

Thrombozytopenien

Leitlinie

DIESE LEITLINIE WIRD DERZEIT AKTUALISIERT
Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Thrombozytopenien	2
1.1 Basisinformation und allgemeine Diagnostik	2
1.2 Leitsymptome	2
1.3 Diagnostik	3
2 Immunthrombozytopenie	3
3 Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)	3
3.1 Definition und Basisinformation	3
3.2 Ursache	3
3.3 Diagnose	4
3.4 Therapie	5
4 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)	5
4.1 HIT Typ I	5
4.2 HIT Typ II	6
5 Leitlinien	7
9 Literatur	7
15 Anschriften der Verfasser	8
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	9

Thrombozytopenien

DIESE LEITLINIE WIRD DERZEIT AKTUALISIERT

Stand: Januar 2008

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Aristoteles Giagounidis, Gerhard Ehninger, Erhard Hiller, Axel Matzdorff, Mathias J. Rummel

1 Thrombozytopenien

1.1 Basisinformation und allgemeine Diagnostik

Eine Verminderung der Thrombozyten kann Folge einer Störung der Thrombozytenbildung (z.B. bei infiltrativen oder hypoplastischen Knochenmarkerkrankungen), einer Verteilungsstörung (z.B. bei Hypersplenismus) oder eines beschleunigten Abbaus (z.B. bei den Immunthrombozytopenien) sein. Bei der letztgenannten Form erkennt man im Ausstrich und in der von Automaten erstellten Verteilungskurve manchmal besonders große Thrombozyten. Darüber hinaus gibt es, abgesehen von der Schätzung der Megakaryozytenzahl durch die Knochenmarkuntersuchung, keine einfachen Laborparameter, um die drei pathophysiologischen Mechanismen zuverlässig zu unterscheiden. Der Grad der Blutungsneigung entspricht etwa dem Ausmaß der Thrombozytenverminderung ([Tabelle 1](#)), wird aber durch höheres Lebensalter oder Thrombozytenfunktionsstörungen, z.B. ausgelöst durch Medikamente wie ASS, verstärkt.

Thrombozytopenien durch Bildungsstörungen bewirken eine stärkere Blutungsneigung als eine gleich starke Thrombozytopenie durch erhöhte periphere Destruktion. Eine besonders schwere Blutungsneigung zeigen Patienten mit Thrombozytopenie und gleichzeitiger Koagulopathie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung.

Tabelle 1: Thrombozytenzahl und Blutungsneigung

Thrombozytenzahl G/l	Klinische Manifestation
> 100	keine Blutungsneigung
50-100	verstärkte Blutung bei Verletzungen
30-50	verstärkte Hautblutungen bei Mikrotraumen („blaue Flecken“), diskrete petechiale Blutungen an rädisonierten Körperpartien
< 30	zunehmend Spontanblutungen, Petechien am ganzen Körper, Haut- und Schleimhautblutungen, Gefahr zerebraler und intestinaler Blutungen

1.2 Leitsymptome

Petechien, Schleimhautblutungen, Menorrhagie und/oder „zufällig“ festgestellte Verminderung der Thrombozytenzahl. Gelenkblutungen sind dagegen nicht typisch für eine Thrombozytopenie, sondern für eine Verminderung von Gerinnungsfaktoren.

1.3 Diagnostik

Bei asymptomatischer Thrombozytopenie

- Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie durch Thrombozytenzählung sofort nach Abnahme in Zitrat- oder Heparinblut, und Differentialblutausstrichkontrolle.

