgt mit komplementunabhängigen Testsystemen, z.B. Enzymimmuntests mit immobilisierten HLA-Antigenen oder Thrombozyten [69–71]. Der lymphozytotoxische Test kann falsch-positive Resultate geben (z.B. bei Patienten mit autoreaktiven zytotoxischen Antikörpern oder durch vorherige Gabe therapeutischer Antikörper (Anti-CD3, ATG)) und falsch-negative Resultate, da ein Teil der transfusionsrelevanten HLA-Antikörper kein Komplement aktiviert.

Wir empfehlen, bei Verdacht auf einen immunologisch bedingten Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen im Rahmen einer Erstuntersuchung nach HLA-Klasse-I-spezifischen Antikörpern im Serum des Patienten zu suchen.

Bewertung der Empfehlung: 1C+

Wir empfehlen, für die Untersuchung auf HLA-Klasse-I-Antikörper einen komplementunabhängigen Test zu verwenden.

Bewertung der Empfehlung: 2C

HPA-Antikörper

Patienten, die HLA-Klasse-I-spezifische Antikörper gebildet haben, weisen in 15–30% der Fälle zusätzlich HPA-Antikörper auf [71, 72]. Lediglich HPA-5b-Antikörper werden häufiger auch ohne begleitende HLA-Antikörper nachgewiesen. Zur Bestimmung von HPA-Antikörpern sind vor allem glykoprotein(GP)spezifische Tests geeignet [73]. In die Untersuchung sollten als Ziel-(Glyko-)Proteine GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa und GP Ib/IX und möglichst auch CD109 [74] einbezogen werden.

Wir empfehlen, bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern und ineffektiven HLA-kompatiblen Thrombozytentransfusionen zusätzlich nach plättchenspezifischen Alloantikörpern (HPA-Antikörpern) zu suchen.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Auswahl kompatibler Thrombozytenkonzentrate bei immunisierten Patienten

Bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Alloantikörpern sollten HLA-ausgewählte, nach Überprüfung in einem Kreuzprobenverfahren verträgliche Thrombozyten transfundiert werden [75–77]. Bei breit immunisierten Patienten (Panelreaktivität über 80–90%) empfiehlt sich die Bestimmung der HLA-A- und HLA-B-Antigene des Patienten, um eine Vorauswahl potentiell geeigneter Thrombozytenspender (→ A-TK) treffen zu können. Hierfür ist die serologische Bestimmung der HLA-A- und HLA-B-Antigene ausreichend. Zur Spenderauswahl können auch HLA-Antikörperspezifitäten der Patienten herangezogen werden, wenn sich solche Spezifitäten im Einzelfall bestimmen lassen [77, 78]. Wenn HLA-typisierte Spender nicht zur Verfügung stehen, ist auch bei Patienten mit hoher Panelreaktivität eine Suche mit Hilfe von Kreuzproben an einer ausreichenden Zahl potentieller Spender möglich [79].

Bei Patienten, die neben HLA-Klasse-I-Antikörpern zusätzlich HPA-Antikörper gebildet haben, sollten HLA- und HPA-kompatible Spender ausgewählt werden [80, 81].

Wir empfehlen bei nachgewiesenen HLA-Antikörpern die Bestimmung der HLA-A- und HLA-B-Antigene des Patienten zur Spenderauswahl.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Wir empfehlen, bei nachgewiesenen HLA-Klasse-I-Antikörpern HLA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1B

Wir empfehlen, bei zusätzlich nachgewiesenen HPA-Antikörpern, HLA- und HPA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Kreuzprobe bei immunisierten Patienten

Wie bei Erythrozytenkonzentraten kann auch bei Thrombozytenkonzentraten eine serologische Verträglichkeitsprobe durchgeführt werden. Hierbei werden Thrombozyten des Thrombozytenspenders gegen das Empfängerserum getestet. Die Verwendung von Thrombozyten des Spenders ist für diese Testung besser geeignet als die Verwendung von Lymphozyten. Bei Patienten mit nachgewiesenen thrombozytenreaktiven Antikörpern erzielt man mit kreuzprobennegativen Thrombozytenkonzentraten ein höheres Thrombozyteninkrement als bei positiver Kreuzprobe [76, 77, 79].