Bei Blutungszeichen und/oder Bestätigung der Thrombozytopenie

- Anamnese (Heparin, andere Medikamente, Infektsymptome, HIV-Risikogruppe, Frage nach familiärer Blutungsneigung)
- klinische Untersuchung (Milz-, Leber-, Lymphknotenvergrößerung, neurologische oder kardiovaskuläre Symptome, Fieber, Augenhintergrund)
- immer sofortige mikroskopische Durchsicht des Blutausstrichs (Thrombozytenzahl, Thrombozytengröße, Schistozyten? Normoblasten? Polychromasie? Hinweis auf Leukämie/ Lymphom? hereditäre Thrombozytopenie, May-Hegglin?)
- Urinbefund (Mikrohämaturie und/oder Hämoglobinurie?). Nach Feststellung einer Thrombozytopenie müssen durch Klinik und technische Untersuchungen Grunderkrankungen ausgeschlossen oder bewiesen werden, bei denen eine Verminderung der Plättchenzahl als Teilstörung oder begleitende Regulationsstörung vorkommt.

2 Immunthrombozytopenie

[Immunthrombozytopenie](#) (s. Kapitel ITP)

3 Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)

3.1 Definition und Basisinformation

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) ist ein pathogenetisch uneinheitliches Krankheitsbild, das man mit dem Begriff „thrombotische Mikroangiopathie“ (Synonym: Moschcowitz-Syndrom) umschreiben kann. Altersgipfel der TTP im 30. bis 50. Lebensjahr. Verwandtes Krankheitsbild: hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), vor allem im Kindesalter, seltener bei jüngeren Erwachsenen. Ätiologie: Häufig unklar; gelegentlich im Zusammenhang mit Infekten (bei HUS durch enterohämorrhagische Coli-Stämme) oder Medikamenten (Östrogene, Sulfonamide, nichtsteroidale Antirheumatika, Zytostatika, Ciclosporin, Ticlopidin), bei Kollagenosen, malignen Tumoren, peripartal

3.2 Ursache

Es wird eine primäre Endothelzell-Läsion angenommen, die über die Entstehung von langen Multimeren des von-Willebrand-Faktors die Aggregation von Thrombozyten in Arteriolen und Kapillaren auslöst. Offensichtlich kommt es zur Verminderung einer Metalloproteinase (ADAMTS13, eine Depolymerase), so dass die großen von-Willebrand-Faktor-Multimere ungenügend gespalten werden; bei der familiären Form mit autosomal-rezessivem Erbgang⁽⁹⁾, bei der erworbenen Form durch Antikörper gegen ADAMTS13 ausgelöst⁽¹⁹⁾. Bei Patienten mit Tumor- oder transplantationsassoziiertes TTP findet man allerdings häufig keine verminderte ADAMTS13-Aktivität. Hier kommen andere, bisher unbekannte Mechanismen zum Tragen. Die resultierende Mikrozirkulationsstörung ist klinisch manifest vor allem in ZNS (Hauptzielorgan bei TTP), Nieren (Hauptzielorgan bei HUS), Herz, Pankreas und Nebennieren. Mechanische Hämolyse durch Abscheren endothelgebundener Erythrozyten.

Der Verlauf ist bei zwei Drittel der Patienten in unregelmäßigen Abständen rezidivierend. Seltenere Einzelepisoden. Letalität unbehandelt mehr als 90%, behandelt heute unter 10%!

3.3 Diagnose

Wegweisend sind die Zeichen des erhöhten Thrombozyten- und Erythrozytenumsatzes und die Organsymptomatik durch Mikrothrombosierung und -infarzierung. Typisch ist die diagnostische Trias aus

- Thrombozytopenie, teilweise mit Blutungen
- Hämolyse in Form der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MHA), Fragmentozyten (= Schistozyten) im Blutaussstrich
- ZNS-Symptomatik, z.B. Verwirrtheit, Krampfanfälle oder fokale neurologische Defizite. Oft Fieber und schwere Allgemeinsymptomatik. Im Gegensatz zum HUS stehen Niereninsuffizienz und Hypertonie nicht im Vordergrund. Die plasmatischen Gerinnungswerte sind nicht typisch verändert wie bei einer DIC.

Differentialdiagnosen

DIC, ITP, Evans-Syndrom, HELLP-Syndrom/Eklampsie, HUS, mechanische Hämolysen mit/ohne Thrombozytopenie anderer Genese, vor allem bei metastasierenden Karzinomen, AIHA, Hämolyse und Thrombozytenverbrauch bei Infektionen (Sepsis, Malaria, Meningokokkenmeningitis, Leptospirose).

Diagnostik

- Anamnese (Infekte, Medikamente)
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten
- Gerinnungsstatus zum Ausschluss einer DIC
- Bilirubin, Haptoglobin, LDH, GOT/GPT, LDH, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte
- Blutgruppe, falls nicht bekannt, direkter Coombs-Test
- weitere Parameter nach vermuteter Grunderkrankung
- Knochenmarkzytologie nur bei Schwierigkeiten mit der Differentialdiagnose
- EKG mit Rhythmusstreifen
- Röntgenthorax, Oberbauchsonographie (Infekt-, Tumorsuche)
- Schädel-CT oder NMR bei Verdacht auf zerebrale Blutung
- EEG zur Beurteilung der Anfallsgefährdung.

Unter Intensivtherapie:

täglich Blutbild, Globalwerte der Gerinnung, Kreatinin, LDH, Elektrolyte. Monitor (Rhythmusstörungen!). Andere Verlaufskontrollen entsprechend individuellem Organbefall.

Nach Erreichen einer Remission:

Für etwa 6 Wochen nach Remission wöchentlich Thrombozytenkontrolle, danach monatlich für ein halbes Jahr.

Sofortige Diagnostik wie oben bei Verdacht auf Rezidiv.

3.4 Therapie

Therapieindikation sofort nach Diagnosestellung! Notfall!

Suche nach einer therapierbaren Grunderkrankung (Infekte!), Absetzen von Medikamenten, die als Auslöser in Frage kommen. Der Plasmaaustausch ist die effektivste Therapieform der TTP und wahrscheinlich auch des HUS. Praktisches Vorgehen (Empfehlungsgrad B):

1. Nach Diagnosestellung sofort Frischplasma 30 ml/kg KG. Intensivüberwachung, Volumenkontrolle! Thrombozytentransfusion kontraindiziert!
2. So früh wie möglich Plasmaaustausch 40-60 ml/kg KG in den ersten 3 Tagen, danach 30-40 ml/kg KG. In der Regel sind mindestens acht Sitzungen innerhalb von 2 Wochen erforderlich.
3. Nach kompletter Remission (Thrombozyten, LDH normal) „Konsolidation“ durch etwa fünf Plasmaaustausche innerhalb weiterer 2 Wochen. Erhaltung der Remission durch Plasmaaustausch oder -infusionen umstritten; deswegen Auslassversuch mit engmaschigen Verlaufskontrollen. Bei erneutem Absinken der Plättchen Wiederaufnahme, neuer Abstinenzversuch nach Ermittlung und Beseitigung der Ursache oder nach 3 Monaten.
4. Nutzen und Stellenwert zusätzlicher Medikamente wie Glukokortikoide, Rituximab, Plasmaeinzelfaktoren, Vincristin, Immunsuppressiva, ASS, Prostaglandinpräparate sind unklar. Bei raschem Ansprechen auf die Plasmapherese zusätzlich ASS, wenn die Thrombozyten > 50 000/ μ l angestiegen sind, supportive und intensivtherapeutische Maßnahmen nach klinischer Indikation. Ggf. Behandlung der Grundkrankheit.
5. Bei chronischem Verlauf oder Mehrfachrezidiven Splenektomie (Empfehlungsgrad B).

4 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Eine Nebenwirkung der Prophylaxe und Behandlung mit unfraktioniertem, seltener mit niedermolekularem Heparin ist eine Thrombozytopenie (HIT). Aufgrund des Pathomechanismus und der klinischen Konsequenzen sind zwei Formen zu unterscheiden.