Wir empfehlen, für die Durchführung einer serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) von Thrombozyten die Anwendung eines komplementunabhängigen Testsystems unter Verwendung von Thrombozyten als antigenes Substrat.

Bewertung der Empfehlung: 1C

Gabe inkompatibler Thrombozyten und Anwendung anderer Therapien bei immunisierten Patienten

Gelingt es nicht, immunologisch kompatible Thrombozyten zu finden, kann bei Patienten mit manifester Blutung die Gabe mehrere Thrombozytenkonzentrate eine kurzfristige Blutstillung bewirken [82]. Die i.v. Gabe von hoch dosiertem IgG zusammen mit Thrombozytentransfusionen ist dabei nicht wirksamer als die Gabe von Thrombozyten allein [83, 84]. Ebenso ist die Gabe von Steroiden nicht sinnvoll. Für den Einsatz alternativer Verfahren (z.B. Entfernung der HLA-Antigene von Thrombozyten durch Elution, Immunadsorption zur Elimination der Antikörper) fehlen hinreichende Wirksamkeitsnachweise. Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann die Gabe von rFVIIa versucht werden.

Wir raten davon ab, bei blutenden transfusionsrefraktären Patienten zusätzlich zu Thrombozytenkonzentraten i.v. IgG oder Steroide anzuwenden

Bewertung der Empfehlung: 1B

Überprüfung des Transfusionserfolgs

Therapiekontrolle bei akut blutenden Patienten

Bei einer akuten Blutung ist das Sistieren der Blutung die wichtigste Therapiekontrolle. Das Inkrement oder das korrigierte Inkrement sind bei der Bewertung der prophylaktischen Thrombozytengabe sinnvoll zur Therapiekontrolle.

Wir empfehlen, bei einer akuten Blutung zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Thrombozytengabe den klinischen Parameter «Sistieren der Blutung» einzusetzen.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Überprüfung des Transfusionserfolgs bei immunisierten Patienten

Nach der Transfusion sollte der Transfusionserfolg anhand des Thrombozyteninkrements bewertet werden, damit frühzeitig eine weitere Immunisierung erkannt wird. Hierzu werden Thrombozytenzahl vor, 1 h und annähernd 20 h nach Transfusion bestimmt. Eine «normalisierte» Maßzahl stellt das korrigierte Inkrement ($CCI = (\text{Thrombozyteninkrement pro } \mu\text{l} \times \text{Körperoberfläche in m}^2) / \text{Thrombozytendosis in } 10^{11}$) dar [85]. Bei Refraktärzuständen sind nach 1 h gemessene korrigierte Inkremente <7500 , nach 20 h bestimmte Werte <4500 .

Wir empfehlen, bei immunisierten Patienten die Überprüfung des Transfusionserfolgs anhand des Inkrements.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Zytomegalievirus-sichere Thrombozytenkonzentrate

Klinische Bedeutung

Das Zytomegalievirus (CMV), auch als humanes Herpes-Virus Typ 5 (HHV-5) bezeichnet, kann durch Schleimhautkontakte, diaplazentar oder durch zellhaltige Blutprodukte und Transplantate übertragen werden. Während bei immun-kompetenten Personen nach einer Inkubationszeit von 4–8 Wochen eine meist klinisch inapparente Virämie abläuft, kann es bei Feten, Frühgeborenen, Empfängern von soliden Organen oder Knochenmark sowie bei anderen Patienten mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt (z.B. HIV-Infektion) zu schweren CMV-Erkrankungen kommen [86]. Nach primärer CMV-Infektion persistiert das Virus in der Regel lebenslang. Transplantatempfänger und andere immunsupprimierte Patienten sind deshalb nicht nur durch frisch übertragenes CMV, sondern auch durch Reaktivierung des latenten Virus gefährdet. Orte der Viruspersistenz sind unter anderem CD34+ Progenitorzellen der Hämatopoese und zirkulierende Monozyten [87]. Die Häufigkeit transfusionsassoziiierter CMV-Infektionen bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht wurde zwischen 0 und 8,7% angegeben. In einzelnen Studien wurden sogar Inzidenzen bis 31,8% berichtet [Übersicht in 88]. Unter 127 Transplantatempfängern, bei denen vor der Transfusion von Blutprodukten keine Maßnahmen zur Reduktion des CMV-Risikos ergriffen wurden, erlitten 3 (2,4%) eine CMV-Infektion [89]. Bei CMV-negativen Empfängern von CMV-negativem Knochenmark wird das Risiko einer CMV-Infektion durch die ausschließliche Transfusion von Blutprodukten von Spendern ohne CMV-Antikörper reduziert [90, 91]. Die Viruslast von Blutprodukten lässt sich durch Leukozytendepletion erheblich vermindern, da CMV im Wesentlichen zellassoziiert vorliegt [92].

CMV-Antikörper-getestete versus nicht-CMV-Antikörper-getestete leukozytendepletierte Thrombozytenkonzentrate (A-TK und BC-TK)

In klinischen Studien an Transplantationspatienten konnte gezeigt werden, dass die Leukozytendepletion und die Verwendung von Blutprodukten CMV-Antikörper-negativer Blutspender zu einer vergleichbar niedrigen Rate an CMV-Infektionen führen [93, 94]. In der einzigen randomisierten Studie an 502 Patienten fanden Bowden et al. [93] in der Patientengruppe mit seronegativen Blutprodukten 1,4% ($n = 4$) und in der Gruppe mit leukozytenarmen Blutprodukten 2,4% ($n = 6$) CMV-Infektionen ($p = 0,5$). Allerdings erkrankten alle 6 Patienten der Gruppe mit leukozytenarmen Blutprodukten an einer manifesten CMV-Erkrankung, während kein Patient aus der Gruppe mit seronegativen Blutprodukten erkrankte ($p = 0,03$). Ljungman et al. [94] fanden bei 6 von 49 Patienten nach Transfusion von leukozytendepletierten Blutprodukten

und bei 3 von 33 nach Transfusion von leukozytendepletierten und zusätzlich seronegativen Blutprodukten CMV-Infektionen ($p = n.s.$). Bei Neugeborenen mit Geburtsgewicht unter 1500 g wurde gezeigt, dass durch Verwendung leukozytendepletierter Blutprodukte CMV-Infektionen verhindert werden können [95]. Sowohl bei CMV-Antikörper-negativen als auch leukozytendepletierten Blutprodukten bleibt ein Restrisiko einer CMV-Infektion bestehen. Dafür können Virämien des Spenders vor Beginn der Nachweisbarkeit des Antikörpers bzw. durch Leukozytendepletion nicht vollständig entfernte Viren verantwortlich sein [92, 96].

Eine besonders hohe Viruslast im Plasma liegt bei frischer CMV-Infektion vor. Bei diesen Spendern lassen sich oft noch keine Anti-CMV-Antikörper nachweisen. Es ist wahrscheinlich, dass durch die Auswahl CMV-Antikörper-negativer Spender das Risiko, Thrombozyten mit hoher Viruslast zu transfundieren, deutlich ansteigt (bei einer Anti-CMV-Antikörper-Prävalenz von 50% verdoppelt sich dieses Risiko). In zusammenfassenden Bewertungen von 13 verschiedenen Publikationen über Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen fanden sich Risiken für eine CMV-Infektion von 0,8% für Patienten nach Transfusion von seronegativen und von 0,5% nach Transfusion von leukozytendepletierten Blutprodukten [97, 98]. Bislang gibt es keine Studie, die die Überlegenheit eines der beiden Verfahren oder der Kombination beider Verfahren zur Verminderung des Risikos einer CMV-Infektion belegt. In einer kürzlich vorgelegten Untersuchung wurde ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Übertragung durch leukozytendepletierte (gefilterte) Erythrozytenkonzentrate, nicht aber durch leukozytendepletierte Thrombozytenkonzentrate von Spendern, die nicht auf CMV-Antikörper getestet waren, beobachtet. Die Untersuchung weist jedoch methodische Mängel auf, so dass die Resultate nicht verallgemeinert werden sollten [99]. Eine kürzliche Meta-Analyse sieht einen geringen Vorteil CMV-Antikörper-getesteter Blutprodukte bei allogener Stammzelltransplantation [100].

Wir empfehlen bei Verwendung leukozytendepletierter Thrombozytenpräparate keine weitere Berücksichtigung des CMV-Antikörper-Status des Thrombozytenkonzentratspenders.

Bewertung der Empfehlung: 1B

Diese Empfehlung steht im Widerspruch zu dem derzeit in den Richtlinien zur Bluttransfusion geforderten Vorgehen bei CMV-negativen Stammzellempfängern nur CMV-negativ getestete Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren.

Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Hintergrund

Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) wird durch Immunisierung der Mutter gegen ein fe-

tales Thrombozytenantigen und eine diaplazentare Übertragung des Antikörpers in die fetale Zirkulation ausgelöst [101]. Am häufigsten sind Antikörper gegen HPA-1a und HPA-5b beteiligt. Antikörper gegen andere HPAs sind seltener involviert [102]. Die Neugeborenen können Petechien, Hämatome, gastrointestinale, urogenitale, pulmonale oder, im schwersten Falle, zerebrale Blutungen entwickeln [103]. Eine FNAIT kommt in der kaukasoiden Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1:1000 vor. Unbehandelte Neugeborene haben ein hohes Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (bis zu 25%) [104, 105]. Bei einem Teil der Kinder treten die intrakraniellen Blutungen bereits pränatal auf [106, 107]. Das Blutungsrisiko ist wahrscheinlich schon bei Thrombozytenwerten unter 50 000/ μ l gegeben.

Da die Gefahr schwerwiegender Blutungskomplikationen in den ersten Lebenstagen am größten ist oder bereits pränatal eine Blutung aufgetreten ist, sollte der Therapiebeginn nicht allein vom Ergebnis der thrombozytenserologischen Untersuchungen abhängig sein.

Thrombozytentransfusionen bei FNAIT

Schon frühe Beobachtungen haben gezeigt, dass die Transfusion unausgewählter Thrombozytenkonzentrate nicht immer zum Anstieg der Thrombozytenzahl führt [104, 106]. Allerdings sind auch Fälle dokumentiert, bei denen die Gabe unausgewählter Thrombozyten wirksam war [108]. In einer Serie von 27 Neugeborenen mit FNAIT führte die Gabe von unausgewählten Thrombozytenkonzentraten in 24 Fällen zu einem ausreichenden Anstieg der Thrombozytenwerte [109].

In der Vergangenheit wurde die Transfusion mütterlicher Thrombozyten oft der Gabe unausgewählter Präparate vorgezogen [104]. Mütterliche Thrombozyten sind aus organisatorischen Gründen jedoch häufig nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung zu erhalten. Außerdem sollte in einem weiteren Zentrifugationsschritt das mütterliche Plasma entfernt und durch Spenderplasma ersetzt werden.

In Deutschland sind in zahlreichen Blutspendediensten HPA-typisierte Spender verfügbar [110]. Damit kann ein HPA-1a-negatives Thrombozytenkonzentrat meist kurzfristig zur Verfügung gestellt werden. Zum Einsatz i.v. Immunglobuline bei Neugeborenen mit FNAIT gibt es nur wenige dokumentierte Beobachtungen [103]. Wenn überhaupt, kann nur mit einem verzögerten Wirkungseintritt gerechnet werden.

Wir empfehlen bei einem Neugeborenen mit Verdacht auf FNAIT und Blutungsgefahr (Thrombozyten $< 30\ 000/\mu$ l reifes Neugeborenes, $< 50\ 000/\mu$ l Frühgeborene) die prophylaktische Transfusion von HPA-1a- und HPA-5b-negativen Thrombozyten.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Wir empfehlen, sollten HPA-1a-, und HPA-5b-negative Thrombozyten nicht ohne Zeitverzögerung verfügbar sein, bei Thrombozytenwerten < 30 000/µl oder Blutung zunächst unausgewählte Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Wir raten davon ab, blutungsgefährdete Neugeborene mit Verdacht auf FNAIT nur mit i.v. IgG zu behandeln.

Bewertung der Empfehlung: 2C

Thrombozytentransfusionen bei bekannter FNAIT

Bei Frauen mit bekanntem thrombozytären Alloantikörper ist in einer Folgeschwangerschaft in über 95% erneut mit einer FNAIT zu rechnen [111]. Dabei sind die folgenden Kinder eher stärker betroffen als das erste Kind [111, 112]. Zur Ver-

hinderung pränataler intrakranieller Blutungen kommen fetale Thrombozytentransfusionen und die Gabe i.v. Immunglobuline an die Mutter in Frage [113, 114]. Es gibt keine randomisierten Studien zum Vergleich der beiden Therapieverfahren. In einer europäischen Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit beider Therapieformen. Allerdings war die Komplikationsrate bei intrauterinen Transfusionen höher [112]. Bei erneuter Schwangerschaft einer Frau mit einem Kind mit FNAIT empfehlen wir die Kontaktaufnahme mit einem erfahrenen pränatalmedizinischen Zentrum.

Wir empfehlen, bei bekannter Immunisierung der Mutter und FNAIT mit Blutungsgefahr (Thrombozyten < 30 000/µl reifes Neugeborenes, < 50 000/µl Frühgeborene) prophylaktisch HPA-kompatible Thrombozyten zu transfundieren.

Bewertung der Empfehlung: 1C+

Literatur

- Guyatt G, Schunemann HJ, Cook D, Jaeschke R, Pauker S: Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl 3): 179S–87S.
- Schunemann HJ, Munger H, Brower S, O'Donnell M, Crowther M, Cook D, Guyatt G: Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl 3): 174S–8S.
- Slichter SJ: Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004;18(3):153–67.
- Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM: New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. *Oncologist* 2001;6(5): 446–50.
- Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, Birkmann J, Wilhelm M: A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(4):387–92.
- Sagmeister M, Oec L, Gmur J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999;93(9):3124–6.
- Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, Cheze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P: Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359 (9300):23–9.
- Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebulli P, Bruns-kill S, Murphy MF: Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004269
- Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, Pollock BH, Garzarella L, Kao KJ, Lottenberg R, Wingard JR: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol.Blood Marrow Transplant* 2002;8(10):569–76.
- Heal JM, Blumberg N: Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev* 2004;18(3):149–65.
- Navarro JT, Hernandez JA, Ribera JM, Sancho JM, Oriol A, Pujol M, Milla F, Feliu E: Prophylactic platelet transfusion threshold during therapy for adult acute myeloid leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Haematologica* 1998;83(11): 998–1000.
- Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brandt N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gackle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H: Safety and cost effectiveness of a 10 × 10(9)/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 × 10(9)/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91(10):3601–6.
- Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 1997;15 (3):1143–9.
- Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F, Avisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997;337(26):1870–5.
- Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, Manka A, Lazarus HM: Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2001;41(1–2):67–76.
- Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, Sutton D: Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion* 2004;44(12):1711–9.
- Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF: Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFS-SaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005;52(1):30–7.
- British Committee for Standards in Haematology BTTFPCPK: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122(1):10–23.
- Edelson RN, Chernik NL, Posner JB: Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 1974;31(2):134–7.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495–500.
- Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW: Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993;104(4): 1025–8.
- Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, Lasne D, Leys D, Mismetti P: Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 – summary statement. *Can J Anaesth*. 2002;49 (6):S26–S35
- Contreras M: Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 1998;38(8):796–7.
- Hay A, Olsen KR, Nicholson DH: Bleeding complications in thrombocytopenic patients undergoing ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1990;109(4): 482–3.
- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79(6):1165–77.
- Hew-Wing P, Rolbin SH, Hew E, Amato D: Epidural anaesthesia and thrombocytopenia. *Anaesthesia* 1989;44(9):775–7.
- Beilin Y, Zahn J, Comerford M: Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3). *Anesth Analg* 1997;85(2):385–8.
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ: Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85(3):487–91.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47(1):207–14.

- 30 Eriksson L, Hogman CF: Platelet concentrates in an additive solution prepared from pooled buffy coats. 1. In vitro studies. *Vox Sang* 1990;59(3):140–5.
- 31 Anderson NA, Gray S, Coppleson JA, Chan DC, Hamon M, Prentice AG, Johnson SA, Phillips M, van Waeg G, Oakhill A, Abeyasekera S, Pamphilon DH: A prospective randomized study of three types of platelet concentrates in patients with haematological malignancy: corrected platelet count increments and frequency of nonhaemolytic febrile transfusion reactions. *Transfus Med* 1997;7(1):33–9.
- 32 Klueter H, Dorges L, Maass E, Wagner T, Bartels H, Kirchner H: In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Ann Hematol* 1996;73(2):85–9.
- 33 Strindberg J, Berlin G: Transfusion of platelet concentrates – clinical evaluation of two preparations. *Eur J Haematol* 1996;57(4):307–11.
- 34 Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, Kickler T, Lee E, McFarland J, McCullough J, Roday G, Schiffer CA, Woodson R: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105(10):4106–14.
- 35 Stark K, Werner E, Seeger E, Offergeld R, Altmann D, Kramer M: Infections with HIV, HBV, and HCV among blood donors in Germany 1998 and 1999. *Infus Ther Transfus Med* 2002;29:305–7.
- 36 Roth WK, Seifried E: The German experience with NAT. *Transfus Med* 2002;12(4):255–8.
- 37 Munksgaard L, Albjerg L, Lillevang ST, Gahrhansen B, Georgsen J: Detection of bacterial contamination of platelet components: six years' experience with the BacT/ALERT system. *Transfusion* 2004;44(8):1166–73.
- 38 Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, Herve P: Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002;42(10):1356–64.
- 39 Klueter H, Bubel S, Kirchner H, Wilhelm D: Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion* 1999;39(11–12):1179–84.
- 40 Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, Lipton JH, Walker IR, Sher GD, Constantini LA, Patterson B, Roberts RS, Thorpe KE, Levine MN: A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42(5):556–66.
- 41 Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C: Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoproteins IIa, IIIa, and Ib. *Thromb Haemostasis* 1991;65(2):196–201.
- 42 Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K: Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood* 1993;82(3):993–9.
- 43 Dunstan RA, Simpson MB, Knowles RW, Rosse WF: The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood* 1985;65(3):615–9.
- 44 Duguesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, Aster RH: ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979;54(3):595–9.
- 45 Klumpp TR, Herman JH, Innis S, Pearlman E, Culling N, Kotz KW, Slachta C, Goldberg SL, Mangan KF: Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(6):1035–41.
- 46 Heal JM, Blumberg N, Masel D: An evaluation of crossmatching, HLA, and ABO matching for platelet transfusions to refractory patients. *Blood* 1987;70(1):23–30.
- 47 Lee EJ, Schiffer CA: ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 1989;29(5):384–9.
- 48 Heal JM, Rowe JM, Blumberg N: ABO and platelet transfusion revisited. *Ann Hematol* 1993;66(6):309–14.
- 49 Benjamin RJ, Antin JH: ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion* 1999;39(11–12):1273–4.
- 50 Benjamin RJ, McGurk S, Ralston MS, Churchill WH, Antin JH: ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999;39(2):179–87.
- 51 Blumberg N, Heal JM, Hicks GL Jr, Risher WH: Association of ABO-mismatched platelet transfusions with morbidity and mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2001;41(6):790–3.
- 52 Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM: Transfusion of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002;42(2):166–72.
- 53 Mair B, Benson K: Evaluation of changes in hemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets. *Transfusion* 1998;38(1):51–5.
- 54 Lozano M, Cid J: The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003;17(1):57–68.
- 55 Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF: Erythrocyte antigens on human platelets. Absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984;24(3):243–6.
- 56 Goldfinger D, McGinniss MH: Rh-incompatible platelet transfusions – risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1971;284(17):942–4.
- 57 Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S: Rh-incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. A study of 30 cases. *Vox Sang* 1983;45(2):139–43.
- 58 Baldwin ML, Ness PM, Scott D, Braine H, Kickler TS: Alloimmunization to D antigen and HLA in D-negative immunosuppressed oncology patients. *Transfusion* 1988;28(4):330–3.
- 59 McLeod BC, Piehl MR, Sasseti RJ: Alloimmunization to RhD by platelet transfusions in autologous bone marrow transplant recipients. *Vox Sang* 1990;59(3):185–9.
- 60 Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, Littlewood TJ, Murphy MF: Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates? *Br J Haematol* 2000;111(3):980–3.
- 61 Cid J, Ortin X, Elies E, Castella D, Panades M, Martin-Vega C: Absence of anti-D alloimmunization in hematologic patients after D-incompatible platelet transfusions. *Transfusion* 2002;42(2):173–6.
- 62 Molnar R, Johnson R, Sweat LT, Geiger TL: Absence of D alloimmunization in D- pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets. *Transfusion* 2002;42(2):177–82.
- 63 Heim MU, Bock M, Kolb HJ, Schleuning M, Mempel W: Intravenous anti-D gammaglobulin for the prevention of rhesus isoimmunization caused by platelet transfusions in patients with malignant diseases. *Vox Sang* 1992;62(3):165–8.
- 64 Zeiler T, Wittmann G, Zingsem J, Weisbach V, Zimmermann R, Eckstein R: A dose of 100 IU intravenous anti-D gammaglobulin is effective for the prevention of RhD immunisation after RhD-incompatible single donor platelet transfusion. *Vox Sang* 1994;66(3):243
- 65 Ewing CA, Rumsey DH, Langberg AF, Sandler SG: Immunoprophylaxis using intravenous Rh immune globulin should be standard practice when selected D-negative patients are transfused with D-positive random donor platelets. *Immunohematology* 1998;14(4):133–7.
- 66 Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Salama A: Efficacy and safety of anti-D given by subcutaneous injection to patients with autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2004;73(1):71–2.
- 67 Howard JE, Perkins HA: The natural history of alloimmunization to platelets. *Transfusion* 1978;18(4):496–503.
- 68 Murphy MF, Waters AH: Immunological aspects of platelet transfusions. *Br J Haematol* 1985;60(3):409–14.
- 69 Millard FE, Tani P, McMillan R: A specific assay for anti-HLA antibodies: application to platelet donor selection. *Blood* 1987;70(5):1495–9.
- 70 Kurz M, Knobl P, Kalhs P, Greinix HT, Hocker P, Panzer S: Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: a comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001;41(6):771–4.
- 71 Kiefel V, Konig C, Kroll H, Santoso S: Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001;41(6):766–70.
- 72 Schnaidt M, Northoff H, Wernet D: Frequency and specificity of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic patients. *Transfus Med* 1996;6(2):111–4.
- 73 Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C: Monoclonal antibody – specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 1987;70(6):1722–6.
- 74 Berry JE, Murphy CM, Smith GA, Ranasinghe E, Finberg R, Walton J, Brown J, Navarrete C, Metcalfe P, Ouweland WH: Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenicity similar to the HPA-5 alloantigens. *Br J Haematol* 2000;110(3):735–42.
- 75 McFarland JG, Anderson AJ, Slichter SJ: Factors influencing the transfusion response to HLA-selected apheresis donor platelets in patients refractory to random platelet concentrates. *Br J Haematol* 1989;73(3):380–6.
- 76 Gelb AB, Leavitt AD: Crossmatch-compatible platelets improve corrected count increments in patients who are refractory to randomly selected platelets. *Transfusion* 1997;37(6):624–30.
- 77 Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, Gornbein JA, Landaw EM, Smith R, Cecka JM: Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000;40(12):1446–56.
- 78 Zimmermann R, Wittmann G, Zingsem J, Blaszczak R, Weisbach V, Eckstein R: Antibodies to private and public HLA class I epitopes in platelet recipients. *Transfusion* 1999;39(7):772–80.
- 79 O'Connell BA, Lee EJ, Rothko K, Hussein MA, Schiffer CA: Selection of histocompatible apheresis platelet donors by cross-matching random donor platelet concentrates. *Blood* 1992;79(2):527–31.

- 80 Langenscheidt F, Kiefel V, Santoso S, Mueller-Eckhardt C: Platelet transfusion refractoriness associated with two rare platelet-specific alloantibodies (anti-Baka and anti-PIA2) and multiple HLA antibodies. *Transfusion* 1988;28(6):597-600.
- 81 Bierling P, Fromont P, Bettaieb A, Duedari N: Anti-Bra antibodies in the French population. *Br J Haematol* 1989;73(3):428-9.
- 82 Nagasawa T, Kim BK, Baldini MG: Temporary suppression of circulating antiplatelet alloantibodies by the massive infusion of fresh, stored, or lyophilized platelets. *Transfusion* 1978;18(4):429-35.
- 83 Lee EJ, Norris D, Schiffer CA: Intravenous immune globulin for patients alloimmunized to random donor platelet transfusion. *Transfusion* 1987;27(3):245-7.
- 84 Kickler T, Braine HG, Piantadosi S, Ness PM, Herman JH, Rothko K: A randomized, placebo-controlled trial of intravenous gammaglobulin in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1990;75(1):313-6.
- 85 Delafleur-Weiss E, Mintz PD: The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000;14(2):180-96.
- 86 de Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, Griffiths PD, Jabs DA, Kern ER, Spector SA: Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res* 1998;39(3):141-62.
- 87 Sissons JG, Bain M, Wills MR: Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Infect* 2002;44(2):73-7.
- 88 Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD: Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfus Med Rev* 2001;15(1):1-20.
- 89 Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M: The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion* 2002;42(4):396-402.
- 90 Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* 1986;314(16):1006-10.
- 91 Miller WJ, McCullough J, Balfour HH Jr, Haake RJ, Ramsay NK, Goldman A, Bowman R, Kersey J: Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: a randomized trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant* 1991;7(3):227-34.
- 92 Visconti MR, Pennington J, Garner SF, Allain JP, Williamson LM: Assessment of removal of human cytomegalovirus from blood components by leukocyte depletion filters using real-time quantitative PCR. *Blood* 2004;103(3):1137-9.
- 93 Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86(9):3598-603.
- 94 Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, Lewensohn-Fuchs I, Ringden O: Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):347-50.
- 95 Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J: Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet* 1989;i(8649):1228-31.
- 96 Drew WL, Tegtmeier G, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP: Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion* 2003;43(3):309-13.
- 97 Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, Williamson LM: Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med* 1999;9(2):115-23.
- 98 Ljungman P: Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Br J Haematol* 2004;125(2):107-16.
- 99 Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M: Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003;101(10):4195-200.
- 100 Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005;19(3):181-99.
- 101 Kroll H, Kiefel V, Santoso S: Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* 1998;74(suppl 2):345-54.
- 102 Kroll H, Yates J, Santoso S: Immunization against a low-frequency human platelet alloantigen in fetal alloimmune thrombocytopenia is not a single event: characterization by the combined use of reference DNA and novel allele-specific cell lines expressing recombinant antigens. *Transfusion* 2005;45(3):353-8.
- 103 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S: 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989;i(8634):363-6.
- 104 Mueller-Eckhardt C, Forster C, Kayser W, Mueller-Eckhardt G, Frisch H, Grips M, Kachel W, Kobel HF, von Kries R, Mutz I, Schonwetter M: [Immuno-thrombocytopenia of the newborn caused by platelet-specific antibodies (anti-PIA1) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982;107(6):216-9.
- 105 Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, Hughes D, Jobson S, Ouweland WH: The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998;92(7):2280-7.
- 106 Zalneraitis EL, Young RS, Krishnamoorthy KS: Intracranial hemorrhage in utero as a complication of isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 1979;95(4):611-4.
- 107 Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, Hoch J, Hanfland P, Hansmann M, Mueller-Eckhardt C: Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial haemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med* 1994;4(4):293-6.
- 108 O'Brien T, O'Brien B, Cosgrove JF, Counahan R: Isoimmune thrombocytopenia treated with random donor platelets. *Ir Med J* 1981;74(3):81-2.
- 109 Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, Alber H, Berns M, Wiebe B, Quenzel EM, Hoch J, Greinacher A: Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006;107(9):3761-3.
- 110 Kroll H, Carl B, Santoso S, Bux J, Bein G: Workshop report on the genotyping of blood cell alloantigens. *Transfus Med* 2001;11(3):211-9.
- 111 Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG: Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337(1):22-6.
- 112 Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H: European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122(2):275-88.
- 113 Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, Mibashan RS, Nicolaidis K, Rodeck CH: Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia - report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med* 1994;4(4):281-92.
- 114 Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, McFarland JG: Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1414-23.