4.1 HIT Typ I

- Ursache: Eine direkte Interaktion mit den Plättchen führt zu einer Verkürzung ihrer Lebenszeit und einer mäßigen Thrombozytopenie
- Häufigkeit: bis 5%
- Beginn: Sofort bis 5 Tage nach Heparingabe
- Diagnose: Thrombozytenzählung, Ausschluss einer anderen Ursache. HIPA-Test immer negativ
- Thrombozytenwerte: Abfall max. 30% des Ausgangswerts, selten unter 100 G/l
- Komplikationen: keine
- Verlauf: Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb einer Woche
- Maßnahmen: Keine therapeutische Intervention. Heparin muss nicht abgesetzt werden. Durch klinische Beobachtung und zunächst engmaschige Kontrolle der Thrombozytenzahl muss ein Typ II ausgeschlossen werden (Empfehlungsgrad A).

4.2 HIT Typ II

(Übersicht: ^{13, 20})

- Ursache: Bildung von Antikörpern gegen den Plättchenfaktor 4/Heparin-Komplex. Wegen der für diese Erkrankung spezifischen thromboembolischen Komplikationen und den daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen wird sie nicht zu den Immunthrombozytopenien entsprechend der Klassifikation in B.3.1 gerechnet.
- Häufigkeit: 0,2-1,0%; häufiger bei unfraktioniertem Heparin, selten bei niedermolekularem Heparin, häufig postoperativ bei Patienten mit Herz- und Gefäßkrankheiten
- Beginn: 5 bis 10 Tage nach Beginn der Heparinabgabe; bei bereits früher mit Heparin behandelten Patienten innerhalb weniger Stunden möglich. Auch das verzögerte Auftreten, einige Tage nach Absetzen von Heparin wurde beschrieben („Delayedonset HIT“;¹⁷)
- Diagnoseverdacht:
- klinisch: beim Auftreten (weiterer) Thromboembolien unter Heparin trotz adäquater Dosierung
- Thrombozytenwerte: bei Abfall der Plättchen unter 100 G/l oder um mehr als 50% des Ausgangswertes
- Gerinnungsparameter: ein erster Hinweis ist häufig eine unerwartete Verkürzung der aPTT bei therapeutischer Heparindosierung
- Diagnosebeweis: Nachweis von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4/Heparinkomplex mit ELISA oder dem HIPA-Test und/oder Nachweis einer heparinabhängigen Plättchenaktivierung mit dem Serotonin-Release-Test bzw. der Wiederanstieg der Thrombozyten nach Absetzen von Heparin. Bei typischer klinischer Konstellation sofort Therapiebeginn, Testergebnis nicht abwarten, evtl. später Therapieänderung
- Komplikationen: bei 10 bis 25% venöse oder arterielle Thrombosen oder Lungenarterienembolien, die zu einer Amputation betroffener Extremitäten führen oder tödlich sein können
- Verlauf: Wiederanstieg der Thrombozyten nach Absetzen von Heparin innerhalb von 3 bis 7 Tagen
- Fortführung der Antikoagulation mit rekombinantem Hirudin, z.B. Lepirudin initial 0,4 mg/kg KG, Erhaltungsdosis 0,15 mg/kg, bei Niereninsuffizienz in reduzierter Dosis (Empfehlungsgrad A) oder mit Heparinoiden wie Danaparoid (aber Kreuzreaktivität 5-10%) (Empfehlungsgrad B). Kein frühzeitiger Einsatz oraler Antikoagulanzen wegen vorübergehender Erhöhung der Thromboseneigung. Beginn erst nach mindestens einwöchiger Heparinabstinenz und ansteigender Thrombozytenzahl. Bei Niereninsuffizienz bietet sich auch der seit 2005 zugelassene direkte Thrombin-Inhibitor Argotroban an, da die Ausscheidung über die Leber und nicht über die Niere erfolgt. Dosisempfehlung: initial 2,0 µg/Kg/min, weitere Anpassung nach aPTT (Ziel 1,5- bis 3fache Verlängerung). Anpassung der Dosis bei Leberinsuffizienz (²⁰).

Bei vorbekannter HIT Typ II kommt auch der Einsatz von Fondaparinux 7,5 mg, in Betracht, dass seit April 2005 für die Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, aber offiziell nicht für die HIT II, zugelassen ist.

Aufgrund der kleinen Molekülstruktur wurden bisher bei über 1 Million Behandlungsfällen keine HIT II und keine Kreuzreaktivität mit Seren von Patienten mit HIT-Antikörpern nachgewiesen. Allerdings 2007 erster Fall einer HIT II am Tag 7 einer Therapie mit Fondaparinux berichtet (Letter to the Editor, N Engl J Med).

5 Leitlinien

1. ACOG Committee on Practice Bulletins: ACOG practice bulletin. Thrombocytopenia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 67 (1999) 117-128.
2. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 120 (2003) 574-596.
3. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88 (1996) 3-40

9 Literatur

1. Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 357 (2007) 580-587. DOI:10.1056/NEJMra066469
2. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al.: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357 (2007) 2237-2247. DOI:10.1056/NEJMoa073275
3. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al.: AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 355 (2006) 1672-1681. DOI:10.1056/NEJMoa054626
4. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al.: Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 349 (2003) 831-836. DOI:10.1056/NEJMoa030254
5. Franchini M, Veneri D: Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 9 (2004) 342-346. DOI:10.1111/j.1083-4389.2004.00238.x
6. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al.: Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339 (1993) 1578-1584. DOI:10.1056/NEJM199811263392202
7. George JN, Gilcher RO, Smith JW, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apheresis* 13 (1998) 120-125. PMID: 9828022
8. Godeau B, Chevret S, Varet B: Intravenous immunoglobulin or highdose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. *Lancet* 359 (2002) 23-29. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07275-6
9. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: metaanalysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 96 (2000) 846-851. (Evidenzstärke Ia) PMID:10910895
10. Greinacher A, Warkentin TE: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: An overview. In: Heparin-induced thrombocytopenia (eds Warkentin TE, Greinacher A), pgs 335-370, 3rd edition, 2004, Marcel Dekker, New York-Basel.
11. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al.: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 104 (2004) 2623-2634. (Evidenzstärke Ia) DOI:10.1182/blood-2004-03-1168

12. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D: ADAMTS13 turns 3. Blood 106 (2005) 11-17. DOI: [10.1182/blood-2004-10-4097](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4097)
13. Magnani HN: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT); an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). Thromb Haemost 70 (1993) 554-561. PMID:7509508
14. Refaai MA, Warkentin TE, Axelson M, et al.: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia, venous thromboembolism, and cerebral venous thrombosis: A consequence of heparin "flushes". Thromb Haemost 298 (2007) 1139-1140. DOI:[10.1160/TH07-06-0423](https://doi.org/10.1160/TH07-06-0423)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Aristoteles Giagounidis

Marienhospital Düsseldorf
Internistisches Onkologisches Zentrum
Klinik f. Onkologie, Hämatologie u. Palliativmedizin
Rochusstr. 2
40479 Düsseldorf
Tel: 0211 4400-2501
Fax: 0211 4400-2210
aristoteles.giagounidis@vkkd-kliniken.de

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-4190
Fax: 0351 458-5362
gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Erhard Hiller

Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis
Winthirstr. 7
80639 München
Tel: 089 557272
Fax: 089 55027179
info@haemato-onkologie-muenchen.de

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff

Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin II
Auguststr. 23
16303 Schwedt
Tel: 03332 5346-20
Fax: 03332 5346-29
a.matzdorff@asklepios.com

Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen

Medizinische Klinik IV

StiL-Studienzentrale

Klinikstr. 36

35392 Giessen

Tel: 0641 985-42600

Fax: 0641 985-42609

Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen