

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Einfluss klinischer Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement nach
Thrombozytentransfusion bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Charlotte Annabelle Rohlwink
aus London
2021

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78719

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230825-072333-1



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 Lizenz (CC BY-NC-ND 4.0) genutzt werden.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. J. Novotny
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. T. Trarbach

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Historische Entwicklung der Bluttransfusion	5
1.2	Thrombozyten: Thrombopoese, Aufbau, und Funktion	7
1.3	Thrombozytopenie: Definition, klinische Symptomatik und Ätiologie	11
1.4	Indikation zur Transfusion von Thrombozyten	17
1.5	Akute myeloische Leukämien	19
1.6	Die unterschiedlichen Thrombozytenkonzentrate	23
1.6.1	Pool-Thrombozytenkonzentrat	24
1.6.2	Apherese-Thrombozytenkonzentrat	25
1.7	Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen	26
2	Material und Methoden	28
2.1	Erhebung der Daten	28
2.1.1	Erhebung der Daten für den ersten Datensatz	28
2.1.2	Erhebung der Daten für den zweiten Datensatz (Kontrollgruppe)	30
2.2	Gliederung der gesammelten Daten und Einschluss in die statistische Auswertung	30
2.3	Auswertung der Daten: Variablen, deskriptive Statistik und statistische Tests	31
2.3.1	Variablen	31
2.3.2	Deskriptive Statistik	32
2.3.3	Verwendete statistische Tests: Zweistichproben T-Test	32
2.3.4	Verwendete statistische Tests: Korrelationsanalysen	33
2.3.5	Verwendete statistische Tests: Regressionsanalysen	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Datensatz 1: Deskriptive Statistik	35
3.2	Datensatz 1: Datenanalyse der nominalskalierten Variablen	39
3.2.1	Erythrozytenkonzentrat am selben Tag der Thrombozytentransfusion	39
3.2.2	Apherese-Thrombozytenkonzentrat vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat	40
3.2.3	AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Transfusion	40
3.2.4	Geschlecht des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates	41
3.2.5	Geschlecht des Spenders des Thrombozytenkonzentrates	41
3.3	Datensatz 1: Datenanalyse der metrisch skalierten Variablen	41
3.3.1	Alter Empfänger und Spender des Thrombozytenkonzentrates	41
3.3.2	Leberfunktion: Transaminasen (AST, ALT, GGT)	42
3.3.3	Nierenfunktion: Kreatinin	42
3.3.4	Entzündung: CRP-Werts	42
3.3.5	Thrombozytendosis in der Konserve	43
3.3.6	Lagerungszeit des Thrombozytenkonzentrates	43
3.3.7	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Tag	43
3.3.8	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Patient	44
3.4	Datensatz 1: Regressionsanalysen	44
3.5	Datensatz 2: Deskriptive Statistik	45
3.6	Datensatz 2: Datenanalyse der nominalskalierten Variablen	49
3.6.1	Erythrozytenkonzentrat am selben Tag	49
3.6.2	Apherese-Thrombozytenkonzentrat vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat	50

3.6.3	AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Transfusion	50
3.6.4	Geschlecht des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates	50
3.7	Datensatz 2: Datenanalyse der metrisch skalierten Variablen	51
3.7.1	Alter des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates	51
3.7.2	Entzündung: CRP-Wert	51
3.7.3	Anämie: Hämoglobin-Wert	51
3.7.4	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Tag	51
3.7.5	Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Patient	52
3.8	Datensatz 2: Regressionsanalysen	52
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
3.10	Diagramme Datensatz 1	58
3.11	Diagramme Datensatz 2	60
4	Diskussion	62
4.1	Thrombozytentransfusionen im Universitätsklinikum Essen	62
4.2	Definition und Auftreten der Refraktärität	62
4.3	Grenzwert zur Indikation von Thrombozytenkonzentraten	65
4.4	Allgemeine Einflussfaktoren auf die Refraktärität (klinisch vs. immunologisch)	66
4.5	Die einzelnen Faktoren und dessen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement	70
4.5.1	Erythrozytentransfusion am selben Tag	70
4.5.2	Apherese- vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat und Lagerungszeit	71
4.5.3	AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Thrombozytentransfusion	74
4.5.4	Geschlecht des Empfängers	77
4.5.5	Alter des Empfängers	77
4.5.6	Geschlecht und Alter des Spenders	78
4.5.7	Leberfunktion und Nierenfunktion	79
4.5.8	Entzündung: CRP-Wert	80
4.5.9	Thrombozytendosis im Konzentrat	82
4.5.10	Thrombozytenkonzentrate pro Patient	83
4.6	Limitationen und Ausblick	84
5	Zusammenfassung	86
6	Literaturverzeichnis	87
6.1	Anhang: Abkürzungsverzeichnis	94
6.2	Anhang: Tabellenverzeichnis	96
6.3	Anhang: Abbildungsverzeichnis	97
6.4	Danksagung	99
6.5	Lebenslauf	100

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Bluttransfusion

Blut wurde seit Jahrtausenden zur Heilung von kranken und geschwächten Menschen in Gebrauch genommen, jedoch haben sich das Verständnis, die Anwendungsweisen sowie die Indikationen stark gewandelt. Bereits vor Entdeckung des Blutkreislaufs, wurde das Blut als Ursprung des Lebens und Bewusstseins angesehen. Im Altertum wurde tierisches oder menschliches Blut getrunken oder die Haut damit bestrichen, in der Annahme, dass durch dieses Blut Kraft, Vitalität und Gesundheit übertragen werden könnten oder dies zu einer Verjüngung führen könnte. Zu Zeiten von Hippokrates wurde bei der Epilepsie das Trinken von Blut als Therapie angesehen, da die Erkrankung als Bewusstseinsstörung infolge von Blutleere des Gehirns galt. (Benedum, 2010) Nach Beschreibung der Anatomie des peripheren Venensystems durch William Harvey 1628 wurde die Venenpunktion möglich. Daraufhin folgten in Frankreich und England zunächst Bluttransfusionen von Tier zu Tier, dann zum ersten Mal 1667 beschrieben von Tier zu Mensch. In Paris wurden durch J.B. Dennis und P. Emmerez erste Tierblutübertragungen durchgeführt. Ein 15-jähriger Junge überlebte dies ohne eine - damals erwartete - Wesensveränderung. Von weiteren drei Patienten verstarben jedoch zwei. Die ersten Patienten in England, an denen das Experiment durch Sir Richard Lower durchgeführt wurden, waren Menschen mit psychischen Erkrankungen oder Menschen mit Behinderungen. Ein 16-jähriger Junge sowie ein angeblich psychisch kranker Mann, der in Wirklichkeit durch seine Frau vergiftet wurde, sind beide an der Transfusion von Kalbsblut verstorben. (Benedum, 2010; Spence et al., 2013) Im 17. und 18. Jahrhundert gab es keine großen Fortschritte bzw. dokumentierte Versuche die Bluttransfusion als Therapiemöglichkeit zu nutzen. Auf Grund des fehlenden Verständnisses und der hohen Letalität wurde sie zum Teil auch verboten. Im frühen 19. Jahrhundert wurde durch John Bell (1818) beschrieben, dass der große, häufig zum letalen Ausgang führende Blutverlust bei Operationen, die größte Angst bzw. Einschränkung von Chirurgen sei, ohne den sich die Chirurgie weitaus besser entwickeln könne. Zur ungefähr gleichen Zeit transfundierte James Blundell im Rahmen von geburtshilflichen lebensbedrohlichen Blutungen menschliches Blut, wobei 50% (bei einer Gruppe von 8 Patientinnen) überlebten. Zum ersten Mal wurde hierbei die Bluttransfusion für eine korrekte Indikation - die Behandlung einer lebensbedrohlicher Blutung - genutzt. Daraufhin wurde im Verlauf die Transfusion zur lebensrettenden Maßnahme bei Blutungen anerkannt, jedoch noch sehr selten durchgeführt. Bis 1884 wurde die Dokumentation von 284 Transfusionen durch Jennings gefunden. Einerseits gab es die technischen Probleme – bis dahin war eine Bluttransfusion nur mit einer direkten physischen Verbindung zwischen

Spender und Empfänger möglich - und andererseits vor allem die hohe Sterblichkeit von ein bis zwei von drei erfolgten Transfusionen. Außerdem fehlte das Verständnis über die Blutbestandteile und die Koagulation, sodass eine Lagerung oder der Transport von Blut nicht möglich waren. Die Entdeckung der AB0-Blutgruppen 1901 durch Karl Landsteiner führte zu einem Durchbruch bezüglich der Unverträglichkeiten und zur Empfehlung der Testung der Blutgruppe zur Auswahl des Spenders für den jeweiligen Empfänger. Im ersten Weltkrieg wurden durch die Entdeckung von Natriumbikarbonat, Natriumphosphat sowie Citrat die Lagerung von Blut möglich. Bis zum zweiten Weltkrieg war die Hauptindikation der lebensbedrohliche Blutverlust. Sobald aber Blutprodukte leicht zugänglich wurden, wurde in der Chirurgie bei fast allen großen Operationen die Bluttransfusion üblich. Die Möglichkeit der Messung von Hämoglobin und Hämatokrit ermöglichte es die Entscheidung für oder gegen eine Transfusion zu treffen und ab 1950 war allgemein bekannt, dass bei richtiger Blutgruppentestung eine Bluttransfusion eine sichere Behandlung war, sodass die meisten Patienten auf ein Hämoglobin von 10 g/dl transfundiert wurden. Erst in den 1980er Jahren entwickelte sich der heutige sparsamere Umgang mit Blutprodukten. Einerseits zeigte sich, dass bei Zeugen Jehovas zugehörigen Patienten, die Bluttransfusionen ablehnten, Operationen, wenn bewusst darauf geachtet wurde, mit einem viel geringeren Blutverlust möglich waren und der Gebrauch von „CellSaver“ sowie die Gabe Erythropoetin und von Eisen intravenös, möglich waren. Andererseits gab es die Erkenntnis der Bedrohung durch Infektionserkrankungen, die über Blut und Bluttransfusionen übertragbar waren. Nach und nach entwickelten sich immer mehr blutsparende Operationstechniken. Dass Vollblut in seine Bestandteile aufgetrennt werden konnte, setzte sich nach dem zweiten Weltkrieg durch. Zunächst wurde eine chemische Trennmethode durch Edwin Joseph Cohn entwickelt, dann folgte die Trennung durch Zentrifugation 1944 sowie die Hämapherese im Jahr 1968. (Giangrande, 2000; Judson et al., 1968) Das Ziel speziell die Thrombozytenzahl im Blut zu erhöhen bei durch Thrombozytopenie bedingten Blutungsleiden verfolgte Duke, welches ihm 1910 erfolgreich durch eine Vollbluttransfusion gelang. Es wurde jedoch erst in den 50er Jahren an bestrahlten thrombozytopenischen Tieren, die Wirksamkeit von Thrombozytentransfusionen experimentell gezeigt, die kurze Zeit später an Patienten bestätigt werden konnte. Aber erst mit der Einführung von Kunststoffbeuteln konnte die Transfusion als Therapie durchgesetzt werden. (Duke, 1910; Mueller-Eckhardt, 1988) Der Beginn der Thrombozytentransfusion entstand bei der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bei Kindern. In den 50er Jahren lag die Sterberate an der ALL bei Kindern nahezu bei 100%. Die Therapiemöglichkeiten waren vor Einführung der Polychemotherapie noch gering und die meisten Kindern verstarben an Folgen einer Hämorrhagie. Zunächst glaubte man nicht, dass alleine Thrombozyten zu einem Sistieren einer Blutung führen könnten. Emil J. Friedreich experimentierte in vitro mit seinen eigenen Thrombozyten und

erreichte es in zwei prospektiven Studien den Zusammenhang zwischen der Thrombozytentransfusion und dem Sistieren der Hämorrhagien bei an ALL erkrankten Kindern nachzuweisen. (Freireich, 2011) Erst durch die Entdeckung von Scott Murphy und Frank Gardner (1969), dass Thrombozytenkonzentrate bei 22 ± 2 °C bis zu drei Tagen gelagert werden konnten, ohne ihre hämostatische Wirkung zu verlieren, konnten Thrombozytenkonzentrate in der klinischen Routine genutzt werden. (Blajchman, 2008)

1.2 Thrombozyten: Thrombopoese, Aufbau, und Funktion

Am Tag werden im Mittel 35×10^9 Thrombozyten pro Kilogramm Körpergewicht gebildet, die Ausreifung von der Vorläuferzelle zum reifen Thrombozyten im Knochenmark dauert 5-10 Tage und das Überleben ist bei gesunden Zellen und nicht erhöhtem Verbrauch auf 7-10 Tage begrenzt. (Kiefel, 2011)

Die Blutbildung, die Hämatopoese, geht von primären mesenchymalen pluripotenten Stammzellen im Knochenmark aus, die sich einerseits in die determinierte myeloischen und andererseits in die lymphatischen Stammzellen differenzieren. Unter dem Einfluss von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren entstehen aus der myeloischen Zellreihe die Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten sowie Monozyten und aus der lymphatischen Zellreihe die B- und T-Lymphozyten. (Heinrich et al., 2014)

Die determinierte Vorläuferzelle in der Thrombopoese, das CFU-meg (megakaryotic colony forming unit), abgeleitet von der gemeinsamen multipotenten Vorläuferzelle für die myeloische Zellreihe, CFU-GEMM (granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte colony forming unit), entwickelt sich unter Einfluss der Zytokine Interleukin-3, Interleukin-6, Interleukin-11 und dem Thrombopoetin, sowie dem SCF (Stammzellefaktor) und dem CSF (Kolonie-stimulierender-Faktor) zum Megakaryoblast. Durch endomitotische Zellteilung und dadurch entstehende Vergrößerung des Zytoplasmas kommt es zur Heranreifung zum Megakaryozyten. Jede Verdopplung der DNA geht nicht unmittelbar mit einer Zellteilung einher, sodass die Megakaryozyten polyploid sind. Nach der Bildung von ca. 8 Zellkernen kommt es zum Wachstumsstillstand, die Thrombozyten lösen sich durch Fragmentation aus dem Zellverband, indem Mikrovesikel gebildet werden, die miteinander verschmelzen und Plättchendemarkationsmembranen bilden. (Kiefel, 2011) Für die Entstehung der Megakaryozyten sowie für die Abschnürung der Thrombozyten ist das Thrombopoetin, ein hormonell aktives Glykoprotein, welches zu den Zytokinen gezählt wird, von zentraler Bedeutung. Es ähnelt strukturell dem für die Erythropoese essentiellen in der Niere gebildeten Erythropoetin. Es wird in den Leberzellen, den Zellen des proximalen Nierentubulus und in geringerem Maße im Knochenmark gebildet und bindet an den c-MPL-Rezeptor der Megakaryozyten. Etwa 1000-4000 Thrombozyten gehen aus einem

Megakaryozyten hervor. Diese werden aus dem Knochenmark in die Blutzirkulation ausgeschwemmt und verbleiben im Anschluss daran bis zu 36 Stunden in der Milz, dieses entspricht dem sog. Milzpooling. (Heinrich et al., 2014)

Der Aufbau der ausgereiften kernlosen Thrombozyten entspricht einem bikonkaven Diskus von 0,5 - 1 μm Dicke, 2 - 5 μm Durchmesser und einem Volumen von 6 bis 10 fl (Femtoliter, entspricht 10^{-15} Liter). Es handelt sich um die kleinsten menschlichen Blutzellen. Vereinfacht kann die Struktur eines Thrombozyten in drei verschiedenen Zonen unterteilt werden: Die periphere Zone bestehend aus einer extramembranösen Glykokalyx, die für die Adhäsion und Aggregation von großer Bedeutung ist, einer dreischichtigen Plasmamembran, die sich ins Zellinnere einstülpt und ein System offener Kanälchen bildet sowie dem Submembranbereich. Dieser bildet den Übergang zur nächsten Zone, der Sol-Gel-Zone. In der Sol-Gel-Zone sind ein Gerüst aus Mikrotubuli und Mikrofilamenten, sowie ein kontraktiles System aus Actomyosinfilamenten verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Form und der Kontraktilität der Thrombozyten. Die Organellenzone ist für die Sekretion zuständig, sie beinhaltet drei Haupttypen von sekretorischen Organellen: Die sog. „dense bodys“, die elektronendichten Granula (2-7 pro Thrombozyt), die Calcium, Magnesium, ATP (Adenosintriphosphat), ADP (Adenosindiphosphat) und Serotonin enthalten. Die α -Granula (50-60 pro Thrombozyt), in denen Gerinnungsfaktoren (Faktor V), Plättchenfaktoren (Von-Willebrand-Faktor), Effektorproteine (Fibrinogen, P-Selektin, Thrombospondin) gebildet und gespeichert werden. Und die Lysosome (0-2 pro Thrombozyt), die Hydrolase-Enzyme, Cathepsin D und E, lysosomal-assoziiertes Membranprotein (LAMP)-2 und CD-63 beinhalten und in vitro bei einer starken Thrombozytenaktivierung ausgeschüttet werden können. Die genaue Rolle dieser Lysosomen bei der Thrombozytenfunktion und Hämostase ist jedoch weitgehend unbekannt. Bei Aktivierung der Thrombozyten werden die verschiedenen Substanzen aus den Granula in das offene Kanalsystem der Plasmamembran freigesetzt. Bei dem im Inneren der Thrombozyten befindlichen geschlossenen Kanalsystem handelt es sich um Reste des endoplasmatischen Retikulums des ehemaligen Megakaryozyten. (Michelson et al., 2016)

Die Hauptfunktion - zuerst einzig bekannte Funktion - der Thrombozyten besteht in deren Rolle in der primären Hämostase zur Deckung einer Gefäßverletzung und damit Limitierung des Blutverlusts. Thrombozyten können durch überschießende Thrombenbildung Gefäßverschlüsse verursachen, wie bei einer Thrombose, einem Herzinfarkt oder Hirninsult. Darüber hinaus sind weitere Funktionen der Thrombozyten in den letzten Jahrzehnten entdeckt und erforscht worden: sie sind spezialisierte Zellen der angeborenen Immunabwehr, Modulatoren von Entzündungsreaktion und sie spielen eine Rolle bei

Wundheilung sowie bei der Sepsis, insbesondere der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), der rheumatoiden Arthritis und der hämatogenen Metastasierung von Krebszellen. Weiterhin bleiben einige Funktionen noch nicht bis ins letzte Detail geklärt, jedoch verfügen die kleinsten, kernlosen Blutzellen über mehr Funktionen als ursprünglich gedacht. (Leslie, 2010)

Die Stillung einer Blutung, die sogenannte Hämostase läuft in zwei Phasen ab, der primären und der sekundären Hämostase. Die Thrombozyten sind mit dem Von-Willebrand-Faktor (VWF) zusammen die wichtigsten Protagonisten der primären Hämostase und führen zur Bildung des sog. weißen Thrombus, der die Verletzung des Endothels abdichtet. Sie sind ebenfalls ein Verbindungselement zur sekundären Hämostase.

Die primäre Hämostase kann in drei verschiedene Hauptmechanismen unterteilt werden: die Thrombozytenadhäsion, die Thrombozytenaggregation und die Vasokonstriktion.

Bei der normalen Blutzirkulation und intakten Gefäßen gibt es keine Interaktion der Thrombozyten mit dem Endothel. Bei der Verletzung eines Gefäßes wird aus dem Subendothel Kollagen freigesetzt. An dieses Kollagen bindet, vor allem im Falle von starken Strömungsgeschwindigkeiten, der Von-Willebrand-Faktor (VWF). Der VWF ist ein in großes, multimeres adhäsives Glykoprotein, welches hauptsächlich von den Endothelzellen, aber auch von den Megakaryozyten gebildet, in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert wird und mit seiner A1- und A3-Domäne an das Kollagen bindet. Nach der Immobilisation an der Verletzungsstelle, ist es dem VWF möglich über seine A1-Domäne die im Blut zirkulierenden Thrombozyten am GP (Glykoprotein) 1b α -Rezeptor zu binden. GP1b α ist der einzige Rezeptor, der nicht-aktivierte Thrombozyten mit einer signifikanten Affinität für den aktivierten Von-Willebrand-Faktor und ist Teil des Glykoproteinkomplexes GP Ib/IX/V an der Thrombozytenoberfläche. Zwei weitere Glykoproteinkomplexe der Thrombozytenoberfläche, das GP Ia/IIa (auch: α 2 β 2) und das GPVI interagieren direkt, d.h. ohne den VWF als Verbindungsprotein, mit dem freigelegten Kollagen, dies kommt insbesondere bei langsamerer Blutströmung zustande. Die mit dem Blutfluss antransportierten Thrombozyten haften auf diese Weise an das verletzte Endothel, welches den ersten Schritt der primären Blutstillung, die Adhäsion, darstellt. (Broos et al., 2011)

Im nächsten Schritt werden die Thrombozyten aktiviert, dies kann über verschiedene Signalwege erfolgen, einer davon ist die Aktivierung einer Kaskade von Tyrosinkinasen. Das geschieht einerseits durch die Bindung des VWF an GP Ib/IX/V, andererseits durch das in geringen Mengen bereits hergestellte Thrombin, welches die IP3-Ca²⁺-Kaskade aktiviert, wodurch das Ca²⁺ aus den intrazellulären Speichern freigesetzt wird. Die Thrombozytenaktivierung hat verschiedene Wirkungen: Erstens kommt es zu einer Formveränderung der Thrombozyten: die ursprünglich bikonkave Scheibe bildet mehrere

µm lange Pseudopodien, die die Adhäsion am Endothel und untereinander ermöglicht. Durch diese Formveränderung wird ein Teil der negativ geladenen Phospholipide auf die Zellaußenseite geführt, diese fungieren dann als Kofaktoren der nachfolgenden Blutgerinnungskaskade. Zweitens kommt es zur Aktivierung des GP IIb/IIIa. Dieser Glykoproteinrezeptor bindet Fibrinogen, welches die Thrombozyten untereinander vernetzt. Die Vernetzung wird in der Folge verstärkt bzw. irreversibel konsolidiert durch das aus den α -Granula freigesetzte Thrombospondin. LDL (Low-density Lipoproteine) sollen ebenfalls ein Ligand des GP IIb/IIIa sein und ein Modulator der Plättchenfunktion. Bei erhöhten LDL-Werten, zum Beispiel bei Patienten, die eine Statintherapie unterbrochen hatten, wurde eine erhöhte Plättchenaktivität festgestellt. Die dritte Wirkung der Thrombozytenaktivierung ist die Ausschüttung von Mediatoren aus den granulären Organellen. Die elektronendichten Granula („dense bodies“) enthalten ADP, Calcium und Serotonin. Es gibt zwei wichtige ADP-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Der P2Y₁-Rezeptor, der die Mobilisation von Calcium sowie die Formveränderung der Thrombozyten und die transiente Aggregation vermittelt und der P2Y₁₂-Rezeptor, dessen vermutete Funktion in der Potenzierung der Sekretion und in der irreversiblen Aggregation liegt. Enzymatische Veränderungen des freigesetzten ADPs in inaktives Adenosin Monophosphat (AMP) durch endotheliale Ekto-ADPase/CD39 begrenzen im Verlauf die Thrombozytenaktivierung. Serotonin (5-HAT), welches als starker Vasokonstriktor bekannt ist, bindet an den 5HT_{2A}-Rezeptor und verstärkt mit ADP zusammen die Thrombozytenantwort. Außerdem spielt Serotonin möglicherweise eine prokoagulatorische Rolle, indem es die Bindung von prokoagulatorischen Proteinen wie Fibrinogen und Thrombospondin auf der Thrombozytenoberfläche verstärkt. Aus den α -Granula werden große adhäsive Proteine (VWF, Fibrinogen, Thrombospondin 1, Vitronectin, Fibronectin), Wachstumsfaktoren (PDGF, VEGF, TGF β), Gerinnungsfaktoren (V, VII, XI, XIII) und Proteaseinhibitoren (Protein C, PAI-1, TFPI) freigesetzt. (Jurk et al., 2005) Als vierte Folge der Thrombozytenaktivierung wird die Freisetzung des Thromboxan A₂ beschrieben. Dieses unterstützt die Thrombozytenaggregation und wirkt vasokonstriktorisch, es wird aus der Arachidonsäure durch die Ca²⁺ abhängige Phospholipase A₂ und die Zyklooxygenase hergestellt. Als Resultat der Adhäsion und der Aggregation entsteht der weiße Thrombus, in dem auch Leukozyten und T-Zellen in den wachsenden Thrombus rekrutiert werden. Interaktionen über P-Selektin/PSGL1 oder CD40L/CD40 führen zur Aktivierung der Leukozyten, die das Wachstum des Thrombus triggern oder limitieren können. Der weiße Thrombus trägt diese Bezeichnung, da der er im Gegensatz zum roten Thrombus keine Erythrozyten enthält. Die dritte Phase der primären Hämostase ist die Vasokonstriktion. Diese wird wie oben erwähnt durch das Thromboxan A₂, durch Serotonin und verschiedene

Wachstumsfaktoren aus den intrazellulären Granula der Thrombozyten ausgelöst. (Holinstat, 2017; Jurk et al., 2005)

Die Bildung eines stabilen Thrombozytenpfropfes während der sekundären Hämostase ist gekennzeichnet durch die Thrombin-vermittelte Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Kleine Mengen an Thrombin befinden sich auf der Oberfläche einer „human tissue factor“ exprimierenden Zelle (Fibroblast, aktivierter Monozyt oder Endothelzelle), diese Mengen sind nicht ausreichend um den Fibrinpfropf zu bilden, führen jedoch zur Aktivierung von Thrombozyten, diese binden dann Gerinnungsfaktoren und Kofaktoren über Calcium und spezifische Rezeptoren. Auf der Oberfläche des Thrombozyten bindet FXIa an seinen Rezeptor GPIIb und aktiviert FIX. Im Gegensatz zu FXa welches durch TFPI gehemmt wird, sobald es in das Plasma gelangt, kann FIXa zusätzlich zu den aktivierten Thrombozyten gelangen. Auf der Oberfläche der Thrombozyten bestehen für den Xase-Komplex und den Prothrombinase-Komplex optimale Bedingungen. Die konzentrierten Aktionen der Gerinnungsfaktoren während der sekundären Hämostase führen dann über die Bildung von Thrombin zur Entwicklung des stabilen Fibrinpfropfes. (Jurk et al., 2005)

Die Rolle der Thrombozyten in der Hämostase ist komplizierter als zuerst vermutet und die genauen Signalwege sind noch immer nicht bis ins letzte Detail aufgeklärt. Der genaue Mechanismus der Limitierung der Thrombusgröße ist nicht geklärt. Der Thrombus muss groß und stabil genug werden, sodass der Gefäßdefekt gedeckt ist und der Blutverlust sistiert, darf jedoch das Gefäß nicht komplett verschließen. Die am Thrombus zum Gefäßlumen hin liegenden Thrombozyten sind weniger aktiviert als die innen liegenden, was dann wahrscheinlich dazu führt, dass die Rezeptoren nach und nach deaktiviert werden und sich einige Plättchen auch wieder lösen können. Falls große Anteile des Thrombus abreißen, kann es zur Bildung von Embolien kommen. In physiologischen Konditionen wird der Embolus wahrscheinlich rasch in einzelne Thrombozyten aufgelöst. Wenn die Thrombozyten gelöst sind, kommen sie mit Prostaglandinen und NO in Kontakt, welche ihre Aktivität hemmen und das ADP wird durch die Apyrase des Endothels inaktiviert. Am Ende der Hämostase ist die Gefäßwand mit einer nicht-thrombogenen Schicht von Thrombozyten bedeckt. Wie genau diese Oberfläche nicht-thrombogen wird, bleibt unklar. Wahrscheinlich sind an der Oberfläche keine vWF- und Fibrinogen-Bindungsstellen mehr vorhanden oder wurden abgebaut. (Clemetson, 2012)

1.3 Thrombozytopenie: Definition, klinische Symptomatik und Ätiologie

Thrombozytopenie wird definiert als eine Verminderung von Thrombozyten im Blut. Die labormedizinischen Normwerte von Thrombozyten umfassen bereits eine relativ große Spanne zwischen 150 und 450 $\times 10^9/l$. Die untere Grenze ist jedoch aus

transfusionsmedizinischer Sicht noch von keiner Bedeutung. Bis zu einer Zahl von $100 \times 10^9/l$ zeigt sich keinerlei Anstieg der Blutungsneigung. Zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ kann sich eine stärkere Blutungsneigung bei Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen zeigen, zwischen 30 und $50 \times 10^9/l$ ist bei Mikrotraumen mit stärkeren Hautblutungen und mit Bildung von Petechien an prädisponierten Stellen zu rechnen. Erst bei einer Thrombozytenzahl unter $30 \times 10^9/l$ kann es zu Spontanblutungen, Petechien am ganzen Körper sowie Haut- und Schleimhautblutungen kommen und bei unter $10 \times 10^9/l$ zu einem erhöhten Risiko für zerebrale und intestinale Blutungen. Ursachen der Thrombozytopenie können unterteilt werden in Bildungsstörung, erhöhtem Verbrauch, Umverteilung oder Dilution.

Bei der Diagnostik der Thrombozytopenie ist die zunächst die Anamnese voranging, mit Berücksichtigung des Alters des Patienten, aktueller und Vorerkrankungen (Malignome, Leukämien, Infektionen), der Familienanamnese, der Medikamenteneinnahme, der Noxen (Alkoholabusus, Drogen), der Reiseanamnese, bei Frauen einer möglicherweise bestehenden Schwangerschaft sowie die aktuellen Symptome, insbesondere Blutungsereignisse und Infektionen. Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Blutungszeichen zu achten wie Petechien, Hämatome, Epistaxis, Hämaturie, Blutungen im Bereich der Schleimhäute, gastrointestinale Blutungen und Zeichen für Thrombosen oder Nekrosen sowie die Größe der Leber und Milz zu beurteilen. Zunächst ist labormedizinisch ist ein Blutbild, ein Differentialblutbild und ein Blutaussstrich durchzuführen. Außerdem sollte ein Labor mit Infektparametern, Leberwerten und einer Gerinnung abgenommen werden um die Differentialdiagnosen einzugrenzen. Es muss zu Beginn eine Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen werden, bei der es durch das EDTA im Blutabnahmeröhrchen (zeitabhängig, vor allem bei längerer Lagerung des Blutes) zu einer Verklumpung und dadurch bei der automatischen Zählung geringeren Anzahl der Thrombozyten im Labor kommen kann, bei normalen Thrombozytenwerten in vivo. Durch eine normale Thrombozytenzahl bei einer erneuten Blutentnahme in einem Citrat- oder Heparinröhrchen kann die Pseudothrombozytopenie bestätigt werden. (Smock et al., 2014) Die Thrombozytopenie kann auf eine Bildungsstörung im Knochenmark zurückzuführen sein. Diese kann entweder kongenital oder erworben worden sein. Kongenitale Thrombozytopenien sind selten, müssen jedoch bei positiver Familienanamnese und bei Thrombozytopenien bei Neugeborenen und Kindern bei den Differentialdiagnosen bedacht werden. Es gibt autosomal rezessive Thrombozytopenien. Dazu zählen unter anderem die kongenitale a-megakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT), eine sehr seltene Erkrankung mit isolierter schwerer hypo-megakaryozytärer Thrombozytopenie in den ersten Lebensjahren, die sich in der späteren Kindheit zu Knochenmarkversagen und Panzytopenie weiterentwickelt und als Therapie nur die hämatopoetische

Stammzelltransplantation in Frage kommt. Das Thrombozytopenie-Radiosaplasie-Syndrom (TAR), ein Fehlbildungssyndrom mit Radiosaplasie, erniedrigten Megakaryozyten im Knochenmark. Und das Bernard-Soulier-Syndrom, welches durch einen Mangel oder eine Dysfunktion des Glykoprotein-Ib-V-IX Komplexes an der Oberfläche der Thrombozyten charakterisiert ist und dadurch die Thrombozytenadhäsion während der primären Hämostase gestört ist. Die autosomal dominanten Thrombozytopenien sind ebenfalls selten und meist charakterisiert durch normale Megakaryozytenzahlen im Knochenmark, milde bis moderate Thrombozytopenien ($20-100 \times 10^9$), vergrößerte Thrombozyten ($>10 \text{ fl}$) und verstärkte Hämatombildung. Mehrere von diesen Erkrankungen (May-Hegglin-Anomalie, Sebastian-, Fechtner- und Ebstein-Syndrom) zeigen Mutationen im MYH9-Gen, das sich auf Chromosom 22 q11.2 befindet und für die schwere Kette eines Nicht-Muskel-Myosins Typ IIA kodiert. Es handelt sich um ein Protein des Cytoskeletts, welches durch sein Fehlen, die Bildung von Megakaryozyten und Thrombozyten beeinträchtigt. Zu den X-chromosomal vererbten Erkrankungen zählt das Wiskott-Aldrich-Syndrom, welches gekennzeichnet ist durch eine kombinierte Immundefizienz mit rezidivierenden Infektionen, einer Thrombozytopenie, einem Ekzem und einer Neigung zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen oder Lymphomen. Die Ursache liegt in Mutationen im sogenannten Wiskott-Aldrich-Syndrom-Gen (Xp11.23-p11.22), diese führt zu einer Beeinträchtigung der zellulären Signalübertragung und einer Einschränkung der Aktin-Polymerisation, wodurch die Thrombozytenbildung aus den Megakaryozyten vermindert ist. Erworbene Bildungsstörungen können durch eine Infiltration des Knochenmarks entstehen, (z.B. durch ein Malignom, ein Lymphom oder eine Leukämie), eine Schädigung des Knochenmarks (z.B. iatrogen durch Medikamente, Chemotherapie oder Radiotherapie) oder durch eine Knochenmarksuppression (bei einer Osteomyelose). Primäre Leukämien oder Lymphome können eine Thrombozytopenie bzw. Panzytopenie verursachen, wenn 80% des Knochenmarks befallen ist. Andererseits kann die verminderte Bildung der Thrombozyten auf eine Reifungsstörung der Megakaryozyten oder eine ineffektive Erythro-, Leuko- und Thrombopoese beruhen (bei Vitamin-B12- oder Folsäuremangel). (Smock et al., 2014)

Neben der Bildungsstörung ist ein gesteigerter peripherer Umsatz eine mögliche Ursache einer Thrombozytopenie. Dieses kann durch verschiedene Mechanismen entstehen: Die Bildung von Alloantikörpern, beispielsweise nach einer Transfusion, von Autoantikörper, postinfektiös oder medikamentös bedingt oder eine gesteigerte Thrombinaktivität bei Infektionen, Malignomen und der intravasalen disseminierten Gerinnung (DIC). Andere Ursachen eines erhöhten peripheren Umsatzes können das Pooling der Thrombozyten in der Milz bei einem Hypersplenismus (Umverteilung), ein mechanischer Abbau durch eine künstliche Herzklappe oder eine thrombotische Mikroangiopathie sein. Auch kombinierte

Bildungs- und Abbaustörung sind möglich wie beispielsweise bei einer alkoholtoxischen Leberzirrhose, in der es einerseits zu einer verminderten Bildung, andererseits zu verstärktem Abbau kommt.

Die Immunthrombozytopenie (ITP), früher idiopathische thrombozytopenische Purpura genannt, ist eine Autoimmunerkrankung bei der eine Thrombozytopenie durch eine verstärkte Destruktion von Antikörper tragenden Thrombozyten durch Makrophagen, eine Beeinträchtigung der Thrombopoese durch Anti-thrombozytäre-Antikörper, die die Megakaryozyten angreifen und einer gestörten Freisetzung von Megakaryozyten, entstehen kann. Die ITP präsentiert sich meist bei Erwachsenen chronisch und bei Kindern akut. Bei Kindern wird die ITP in 2/3 der Fälle durch einen fieberhaften Infekt ausgelöst (Röteln, Varizellen, Mumps, Ebstein-Baar-Virus, MMR-Impfung) und ist 80% selbstlimitierend. Bei Erwachsenen zeigt eine höhere Inzidenz mit steigendem Alter und sie tritt häufiger bei Frauen auf. Sie kann primär auftreten oder sekundär bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), lymphoproliferativen Erkrankungen, einem systemischen Lupus erythematoses (SLE), einem Antiphospholipid-Syndrom oder im Rahmen einer Infektion (Hepatitis C, HIV, Helicobacter pylori, Ebstein-Barr-, Cytomegalie, Varizella-Zoster-Virus). Eine ITP vergesellschaftet mit einer autoimmunhämolytischen Anämie wird als Evans-Syndrom bezeichnet. Bei einer vorangegangenen viralen oder bakteriellen Infektion geht man davon aus, dass es sich um eine Kreuzreaktion handelt; wenn die Erkrankung behandelt bzw. überstanden ist, kann die ITP spontan abklingen. Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose und wird durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Laboranalysen zum Ausschluss anderer Ursachen einer Thrombozytopenie diagnostiziert. Bei einer isolierten Thrombozytopenie mit sonst unauffälligem Blutbild, sollte man an eine ITP denken. Das Risiko der Blutung ist abhängig von der Thrombozytenzahl, häufig ist die Erkrankung mit Petechien oder Purpura einhergehend. Eine gastrointestinale oder interzerebrale Blutung kann bei Thrombozytenwerten $<30 \times 10^9/l$ auftreten, ist jedoch selten. Die Therapieindikation besteht bei Blutungsereignissen oder erhöhtem Risiko für eine Blutung und muss an die Vorgeschichte des Patienten, die Vorerkrankungen und dem individuellen Blutungsrisiko und Lebensstil angepasst werden. Das Ansprechen auf die Therapie mit Corticosteroiden, intravenösen Immunglobulinen oder anti-RhD bestätigt die Diagnose einer ITP. Auch der monoklonale Antikörper Rituximab, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder eine Splenektomie können zur Behandlung einer schweren ITP gehören. (Kistangari et al., 2013)

Medikamentös ausgelöste Thrombozytopenien fallen meist auf durch Blutungsereignisse mit moderaten oder schweren Thrombozytopenien. Typischerweise kommt es 5-10 Tage nach Beginn der Medikation zu Symptomen und die Thrombozytenzahlen erholen sich in der Regel 7-14 Tage nach Absetzen der Medikation. Der Mechanismus der medikamentös

ausgelösten Thrombozytopenie ist komplex, er kann immun- oder nicht-immun vermittelt sein, bisher wurden sechs verschiedene Mechanismen identifiziert. Nicht immun-vermittelt kann die Thrombozytopenie durch einen Verlust von Megakaryozyten und eine Beeinträchtigung der Proliferation und Reifung von Megakaryozyten zustande kommen. Dies kann zum Beispiel durch die Knochenmarksuppression durch eine Chemotherapie verursacht werden, eine dosis-abhängige Myelosuppression (beim Antibiotikum Linezolid) oder eine Beeinträchtigung der Funktion der Megakaryozyten (Bortezomib). Bei der Chemotherapie kommt es in der Regel nach 7 bis 10 Tagen zum niedrigsten Abfall der Blutzellen (Nadir) und es kann bis zu zwei bis drei Wochen anhalten bis zur kompletten Erholung, in der Regel ist die Wirkung auf die Blutzellen dosisabhängig. Es können verschiedene Ebenen der Thrombozytenproduktion betroffen sein. Busulfan zum Beispiel beeinflusst die pluripotenten Stammzellen, Cyclophosphamid wirkt auf spätere Megakaryozyten-Vorläuferzellen, Etoposid kann zu einer erhöhten Thrombozytendestruktion führen. Andere Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Fludarabin erhöhen die Thrombozyten-Clearance durch immunvermittelte Mechanismen. Rituximab kann zu einer Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen führen, die durch Komplementaktivierung oder Bindung die Lyse von Thrombozyten verursachen. Die immunvermittelte Thrombozytopenie ist durch eine erhöhte Destruktion der Plättchen gekennzeichnet durch eine Medikamenten-bedingte Antikörperbildung, die zu einer erhöhten Thrombozyten-Clearance (Chinin), Thrombozytenaktivierung (Heparin) oder Suppression der Thrombozytenproduktion durch Antikörper, die die Megakaryozyten beeinflussen. Thiazide, Diuretika, Ethanol und Tolbutamide können eine isolierte Thrombozytopenie verursachen durch die Suppression der Produktion der Megakaryozyten. Einige Medikamentenabhängige Antikörper können auch nach Absetzen des Medikaments weiter Thrombozyten binden, zum Beispiel bei Gold, L-Dopa, Sulfonamide und Alemtuzumab. Bei Einnahme von Valproinsäure zeigt sich eine dosis-abhängige Thrombozytopenie. Ganciclovir wirkt direkt myelosuppressiv. Bei Medikamenten assoziierten Thrombozytopenien muss das zeitliche Auftreten nach Beginn der Medikamentengabe beurteilt werden. Eine rasche Reaktion lässt eine immun-vermittelte Reaktion vermuten, eine später eintretende Thrombozytopenie eher eine Myelosuppression. (Aster et al., 2009; Greenberg, 2017)

Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) kann nach der Exposition von niedrig molekularem Heparin, unfraktioniertem Heparin und selten bei Fondaparinux auftreten. Bei der HIT Typ I kommt es nur zu einem mäßigen Abfall der Thrombozyten (nicht unter $80 \times 10^9/l$), durch eine direkte Aktivierung der Thrombozyten durch das Heparin und bildet sich nach wenigen Tagen zurück, eine Therapie ist nicht notwendig. Das Besondere bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II ist, dass es sich um eine

Thrombozytenaktivierung durch Antikörperkomplexbildung handelt und damit um eine prokoagulatorische Situation. Die Thrombozytenzahlen fallen selten unter $20 \times 10^9/l$ und es kommt nicht zur Blutung, sondern zu Thrombenbildung. Die HIT-2 tritt in der Regel 5 bis 10 Tage nach Beginn der Heparin-gabe auf. Sie ist verursacht durch eine Antikörperbildung zwischen dem negativ geladenen Heparin und dem positiv geladenem PF4 (platelet factor 4), der aus den alpha-Granula der Thrombozyten freigesetzt wird. An diesen Komplex binden dann IgG-Antikörper, die wiederum von Fc-Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche gebunden werden und es dadurch zu Aggregation und Aktivierung der Thrombozyten kommt, welche dann venöse Thrombosen, Lungenembolien, Hirninsulte oder Myokardinfarkte verursachen können. In einigen Fällen ist an der Einstichstelle der Heparinspritze eine Hautnekrose sichtbar. Das Heparin muss sofort abgesetzt werden um die lebensbedrohlichen Komplikationen zu vermeiden und es muss auf eine Heparin-freie Antikoagulation umgestellt werden. (Hogan et al., 2020)

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, auch Moschcowitz-Syndrom) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS, auch Gasser-Syndrom), sowie das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) sind seltene, lebensbedrohliche Erkrankungen mit Auftreten von Mikroangiopathien, Thrombozytopenien und Nierenversagen. Bei der TTP liegt eine erbliche oder erworbene Störung der Zinkprotease ADAMTS13, die den Von-Willebrand-Faktor spaltet, zugrunde. Es kommt bei einer deutlich verminderten Aktivität dieser Protease zu einer Thrombenbildung bestehend aus großen VWF-Multimeren und aktivierten Thrombozyten. Es kommt in kleinen Gefäßen zu Thrombenbildung was zu einer Mikroangiopathie und einem Verbrauch von Thrombozyten und Erythrozyten führt und damit zur Thrombozytopenie und hämolytischen Anämie. Das typische HUS wird verursacht durch das durch *Escherichia coli* (*E. coli*) produzierte Shiga Toxin (STEC/EHEC Shiga-toxin produzierende *E. coli*/ Enterohämorrhagische *E. coli*). Dieses Toxin bindet an spezifische Rezeptoren des glomerulären Endothels, es folgen Gerinnungsprozesse, die zu Thromben und zur Mikroangiopathie führen. Die Ursache des atypischen HUS ist ein genetischer Defekt in der Komplementregulation. Allerdings können nur bei 60-70% der Patienten Mutationen und genetische Polymorphismen in Komplementgenen nachgewiesen werden. Durch die fehlende Regulation kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems und zur Inflammation und Endothelschädigung, Thrombosen, Nierenversagen systemischer thrombotischer Mikroangiopathie. Die Erkrankung wird häufig durch einen komplementverstärkenden Faktor ausgelöst, wie eine Infektion, Diarrhoe, Impfungen, Organtransplantationen, Verletzungen, operative Eingriffe, Schwangerschaft, Entbindung, Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen, Gabe von immunsuppressiver Medikation, Kokainkonsum, SLE oder Krebserkrankungen. Unbehandelt führt das atypische HUS in bis zu 79% in kurzer Zeit zum einem terminalen

Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit oder zum Tod. Die Therapie besteht in einer Plasmapherese oder in der Gabe von Eculizumab, einem monoklonalen humanisierten Antikörper, der sich gegen den Komplementfaktor C5 richtet. (Cofield et al., 2015; Greenberg, 2017)

Eine Thrombozytopenie kann bei bestimmten Patientengruppen oder Erkrankungen gehäuft auftreten. In der Schwangerschaft zum Beispiel zeigt sich häufig eine Gestationsthrombozytopenie, die am ehesten auf das erhöhte Blutplasmavolumen der Schwangeren zurückzuführen ist. Sie hat keinen Einfluss auf den Fetus, ist in der Regel nicht mit verstärkter Blutungsneigung assoziiert und ist nach der Schwangerschaft selbstlimitierend. Eine Autoimmunthrombozytopenie kann in der Schwangerschaft zum ersten Mal auftreten oder sich verschlechtern. Es kann es zu einem Übertreten der Antikörper über die Placenta zum Fetus kommen, welches zu einer Thrombozytopenie beim Kind führen kann und damit zu einem erhöhten Blutungsrisiko unter oder nach der Geburt (Neonatale Autoimmunthrombozytopenie). Das HELLP-Syndrom ist eine Erkrankung die in der zweiten Schwangerschaftshälfte auftreten kann und häufig mit einer Präeklampsie assoziiert ist. Es kommt zu einer Hämolyse, erhöhten Leberwerten und einer Thrombozytopenie. Das HELLP-Syndrom kann schubweise auftreten und in unterschiedlichen Schweregraden. Schwerwiegende Komplikationen können sich entwickeln wie eine Placentalösung, ein Lungenödem, eine DIC, ein akutes Nierenversagen, eine Leberruptur nach Leberhämatom, eine intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit. Patienten mit akutem Nierenversagen, vor allem welche die eine Dialyse brauchen, haben gehäuft Thrombozytopenien. Einerseits durch das in der Niere hergestellte Thrombopoetin – in geringeren Mengen als in der Leber – was bei eingeschränkter Produktion zu einer geringeren Thrombozytenproduktion führt und andererseits durch die Destruktion von Plättchen durch die Dialyse. (Greenberg, 2017) Zusammenfassend kann eine Thrombozytopenie zahlreiche verschiedene Ursachen haben und in unterschiedlichen Situationen oder bei unterschiedlichen Erkrankungen ausgelöst werden. Wichtig ist bei einer schweren Thrombozytopenie rasch die Differentialdiagnosen zu erfassen um eine Therapieplanung zu ermöglichen.

1.4 Indikation zur Transfusion von Thrombozyten

Laut der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von der Bundesärztekammer 2020, können die hämato-onkologischen Patienten, die eine Thrombozytentransfusion benötigen, in vier Gruppen unterteilt werden. Es wird unter anderem die Indikation abhängig von der WHO-Einteilung der Blutungen gestellt. Die WHO-Blutungsgrade werden eingeteilt in Grad 0 bis IV: Grad 0 bezeichnet keine vorliegenden

Blutungszeichen, Grad I kleinere Blutungszeichen (Petechien, kleine Hämatome, Ekchymosen <10cm, Schleimhautblutungen, Epistaxis <1h ohne nötige ärztliche Intervention, subconjunctivale Blutungen, leichte vaginale Blutungen), Grad II stärkere Blutungen, jedoch ohne die Notwendigkeit für eine Transfusion, Grad III transfusionspflichtige Blutungen und Grad IV retinale Blutungen mit Visusverminderung, ZNS-Blutungen, andere Organblutungen, die die Funktion der betroffenen Organe gefährden (Gelenke, Muskulatur, Niere, Lunge usw.) und letale Blutungen.

Zur ersten Gruppe (Gruppe A) gehören die Patienten, die unter einer chronischen Thrombozytopenie leiden, beispielsweise bei einem myelodysplastischen Syndrom, einem aplastischen Syndrom oder einer hereditären Thrombozytopenie. In dieser Gruppe zeigen sich erst bei sehr niedrigen Thrombozytenwerten spontane Blutungen, weshalb eine prophylaktische Transfusion erst bei Werten $\leq 5 \times 10^9/l$ erfolgen soll oder bei einer klinisch manifesten Blutung Grad 3 oder 4. Die zweite Patientengruppe (Gruppe B) fasst die Patienten zusammen, die eine Thrombozytopenie als Ausdruck einer immunologischen oder nicht-immunologischen thrombozytären Umsatzsteigerung haben (z.B. Immunthrombozytopenie, Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)). Bei der Immunthrombozytopenie wird eine Thrombozytentransfusion nur zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen (WHO Grad 4) empfohlen. Die Therapie besteht vor allem aus hochdosierten Glukokortikoiden und Immunglobulinen. Bei dem HUS und der TTP und bedrohlicher Blutung soll nur nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Optionen transfundiert werden. Bei Patienten mit Sepsis und Verbrauchskoagulopathie soll ebenfalls im Falle von lebensbedrohlichen Blutungen transfundiert werden. Zur dritten Patientengruppe (Gruppe C) gehören die Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung durch eine Erkrankung oder eine Chemotherapie ohne Begleitrisiken für Blutungen. Bei Patienten mit akuter Leukämie soll die prophylaktische Transfusion bei Werten $\leq 10 \times 10^9$ oder bei manifesten Blutungen erfolgen. Bei Kindern mit akuter Leukämie (ohne erhöhtes Verletzungsrisiko), bei Patienten nach hämatopoetische Stammzelltransplantationen (ohne Komplikationen) und bei Patienten mit soliden Malignomen (ohne zusätzliches Blutungsrisiko) soll die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Werten $\leq 10 \times 10^9/l$ erfolgen. Die vierte Patientengruppe (Gruppe D) bilden die Patienten mit einer akuten Thrombozytenbildungsstörung und zusätzlichen Blutungsrisiken. Zu den Risikofaktoren zählen: Infektionen, Komplikationen (Graft-versus-Host-Disease), klinische Zeichen der Hämorrhagie (z.B. Petechien), Fieber, Leukozytose, plasmatische Gerinnungsstörungen, steiler Abfall der Thrombozytenzahl, vorbestehende Nekrosebereiche). In diesen Fällen wird eine Transfusion bei Thrombozytenzahlen $20 \times 10^9/l$ empfohlen. In der Leitlinie wird auch auf die Indikation für Thrombozytentransfusionen bei invasiven Eingriffen (wie

Lumbalpunktion, Leber- / Gelenkpunktionen, zahnärztliche Behandlungen, gastrointestinale Endoskopie, Bronchoskopie, Angiographie, Koronarangiographie, Beckenkammbiopsie, zentraler Venenkatheter) und bei Operationen eingegangen. Hier ist es abhängig vom jeweiligen Risiko des Patienten, des Blutungsrisiko und den Folgen einer möglichen Blutung bei dem jeweiligen Eingriff. (Arbeitskreis Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2020)

Es wird im Allgemeinen zwischen einer prophylaktischen Transfusion zur Vermeidung größerer Blutungen und einer therapeutischen Transfusion bei bereits aufgetretenen Blutungszeichen oder Blutungen differenziert. Ausgelöst durch die Publikation von Gaydos et al. im Jahr 1962 begann der etablierte Einsatz der prophylaktischen Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei thrombopenen Patienten. Ab einem morgendlich gemessenen Wert von unter $20 \times 10^9/l$ wurde eine prophylaktischen Transfusion empfohlen. (Gaydos et al., 1962) Die Möglichkeit einer restriktiveren Indikationsstellung zur Transfusion wurde 1991 in einer Arbeit bei 102 Patienten mit akuter Leukämie untersucht. Neben der Anzahl von Thrombozyten wurden nun auch klinische Faktoren bei der Entscheidung zur Transfusion in Betracht gezogen, wie das Vorhandensein von Blutungszeichen, Fieber, Störungen der Blutgerinnung und der Absicht therapeutischer Interventionen. (Gmur et al., 1991) Wandt et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie die prophylaktische Gabe von Thrombozytentransfusionen bei morgendlichen Thrombozytenwerten unter $10 \times 10^9/l$ mit der therapeutischen Gabe bei Auftreten von Blutungen. Das therapeutische Management führte zu einer Reduktion der mittleren Anzahl von Thrombozytentransfusionen um 33,5%. Bei Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten, zeigte sich in der therapeutischen Gruppe kein erhöhtes Risiko für eine starke Blutung. In der Gruppe der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigte sich jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Blutung WHO Grad 4. Die Autoren empfehlen auf Grund dieser Ergebnisse bei Patienten mit AML weiter das prophylaktische Vorgehen, es könnte die therapeutische Gabe von Thrombozytentransfusionen jedoch nach Stammzelltransplantation als Standard angewandt werden. (Wandt et al., 2012)

1.5 Akute myeloische Leukämien

Die akuten Leukämien sind gekennzeichnet durch die klonale Vermehrung von einer molekulargenetisch veränderten hämatopoetischen Vorläuferzelle, die zu einer Verdrängung der gesunden Hämatopoese führt. In dieser Arbeit wird die Thrombozytentransfusion zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei Patienten mit akuter myeloischer Anämie (AML) behandelt.

Die akute myeloische Leukämie ist eine heterogene Gruppe von akuten Leukämien der myeloischen Zellreihe und tritt mit einer Inzidenz von 3,7 / 100 000 pro Jahr auf. Sie ist die häufigste akute Leukämie im Erwachsenenalter, mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz zu, mit altersspezifischen Inzidenzen über 100 pro 100 000 bei einem Alter über 70 Jahren. (Juliusson et al., 2012) Die Erkrankung weist einen aggressiven Verlauf auf und endet unbehandelt in wenigen Wochen oder Monaten und am häufigsten auf Grund von Infektionen oder Blutungen letal. (Nachtkamp et al., 2016)

Durch die ungehemmte Vermehrung einer veränderten myeloischen Stamm- und Progenitorzelle, entsteht eine hämatopoetische Insuffizienz, wodurch die klinischen Symptome zustande kommen. Durch die Anämie können Fatigue, Blässe, Schwäche, Tachykardie und Dyspnoe auftreten. Das Fehlen von funktionstüchtigen Leukozyten, insbesondere bei einer Neutropenie, kann zu Fieber und rezidivierenden Infektionen führen. Durch eine Thrombozytopenie können Petechien und eine erhöhte Blutungsneigung bis zu Spontanblutungen auftreten. Je nach Subtyp der AML kann auch es zu einer leukämischen Infiltration von Organen kommen, insbesondere der Leber und Milz, der Haut, der Lymphknoten, der Knochen, der Gingiva und des zentralen Nervensystems. Bei einer ausgeprägten Leukozytose ($>100\ 000 \times 10^9$) ist das Risiko erhöht für ein akut lebensgefährliches Leukostasesyndrom, welches durch Hyperviskosität und Verlegung von Kapillaren zu einem Multiorganversagen führen kann und sofort behandelt werden muss. (Lowenberg et al., 1999)

Die Ätiologie der AML ist häufig nicht bekannt. Es gibt bekannte Risikofaktoren wie die Exposition gegenüber Benzol und anderen organischen Lösungsmitteln sowie radioaktiver Strahlung und Rauchen. (Fircanis et al., 2014; Hayes et al., 1997) Ebenfalls ist eine zurückliegende Therapie mit Zytostatika oder eine Radiotherapie als Auslöser bekannt, welches 10-20% der AML-Fälle ausmacht und als therapie-related AML klassifiziert wird. Eine sekundäre AML bezeichnet man, die aus einer anderen hämatologischen Neoplasie entstandene Erkrankung, zum Beispiel aus dem myelodysplastischen Syndrom, einer aplastischen Anämie oder einer myeloproliferativen Erkrankung. (Kayser et al., 2011; Leone et al., 1999; Leone et al., 2007) Neben familiären Dispositionen durch bestimmte Keimbahnmutationen, ist das Leukämierisiko erhöht bei Menschen mit kongenitalen Erkrankungen, auf Grund der Instabilität ihrer Chromosomen (z.B. Down-Syndrom, Fanconi- Anämie, kongenitale Neutropenie). (Arber et al., 2016)

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist auf die ungehemmte Proliferation klonaler myeloischer Zellen, die meist dem hochproliferativen Progenitorpool (CD34+/CD38+) oder seltener dem Stammzellpool (CD34+/CD38-) angehören. Als die Möglichkeit der zytogenetischen Diagnostik begann, stellte man fest, dass viele verschiedene genetische Aberrationen bei der Gruppe der akuten myeloischen Leukämien auftraten. Es wurden

Gentranslokationen (wie t(8;21), t(15;17)), Inversion (inv 16) und numerische Aberrationen (Trisomie 8, Monosomie 7) festgestellt sowie komplexe Veränderungen mit mehr als drei chromosomalen Aberrationen in einem Klon. Im Verlauf stellte man fest, dass diese jeweiligen genetischen Veränderungen die Prognose der Erkrankung beeinflusst. Durch die Weiterentwicklung molekulargenetischer Diagnostik, insbesondere des Next Generation Sequencing (NGS), entdeckte man, dass auch innerhalb eines Patienten mehrere genetisch verschiedene Subklone vorkommen können und dies sich über den Verlauf der Erkrankung verändern kann. Die häufigsten Mutationen wurden in den Genen FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1 oder IDH2 festgestellt, die jeweils in mind. 20% der Patienten mutiert waren. Fast alle Patienten wiesen mindestens eine Mutation in einer von neun für die Transkription kritischen, funktionellen Gruppen auf. (Papaemmanuil E et al., 2016)

Die Klassifikation der AML hat sich entsprechend der neuen Erkenntnisse mit der Zeit gewandelt. Die zuvor genutzte FAB-Klassifikation (French-American-British-Klassifikation), die sich auf zytomorphologische und zytochemische Kriterien der veränderten Zellen bezog, wurde ersetzt durch die WHO-Klassifikation (1999, erweitert 2008 und aktualisiert 2016) die sowohl die Morphologie, als auch die Zytochemie, den Immunphänotyp, die Genetik und klinische Merkmale miteinbezieht. Weiterhin gilt ein Blastenanteil von 20% in der Knochenmarkstanze als Kriterium für die Diagnose einer AML: im Falle einer de novo auftretenden AML, bei einer aus einem myelodysplastischen Syndrom, einer myelodysplastischen / myeloproliferativen Neoplasie entstehenden AML oder einer Blastentransformation bei einer vorher diagnostizierten myeloproliferativen Neoplasie. Jedoch gibt es bestimmte spezifische genetische Aberrationen (t(8;21), inv(16), oder t(15;17)) bei denen die Diagnose einer AML unabhängig vom Blastenanteil gestellt werden kann. (Bennett, 1985; Vardiman et al., 2009)

Die Prognose ist vorrangig abhängig vom Alter des Patienten und von der molekularen bzw. zytogenetischen Veränderung. Das Rezidivrisiko steigt mit steigendem Alter und die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission sinkt mit steigendem Alter. Die 5-Jahresüberlebensraten im schwedischen Register (1997 bis 2006) lagen bei <30-jährigen bei 60%, bei 45 bis 54-jährigen bei 43%, bei 55 bis 64-jährigen bei 23%. Die Klassifikation des Europaen LeukemiaNet ELN 2017 unterteilt die molekular-zytogenetischen Risikogruppen bezüglich der Prognose in günstig, intermediär und ungünstig. (Döhner et al., 2017; Judson et al., 1968)

Die Therapie der AML ist komplex und abhängig von dem molekulargenetischen Subtyp, sodass diese in einem Zentrum innerhalb von Studien oder studienanalog durchgeführt werden sollte und auf diese an dieser Stelle nicht in alle Einzelheiten eingegangen wird. Zum Beginn der Therapie muss zunächst entschieden werden, ob der Patient für eine intensive Induktionstherapie in Frage kommt und das Risiko einer

therapieassoziierten Mortalität abgewogen werden. Auch wenn die therapieassoziierte Mortalität insbesondere bei steigendem Alter erhöht ist, sollte die Therapieentscheidung nicht nur vom Alter abhängig gemacht werden, sondern Allgemeinzustand und Komorbiditäten mitberücksichtigt werden, da auch ältere Patienten in einem guten Allgemeinzustand von einer intensivierten Induktionstherapie profitieren können. Außerdem muss die Therapiedringlichkeit evaluiert werden. Da die Zytogenetik und Molekulargenetik für die Prognose und die Therapieentscheidung wichtig sind, sollten diese, wenn möglich, abgewartet werden. In bestimmten Fällen muss sofort mit der Therapie begonnen werden: Zum Beispiel bei dem morphologischen Verdacht bzw. zytogenetischen (t(15,17)) oder molekularbiologischem (PML-RARA) Nachweis einer akuten Promyelozytenleukämie (APL, FAB M3) muss sofort eine Therapie mit all-trans-Retinsäure begonnen werden, gefolgt von einer APL-spezifischen Chemotherapie. Auch bei einem Leukostasesyndrom muss die Therapie mit Hydroxyurea und in der Regel Cytarabin notfallmäßig begonnen werden.

Die intensiviert kurativ intendierte Therapie wird im Allgemeinen mit einer Induktionstherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission (CR) begonnen, gefolgt von einer Postremissionstherapie zum Erhalten der CR. Die Standard-Induktionstherapie (7+3 Schema) besteht aus der Gabe eines Anthrazyklins (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron) an 3 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Cytarabin (kontinuierlich). Bei bestimmten Subgruppen wird ein alternatives Induktionsschema empfohlen (CD33-pos. Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und bei CD33-pos. NPM1-Mutation bei FLT3wt; FLT3-Mutation; AML-MRC und Patienten mit therapieassoziiertes AML (tAML) bei FLT3wt; Pat. mit CD33-pos. Intermediär-Risiko-AML bei FLT3wt). Die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer CR ist vor allem abhängig von der Genetik und weniger vom Alter des Patienten und liegt bei günstigen zyto- / molekulargenetischem Profil bei >80-90%, bei ungünstigem Profil bei <30%. Durch den Einsatz neuer Therapien (dazu zählen die Substanzen: Midostaurin (Tyrosinkinaseinhibitor), Gemtuzumab Ozogamicin (monoklonaler Antikörper gegen das CD33-Antigen) und liposomales Daunorubicin/Cytarabin (CPX-351)) kann die Rate der Komplettremission auch bei, für die intensive Chemotherapie nicht geeignete Patienten, erhöht werden. Wenn nach der Induktionstherapie eine Komplettremission (CR) erreicht wurde, folgt eine Konsolidierungstherapie mit hochdosiertem Cytarabin oder eine allogene Blutstammzelltransplantation. Die AML ist die häufigste Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Die Entscheidung für eine Stammzelltransplantation muss in einer Risiko-Nutzen-Abschätzung erfolgen auf der Basis von der zytogenetischen und molekulargenetischen Faktoren, sowie den Patienten, den Spender und das Transplantat betreffende Faktoren. Die AML-Subtypen mit eher günstigem genetischem

Profil erhalten nicht a priori eine allogene Stammzelltransplantation bei der ersten Komplettremission.

Bei einem Rezidiv, ist bei „fitten“ Patienten, die kurativ behandelt werden sollen, die allogene Stammzelltransplantation nach Re-Induktionstherapie aktuell die einzige Möglichkeit für eine Langzeitremission. (Döhner et al., 2017)

Die Standardchemotherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht viel gewandelt. Die Gabe von Cytarabin und einem Anthrazyklin wird seit den 70er Jahren genutzt, das 7+3 Schema gibt es seit den 80er Jahren und die Hochdosis-Cytarabin Konsolidierungstherapie seit Mitte der 90er Jahre. Trotzdem hat sich vor allem bei jungen Patienten in den vergangenen Jahrzehnten (≤ 65 Jahren) die Prognose deutlich verbessert. Dies kann einerseits auf die neuen molekulargenetischen Kenntnisse, andererseits auf die verbesserte supportive Therapie zurückgeführt werden kann. Vor allem Infektionen und Blutungen können durch die Erkrankung und Therapie zu letalen Komplikationen führen. Durch eine verbesserte Infektionsprophylaxe, Verbesserung der Therapie immunsupprimierter und stammzelltransplantierte Patienten, Antiemese, Therapie von gastrointestinalen Symptomen sowie prophylaktischen und therapeutischen Transfusionen ist es zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei jungen Patienten gekommen. (Percival et al., 2015; Thein et al., 2013)

1.6 Die unterschiedlichen Thrombozytenkonzentrate

Es gibt verschiedene Herstellungsweisen von Thrombozytenkonzentraten, deren Wirksamkeit und Einsatzbereich in verschiedenen Studien untersucht wurden. Die aus mehreren Vollblutspenden hergestellten Pool-Thrombozytenkonzentrate, werden den aus einer Einzelspende gewonnenen Apherese-Thrombozytenkonzentraten gegenübergestellt. Bestimmte quantitative und qualitative Vorgaben müssen in einem Thrombozytenkonzentrat der Vorschrift nach erfüllt sein: In einem Konzentrat sollten 2 - 4 $\times 10^{11}$ Thrombozyten enthalten sein, weniger als 3 $\times 10^9$ Erythrozyten und 1 $\times 10^6$ Rest-Leukozyten pro Einheit. Der pH muss zwischen 6,5 und 7,4 liegen. Es können Verfahren zur Pathogenreduktion zur Reduktion des Risikos einer Pathogenübertragung und einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) durchgeführt oder das Konzentrat zur Reduktion des Risikos einer GvHR bestrahlt werden.

Die Thrombozytenkonzentrate werden in sterilen Kunststoffbeuteln mit erhöhter Gaspermeabilität und O₂-Transferrate aufbewahrt, da es durch den für die Energiegewinnung der Thrombozyten hauptsächlich benutzten oxidativem Abbau in der Atmungskette, zu einem kritischen pH-Abfall kommen kann. Die Lagerung erfolgt bei +22 \pm 2°C unter ständiger Agitation. Wenn bei der Herstellung geschlossene Abnahmesysteme

verwendet wurden, können die Konzentrate bei ständiger gleichförmiger Bewegung und der oben genannten Temperatur bis zu 4 bis 5 Tagen aufbewahrt werden. Es ist eine möglichst kurze Lagerungsdauer anzustreben. (Arbeitskreis Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2020)

1.6.1 Pool-Thrombozytenkonzentrat

Es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten aus Vollblut Pool-Thrombozytenkonzentrate herzustellen. Bei der in Europa verwendeten Buffy-coat (BC)-Methode wird das Thrombozytenkonzentrat mit Hilfe eines Vierfachbeutelensystems aus dem Buffy-coat des Vollblutes gewonnen. Das Vollblut wird erst schnell zentrifugiert und das Plasma bis auf eine 1-2 cm dicke Plasmaschicht abgequetscht. Restplasma und der Buffy-coat werden in getrennte Beutel geleitet (50-70ml), wobei der Buffy-coat mit autologem Plasma aufgefüllt wird. Ob der weitere Vorgang direkt angeschlossen wird, hängt davon ab ob es zuvor eine Lagerung des Vollbluts zwischen 8 und 24 Stunden gegeben hat. Viele Vollblutspenden erfolgen in Deutschland durch mobile Teams außerhalb des Blutspendezentrums, sodass sich häufig durch den Transport bereits ein relevantes Intervall bis zur Weiterverarbeitung ergibt. In dem Fall eines bereits erfolgten Zeitintervalls durch eine Lagerung, wird die Weiterverarbeitung sofort angeschlossen. Wurde das Vollblut nach der Spende sofort weiterbearbeitet, kann das Lagern des Buffy-coats in Ruhe für 2-4 Stunden mit folgender Kopf-über-Kopf-Bewegung der Beutel zu einer höheren Ausbeute der Thrombozyten führen. Anschließend wird der Buffy-coat langsam zentrifugiert und der Thrombozytenüberstand abgepresst. Das Thrombozytenkonzentrat wird durch das Zusammenführen von Buffy-coats von 4-6 verschiedenen, AB0- und Rh(D)-gleichen, Vollblutspenden hergestellt. In Deutschland werden die Thrombozyten von vier Spendern für ein Präparat gepoolt, nur eine Einrichtung hat die Zulassung für die Herstellung von Pool-Präparaten aus fünf Vollblutspenden. Durch die Lagerungsbedingungen und die zeitlichen Abläufe wird diskutiert, ob sich durch die Herstellung der Pool-Thrombozytenkonzentrate (PTK) aus der Vollblutspende negative Auswirkungen auf Erythrozytenkonzentrate (EK) und Plasma ergeben. Der 2,3-Bisphosphoglycerat-Gehalt in Erythrozyten wird bei Lagerung bei Raumtemperatur schnell abgebaut, je geringer dieser 2,3-BPG-Gehalt ist, desto schlechter ist die Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Andererseits ist nach 21 Tagen Lagerung eines EKs der 2,3-BPG-Gehalt nicht mehr nachweisbar, kehrt aber nach der Transfusion in vivo zu annähernd normalen Werten zurück. Auch der Hb-Gehalt der Erythrozytenkonzentrate wird durch die Herstellungsweise, insbesondere durch die Leukozytendepletion, beeinflusst. Bei einer Vollblutfiltration ohne vorherige Separierung der Blutzellen, ist der Erythrozytenverlust und damit Hb-Gehalt der EKs höher, es können

jedoch aus der Spende dann keine Thrombozytenkonzentrate hergestellt und weniger Plasma gewonnen werden. Bei der EK-Filtration nach der ersten Zentrifugation ist der Erythrozytengehalt höher, jedoch können dann der Buffy-coat für ein Thrombozytenkonzentrat und das Plasma weiterverwendet werden.

Die in den USA bevorzugte PRP(=Plättchen-reiches-Plasma)-Methode, unterscheidet sich darin, dass das Vollblut zunächst langsam zentrifugiert wird, wobei bei der Auftrennung in einem Dreifachbeutelssystem ein Plättchenreiches Plasma gewonnen wird, welches dann schnell zentrifugiert wird und Thrombozyten sowie ein plättchenarmes Plasma ergibt. Die Thrombozyten werden nach 1 bis 2 Stunden resuspendiert. (Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, 2015; Kiefel, 2011; Schrezenmeier et al., 2010)

1.6.2 Apherese-Thrombozytenkonzentrat

Bei dem Apherese-Thrombozytenkonzentrat (ATK) wird das Konzentrat aus Blut von nur einem Spender hergestellt, in dem das Vollblut während der Spende bereits in seine Bestandteile aufgeteilt wird und die für das Konzentrat nicht verwendeten Anteile dem Spender wieder zurückgeführt werden. Bei der maschinellen Thrombozytenapherese wird das Blut des Spenders in einem Schlauchsystem mit einem Antikoagulum versetzt und in den Zellseparator geleitet, in dem das Blut durch Zentrifugation der Dichte nach in ein aus Erythrozyten und Leukozyten bestehendes Zellsediment und einem überstehenden plättchenreichen Plasma aufgetrennt wird. Die Thrombozyten werden gesammelt während die anderen Blutzellen und das restliche Plasma kontinuierlich oder intermittierend entweder über dieselbe Vene oder eine Vene am anderen Arm zurück zum Spender geleitet werden. Der Vorteil an der Apherese ist, dass die Menge an gewonnenen Thrombozyten viel höher ist, als bei der Buffy-coat-Methode. Bei einer Spende werden über 8×10^{11} Thrombozyten gewonnen, es können bis zu drei, selten auch vier Thrombozytenkonzentrate mit jeweils $2,5 - 3 \times 10^{11}$ Thrombozyten aus einer Spende produziert werden. Als Suspensionsmedium für die Thrombozyten kann ausschließlich Plasma oder Plasma zusammen mit additiven Lösungen eingesetzt werden. Indem additive Lösungen genutzt werden, kann der Plasmaanteil auf 30% oder weniger reduziert werden (ca. 20-35ml Plasma). Die additiven Lösungen wurden über die Jahre weiterentwickelt und sollen die Thrombozytenfunktion so gut wie möglich aufrechterhalten und Lagerungsschäden minimieren, unter anderem durch den Einsatz eines Substrats für die Energiegewinnung und eine Pufferkapazität um den optimalen pH-Wert für die Lagerung zu erhalten. Es gibt unterschiedliche additive Lösungen, sodass die es auch Unterschiede zwischen den Thrombozytenkonzentraten gibt. Durch die Verringerung des Plasmaanteils, werden einerseits Plasma gespart für die Herstellung von Plasmakomponenten,

andererseits können Pathogeninaktivierungstechnologien eingesetzt werden; die Bildung von Biofilmen durch Bakterien werden reduziert, das Auftreten von akuten nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen sowie möglicherweise auch die transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI) und Hämolyse nach AB0-minorinkompatiblen Transfusionen verringert werden. (Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit, 2015; Heuft et al., 2013; Picker et al., 2006)

1.7 Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen

Die Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen beschreibt das mehrmalige Auftreten eines ungenügenden Thrombozytenanstieg nach Gabe von frischen und AB0-kompatiblen Thrombozytenkonzentraten.

Die Refraktärität birgt einerseits Gefahren für den Patienten, wie verlängerte stationäre Aufenthalte, ein höheres Risiko für das Auftreten von Blutungen sowie eine höhere Letalität und andererseits hohe Kosten für Krankenhäuser bzw. das Gesundheitssystem. (Kerkhoffs et al., 2008; Meehan et al., 2000)

Es gibt verschiedene Möglichkeiten das Ansprechen auf die Gabe eines Thrombozytenkonzentrates zu messen. Bei Patienten mit Blutungen muss zunächst klinisch das Sistieren oder Weiterbestehen einer Blutung nach der Transfusion evaluiert werden. Bei der prophylaktischen Transfusion gibt es verschiedene geläufige Möglichkeiten um das Ansprechen der Transfusion zu messen: das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion (engl.: posttransfusion platelet increment, PI), der korrigierte Anstieg der Thrombozytenzahl (corrected count increment, CCI), der prozentual erreichte Anstieg (engl.: percentage platelet recovery) und das prozentuale Thrombozyten-Inkrement (engl.: ercentage platelet increment). (Siehe Übersicht in Tabelle 1)

Das Thrombozyten-Inkrement (platelet increment, PI), welches im klinischen Alltag die einfachste Messmethode ist, da häufig die Thrombozytendosis im Konzentrat nicht bekannt ist, wird errechnet durch die Subtraktion der Thrombozytenzahl nach der Transfusion von der Thrombozytenzahl vor der Transfusion, eine Stunde oder 24 Stunden nach der Thrombozytentransfusion. Ein Anstieg $>10 \times 10^9/l$ zeigt ein positives Ansprechen an, ein kleinerer Anstieg kann auf eine Refraktärität hinweisen. Bei dem korrigierten Anstieg der Thrombozytenzahl (CCI) wird die Körperoberfläche neben dem PI und der verabreichten Thrombozytendosis mitberücksichtigt. Ein CCI $>7.5 \times 10^9/l$ nach einer Stunde und $> 4.5 \times 10^9/l$ nach 24 Stunden ist als adäquat anzusehen. Das Prozentual erreichte Inkrement (PPR) wird mit Hilfe des Thrombozyten-Inkrement (PI), des Blutvolumens (BV) und der verabreichten Thrombozytendosis (PD) berechnet. Hier ist ein Anstieg von $>67\%$ bei einer erfolgreichen Transfusion zu erwarten, mindestens jedoch 30% nach einer Stunde und

>20% nach 24 Stunden. Das prozentuale Thrombozyten Inkrement (PPI) entspricht dem PPR geteilt durch den Faktor 0,67, der das Pooling in der Milz schätzen soll. (Stanworth et al., 2015) Die genaue Definitionen der Refraktärität, bzgl. der Grenzwerte dieser einzelnen Messmethoden, wird in Studien uneinheitlich genutzt, worauf in der Diskussion genauer eingegangen wird.

Tabelle 1: Messmethoden bzgl. des Ansprechen auf eine Thrombozytentransfusion
Platelet increment (PI): $PI (x10^9) = \text{Thrombozytenzahl nach Transfusion} (x10^9) - \text{Thrombozytenzahl vor Transfusion} (x10^9)$
Corrected count increment (CCI): $CCI = PI (x10^9) \times \text{Körperoberfläche} (m^2) / \text{Anzahl der transfundierten Thrombozyten} (x10^{11})$
Percentage platelet recovery (PPR): $PPR (\%) = (PI (x10^9) \times \text{geschätztes Blutvolumen des Patienten} (ml)) / \text{Anzahl der transfundierten Thrombozyten} (x10^{11})) \times 100$
Percentage platelet increment (PPI): $PPI (\%) = PPR / 0,67$ (0,67: Faktor für das Pooling in der Milz)

Als Ursache für das fehlende Ansprechen auf Thrombozytentransfusionen werden immunologische von nicht-immunologischen Einflussfaktoren unterschieden. Zu den bekannten nicht-immunologischen Faktoren, die das Ansprechen auf Thrombozytentransfusionen beeinflussen können, gehören einerseits auf der Seite des Patienten Infektionen, Sepsis, Fieber, Einnahme von Antibiotika, DIC, Blutungen, Splenomegalie und von Seiten des Konzentrats die ABO-Blutgruppe, die Lagerungsdauer, die Art des Konzentrates und die Thrombozytendosis. Die immunologischen Faktoren sind auf HLA- (human leucocyte antigen) und in selteneren Fällen auf HPA-Antigene (human platelet antigen) zurückzuführen, entstanden in vorherigen Schwangerschaften, durch Transfusionen oder Transplantationen. (Hod et al., 2008)

Es gibt zur Ätiologie der Refraktärität auf Thrombozytenkonzentrate und den einzelnen beeinflussenden Faktoren unterschiedliche Studienergebnisse auf die in der Diskussion dieser Arbeit ausführlich eingegangen wird. Die Refraktärität ist ein häufiges und ein schwerwiegendes Problem im Rahmen von Thrombozytentransfusionen, insbesondere bei hämatologischen Patienten unter Chemotherapie und kritisch kranken Patienten. Deshalb ist die Analyse der Ursachen der Refraktärität wichtig, um mögliche Verbesserungsmöglichkeiten zu identifizieren. In dieser Arbeit wird der Einfluss von verschiedenen klinischen Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung der Daten

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, anonymisierte Datenerhebung und statistische Analyse mit dem Ziel verschiedene klinische Faktoren bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zum Zeitpunkt einer Thrombozytentransfusion festzuhalten und deren möglichen Einfluss auf das Ansprechen auf die Transfusion zu untersuchen.

Die Datenerhebung wurde in drei Schritten in zwei verschiedenen Abteilungen durchgeführt: Der erste Datensatz wurde in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Essen erhoben und bestand zum größten Teil aus Informationen über den Empfänger (Patient mit akuter myeloischer Leukämie) zum Zeitpunkt der jeweiligen Transfusion. Diese Daten wurden in einem zweiten Schritt durch die in der Klinik für Transfusionsmedizin gewonnenen Daten über das Thrombozytenkonzentrat und den Blutspender für jede Transfusion ergänzt.

Im Anschluss an die statistische Auswertung dieses ersten Datensatzes, wurde in einem dritten Schritt, einige Jahre später, ein zweiter Datensatz erhoben, der für bestimmte Einflussfaktoren zur Überprüfung der erlangten Hypothese genutzt wurde. Diese Daten wurden in der Klinik für Hämatologie und Onkologie aus einer neuen Patientengruppe gesammelt. Die Ethikkommission des Uniklinikums Essen hat den Antrag für diese retrospektiven anonymen Datenerhebungen und Auswertungen genehmigt.

2.1.1 Erhebung der Daten für den ersten Datensatz

Der erste Datensatz wurde in zwei Schritten gesammelt. Im ersten Schritt handelt es sich um Daten aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Essen. Die Datenerhebung erfolgte aus Akten, Arztbriefen und dem am Universitätsklinikum Essen genutzten Krankenhausinformations- und Kommunikationssystem „Medico“ sowie dem Laborprogramm „Lauris“. Zunächst wurden anhand von Arztbriefen 26 Patienten und Patientinnen zufällig ausgewählt, die zwischen 2007 und 2011 aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie stationär behandelt wurden und während ihrer Behandlung mindestens zwei Thrombozytenkonzentrate erhielten. Die folgenden den Empfänger und das Konzentrat betreffenden Daten wurden anonymisiert in eine Microsoft Excel-Tabelle aufgenommen:

- Alter, Geschlecht und Blutgruppe des Patienten
- AML-Typ, Chemotherapie, Datum der letzten Chemotherapie vor der Transfusion

- Sämtliche Thrombozytentransfusionen, die der Patient im Universitätsklinikum erhalten hat, das Datum der Transfusion, Anzahl und Art des Konzentrats (Pool- oder Apherese-Thrombozytenkonzentrat)
- Barcode des Thrombozytenkonzentrates (von Nöten für Schritt 2 der Erhebung)
- Blutgruppe des transfundierten Thrombozytenkonzentrates
- Taggleiche Transfusion eines Erythrozytenkonzentrat
- Klinische Parameter am Tag der Transfusion: Allgemeinzustand, Temperatur, Blutungszeichen
- Laborparameter am Tag der Transfusion: CRP(mg/dl), Kreatinin (mg/dl), AST (GOT) (U/l), ALT (GPT) (U/l) und gGT (U/l)
- Anzahl der Thrombozyten $\times 10^9/l$ im Blut vor der Transfusion
- Anzahl der Thrombozyten $\times 10^9/l$ im Blut nach der Transfusion (am folgenden Tag)

Die einzelnen Thrombozytentransfusionen wurden jeweils in eine Zeile der Excel-Tabelle eingetragen. In den Spalten sind die klinischen Informationen über den Patienten, dessen Blutwerten, Informationen über das Konzentrat und über den Spender zum Zeitpunkt der jeweiligen Transfusion erfasst. In den letzten zwei Spalten wurde die Thrombozytenzahl vor und nach der Transfusion eingetragen, woraus später der Thrombozytenanstieg (das Thrombozyten-Inkrement, engl. Platelet Increment (PI)) berechnet wurde.

Die oben genannten Daten wurden im zweiten Schritt durch die in der Klinik für Transfusionsmedizin gewonnen Daten ergänzt, welche Informationen über die erfolgten Blutspenden enthielten. Mit Hilfe des Barcodes des Thrombozytenkonzentrates konnten Eigenschaften über das Konzentrat selbst und Informationen über den Spender zurückverfolgt werden. In die Microsoft Excel-Tabelle wurden zu den Daten aus der Hämatologie, folgende Informationen hinzugefügt:

- Datum der Spende
- TK (Thrombozytenkonzentrat)-Menge in g
- TK-Volumen in ml (errechnet durch: $[TK\text{-Menge} / 1,026]$)
- TK-Volumen Spende Gesamt
- TK-Konzentration
- Thrombozyten Gehalt in der Spende (errechnet durch: $[TK\text{-Volumen Spende gesamt} \times TK\text{-Konzentration} / 100\ 000]$)
- Thrombozyten Gehalt im Konzentrat (errechnet durch: $[TK\text{-Volumen in ml}] / [TK\text{-Volumen Spende Gesamt}] \times [Thrombozyten Gehalt in Spende]$)
- HLA-Merkmale des Spenders

- Geburtsdatum, Geschlecht und Beruf des Spenders

Mit diesem Datensatz erfolgte die erste Auswertung, die deskriptive Statistik dazu sowie die statistischen Tests.

2.1.2 Erhebung der Daten für den zweiten Datensatz (Kontrollgruppe)

Nach der Auswertung des ersten Datensatzes bezüglich des Einflusses der verschiedenen Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement, entschieden wir uns eine Kontrollgruppe aufzunehmen, um die Ergebnisse zu überprüfen.

Diese Daten wurden in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Essen erhoben. Es wurden 30 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2014 und 2017 die eine Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie und mindestens 3 Chemotherapiezyklen erhalten hatten.

Es wurden in einer neuen Microsoft Excel-Tabelle Informationen über die Transfusionen und die Empfänger / die Patienten aufgenommen:

- Alter, Geschlecht und Blutgruppe des Patienten
- Datum der Erstdiagnose, AML-Typ, Chemotherapie-Schema
- Datum der Transfusion, Blutgruppe des Thrombozytenkonzentrates, Anzahl der transfundierten Konzentrate
- Ob und wie viele Erythrozytenkonzentrate am selben Tag verabreicht wurden
- Laborparameter vor der Transfusion: Hb (g/dl), CRP (mg/dl), Thrombozytenzahl x $10^9/l$
- Laborparameter nach der Transfusion: Hb, Thrombozytenzahl x $10^9/l$ (am folgenden Tag)

In diesem Teil der Datenerhebung sind im Gegensatz zum Datensatz eins, alle Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen dokumentiert, die der Patient erhalten hat, nicht nur die Erythrozytenkonzentrate, die am gleichen Tag wie die Thrombozytenkonzentrate verabreicht worden waren.

Im Gegensatz zum Datensatz eins, fand keine Zurückverfolgung bezüglich der Spende bzw. des Spenders in der Klinik für Transfusionsmedizin statt.

2.2 Gliederung der gesammelten Daten und Einschluss in die statistische Auswertung

Am Ende der jeweiligen Datensammlungen wurde untersucht, welche Daten zur Auswertung genutzt werden konnten. Zunächst wurden die Informationen aus der Tabelle

in Zahlenform kodiert, damit sie in das Statistikprogramm „SPSS“ übertragbar waren. Damit eine Vergleichbarkeit gewährleistet werden konnte, wurden nur die Informationen über die Transfusionen verglichen, bei denen die Blutentnahme vor der erfolgten Transfusion vorlag (am selben Tag) und die Blutentnahme nach der Transfusion am folgenden Tag erfolgte (und nicht erst einen oder mehrere Tage danach). In den allermeisten Fällen lag das Laborergebnis vor der Transfusion vor, jedoch fehlte in einigen Fällen die Blutentnahme vom Folgetag. Das heißt es lag zum Beispiel nur ein Laborergebnis von zwei Tagen post transfusionem vor, was klinisch bei einem stabilen Patienten zwar nachvollziehbar ist, jedoch nicht in die Auswertung miteinbezogen wurde.

Ebenfalls waren aufgrund der Umstellung von Papierakten auf elektronische Akten einige Daten nicht im für die Auswerten erforderlichen Ausmaß dokumentiert. Nur in wenigen Fällen konnten die Körpertemperatur des Patienten am Tag der Transfusion sowie eventuelle klinische Blutungszeichen sicher eruiert werden, weshalb diese klinischen Marker am Ende nicht ausgewertet werden konnten. Außerdem waren häufig nicht alle untersuchten Laborwerte am Tag der Transfusion vorliegend (zum Beispiel Kreatinin oder Transaminasen).

Da bei mehreren Transfusionsereignissen an einem selben Tag nicht nur eines, sondern mehrere Thrombozytenkonzentrate verabreicht wurden, wurde eine Tabelle erstellt ausschließlich mit den Transfusionsereignissen, bei denen jeweils nur ein Thrombozytenkonzentrat pro Tag verabreicht wurde.

2.3 Auswertung der Daten: Variablen, deskriptive Statistik und statistische Tests

2.3.1 Variablen

Die abhängige Variable bei allen Tests ist das Thrombozyten-Inkrement (englisch: Platelet Increment, PI). Dieses ist als der Anstieg der Thrombozyten nach der Transfusion definiert: Thrombozytenzahl vor der Transfusion subtrahiert von dem Wert nach der Transfusion.

Die unabhängigen Variablen wurden in zwei Gruppen unterteilt, je nach Skalierungsart der Werte und der Art der darauffolgenden statistischen Tests.

Nominalskaliert sind Merkmale, die sich zwar unterscheiden, es jedoch keine natürliche Reihenfolge gibt. Sie haben keine numerisch messbaren Eigenschaften. Bei den nominalskalierten Variablen wurde einer bestimmten Eigenschaft eine Zahl zugeordnet, zum Beispiel weiblich gleich eins, männlich gleich null. Bei diesen Variablen wurden die jeweiligen Mittelwerte des Thrombozyten-Inkrementes verglichen und die Signifikanz durch einen Zweistichproben T-Test ermittelt. Zu diesen Variablen gehören folgende:

- Geschlecht des Patienten: männlich (0), weiblich (1)

- Geschlecht des Blutspenders: männlich (0), weiblich (1)
- Blutgruppe des Patienten und des Konzentrats: nicht identisch (0), identisch (1),
- Art des Thrombozytenkonzentrates: Pool-TK (0), Apherese-TK (1)
- Verabreichung Erythrozytenkonzentrat am gleichen Tag: nein (0), ja (1)

Metrische Merkmale (Kardinalskala) sind Daten, die gemessen werden können und eine Reihenfolge aufweisen.

Bei diesen Variablen wurden Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen durchgeführt. Zu diesen Variablen gehören:

- Alter des Patienten und Alter des Spenders: Jahre
- Transfusionen insgesamt: Anzahl
- Transfusionen an einem Tag: Anzahl
- Lagerungszeit des Thrombozytenkonzentrates: Tage
- Thrombozytenzahl in der Konserve: Anzahl
- Leberfunktion: AST Wert (U/L), ALT Wert (U/L), GGT Wert (U/L)
- Nierenfunktion: Kreatinin-Wert (mg/dl)
- Entzündung: CRP Wert (mg/dl)

2.3.2 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik wurde größtenteils mit dem Programm Microsoft Excel durchgeführt. Mit verschiedenen Formeln (ZÄHLENWENN, ANZAHL) wurde zunächst festgestellt wie oft welche Daten und welche Konstellationen vorkamen, zum Beispiel wie viele Patienten blutgruppenidentische Transfusionen erhielten, wie oft eine oder mehrere Transfusionen an einem Tag erfolgten oder wie häufig Patienten zusätzlich zu der Thrombozytentransfusion auch ein Erythrozytenkonzentrat erhielten. Außerdem wurden die jeweiligen Daten und dazu der Endpunkt, das Thrombozyten-Inkrement, mit verschiedenen Formeln (MIN, MAX, MITTELWERT, MEDIAN) ausgewertet. Die Analyse der Daten der deskriptiven Statistik wurde für Datensatz eins und für Datensatz zwei separat durchgeführt und die wichtigsten Daten in Tabellen zusammengefasst. All die Transfusionsereignisse wurden als einzelne miteinander verglichen sowie auch die Unterschiede bei den jeweiligen Patienten.

2.3.3 Verwendete statistische Tests: Zweistichproben T-Test

Der Zweistichproben T-Test ist ein statistischer Signifikanztest. Es werden die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben verglichen. Die Nullhypothese besagt, dass die

Mittelwerte der beiden Vergleichsgruppen gleich sind. Die Alternativhypothese besagt, dass die Mittelwerte ungleich sind. Wenn die Signifikanz bei $<0,05$ liegt, kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Bei Werten über $>0,05$ kann diese nicht abgelehnt werden. (Eid et al., 2013)

Der T-Test wurde genutzt, wenn zwei Gruppen (Nominalskalierte Variablen) bezüglich des Thrombozyten-Inkrement verglichen werden sollten. Folgende Fragestellungen wurden formuliert und mit dem T-Test auf Signifikanz untersucht.

1. Gibt es einen Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement, bei der Gabe von ABO-blutgruppenidentischen Thrombozytenkonzentraten (das Konzentrat hat die gleiche Blutgruppe wie die des Empfängers / Patienten) gegenüber nicht-blutgruppenidentischer Transfusion?
2. Gibt es einen Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement bei der Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten versus bei der Gabe von Pool-Thrombozytenkonzentraten?
3. Gibt es einen Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement, wenn am Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden gegenüber der Verabreichung von nur einem Thrombozytenkonzentrat ohne ein weiteres Blutprodukt?
4. Gibt es einen Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement zwischen männlichen und weiblichen Empfängern / Patienten?
5. Gibt es einen Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement zwischen Konzentraten von männlichen und weiblichen Spendern?

2.3.4 Verwendete statistische Tests: Korrelationsanalysen

Bei einer Korrelationsanalyse wird dargestellt ob beziehungsweise wie sehr Variablen zusammenhängen. Die bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson kann den linearen Zusammenhang zwischen intervallskalierten Daten berechnen. Je näher die Signifikanz an 1 liegt, desto wahrscheinlicher ist ein positiver Zusammenhang zwischen den Variablen. Je näher die Signifikanz an minus 1 liegt, desto wahrscheinlicher ist ein negativer Zusammenhang zwischen den Variablen. (Eid et al., 2013)

Die Korrelationsanalyse wurde genutzt um einen möglichen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen bezüglich des Thrombozyten-Inkrement auszumachen, dazu gehören folgende Fragestellungen:

- 1) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Spenders oder dem Alter des Empfängers und dem Thrombozyten-Inkrement?

- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg bestimmter Blutwerte (CRP, GOT, GPT, GGT, TPZ, Kreatinin) und dem Thrombozyten-Inkrement?
- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Menge der Thrombozyten in einem Thrombozytenkonzentrat und dem Thrombozyten-Inkrement?
- 4) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Lagerungszeit des Thrombozytenkonzentrates (zwischen Herstellung und Transfusion in Tagen) und dem Thrombozyten-Inkrement?
- 5) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate pro Tag und dem Thrombozyten-Inkrement?

2.3.5 Verwendete statistische Tests: Regressionsanalysen

Im Anschluss wurden die Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement in einer Regressionsanalyse untersucht. Mit der Regressionsanalyse untersucht man ein Modell, indem eine abhängige Variable (hier: das Thrombozyten-Inkrement) durch eine oder mehrere andere Variablen beeinflusst wird. Der unterstellte Zusammenhang zwischen den verschiedenen Variablen und der abhängigen Variablen lässt sich in einer sog. Regressionsgleichung darstellen, zum Beispiel:

$a + b_1 * \text{Alter des Patienten} + b_2 * \text{bestimmter Blutwert} + b_3 * \text{Thrombozytenzahl in der Konserve} + b_4 * \dots = \text{Thrombozyten-Inkrement}$

Das Thrombozyten-Inkrement ergäbe sich demnach aus einer Konstante a , die sich je nach Variable um einen bestimmten Wert vergrößert oder verkleinert. Inwieweit die einzelnen Variablen Einfluss nehmen, hängt von den Koeffizienten b_1 , b_2 etc. ab. Die Aufgabe der Regressionsanalyse besteht darin diese Koeffizienten und die Konstante a zu schätzen. Selbstverständlich wird das Thrombozyten-Inkrement durch viel mehr Faktoren, als die untersuchten Variablen (zum Beispiel immunologische Faktoren, aber außerdem noch durch viele unbekannte Faktoren) beeinflusst. Zusammen mit den Koeffizienten und der geschätzten Konstante werden weitere Kennzahlen bei der Regressionsanalyse ausgegeben, die anzeigen wie nah die Regressionsgleichung an den tatsächlichen Werten liegt. Die Kennzahl zur Bewertung der Güte des Regressionsmodells ist der Wert R^2 , der auch als Bestimmtheitsmass angegeben wird. Dieser Wert liegt zwischen 0 und 1 und zeigt an, wie gut sich die Werte der abhängigen Variablen tatsächlich anhand der Werte aus den erklärenden Variablen herleiten lassen (je höher der Wert desto größer der Zusammenhang). (Eid et al., 2013)

3 Ergebnisse

3.1 Datensatz 1: Deskriptive Statistik

Es wurden Daten von 26 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie untersucht, die insgesamt 648 Thrombozytenkonzentrate während ihrer Behandlung zwischen 2007 und 2011 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Uniklinikum Essens erhielten.

Das Alter bei der jeweiligen Transfusion wurde bei dem Empfänger (Patienten) und Spender des Konzentrates festgehalten. Das Alter der Patienten lag zwischen 26 und 79 Jahren, im Mittel bei 47,87 Jahren. Das Alter der Blutspender betrug zwischen 19 und 77 Jahren, der Mittelwert lag bei 43,33 Jahren. Unter den Patienten waren 10 weiblichen und 16 männlichen Geschlechts, unter den Spendern 166 weiblich und 285 männlich. Zu erwähnen ist, dass es nicht möglich war bei jeder Transfusion den Spender zurückzuverfolgen. Dies ist bei der Transfusion von Pool-Thrombozytenkonzentraten nicht möglich, da diese aus Vollblutpräparaten von mehreren verschiedenen Spendern hergestellt werden.

Es wurden in 611 Fällen Apherese-Thrombozytenkonzentrate transfundiert, in 37 Fällen erhielten die Patienten Pool-Thrombozytenkonzentrate.

Pro Patient wurden zwischen 2 und 129 Transfusionen durchgeführt, durchschnittlich ergibt das 24,92 Transfusionen pro Patient und einen Median von 19 Transfusionen bei großen Ausreißern.

Die Patienten erhielten 1 bis 4 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag. In 513 Fällen erfolgte die Gabe von einem Konzentrat an einem Tag, in 50 Fällen wurden 2 Konzentrate, in 9 Fällen wurden 3 und in 2 Fällen wurden 4 Konzentrate an einem Tag verabreicht.

Es wurde festgehalten, ob der Patient am selben Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls ein Erythrozytenkonzentrat erhielt. In 194 Fällen wurden am gleichen Tag Erythrozytenkonzentrate (die Menge wurde nicht differenziert), in 454 Fällen wurde neben dem Thrombozytenkonzentrat kein weiteres Blutprodukt transfundiert.

Ebenfalls wurde in die Datenbank aufgenommen, welche Blutgruppe der Patient und das jeweilig transfundierte Konzentrat hatten, im Anschluss wurde ausgewertet wann die Blutgruppe des Konzentrats identisch zur Blutgruppe des Patienten war. In 457 Fällen

wurde blutgruppengleich transfundiert, in 191 Fällen wurde nicht blutgruppengleich transfundiert.

Die Lagerungszeit seit Herstellung der Thrombozytenkonzentrate lag zwischen minimal 0 (das Konzentrat wurde am selben Tag transfundiert wie es hergestellt wurde) und maximal 5 Tagen. Im Mittel waren die Konserven zum Zeitpunkt der Transfusion 3 Tage alt.

Als Ausgangspunkt für die Vergleiche der einzelnen Transfusionen und das Ansprechen auf diese, wurde der Anstieg der Thrombozytenzahl $\times 10^9/l$ im Blut nach der Transfusion berechnet, entsprechend dem Thrombozyten-Inkrement (eng.: Platelet Increment, PI). Dazu wurde die Thrombozytenzahl vor der der Transfusion von dem Wert nach der Transfusion subtrahiert.

Die Transfusionen wurden durchgeführt bei Werten zwischen 1 und $62 \times 10^9/l$ Thrombozyten. Der mittlere Wert bei dem eine Transfusion verabreicht wurde, liegt bei $13,46 \times 10^9/l$, der Median bei $11 \times 10^9/l$.

Der Minimalwert des Thrombozyten-Inkrementes nach einer Transfusion lag bei $-50 \times 10^9/l$, das bedeutet, dass es trotz der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates zu einem weiteren Abfall der Thrombozyten um $50 \times 10^9/l$ gekommen ist. Der höchste Anstieg der Thrombozytenzahl nach Transfusion lag bei $70 \times 10^9/l$. Im Mittel kam es zu einem Anstieg um $8,99 \times 10^9/l$ Thrombozyten, der Median beträgt $7 \times 10^9/l$ Thrombozyten.

Da in einigen Fällen nicht nur ein, sondern mehrere Thrombozytenkonzentrate an einem Tag verabreicht wurden und in einigen Fällen die Thrombozytenwerte vor oder nach der Transfusion fehlten, gibt es zwei Tabellen mit denen die Statistik letztendlich durchgeführt wurde: Erstens die Tabelle in dem alle Transfusionen aufgelistet sind bei denen die Thrombozytenwerte prä- und posttransfusionem vollständig vorliegen (es handelt sich hierbei um 602 Thrombozytentransfusionen, „Datensatz 1, alle Transfusionen, Laborwerte vorhanden n=602“). Zweitens die Tabelle in der nur die Fälle eingetragen sind, in denen nur ein Thrombozytenkonzentrat an einem Tag verabreicht wurde (es handelt sich hierbei um 474 Thrombozytentransfusionen, „Datensatz 1, nur 1 TK, Laborwerte vorhanden n=474“).

Aus den Tabellen 2 und 3 ist die Zusammenfassung der deskriptiven Statistik und die erste Auswertung des Thrombozyten-Inkrementes zu entnehmen.

Tabelle 2: Zusammenfassung Deskriptive Statistik (Datensatz 1)	
Patienten:	
Patienten Gesamtzahl	26
Weibliche Patientinnen	10
Männliche Patienten	16
Alter Patienten in Jahren (MIN-MAX)	26-79
Mittleres Alter (Median) der Patienten in Jahren	47,87 (49)
Transfusionen:	
Transfusionen Gesamtzahl	648
Anzahl Thrombozytenkonzentrate pro Patient (MIN-MAX)	2-129
Mittelwert (Median) Thrombozytenkonzentrate pro Patient	24,92 (19)
Apherese-Thrombozytenkonzentrat	611
Pool-Thrombozytenkonzentrat	37
Nur Thrombozytenkonzentrate am jeweiligen Tag als Blutprodukt	454
Am selben Tag zusätzlich ein Erythrozytenkonzentrat	194
Anzahl der Thrombozytentransfusionen an einem Tag (MIN-MAX)	1-4
1 Thrombozytenkonzentrat an einem Tag	513
2 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	50
3 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	9
4 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	2
Blutgruppenidentische Transfusion	457
Nicht Blutgruppenidentische Transfusion	191
Lagerungszeit der Thrombozytenkonzentrate in Tage (MIN-MAX)	0-5
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 0	5
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 1	32
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 2	135
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 3	116
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 4	178
Transfusion des Thrombozytenkonzentrates am Tag 5	9
Nur 1 TK an einem Tag und keine fehlenden Blutwerte posttransfusionem	474
Blutspender:	
Alter der Spender in Jahren (MIN-MAX)	19-77
Mittleres Alter der Spender in Jahren	43
Weibliche Spenderinnen	166
Männliche Spender	285

Tabelle 3: Auswertung Transfusionen / Ansprechen (Datensatz 1)	
Transfusion bei welchem Thrombozytenwert ($\times 10^9/l$) (MIN-MAX)	1-62
Mittelwert (Median) bei dem die Transfusion durchgeführt wurde ($\times 10^9/l$)	13,46 (11)
Thrombozyten-Inkrement (Platelet Increment, PI) ($\times 10^9/l$) (MIN-MAX)	-50 - 70
Mittelwert (Median) Thrombozyten-Inkrement (Platelet Increment, PI) ($\times 10^9/l$)	11,13 (9)
1 TK an einem Tag und keine fehlenden Blutwerte posttransfusionem:	
Thrombozyten-Inkrement $< 7 \times 10^9/l$	180 (37,97%)
Thrombozyten-Inkrement $\geq 7 \times 10^9/l$	294 (62,03%)
Thrombozyten-Inkrement $\geq 12 \times 10^9/l$	200 (42,19%)
Thrombozytenwert post transfusionem $\geq 20 \times 10^9/l$	267 (56,33%)
Mittelwert (Median) Thrombozyten-Inkrement $\times 10^9/l$	10,84 (9)

In Tabelle 4 sind Informationen zu den einzelnen Patienten und deren Ansprechen auf die Transfusionen aufgelistet. Aus der zweiten Spalte entnimmt man wie viele Transfusionen der jeweilige Patient insgesamt während der Therapie erhalten hat, die dritte Spalte zeigt in wie vielen dieser Fälle nur ein Thrombozytenkonzentrat (und nicht mehrere) an einem Tag verabreicht wurde und jeweils die Thrombozytenwerte prä- und posttransfusionem korrekt vorliegend waren und deshalb für weitere Auswertung einbezogen werden konnten. In der vierten Spalte ist das mittlere Thrombozyten-Inkrement angegeben, welches sich bei den jeweiligen Patienten nach den Transfusionen ergeben hat. Hier kann man erkennen, dass es zwischen den Patienten deutliche Unterschiede bezüglich des durchschnittlichen Ansprechens auf die Thrombozytentransfusionen gibt. Bei 6 Patienten (23,08%) kam es durchschnittlich zu einem Thrombozyten-Inkrement von unter $<7 \times 10^9/l$, bei 20 Patienten (76,92%) lag das Inkrement bei $\geq 7 \times 10^9/l$ und bei 10 Patienten (38,46%) bei $\geq 12 \times 10^9/l$. In der letzten Spalte der Tabelle sieht man in wie vielen Fällen beim jeweiligen Patienten die Thrombozytenzahl im Blut am Tag nach der Transfusion bei $>20 \times 10^9/l$ lag. Da die Patienten unterschiedlich viele Transfusionen erhielten, ist in Klammern ergänzend aufgeführt wieviel Prozent dies von den insgesamt erhaltenen Transfusionen ausmacht.

Tabelle 4: Auswertung Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate jeweilige Patienten					
Pat. Nr.	Anzahl Transf.	Anzahl Transf. 1 TK	Mittelwert PI	Median PI	Wert p.T. ≥ 20
1	18	18	13,94	15,5	14 (77,78%)
2	20	15	5,4	6	3 (20%)
3	14	14	11	11,5	5 (35,71%)
4	22	16	11,81	6,5	15 (93,75%)
5	129	61	11,74	9	42 (68,85%)
6	13	12	10	8	4 (33,34%)
7	17	13	18,62	14	10 (76,92%)
8	28	26	4,31	2	9 (34,62%)
9	13	9	4,67	3	1 (11,11%)
10	17	14	9,07	10	8 (57,14%)
11	2	2	10	10	1 (50%)
12	33	32	4,94	4	11 (34,38%)
13	16	13	12,31	11	9 (69,23%)
14	20	11	19,64	16,5	10 (90,91%)
15	3	3	11	15	1 (33,33%)
16	16	12	14,5	16	8 (66,67%)
17	27	17	14,88	13	9 (52,94%)
18	12	10	4,9	2,5	3 (30%)
19	17	15	14,8	26	11 (73,33%)
20	20	20	12,35	11,5	14 (70%)
21	10	9	22,44	19	7 (77,78%)

22	26	14	19,29	19	14 (70%)
23	42	36	11,39	11	25 (69,44%)
24	45	39	5,92	5	20 (51,28%)
25	36	34	10,82	9	15 (44,12%)
26	31	9	10,11	9	3 (33,33%)
Summe	648	474			
Mittlerer PI < 7 x 10 ⁹ /l				6 (23,08%)	
Mittlerer PI ≥ 7 x 10 ⁹ /l				20 (76,92%)	
Mittlerer PI ≥ 12 x 10 ⁹ /l				10 (38,46%)	
<u>Legende:</u>					
Pat. Nr.: Anonymisierte Patientennummer; Anzahl Transf.: Anzahl Transfusionen pro Patient; Anzahl Transf. 1 TK: Anzahl Transfusionen pro Patient, wenn nur ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht wurde und Thrombozytenwerte prä- und post transfusionem vorhanden sind; PI: Platelet Inkrement / Thrombozyten-Inkrement x 10 ⁹ /l; Wert p.T. ≥ 20: Wie oft ist Thrombozytenwert bei diesem Patienten post transfusionem ≥ 20 x 10 ⁹ /l und wieviel Prozent macht dies von seinen erhaltenen Transfusionen aus					

3.2 Datensatz 1: Datenanalyse der nominalskalierten Variablen

Zunächst wurden die nominalskalierten Variablen mit dem T-Test für unabhängige Variablen analysiert. Im Anschluss an die einzelnen Abschnitte, die die Ergebnisse bei den jeweiligen klinischen Faktoren darstellen, folgen Tabellen, die die Ergebnisse, die jeweiligen Werte und die Signifikanz zusammenfasst.

3.2.1 Erythrozytenkonzentrat am selben Tag der Thrombozytentransfusion

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im mittleren Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion, wenn verglichen wurde, ob am selben Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden. In den 417 Fällen, in denen als Blutprodukt lediglich Thrombozytenkonzentrate transfundiert wurden, zeigte sich ein mittlerer Anstieg von 12,49 x 10⁹/l, in den 185 Fällen in denen zusätzlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden, zeigte sich ein deutlich geringerer mittlerer Anstieg von 8,07 x 10⁹/l. Es zeigte sich im T-Test für die Mittelwertgleichheit eine zweiseitige Signifikanz von <0,001, sodass die Nullhypothese abgelehnt werden kann und von einem signifikanten Mittelwertunterschied ausgegangen werden kann.

Bei der Betrachtung der Transfusionsereignisse an denen nur ein Thrombozytenkonzentrat an einem Tag (n=474) verabreicht wurde, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich des Ansprechens, wenn zusätzlich ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht wurde mit einem Mittelwert von 7,78 x 10⁹/l im Gegensatz zu einem Mittelwert von 11,72 x 10⁹/l, wenn kein Erythrozytenkonzentrat am selben Tag transfundiert wurde. Hier zeigte sich eine zweiseitige Signifikanz von 0,002.

3.2.2 Apherese-Thrombozytenkonzentrat vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat

Bei der Unterscheidung zwischen Apherese-Thrombozytenkonzentraten und Pool-Thrombozytenkonzentraten sieht man einen Unterschied im Anstieg der Thrombozyten nach der Transfusion. Es zeigt sich jedoch ein großer Unterschied zwischen den Fallzahlen: Nur in 34 Fällen wurden Pool-Thrombozytenkonzentrate transfundiert, in 578 Fällen Apherese-Thrombozytenkonzentrate. Es zeigt sich ein höherer Anstieg nach Gabe von Poolpräparaten (Mittelwert: $15,62 \times 10^9/l$), als nach Gabe von Apheresepräparaten (Mittelwert: $10,86 \times 10^9/l$). Im T-Test sieht man die große Differenz zwischen den Standardabweichungen und beim Levene-Test der Varianzgleichheit zeigt sich eine Signifikanz von $<0,001$, was bedeutet, dass keine Varianzgleichheit besteht. Dabei zeigt sich dann im T-Test für die Mittelwertgleichheit eine zweiseitige Signifikanz von 0,241. Sodass hier nicht von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen werden kann.

Bei der Analyse der Transfusionsereignisse ($n=474$), an denen nur ein Thrombozytenkonzentrat jeweils am Tag verabreicht wurde, ist ein ebenfalls ein Unterschied zwischen den Mittelwerten sichtbar: das Thrombozyten-Inkrement ist nach Transfusion von Pool-Präparaten im Mittel deutlich höher (Mittelwert: $17,29 \times 10^9/l$) als bei Transfusion von Apherese-Thrombozytenkonzentraten (Mittelwert: $10,50 \times 10^9/l$). Aber auch hier zeigt sich das gleiche statistische Problem mit dem großen Unterschied in den Standardabweichungen und dazu nur eine zweiseitige Signifikanz von 0,131.

3.2.3 AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Transfusion

Beim Vergleich des Thrombozytenanstiegs bei blutgruppenidentischer – die Blutgruppe des Thrombozytenkonzentrates entspricht der Blutgruppe des Patienten – und nicht blutgruppenidentischer Transfusion zeigte sich ein Unterschied im Mittelwert. Bei der Untersuchung der Gesamtzahl der Transfusionsereignisse ($n=602$) ist der mittlere Anstieg der Thrombozytenzahl bei blutgruppengleicher Transfusion signifikant höher ($11,95 \times 10^9/l$), als bei nicht blutgruppengleicher Transfusion ($8,68 \times 10^9/l$). Die zweiseitige Signifikanz beträgt 0,012.

Wenn man jedoch nur die Transfusionsereignisse vergleicht bei denen nur ein Thrombozytenkonzentrat an einem Tag transfundiert wurden ($n=474$) ist der Unterschied geringer und nicht signifikant ($p= 0,487$): Der Mittelwert bei blutgruppenidentischer Transfusion beträgt dann $11,09 \times 10^9/l$, bei nicht identischer Transfusion $10,27 \times 10^9/l$.

3.2.4 Geschlecht des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates

Das Geschlecht des Empfängers (des Patienten) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement. Der Mittelwert lag bei einem Anstieg von $10,05 \times 10^9/l$ bei weiblichen Patientinnen und $11,56 \times 10^9/l$ bei männlichen Patienten. Die zweiseitige Signifikanz bei Annahme von Varianzgleichheit lag bei 0,227. Ebenfalls zeigte sich bei der Analyse von den 474 Transfusionsereignissen bei denen nur ein Thrombozytenkonzentrat am Tag verabreicht wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem Thrombozytenanstieg nach Transfusion bei weiblichen (Mittelwert: $11,35 \times 10^9/l$) und männlichen (Mittelwert: $10,59 \times 10^9/l$). Sodass insgesamt kein Einfluss des Geschlechtes des Patienten auf das Thrombozyten-Inkrement hieraus abgeleitet werden kann.

3.2.5 Geschlecht des Spenders des Thrombozytenkonzentrates

Das Geschlecht des Spenders zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf den Thrombozytenanstieg nach der Transfusion. Dieses konnte nicht bei allen Konzentraten der Spender zurückverfolgt werden; bei den Pool-Präparaten ist dies nicht möglich, da diese aus Vollblutpräparaten von mehreren Blutspendern hergestellt wurden. Nach Transfusion von Konzentraten von 156 weiblichen Spendern zeigte sich ein mittlerer Thrombozytenanstieg von $11,85 \times 10^9/l$ bei der Transfusion von 274 Konzentraten von männlichen Spendern ein mittlerer Anstieg von $10,16 \times 10^9/l$ (Signifikanz zweiseitig= 0,220).

Wenn man nur die Transfusionen betrachtet, an denen nur ein Konzentrat an einem Tag verabreicht wurde ($n=474$), zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: bei weiblichen Spenderinnen zeigte sich ein mittleres Inkrement von $11,11 \times 10^9/l$ und bei männlichen Spendern eines von $10,22 \times 10^9/l$. (Signifikanz zweiseitig= 0,486) Zusammenfassend konnte kein Einfluss des Geschlecht des Spenders auf das Thrombozyten-Inkrement nachgewiesen werden.

3.3 Datensatz 1: Datenanalyse der metrisch skalierten Variablen

Bei den metrisch skalierten Variablen wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. In zwei einzelnen Fällen wurde zusätzlich der T-Test mit einem bestimmten Trennwert genutzt.

3.3.1 Alter Empfänger und Spender des Thrombozytenkonzentrates

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates und dem Thrombozytenanstieg nach der Transfusion (Korrelationskoeffizient: 0,43, zweiseitige Signifikanz: 0,290).

Ebenso zeigte sich in der Korrelationsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter des Spenders und dem Thrombozytenanstieg nach der Transfusion (Korrelationskoeffizient: 0,003, zweiseitige Signifikanz: 0,953).

3.3.2 Leberfunktion: Transaminasen (AST, ALT, GGT)

Bei den Laborparametern vor der Transfusion wurde untersucht ob erhöhte Transaminasen, einen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement nach einer Thrombozytentransfusion haben könnten. Bei der AST (früher GOT) zeigte sich eine signifikant (auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant, Korrelationskoeffizient: -0,093) sehr geringe negative Korrelation mit dem Thrombozytenanstieg. Der AST-Wert lag bei den einzelnen Transfusionen zwischen minimal 2 und maximal 206 U/l. Bei der ALT (früher GPT) zeigte sich ebenfalls eine negative sehr geringe Korrelation mit dem Thrombozyten-Inkrement (auf dem Niveau von 0,05 zweiseitig signifikant, Korrelationskoeffizient: -0,096). Hier lagen die Werte jeweils zwischen 1 und 335 U/l. Ebenso zeigte sich auch bei der GGT (auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant, Korrelationskoeffizient: -0,160) eine sehr geringe negative Korrelation mit dem Thrombozytenanstieg.

3.3.3 Nierenfunktion: Kreatinin

Die Höhe des Kreatinins im Serum lag bei den jeweiligen Transfusionen zwischen 0,33 mg/dl und 4,49 mg/dl. Dieser Wert wurde in die Untersuchung miteingeschlossen um zu überprüfen, ob eine Einschränkung der Nierenfunktion einen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement haben könnte. Bei dem Kreatininwert im Serum vor der Transfusion zeigte sich bei dieser Untersuchung eine positive Korrelation (zweiseitige Signifikanz: <0,001, Korrelationskoeffizient: 0,231). Dieses würde bedeuten, dass ein höherer Kreatininwert, also eine schlechtere Nierenfunktion, mit einem besseren Anstieg nach Transfusion einhergehen würde. Jedoch ist dies klinisch nicht auswertbar, da der Kreatininwert in nur 16 Fällen über 1,5mg/dl und in nur 6 Fällen über 2mg/dl lag, das heißt, dass die Schwankungen in einem sehr niedrigen Bereich lagen und so am ehesten keine klinische Bedeutung haben.

3.3.4 Entzündung: CRP-Werts

Da bekannt ist, dass Entzündung und Fieber einen Einfluss auf das Ansprechen auf Bluttransfusionen haben können, wurde überprüft, ob die Höhe des CRP-Wertes mit dem Thrombozyten-Inkrement korreliert. Es zeigte sich jedoch in dieser Gruppe keine signifikante Korrelation zwischen Höhe des CRP-Wertes und dem Thrombozytenanstieg (Korrelationskoeffizient: 0,003, zweiseitige Signifikanz: 0,953). Der CRP-Wert lag bei den jeweiligen Transfusionen zwischen minimal 0,2 und 45,5mg/dl, der Mittelwert bei 11,5mg/dl.

3.3.5 Thrombozytendosis in der Konserve

Mit Hilfe des zweiten Teils der Datenerhebung 1 in der Klinik für Transfusionsmedizin konnte berechnet werden wie viele Thrombozyten /nl in den jeweiligen Apherese-Thrombozytenkonzentraten vorhanden waren. In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich keine Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl in der Konserve mit dem Inkrement nach der Transfusion. (Korrelationskoeffizient: 0,025, zweiseitige Signifikanz 0,591)

3.3.6 Lagerungszeit des Thrombozytenkonzentrates

Die Thrombozytenkonzentrate wurden am Tag der Spende und bis zu fünf Tagen nach der Spende transfundiert. In 5 Fällen wurden Konzentrate am Tag der Herstellung transfundiert, hier zeigte sich ein mittlerer PI von $7,2 \times 10^9/l$. In 31 Fällen wurde am ersten Tag nach der Spende transfundiert, in diesen Fällen zeigte sich ein mittlerer PI von $9,09 \times 10^9/l$. Bei Transfusionen die am zweiten Tag (n=128) nach der Spende transfundiert wurden zeigte sich ein mittlerer Anstieg von $8,87 \times 10^9/l$, bei denen die am dritten Tag (n=109) transfundiert wurden, lag der Mittelwert bei $9,94 \times 10^9/l$ und bei Transfusionen, die am vierten Tag (n=173) transfundiert wurden bei $9,38 \times 10^9/l$. In nur 9 Fällen wurde ein Konzentrat am 5. Tag verabreicht, hier zeigte sich ein mittlerer Anstieg von $0,33 \times 10^9/l$ bei großen Ausreißern (PI in einem Fall -50 und in zwei weiteren Fällen $-15 \times 10^9/l$). In unserer untersuchten Gruppe zeigte sich in der Korrelationsanalyse keine Korrelation (Korrelationskoeffizient: 0,003, Signifikanz: 0,943) zwischen der Lagerungszeit in Tagen und dem Thrombozyten-Inkrement (PI).

3.3.7 Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Tag

Die Patienten erhielten ein bis vier Thrombozytenkonzentrate an einem Tag. Wie in der deskriptiven Statistik beschrieben erfolgte in 513 Fällen die Gabe von einem Konzentrat an einem Tag, in 50 Fällen wurden zwei Konzentrate, in neun Fällen wurden drei und in zwei Fällen wurden vier Konzentrate an einem Tag verabreicht. Es sollte nun verglichen werden,

ob die Gabe von mehreren Konzentraten an einem Tag auch zu einem besseren Ansprechen führte.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der an einem Tag erhaltenden Thrombozytenkonzentrate und des mittleren Thrombozytenanstiegs nach der Transfusion (Korrelationskoeffizient: 0,054, Signifikanz 0,215).

Es wurde ebenfalls ein T-Test durchgeführt mit dem Trennwert „2“. Bei Transfusion von ≥ 2 Konzentraten an einem Tag zeigte sich ein geringfügig höheres mittleres Thrombozyten-Inkrement ($13,72 \times 10^9/l$), als bei der Transfusion von nur einem Thrombozytenkonzentrat am Tag ($10,59 \times 10^9/l$). Es gab jedoch einen großen Unterschied bei den Standardabweichungen der beiden Gruppen und der Unterschied zwischen den Mittelwerten war nicht signifikant (zweiseitige Signifikanz 0,245). Es zeigte sich also kein signifikant höheres Thrombozyten-Inkrement, obwohl mehr als ein Thrombozytenkonzentrat am Tag verabreicht wurde.

3.3.8 Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Patient

Es wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen der Anzahl der insgesamt pro Patienten erhaltenden Transfusionen und des mittleren Thrombozyten-Inkrementes bei dem jeweiligen Patienten gibt.

Es wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, die eine niedrige, nicht signifikante negative Korrelation (Korrelationskoeffizient: -0,154, Signifikanz 0,452) zwischen der Anzahl der erhaltenden Transfusionen und dem mittleren Thrombozyten-Inkrement zeigte. Ebenfalls wurde ein T-Test durchgeführt mit dem Trennwert von 15 und von 20 Transfusionen pro Patient, der durchschnittlich einen niedrigeren Mittelwert zeigte bei Patienten, die ≥ 20 Transfusionen während ihrer Behandlung erhalten hatten ($10,59$ Thrombozyten $\times 10^9/l$), als bei Patienten die < 20 Transfusionen erhalten hatten ($13,03$ Thrombozyten $\times 10^9/l$). Es zeigte sich jedoch auch hier kein signifikanter Unterschied (Signifikanz zweiseitig (0,267)).

3.4 Datensatz 1: Regressionsanalysen

Zunächst erfolgte die Regressionsanalyse der nominal skalierten Variablen in der Gesamtdatensatz (n=602). Die abhängige Variable ist das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion, die unabhängigen Variablen sind in diesem Fall die nominal skalierten, binären Variablen: Erythrozytenkonzentrat zusätzlich (ja oder nein), Apherese- oder Pool-Thrombozytenkonzentrat, Blutgruppenidentisch (ja oder nein), Geschlecht Patient und Geschlecht Spender (jeweils männlich oder weiblich). Es zeigte sich ein korrigiertes R-

Quadrat von 0,036. In der ANOVA-Tabelle zeigt sich insgesamt eine Signifikanz von 0,001. Eine statistische Signifikanz zeigte sich bei der Variable Erythrozytenkonzentrate zusätzlich (Signifikanz 0,001) und Geschlecht des Patienten (Signifikanz: 0,012).

Im Anschluss erfolgten die Regressionsanalysen der metrisch skalierten Variablen in der Gesamtdatei (n=602). Die abhängige Variable ist weiterhin das Thrombozyten-Inkrement, die unabhängigen Variablen das Alter des Patienten und des Spenders, die Transaminasen AST, ALT und GGT, der Kreatinin- und CRP-Wert.

Zunächst wurde eine Regressionsanalyse mit dem Alter des Patienten und dem Alter des Spenders als unabhängige Variablen durchgeführt. Es zeigte sich ein sehr niedriges korrigiertes R-Quadrat von -0,004, und keine Signifikanz.

Bei der Regressionsanalyse der Transaminasen zeigte sich ein korrigiertes R-Quadrat von 0,024, es zeigte sich mit 0,004 eine Signifikanz der Regressionsanalyse und bei den einzelnen unabhängigen Variablen zeigte sich der Regressionskoeffizient (-0,013) der GGT signifikant (0,027). Bei der GGT (Koeffizient: -0,058) zeigte sich eine Signifikanz von 0,051. Bei der GPT zeigte sich jedoch keine Signifikanz (0,566).

Als alle Blutwerte in eine Regressionsanalyse gesetzt wurden, zeigte sich nur das Kreatinin als Konstante signifikant (0,038).

3.5 Datensatz 2: Deskriptive Statistik

Es wurden bei der zweiten Datenerhebung (Kontrollgruppe) Daten von 30 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie untersucht, die insgesamt 1600 Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten während ihrer Behandlung zwischen 2014 und 2017 im Uniklinikum Essen in der Klinik für Hämatologie und Onkologie erhielten. Im Gegensatz zur Datenerhebung 1 wurden hier alle Transfusionen festgehalten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate), die die Patienten während ihrer Behandlung erhalten hatten.

Das Alter des Empfängers (Patienten) bei der jeweiligen Transfusion und das Geschlecht wurden festgehalten. Das Alter der Patienten lag zwischen 27 und 77 Jahren, im Mittel bei 55,8 Jahren, 17 Patienten waren weiblich und 13 männlich. Im Gegensatz zur Datenerhebung 1 gab es keine Zurückverfolgung bezüglich des Konzentrates bzw. des Spenders.

Die Transfusionen teilten sich auf in 862 Thrombozytentransfusionen, davon 805 Apherese- und 57 Pool- Thrombozytenkonzentrate, und 738 Erythrozytentransfusionen.

Pro Patient wurden zwischen 7 und 96 Transfusionen durchgeführt, durchschnittlich ergibt das 28,73 Transfusionen pro Patient und einen Median von 20,5 Transfusionen.

Die Patienten erhielten 1 bis 6 Thrombozyten-Konzentrate an einem Tag. In 703 Fällen erfolgte die Gabe von einem Konzentrat an einem Tag, in 49 Fällen wurden zwei Konzentrate, in 14 Fällen wurden drei, in 4 Fällen wurden vier, in 3 Fällen wurden fünf und in einem Fall wurden sechs Konzentrate an einem Tag verabreicht.

Es wurde festgehalten, ob der Patient am selben Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls ein Erythrozytenkonzentrat erhielt. In 340 Fällen wurden am gleichen Tag Erythrozytenkonzentrate, in 522 Fällen wurde neben dem Thrombozyten-Konzentrat kein weiteres Blutprodukt transfundiert.

Ebenfalls wurde in die Datenbank aufgenommen, welche Blutgruppe der Patient und das jeweilig transfundierte Konzentrat hatten, im Anschluss wurde ausgewertet wann die Blutgruppe des Konzentrats identisch zur Blutgruppe des Patienten war. In 527 Fällen wurde blutgruppengleich transfundiert, in 335 Fällen wurde nicht blutgruppengleich transfundiert.

Genau wie bei Datensatz 1 wurde als Ausgangspunkt für die Vergleiche der einzelnen Transfusionen und das Ansprechen auf diese der Anstieg der Thrombozytenzahl $\times 10^9/l$ im Blut nach der Transfusion berechnet, entsprechend dem Thrombozyten-Inkrement (engl.: Platelet Increment, PI).

Die Transfusionen wurden durchgeführt bei Thrombozytenwerten zwischen minimal 0 und maximal $74 \times 10^9/l$. Der mittlere Wert bei dem eine Transfusion verabreicht wurde, liegt bei $11 \times 10^9/l$, der Median bei $9 \times 10^9/l$.

Der Minimalwert des Thrombozytenanstiegs lag bei $-30 \times 10^9/l$, das bedeutet, dass es trotz der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates zu einem weiteren Abfall der Thrombozyten um $30 \times 10^9/l$ gekommen ist. Der höchste Anstieg der Thrombozytenzahl nach Transfusion lag bei einem Anstieg um $64 \times 10^9/l$. Im Mittel kam es zu einem Anstieg um $9,72 \times 10^9/l$ Thrombozyten, der Median beträgt $8 \times 10^9/l$ Thrombozyten.

Wie im Datensatz 1 gibt es auch im Datensatz 2 Fälle in denen nicht nur ein, sondern mehrere Thrombozytenkonzentrate an einem Tag transfundiert wurden sowie auch

fehlende Blutwerte, sodass wieder zwei Haupttabellen erstellt wurden aus denen die statische Berechnung hervorgeht: Erstens die Tabelle in der alle Thrombozytentransfusionen aufgelistet sind bei denen die Thrombozytenwerte prä- und posttransfusionem vollständig vorlagen (663 Transfusionen „Datensatz 2, alle Transfusionen, Laborwerte vorhanden“). Zweitens die Tabelle in der nur die Fälle aufgelistet sind, in denen nur ein Thrombozytenkonzentrat an einem Tag verabreicht wurde („Datensatz 2, nur 1 TK, Laborwerte vorhanden“). Aus den Tabellen 5 und 6 ist die Zusammenfassung der deskriptiven Statistik des Datensatz 2 und die erste Auswertung des Thrombozyten-Inkrement zu entnehmen.

Tabelle 5: Zusammenfassung Deskriptive Statistik (Datensatz 2)	
Patienten:	
Patienten Gesamtzahl	30
Weibliche Patientinnen	17
Männliche Patienten	13
Alter Patienten in Jahren (MIN-MAX)	27-77
Mittleres Alter (Median) der Patienten in Jahren	55,78 (57)
Transfusionen (alle Daten):	
Transfusionen Gesamtzahl (Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate)	1600
Transfusion von Thrombozytenkonzentraten	862
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	738
Anzahl Thrombozytenkonzentrate pro Patient (MIN-MAX)	7-96
Mittelwert (Median) Thrombozytenkonzentrate pro Patient	28,73 (20,5)
Apherese-Thrombozytenkonzentrat	805
Pool-Thrombozytenkonzentrat	57
Nur Thrombozytenkonzentrate am jeweiligen Tag als Blutprodukt	522
Am selben Tag zusätzlich ein Erythrozytenkonzentrat	340
Anzahl der Thrombozytentransfusionen an einem Tag (MIN-MAX)	1-6
1 Thrombozytenkonzentrat an einem Tag	703
2 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	49
3 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	14
4 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	4
5 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	3
6 Thrombozytenkonzentrate an einem Tag	1
Blutgruppenidentische Transfusion	527
Nicht Blutgruppenidentische Transfusion	335
Nur 1 TK an einem Tag und keine fehlenden Blutwerte posttransfusionem	670

Tabelle 6: Auswertung Transfusionen / Ansprechen Teil 3 ohne fehlende Blutwerte:	
Transfusion bei welchem Thrombozytenwert ($\times 10^9/l$) (MIN-MAX)	0-74
Mittelwert (Median) bei dem die Transfusion durchgeführt wurde ($\times 10^9/l$)	11 (9)
Thrombozyten-Inkrement (Platelet Inkrement, PI) ($\times 10^9/l$) (MIN-MAX)	-30 - 64
Mittelwert (Median) Thrombozyten-Inkrement (Platelet Inkrement, PI) ($\times 10^9/l$)	9,72 (8)

1 TK an einem Tag und keine fehlenden Blutwerte posttransfusionem:	
Thrombozyten-Inkrement $< 7 \times 10^9/l$	251 (42,04%)
Thrombozyten-Inkrement $\geq 7 \times 10^9/l$	346 (57,96%)
Thrombozyten-Inkrement $\geq 12 \times 10^9/l$	250 (41,43%)
Thrombozytenwert post transfusionem $\geq 20 \times 10^9/l$	303 (50,75%)
Mittelwert (Median) Thrombozyten-Inkrement $\times 10^9/l$	9,95 (9)

In der nächsten Tabelle (Tabelle 7) werden die einzelnen Patienten aus der zweiten Datenerhebung und deren Ansprechen auf die Transfusionen angezeigt. In der zweiten Spalte wird die Anzahl der Transfusionen pro Patient angegeben, in der folgenden die Anzahl der Transfusionen pro Patient, wenn nur eine Thrombozytentransfusion am Tag erfolgt ist und alle Blutwerte vorlagen. Beim Vergleich der Mittelwerte des Thrombozyten-Inkrementes der einzelnen Patienten in der nächsten Spalte, zeigt sich auch hier eine große Heterogenität bzgl. des Ansprechens auf die Thrombozytenkonzentrate. Der Patient mit dem im Mittelwert schlechtesten Ansprechen zeigte einen mittleren Anstieg um $0,63 \times 10^9/l$, der mit dem besten Ansprechen einen mittleren Anstieg um $27,89 \times 10^9/l$. Der durchschnittliche Mittelwert des Thrombozyten Inkrementes betrug $12,37 \times 10^9/l$. Es zeigte sich bei 8 (26,67%) Patienten ein mittleres Thrombozyten-Inkrement $< 7 \times 10^9/l$, bei 22 (73,33%) Patienten ein mittleres Thrombozyten-Inkrement $\geq 7 \times 10^9/l$ und bei 17 (56,67%) Patienten ein mittleres Inkrement von $\geq 12 \times 10^9/l$ Thrombozyten. In der letzten Spalte ist aufgelistet bei wie vielen Transfusionen jeweils der Thrombozytenwert nach der Transfusion den Schwellenwert von $\geq 20 \times 10^9/l$ erreicht hat, in Klammern dahinter ist angegeben in wieviel Prozent der jeweilig erhaltenen Transfusionen dieser Wert erreicht wurde. Der Schwellenwert von $\geq 20 \times 10^9/l$ Thrombozyten wurde durchschnittlich bei 58,16% der Transfusionen erreicht. Es zeigt sich eine Spannweite zwischen minimal 5 bis zu 100% der Transfusionen, bei denen dieser Wert erreicht wurde, was ebenfalls die großen Differenzen des Ansprechens bei den jeweiligen Patienten widerspiegelt.

Tabelle 7: Auswertung Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate jeweilige Patienten					
Pat. Nr.	Anzahl Transf.	Anzahl Transf. 1 TK	Mittelwert PI Transf. 1 TK	Median PI Transf. 1 TK	Wert p.T. ≥ 20
1	56	54	8,48	8,5	22 (40,74%)
2	22	22	3,45	1	2 (9,09%)
3	9	9	19,67	21	8 (88,89%)
4	17	15	11,33	9	5(33,33%)
5	43	28	4,71	5,5	11 (39,28%)
6	24	13	6,92	8	6 (46,22%)
7	96	45	3,51	3	19 (42,22%)
8	38	32	13,13	11,5	16 (50%)
9	19	19	17,16	17	17 (89,47%)
10	10	10	5,4	5,5	4 (40%)
11	61	46	8,26	9	27 (58,70%)

12	71	60	0,63	1	3 (5%)
13	9	9	27,89	28	9 (100%)
14	20	16	23,31	24,5	14 (87,5%)
15	28	28	14,71	15	20 (71,43%)
16	45	22	4,82	6	10 (45,45%)
17	21	16	12,13	13	9 (56,25%)
18	19	18	12,33	13	10 (55,56%)
19	17	12	16	7	5 (41,67%)
20	65	50	7,62	6	21 (42%)
21	14	12	19,17	18	11 (91,67%)
22	11	9	14	17	9 (100%)
23	25	24	16,75	16	18 (75%)
24	34	24	7,42	7	8 (33,33%)
25	19	18	14,33	12,5	14 (77,78%)
26	15	12	17,67	18	7 (58,33%)
27	10	10	18,9	20	8 (80%)
28	7	5	20,6	27	4 (80%)
29	12	11	14,09	17	8 (72,73%)
30	25	21	6,67	5	7 (33,33%)
Summe	862	670			
Mittelwert	28,73	22,33	12,37		58,16%
Mittlerer PI < 7 x 10 ⁹ /l					
				8 (26,67%)	
Mittlerer PI ≥ 7 x 10 ⁹ /l					
				22 (73,33%)	
Mittlerer PI ≥ 12 x 10 ⁹ /l					
				17 (56,67%)	
<u>Legende:</u> Pat. Nr.: Anonymisierte Patientenummer; Anzahl Transf.: Anzahl Transfusionen pro Patient; Anzahl Transf. 1 TK: Anzahl Transfusionen pro Patienten, wenn nur ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht wurde und Thrombozytenwerte prä- und post transfusionem vorhanden sind; PI: Platelet Inkrement, Thrombozyteninkrement x 10 ⁹ /l; Wert p.T. ≥ 20: Wie oft ist Thrombozytenwert bei diesem Patienten post transfusionem ≥ 20 x 10 ⁹ /l und wieviel Prozent macht dies von den erhaltenen Transfusionen aus					

3.6 Datensatz 2: Datenanalyse der nominalskalierten Variablen

Wie bei Datensatz 1 wurden zuerst die nominalskalierten Variablen analysiert.

3.6.1 Erythrozytenkonzentrat am selben Tag

Im Teil 1 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Thrombozyten-Inkrement, wenn verglichen wurde, ob am selben Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden. Dieses wollten wir in einer Kontrollgruppe untersuchen und wenn möglich bestätigen. Unter den insgesamt 862 Thrombozytentransfusionen wurden hier die Transfusionen verglichen bei denen an einem Tag nur ein Thrombozytenkonzentrat – und nicht mehrere - verabreicht wurde und die Blutentnahme vor und nach der Transfusion vorliegend war. Unter diesen nun 670

Transfusionen wurden in 162 Fällen neben einem Thrombozytenkonzentrat auch ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert und in 508 Fällen als Blutprodukt lediglich ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert.

In den 162 Fällen in denen Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden, zeigte sich ein mittlerer Anstieg von $7,47 \times 10^9/l$, in den 508 Fällen in denen nur ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert wurde, zeigte sich ein höherer mittlerer Anstieg von $10,62 \times 10^9/l$. Es zeigte sich eine zweiseitige Signifikanz von 0,001.

Somit bestätigte sich auch in der zweiten Datenerhebung bei einer neuen Patientengruppe, dass das Thrombozyten-Inkrement signifikant höher war, also das Ansprechen auf die Transfusion besser, wenn am selben Tag kein weiteres Blutprodukt transfundiert wurde.

3.6.2 Apherese-Thrombozytenkonzentrat vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat

Wie im Teil 1 besteht auch bei dieser zweiten Patientengruppe ein deutlicher Unterschied der Mittelwerte des Thrombozyten-Inkrementes zwischen Transfusionen mit Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentraten. Es zeigt sich ein höherer Anstieg nach Gabe von Poolpräparaten (Mittelwert: $16,44 \times 10^9/l$), als bei Gabe von Apheresepräparaten (Mittelwert: $9,35 \times 10^9/l$). Vergleichbar zur Datenerhebung 1 wurden jedoch auch hier bei einem viel größeren Anteil der Fälle Apherese-Thrombozytenkonzentrate (622) als Pool-Thrombozytenkonzentrate (48) verabreicht. Im T-Test sieht man zwar wieder eine Differenz zwischen den Standardabweichungen und beim Levene-Test der Varianzgleichheit zeigt sich eine Signifikanz von 0,017, was bedeutet, dass keine Varianzgleichheit besteht. Dabei zeigt sich dann aber im T-Test für die Mittelwertgleichheit (bei Varianzen sind nicht gleich) eine zweiseitige Signifikanz von 0,001. Sodass hier im Gegensatz zur Datenerhebung 1 von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen werden kann.

3.6.3 AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Transfusion

In diesem Teil zeigte sich bei blutgruppengleicher (n=418) – die Blutgruppe des Thrombozytenkonzentrates entspricht der Blutgruppe des Empfängers – und nicht blutgruppengleicher Transfusion (n=252) kein signifikanter Unterschied. Der mittlere Anstieg der Thrombozyten lag bei blutgruppengleicher Transfusion bei $9,87 \times 10^9/l$ und bei nicht blutgruppengleicher Transfusion bei $9,84 \times 10^9/l$. Die Signifikanz beträgt 0,759, sodass hier kein Einfluss der AB0-Blutgruppen der Thrombozytenkonzentrate auf das Inkrement nachgewiesen werden konnte.

3.6.4 Geschlecht des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates

Im Gegensatz zur Datenanalyse im Datensatz 1, zeigte sich bei den gesammelten Daten im Datensatz 2 ein signifikant höheres mittleres Thrombozyten-Inkrement bei weiblichen Patienten ($11,11 \times 10^9/l$), als bei männlichen Patienten ($7,94 \times 10^9/l$). Beim T-Test für die Mittelwertgleichheit zeigt sich eine Signifikanz von $<0,001$, sodass hier von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden kann.

3.7 Datensatz 2: Datenanalyse der metrisch skalierten Variablen

Bei den metrisch skalierten Variablen wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt.

3.7.1 Alter des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates

Es zeigte sich ebenfalls im Datensatz 2 keine Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und dem Ansprechen auf die Thrombozytentransfusion. (Korrelationskoeffizient 0,003, Signifikanz: 0,938)

3.7.2 Entzündung: CRP-Wert

In der Analyse des Datensatzes 2 zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem CRP-Wert und dem Thrombozyten-Inkrement (zweiseitige Signifikanz: 0,01, Korrelationskoeffizient $-0,185$). Das heißt, dass sich bei einem höheren CRP-Wert statistisch signifikant ein schlechteres Ansprechen auf die Transfusion zeigte.

3.7.3 Anämie: Hämoglobin-Wert

Im Datensatz 2 wurde der Hb-Wert vor und nach der Transfusion festgehalten. Es zeigte sich jedoch keinerlei Korrelation zwischen dem Hb Wert vor oder nach der Transfusion mit dem Thrombozytenanstieg nach der Thrombozytentransfusion (Korrelationskoeffizient: 0,028, Signifikanz: 0,467).

3.7.4 Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Tag

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Thrombozytenanstieg nach der Transfusion und der Menge der Thrombozytenkonzentrate (1-6 Konzentrate) die an einem Tag transfundiert wurde. Hier wurde der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau benutzt, da es sich bei der Anzahl der Thrombozytenkonzentrate um ordinalskalierte Werte handelt. Mit dem T-Test wurden ebenfalls die Mittelwerte verglichen und als Trennwert wurde der Wert „2“ angegeben. Das heißt dass der Mittelwert des Thrombozyten-Inkrementes verglichen

wurde, wenn ein Thrombozytenkonzentrat am Tag verabreicht wurde ($9,09 \times 10^9/l$) mit dem Mittelwert, wenn mehr als ein (2-6) Thrombozytenkonzentrat an einem Tag verabreicht wurde ($11,79 \times 10^9/l$). Es zeigte sich ein großer Unterschied in den Standardabweichungen und im Levene Test der Varianzgleichheit eine Signifikanz von 0,001, sodass gezeigt wurde, dass die Varianzen nicht gleich sind. Im T-Test für die Mittelwertgleichheit (bei Varianzen sind nicht gleich) zeigte kein signifikanter Unterschied (Signifikanz zweiseitig: 0,182). Das bedeutet, dass auch wenn mehr Thrombozytenkonzentrate an einem Tag verabreicht wurden, der Thrombozytenanstieg nicht signifikant höher war, als wenn nur ein Konzentrat verabreicht worden ist.

3.7.5 Anzahl der Thrombozytenkonzentrate pro Patient

Im Datensatz 2 zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Einflusses der Gesamtanzahl der Thrombozytentransfusionen, die ein Patient während der Behandlung erhalten hatte. Einerseits ergab sich in der Korrelationsanalyse nach Pearson eine signifikante (Signifikanz zweiseitig: 0,001) negative Korrelation (Korrelationskoeffizient: -0,596) zwischen der Anzahl der transfundierten Konzentrate pro Patient und dem mittleren Thrombozyten-Inkrement bei den jeweiligen Patienten. Andererseits zeigte sich auch im T-Test (mit Trennwert) signifikant besseres mittleres Ansprechen, wenn <15 / <20 (PI 16,39 / $15,94 \times 10^9/l$) Transfusionen verabreicht wurden, als wenn ≥ 15 / ≥ 20 (PI 10,04 / $7,71 \times 10^9/l$) Transfusionen verabreicht wurden. Das heißt, dass das Thrombozyten-Inkrement bei Patienten die während der Behandlungszeit mehr Thrombozytentransfusionen erhalten hatten niedriger war, als bei Patienten die weniger Transfusionen erhalten hatten.

3.8 Datensatz 2: Regressionsanalysen

Die Regressionsanalyse wurde zunächst für die nominalskalierten Variablen durchgeführt. Die abhängige Variable ist das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion, die unabhängigen Variablen sind in diesem Fall die nominal skalierten, binären Variablen: Erythrozytenkonzentrat zusätzlich (ja oder nein), Apherese- oder Pool-Thrombozytenkonzentrat, Blutgruppenidentisch (ja oder nein) und Geschlecht Patient (männlich oder weiblich). Es zeigte sich ein niedriges korrigiertes R-Quadrat von 0,056. In der ANOVA-Tabelle zeigt sich eine Signifikanz von $<0,001$. Eine statistische Signifikanz zeigte sich bei der unabhängigen Variable Erythrozytenkonzentrate zusätzlich (Signifikanz 0,004), Pool- vs. Apherese-Thrombozytenkonzentrat (Signifikanz $<0,001$) und Geschlecht des Patienten (Signifikanz: $<0,001$). Bei blutgruppenidentischer oder nicht blutgruppenidentischer Transfusion zeigte sich keine Signifikanz.

Bei der Regressionsanalyse der metrischen Daten ist die abhängige Variabel weiterhin das Thrombozyten-Inkrement, die unabhängigen Variablen sind das Alter des Patienten, der CRP-Wert und der Hb vor der Transfusion. Es zeigte sich ein korrigiertes R-Quadrat von 0,030 und eine Signifikanz von $<0,001$. Bei den einzelnen Variablen zeigte sich beim CRP-Wert ein geringer negativer Koeffizient (-0,193) mit einer Signifikanz von $<0,001$. Bei Alter des Patienten und Hb vor der Transfusion zeigte sich keine Signifikanz.

Wenn alle unabhängigen Variablen in die Regressionsanalyse eingeschlossen werden zeigt sich ein korrigiertes R-Quadrat von 0,082 und eine Signifikanz von $<0,001$. Bei den unabhängigen Variablen waren Erythrozytenkonzentrate zusätzlich (0,002), Pool- vs. Apherese-Thrombozytenkonzentrat ($<0,001$), Geschlecht ($<0,001$), und CRP ($<0,001$). Alter des Patienten und Hb vor der Transfusion zeigten weiterhin keine Signifikanz.

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung zusammengefasst und in Tabellen dargestellt. In der Tabelle 8 sind die Ergebnisse der T-Tests der nominalskalierten Variablen aus dem Datensatz 1 und 2 zu finden. Bei folgenden Variablen hat sich im T-Test eine statistische Signifikanz im Mittelwertunterschied bei dem Thrombozyten-Inkrement gezeigt: Bei der Gabe von Erythrozytenkonzentraten am selben Tag der Thrombozytentransfusion verglichen mit der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates ohne ein weiteres Blutprodukt. In beiden Patientengruppen (Datensatz 1 und 2) hat sich bei dieser Variable eine zweiseitige Signifikanz von $<0,001 / 0,002$ gezeigt mit einem höheren Thrombozyten-Inkrement, wenn kein Erythrozytenkonzentrat am selben Tag verabreicht wurde. Bei dem Vergleich des mittleren Thrombozyten-Inkrement bei der Gabe von blutgruppengleichen Konzentraten im Vergleich zu nicht-blutgruppengleichen Konzentraten zeigte sich im Datensatz 1 nur in den Gesamtdaten ein signifikanter Unterschied im Mittelwert. Bei der zweiten Patientengruppe zeigte sich kein signifikantes Ergebnis bzgl. der Blutgruppe des Konzentrates. Bei der Analyse des Datensatzes 2 war die Gabe von Pool-Thrombozytenkonzentraten mit einem signifikant höheren Thrombozyten-Inkrement assoziiert, als bei der Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten. Ebenfalls zeigte sich ein signifikant höheres Inkrement bei weiblichen Patienten, als bei männlichen Patienten.

Außerdem war die Gabe von $\geq 15 / \geq 20$ Thrombozytenkonzentraten bei einem Patienten während der Behandlungszeit mit einem insgesamt schlechteren mittleren Thrombozyten-Inkrement vergesellschaftet, als bei Patienten, die insgesamt $<15 / <20$ Konzentrate erhalten hatten.

In der Regressionsanalyse stellten sich bei den nominalskalierten Variablen in der ersten Patientengruppe (Datensatz 1) die Einflussfaktoren Erythrozytenkonzentrat zusätzlich und Geschlecht des Patienten als signifikant dar. Im Datensatz 2 die Einflussvariablen Erythrozytenkonzentrat zusätzlich, Apherese- vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat und das Geschlecht des Patienten. Dieses bestätigt die Ergebnisse in den T-Tests.

Bei den metrischen Variablen zeigte sich das Kreatinin und das Alter des Patienten im Datensatz 1 als signifikante Variablen. Im Datensatz 2 war unter den metrischen Variablen das CRP als Einflussvariable signifikant.

Tabelle 8: Ergebnisse T-Tests aus Datensatz 1 und Datensatz 2					
		Mittelwert PI X 10⁹	Standart- abweichung	Levene- Test der Varianz- gleichheit	Signifikanz zweiseitig
Datensatz 1:		n=602/n=474			
EK am gleichen Tag	Ja Nein	8,07 / 7,78 12,49 / 11,72	13,567 / 10,357 13,808 / 12,009	0,374 / 0,024	<0,001*/ 0,002*
Art des TKs	Apherese Pool	10,86 / 10,50 15,62 / 17,29	13,112 / 10,983 23,016 / 21,130	<0,001/ <0,001	0,241 / 0,131
AB0-Blutgruppe	Identisch Nicht-ident.	11,95 / 11,09 8,68 / 10,27	13,884 / 11,759 13,598 / 11,799	0,884 / 0,980	0,012*/ 0,487
Geschlecht Patient	Weiblich Männlich	10,04 / 11,35 11,56 / 10,59	13,899 / 14,157 13,857 / 10,439	0,671 / 0,009	0,227 / 0,555
Geschlecht Spender	Weiblich Männlich	11,85 / 11,11 10,16 / 10,22	15,181 / 11,100 12,702 / 11,002	0,153 / 0,929	0,220 / 0,486
Anzahl TK am Tag	≥2 <2	13,72 10,59	20,185 11,460	0,000	0,245
Anzahl TK pro Patient während der Behandlung	≥ 20 <20	10,59 13,03	4,333 5,839	0,123	0,267
Datensatz 2:		n=670			
EK am gleichen Tag	Ja Nein	7,47 10,62	10,789 10,878	0,862	0,001*
Art des TKs	Apherese Pool	9,35 16,44	10,587 13,129	0,017	0,001*
AB0-Blutgruppe	Identisch Nicht-ident.	9,87 9,84	11,078 10,708	0,266	0,974
Geschlecht Patient	Weiblich Männlich	11,11 7,94	11,557 9,611	0,001	0,001*
Anzahl TK am Tag	≥2 <2	11,79 9,09	16,491 11,352	0,001	0,182
Anzahl TK am Tag	≥3 <3	12,73 9,24	15,486 11,805	0,134	0,176

Anzahl TK am Tag	≥4 <4	17,63 9,25	21,474 11,782	0,013	7,044
Anzahl TK pro Patient während der Behandlung	<15 ≥15	16,39 10,04	6,308 5,739	0,955	0,009*
Anzahl TK pro Patient während der Behandlung	<20 ≥20	15,94 7,71	5,631 4,702	0,487	< 0,001*
Legende: PI: Platelet Inkrement / Thrombozyten-Inkrement x 10 ⁹ /l; beim Datensatz 1: n=602: alle Transfusionen, wenn Laborwerte vorhanden, n=474: Transfusionsereignisse, wenn nur ein 1 TK am Tag verabreicht und Laborwerte vorhanden waren; beim Datensatz 2: n= 670 : Transfusionsereignisse, wenn nur ein TK am Tag und Laborwerte vorhanden; *: Signifikantes Ergebnis					

Tabelle 9: Ergebnisse Korrelationsanalysen Datensatz 1 und Datensatz 2		
	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)
Datensatz 1:		
Alter Patient (Jahre)	0,43	0,290
Alter Spender (Jahre)	0,003	0,953
Leberwerte:		
AST (U/l)	-0,093*	0,038*
ALT (U/l)	-0,096*	0,027*
GGT (U/l)	-0,160*	0,001*
Creatinin (U/l)	0,231*	<0,001*
CRP	0,003	0,953
Thrombozytenzahl in Konzentrat	0,025	0,591
Lagerung Konzentrat	0,003	0,943
Anzahl TK pro Tag	0,056	0,191
Anzahl TK pro Patient	-0,154	0,452
Datensatz 2:		
Alter des Patienten	0,003	0,938
CRP	-0,185*	<0,001*
Hb	0,028	0,467
Anzahl TK pro Tag	0,075*	0,037*
Anzahl TK pro Patient	-0,596	0,001*

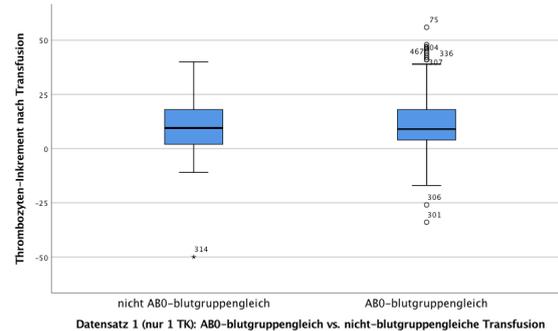
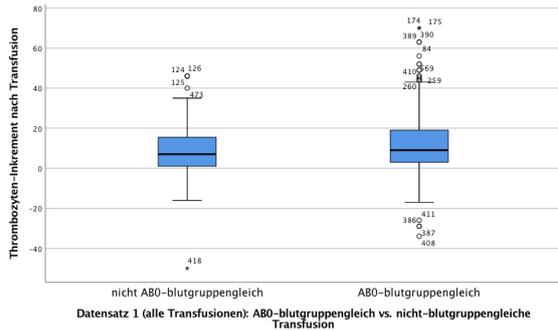
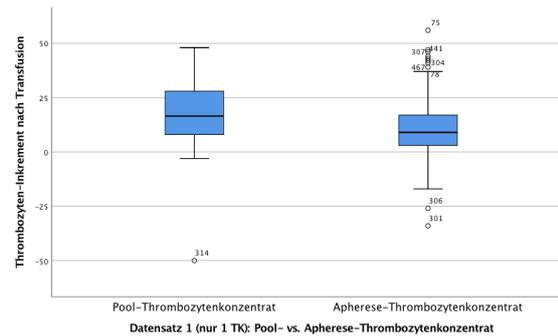
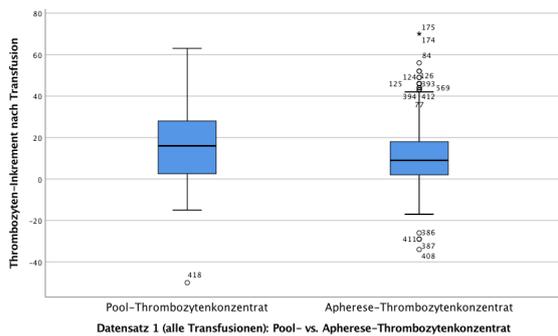
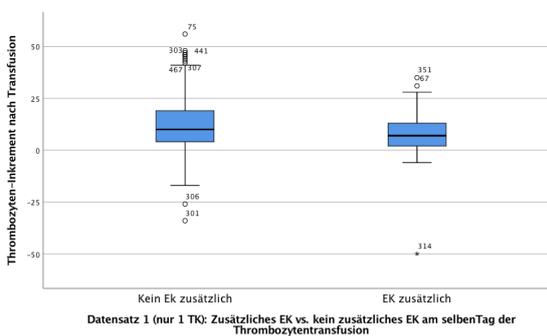
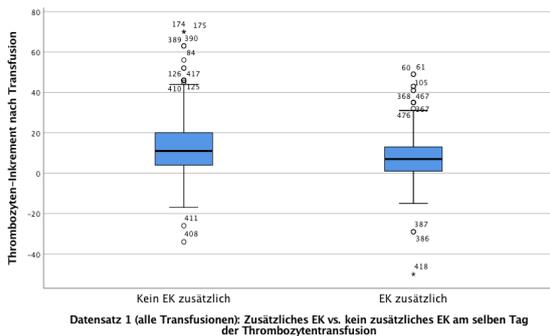
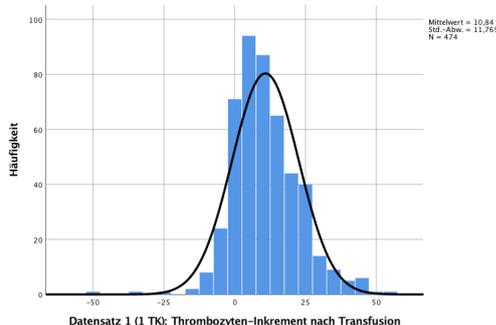
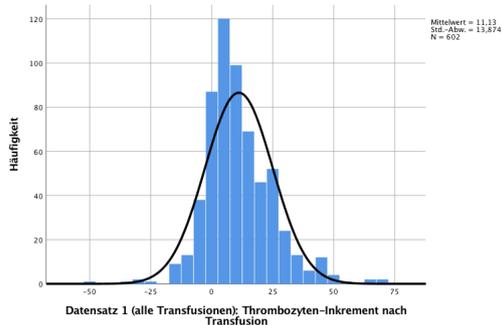
Tabelle 10: Regressionsanalysen normalskalierte Variablen			
	Abhängige Variable: Thrombozyten-Inkrement (PI)		
Einflussvariablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Datensatz 1:			
(Konstante)	16,082		13,499
EK zusätzlich	-4,733**	-0,161**	1,407
BG gleich	1,918	0,060	1,534

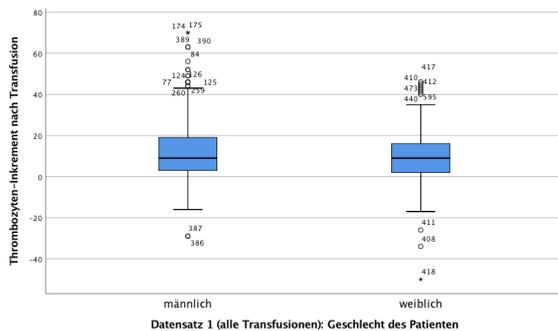
Apherese vs. Pool-TK	-5,151	-0,018	13,451
Geschlecht Patient	-4,000*	-0,123*	1,589
Geschlecht Spender	2,123	0,075	1,350
R²	0,047		
Korr. R²	0,036		
F	4,209**		
Datensatz 2:			
(Konstante)	14,312***		1,839
EK zusätzlich	-2,780**	-0,109**	0,964
BG gleich	0,930	0,041	0,879
Apherese vs. Pool-TK	-6,796***	-0,160***	1,603
Geschlecht Patient	3,226***	0,144***	8,72
R²	0,061		
Korr. R²	0,056		
F	10,856***		
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001			
Legende: EK zusätzlich: Am selben Tag ein Erythrozytenkonzentrat zusätzlich im Vergleich zu einem Thrombozytenkonzentrat ohne ein weiteres Blutprodukt; BG gleich: Die AB0-Blutgruppe des Konzentrats ist identisch verglichen mit nicht-identisch; Apherese vs. Pool-TK: Transfusion eines Apherese-Thrombozytenkonzentrates verglichen mit einem Pool-Thrombozytenkonzentrat			

Tabelle 11: Regressionsanalysen metrische Variablen			
Abhängige Variable: Thrombozyten-Inkrement (PI)			
Einflussvariablen	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Datensatz 1:			
(Konstante)	7,966		4,681
Alter Patient	-0,113*	-0,159*	0,053
Alter Spender	0,083	0,071	0,072
GOT	-0,009	-0,020	0,036
GPT	-0,048	-0,180	0,025
GGT	0,000	0,002	0,008
Kreatinin	5,878*	0,162*	2,448
CRP	0,077	0,058	0,081
R²	0,064		
Korr. R²	0,038		
F	2,455*		
Datensatz 1: Leberwerte			
(Konstante)	13,603		1,053
AST	-0,058*	-0,116*	0,029
ALT	0,012	0,039	0,022
GGT	-0,013*	-0,130*	0,006

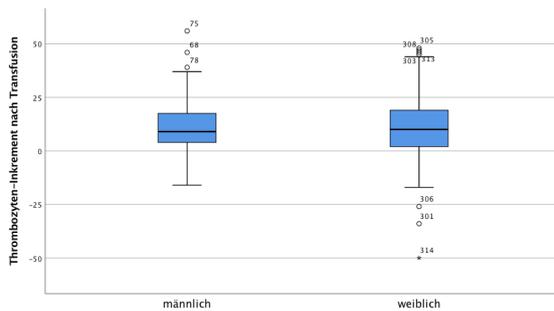
R²	0,031		
Korr. R²	0,024		
F	4,462**		
Datensatz 2: Metrische Variablen			
(Konstante)	9,849**		3,633
Alter	<0,001	<0,001	0,039
CRP	-0,193***	-0,184	-0,184
Hb vor Transf.	0,161	0,017	0,017
R²	0,035		
Korr. R²	0,030		
F	7,487***		
Datensatz 2: Alle Variablen			
(Konstante)	20,950***		4,353
EK zusätzlich	-3,578**	-0,143**	-1,128
BG gleich	-5,971	0,026	0,876
Apherese vs. Pool- TK	0,578***	-0,142***	1,625
Geschlecht Patient	3,507***	0,159***	0,886
Alter Patient	0,002	0,002	0,038
CRP	-0,170***	-0,163***	0,041
Hb vor Transf.	-0,762	-0,081	0,433
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001			

3.10 Diagramme Datensatz 1

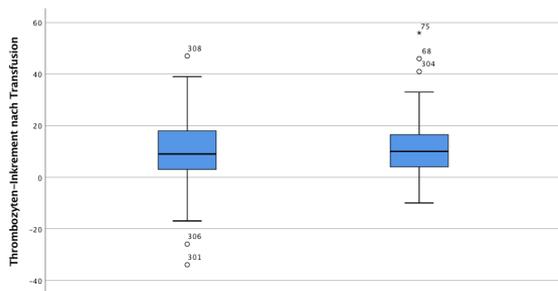




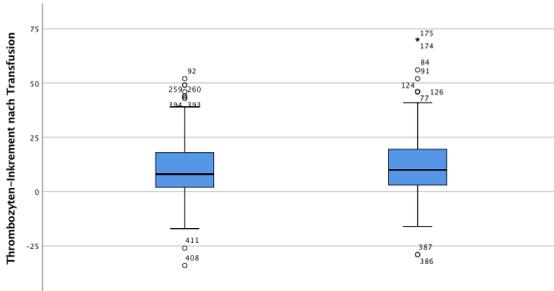
Datensatz 1 (alle Transfusionen): Geschlecht des Patienten



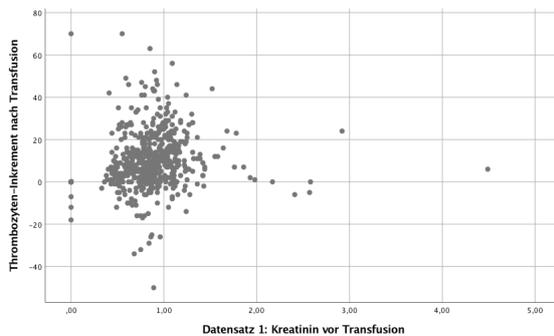
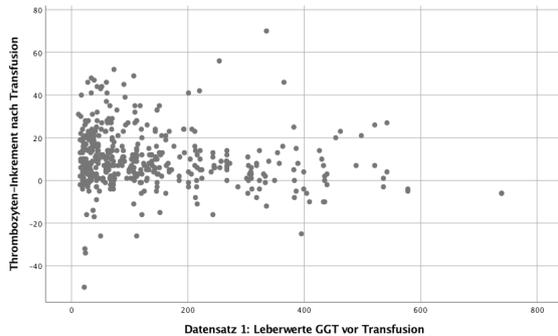
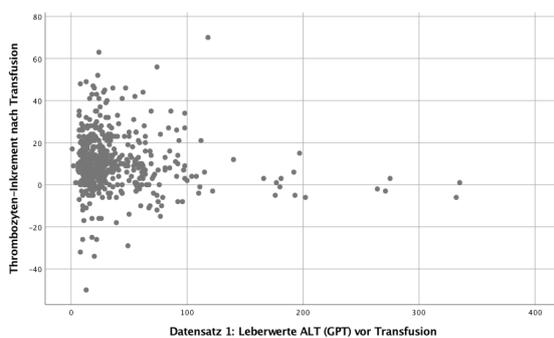
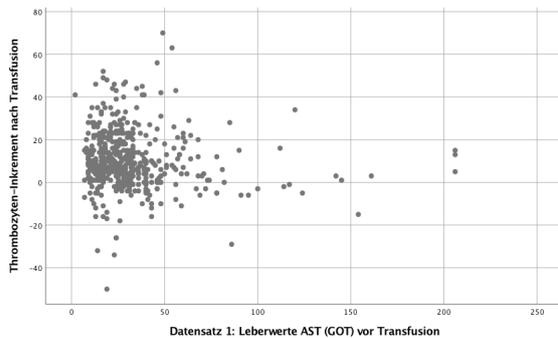
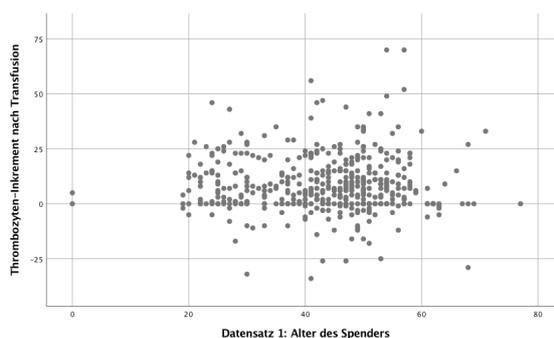
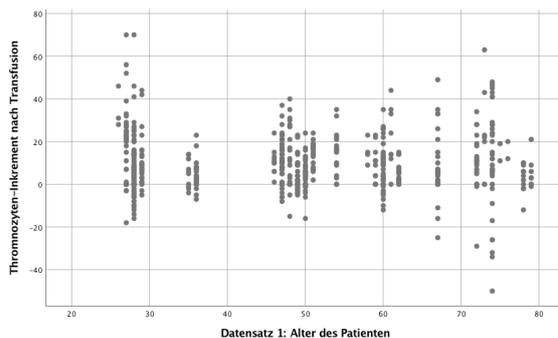
Datensatz 1 (nur 1 TK): Geschlecht des Patienten

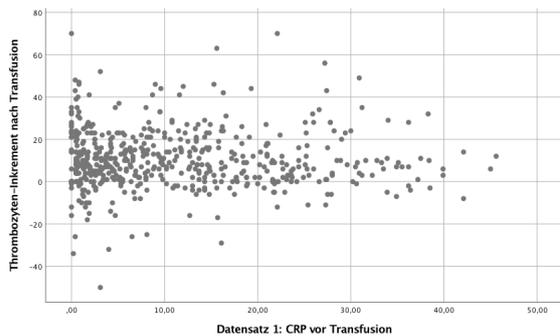


Datensatz 1 (nur 1 TK): Geschlecht des Spenders

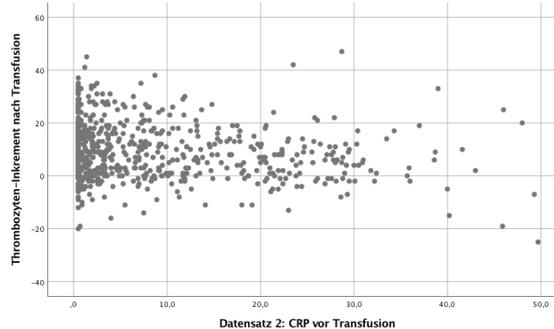
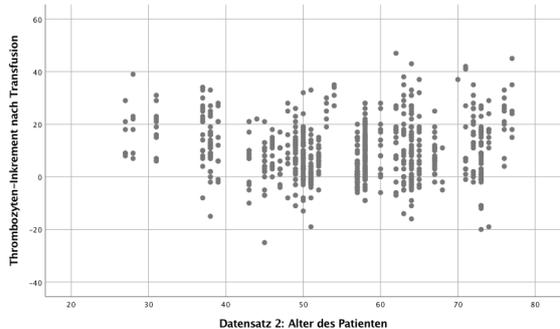
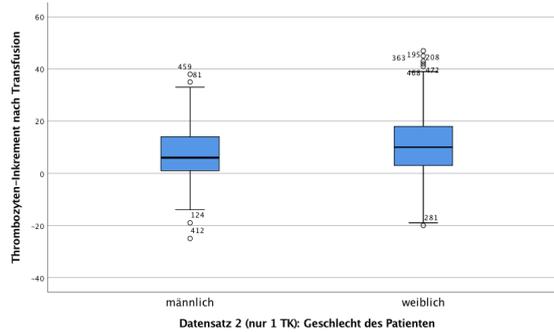
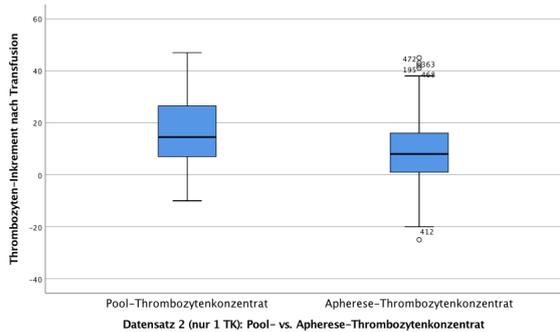
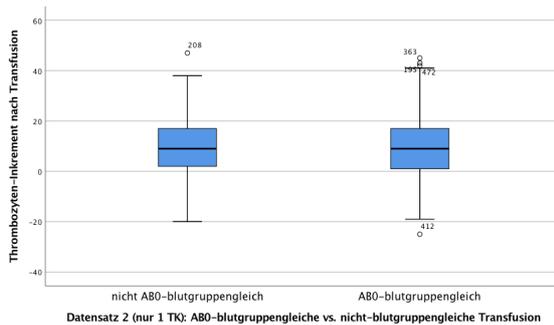
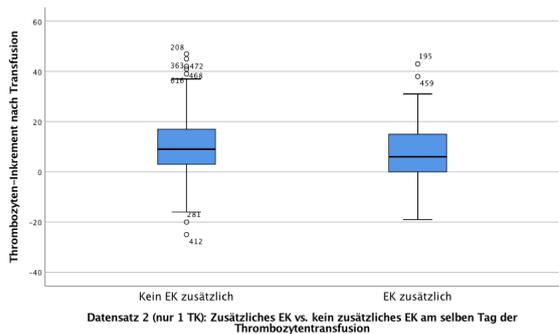
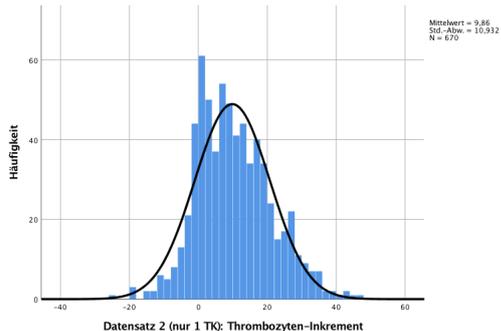
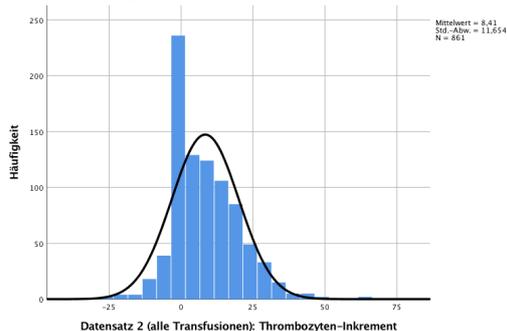


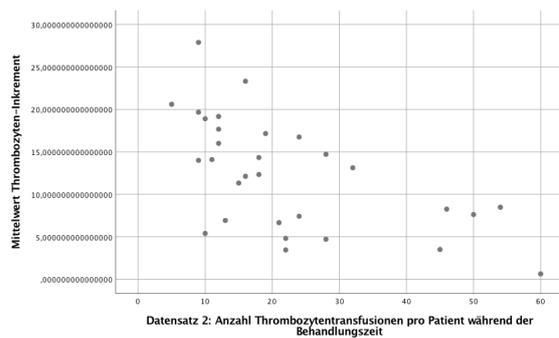
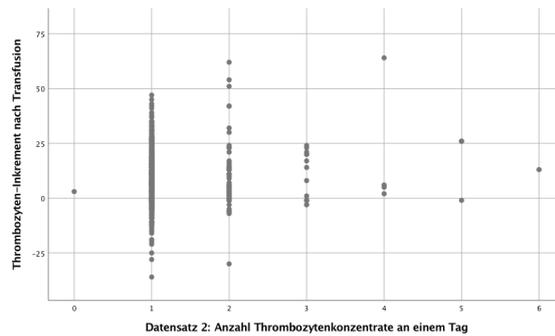
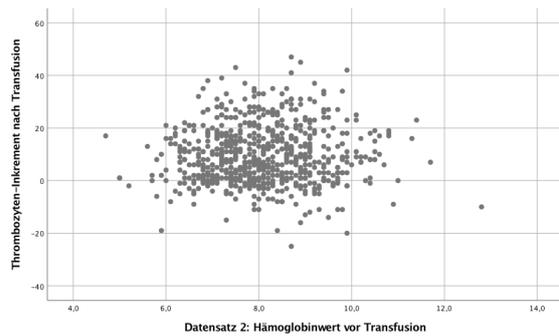
Datensatz 1 (alle Transfusionen): Geschlecht des Spenders





3.11 Diagramme Datensatz 2





4 Diskussion

4.1 Thrombozytentransfusionen im Universitätsklinikum Essen

Im Jahr 2019 wurden in der Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum Essen 9170 Apherese-Thrombozytenkonzentrate und 924 Pool-Thrombozytenkonzentrate hergestellt. Es wurden insgesamt 8515 Apherese-Konzentrate und 785 Pool-Thrombozytenkonzentrate verbraucht, das heißt über den Ausgabeschalter der Universitätsmedizin Essen abgegeben. Die Universitätsmedizin Essen umfasst das Universitätsklinikum Essen sowie die drei zugehörigen Häuser: Ruhrlandklinik Essen, St. Josef-Krankenhaus Essen-Werden und die Herzchirurgie Essen-Huttrop. Die Diskrepanz zwischen Herstellung und Verbrauch ergibt sich aus der Tatsache, dass hergestellte Thrombozyten- Präparate teilweise verfallen oder auch an andere Krankenhäuser verkauft worden sind. In der Klinik für Hämatologie wurden 2.431 Thrombozytenkonzentrate für Patienten bestellt, in der Klinik für Knochenmarktransplantation 2.710 und in der Inneren Klinik für Tumorforschung 230 Thrombozytenkonzentrate. Die internen Verrechnungspreise für patientenbezogene und nicht patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate betragen 420€ bzw. 350€. Für das Jahr 2019 ergaben sich interne Gesamtkosten für die Kliniken in Höhe von knapp 3,26 Mio. €. (Institut für Transfusionsmedizin und Controlling, Universität Essen)

Bei der Behandlung von hämatologisch-onkologischen Erkrankungen spielt die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und die Refraktärität auf diese weiterhin eine große klinische Rolle. Einerseits ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten essentiell und lebenswichtig bei vielen hämatologischen Erkrankungen und während der Therapien (Hochdosischemotherapie, Stammzelltransplantation), andererseits zeigt sich immer wieder ein ungenügendes Ansprechen auf diese Transfusionen und dadurch eine notwendige Erhöhung der Transfusionsfrequenzen und insgesamt eine höhere Anzahl an Transfusionen pro Patient. Die Identifikation möglicher beeinflussbarer klinischer Einflussfaktoren für eine Refraktärität könnte die Morbidität und Mortalität senken sowie Kosten einsparen.

Es gibt zahlreiche Studien, die die Refraktärität und dessen Vorkommen untersuchen, sowie die verschiedenen Einflussfaktoren. Weiterhin sind die Ursachen und dessen Zusammenspiel jedoch noch nicht vollständig geklärt.

4.2 Definition und Auftreten der Refraktärität

Refraktärität wird als das wiederholt auftretende inadquate Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate definiert. Bei der Festlegung von möglichen Grenzwerten für die Refraktärität zeigen sich jedoch in den verschiedenen Studien deutliche Differenzen.

Das Thrombozyten-Inkrement, engl.: „platelet increment (PI)“ wurde früh genutzt um den Erfolg von Thrombozytentransfusionen zu vergleichen. (Yankee et al., 1969) Hierbei handelt es sich um die einfachste Methode, die in der klinischen Situation ohne weiteres verwendet werden kann: es wird die Thrombozytenzahl vor der Transfusion von der Thrombozytenzahl nach der Transfusion subtrahiert. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen und Variation zwischen den Patienten und den einzelnen Konzentraten miteinzubeziehen, werden andere Methoden zum Vergleich des Ansprechens auf Thrombozytenkonzentrate genutzt. Bei dem „corrected count increment (CCI)“, wird der PI multipliziert mit der Körperoberfläche und dividiert durch die Anzahl der Thrombozyten im Konzentrat. Bei dem „percentage platelet recovery (PPR)“ wird das Blutvolumen (geschtzt durch die Formel: Gewicht x 0,075) und die Zahl der Thrombozyten im Konzentrat miteinbezogen. Das „percentage platelet increment (PPI)“ hnelt dem PPR, wobei ein Faktor für das Pooling in der Milz hinzugefügt wird ($PPR \times 2/3$). Siehe Tabelle 1 in der Einleitung.

Der Zeitpunkt der Messungen der Thrombozytenzahlen erfolgte in Studien 1-4 Stunden und bzw. oder 12-24 Uhr nach erfolgter Transfusion. Zum Vergleich der verschiedenen Messmethoden, untersuchten Bishop et al. die Korrelation unter ihnen. Da bei der Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl über $20 \times 10^9/l$ eine Blutung unwahrscheinlich ist, wurde dieser Wert in der Studie als Ziel gesetzt und verglichen welcher Anstieg bei den verschiedenen Messmethoden notwendig ist, um die Plättchen über $20 \times 10^9/l$ zu erhalten bzw. zu steigern. Es zeigte sich sowohl eine Korrelation zwischen den Messmethoden, wie auch zwischen den Messzeitpunkten eine oder 20 Stunden nach erfolgter Transfusion. Ein $CCI < 3$ ($PI < 7 \times 10^9/l$, $REC < 8\%$) ergab einen klinisch ungenügenden Anstieg, mit einer 1h-post-transfusionem-Thrombozytenzahl von $< 20 \times 10^9/l$. Bei einem $CCI \geq 5,5$ ($PI \geq 12 \times 10^9/l$, $REC \geq 14\%$) zeigte sich eine klinisch erfolgreiche Transfusion mit einem Anstieg auf $> 20 \times 10^9/l$ eine Stunde nach der Transfusion. Wenn ein neuer therapeutischer Ansatz bezuglich Thrombozytenkonzentraten in einer kleinen Patientengruppe unter Studienbedingungen untersucht werden soll, empfehlen die Autoren den CCI, PPR oder PPI zu nutzen um die Variation zwischen den Patienten bezogen auf die Körperoberfläche bzw. das Blutvolumen einzubeziehen. Der (bei dieser retrospektiven Untersuchung genutzte) PI ist laut Bishop für das klinische Patientenmanagement adäquat und ausreichend, kann eine Refraktärität gut widerspiegeln und korreliert mit dem CCI, PPR und PPI. (Bishop et al., 1992)

Auch Davis et al. untersuchten in einer Analyse der TRAP-Studie (Einzelheiten zu dieser im weiteren Verlauf) die Unterschiede der oben genannten Messmethoden zur Beurteilung der Refraktärität. Die CCI und PPR-Werte waren am höchsten bei gefilterten Apherese-

Präparaten, während das Thrombozyten-Inkrement am höchsten bei gepoolten Thrombozytenkonzentraten war. Auf der anderen Seite, waren die CCI und PPR-Werte am niedrigsten für UV-B bestrahlte gepoolte Thrombozytenkonzentrate, während das Thrombozyten-Inkrement am niedrigsten für gefilterte gepoolte TKs war. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass beim CCI und PPR, der Thrombozytenanstieg durch die Anzahl der Thrombozyten in den Blutprodukten geteilt wird, welche in denjenigen, die gefiltert wurden, deutlich kleiner ist. Es wird von den Autoren empfohlen in Studien das Thrombozyten-Inkrement (PI) vorrangig zu nutzen und davon abgeraten, den CCI und PPR zu nutzen, vor allem wenn die verschiedenen Präparate verglichen werden sollen, da es einen Bias gibt, falls eine der Präparate eine niedrigere Thrombozytenzahl beinhaltet. Beim CCI wird außerdem zur Einschätzung des Blutvolumens die Körperoberfläche in die Kalkulation mit eingebracht. Es gibt bekanntlich verschiedene Formeln um die Körperoberfläche zu berechnen. In der TRAP Studie wurde die Konstante nach Dubois und Dubois genutzt. Die Berechnung der Körperoberfläche überschätzt diese bei übergewichtigen Patienten, da sich bei diesen in der Regel mehr Fettgewebe im Bereich des Stammes befindet und dies nicht proportional die Körperoberfläche vergrößert. Das Blutvolumen wird bei adipösen Patienten überschätzt, da dieses nicht proportional mit zunehmendem Gewicht steigt. Die gewichtsbezogene Formel die beim PPR verwendet wird, überschätzt ebenfalls Blutvolumen bei adipösen Personen. (Davis et al., 1999)

Vergleicht man in dieser Arbeit die Transfusionsereignisse des ersten Datensatzes (474 Transfusionen), an denen an einem Tag eine (und nicht mehrere) Thrombozytentransfusionen erfolgten, lag der mittlere Anstieg bei $10,84 \times 10^9/l$, der Median bei $9 \times 10^9/l$. Wenn man entsprechend den von Bishop et al. festgestellten Werten analysiert, zeigte sich in 180 Fällen (38%) ein ungenügender Anstieg von weniger als $7 \times 10^9/l$. In 200 Fällen (42%) ein ausreichender Anstieg von $\geq 12 \times 10^9/l$. Der Cut-off-Wert von $\geq 20 \times 10^9/l$ Thrombozyten am Tag nach der Transfusion wurde in 267 Fällen (56%) erreicht. Im Vergleich der einzelnen Patienten, zeigte sich bei 6/26 (23,07%) ein mittleres Thrombozyten-Inkrement von weniger als $7 \times 10^9/l$, also eindeutig eine Refraktärität. Bei 10/26 (38,46%) ein mittleres Thrombozyten-Inkrement von $\geq 12 \times 10^9/l$.

Bei der Analyse der zweiten Datenerhebung zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Der Mittelwert des Thrombozyten-Inkrement lag etwas niedriger bei $9,72 \times 10^9/l$, der Median bei 8. In 251 von 597 (42%) Transfusionsfällen kam es zu einem ungenügenden Anstieg von $< 7 \times 10^9/l$. In 250 Fällen (41%) kam es zu einem Thrombozyten-Inkrement von $\geq 12 \times 10^9/l$. In 51% (303/597) der Transfusionsfällen konnte der Cut-off-Wert von $\geq 20 \times 10^9/l$ erreicht werden. Beim Vergleich der einzelnen Patienten zeigten 8 von 30 Patienten (27%)

einen mittleren Anstieg $<7 \times 10^9/l$, 22 Patienten (73%) einen Anstieg von $\geq 7 \times 10^9/l$ und 17 (57%) einen Anstieg von $\geq 12 \times 10^9/l$.

Insgesamt kam es also in beiden Datenerhebungen in 41 bzw. 42% zu einem Anstieg von $\geq 12 \times 10^9/l$, der Wert von $\geq 20 \times 10^9/l$ am Tag nach der Transfusion wurde in 51 bzw. 56 % erreicht. Eine Refraktärität zeigte sich 38% bzw. 42%.

In der großen Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets (TRAP) - Studie von Slichter et al., auf die später noch einmal eingegangen wird, zeigte sich ein medianer Anstieg von $12 \times 10^9/l$ 18-24 Stunden nach Transfusion. Von 528 Patienten (insgesamt 6379 Transfusionen) zeigten 143 Patienten (27%) ein refraktäres Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate, wobei in dieser Studie Refraktärität als zwei aufeinander folgende Inkremente von weniger als $11 \times 10^9/l$ 1-Stunde post transfusionem definiert wurde. (S. J. Slichter et al., 2005)

4.3 Grenzwert zur Indikation von Thrombozytenkonzentraten

Ebenfalls wird diskutiert - wie bereits in der Einleitung beschrieben – bei welchem Wert eine prophylaktische Transfusion erfolgen sollte bzw. in der klinischen Praxis erfolgt. Bei unseren untersuchten Patienten erfolgte die Thrombozytentransfusion im Mittel bei einem Wert von $13,46 \times 10^9/l$ (Median: 11) bei der Datenerhebung 1 und bei $11 \times 10^9/l$ (Median: 9) in der Datenerhebung 2.

Gaydos et al. zeigten, dass eine Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und dem Auftreten einer Blutung besteht. 92 Kinder und Erwachsene mit akuter Leukämie wurden bzgl. der Blutungsereignisse und Thrombozytenzahlen im Blut untersucht. Bei niedrigen Thrombozytenzahlen war sowohl die Blutungshäufigkeit, als auch die Blutungsschwere höher. Auch wenn kein bestimmter „Schwellenwert“ mit dem Auftreten einer Blutung assoziiert werden konnte, zeigten sich bei Thrombozytenzahlen über $20 \times 10^9/l$ selten ernsthafte Blutungen. Mit steigenden Thrombozytenwerten wurden die Blutungsereignisse geringer, bei Werten von $20 - 50 \times 10^9/l$ zeigten sich in 0,8% größere Blutungsereignisse, zwischen $50 - 100 \times 10^9/l$ 0,3 % und bei Werten von $>100 \times 10^9/l$ 0,07%. (Gaydos et al., 1962)

Bei der Suche nach einem sicheren und möglichst niedrigeren Grenzwert für die Indikation einer Thrombozytentransfusion wurden von Gmür et al. klinische Faktoren in die Entscheidung einbezogen. Stabile Patienten ohne Blutung oder Infektion wurden bei einem Grenzwert von $5 \times 10^9/l$ transfundiert, Patienten mit leichten Blutungen oder Fieber bei $10 \times 10^9/l$ und Patienten mit Gerinnungsstörungen oder welchen die invasive Prozeduren benötigten bei $20 \times 10^9/l$. Die Autoren zeigten, dass bei den schweren Blutungskomplikationen (bei 31 Patienten, davon 3 tödlich verlaufende) meist weitere

Risikofaktoren hinzukamen wie Fieber, antibiotische Therapie, HLA-Alloimmunisierung, Organläsionen im Magen-Darm-Trakt, DIC, Heparin-Therapie. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein Grenzwert unterhalb des bisher genutzten $20 \times 10^9/l$ möglich wäre, vorausgesetzt, dass eine eingehende Untersuchung auf weitere Risikofaktoren gewährleistet werden könne. (Gmur et al., 1991)

Heckmann et al. unterstützen ebenfalls mit ihrer prospektiven Studie an 78 erwachsenen Leukämiepatienten eine strengere Indikation zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen die entweder prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei einem Grenzwert von $\leq 20 \times 10^9/l$ oder von $\leq 10 \times 10^9/l$ erhielten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von größeren Blutungsereignissen zwischen den beiden Gruppen. Bei der Gruppe, die Konzentrate bei $\leq 10 \times 10^9/l$ erhielten, kam es zu mehr Transfusionen wegen Blutungsereignissen, bei der Gruppe mit dem Grenzwert von $\leq 20 \times 10^9/l$ kam es zu mehr prophylaktischen Transfusionen. Insgesamt wurden in der Gruppe mit dem Grenzwert von $\leq 20 \times 10^9/l$ mehr Konzentrate verabreicht. Auch die Morbidität, u.a. die Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Fieber, Hospitalisationstage, Notwendigkeit für HLA-kompatible Transfusionen, Remissionsrate oder Tod während der Induktionstherapie wurden in den Gruppen verglichen und zeigten keinen signifikanten Unterschied auf. Zusammenfassend kam es nicht zu einem signifikanten Anstieg von Blutungsereignissen oder einer Zunahme der Morbidität, wenn eine zurückhaltendere Indikation zur Transfusion bei $\leq 10 \times 10^9/l$ gestellt wurde. (Heckman et al., 1997)

In einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie, untersuchten ebenfalls Rebull et al. die Unterschiede bei der Transfusion bei einem Grenzwert von $\leq 20 \times 10^9/l$ verglichen mit $\leq 10 \times 10^9/l$ Thrombozyten. Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. des Blutungsrisikos und der Morbidität festgestellt und eine Reduktion der Transfusionen um 21,5% bei der Gruppe, die bei einem Grenzwert von $\leq 10 \times 10^9/l$ transfundiert wurden, sodass die Autoren ebenfalls die strengere Indikationsstellung als sicher und kostensparend ansahen. (Rebulla et al., 1997)

4.4 Allgemeine Einflussfaktoren auf die Refraktärität (klinisch vs. immunologisch)

Die Einflussfaktoren auf die Refraktärität können in verschiedene Kategorien unterteilt werden: Am häufigsten werden immunologische von nicht-immunologischen Faktoren unterschieden sowie Faktoren, die die Qualität des Thrombozytenkonzentrates betreffen. (Novotny, 1999) Eine mögliche, leicht veränderte Aufteilung, in drei Kategorien wurde von Friedberg et al beschrieben: Zu der ersten Kategorie gehören die den Patienten

betreffenden klinischen Faktoren, z.B. Fieber, Sepsis, Neutropenie, Blutung, DIC, Splenomegalie. Die zweite Kategorie beinhaltet die Patientenmerkmale, z.B. Geschlecht, Alloimmunisierung, Therapie, Behandlung mit Immunglobulinen oder Antibiotika, Knochenmark- / Stammzelltransplantation. In der dritten Kategorie sind von der Blutbank abhängige Faktoren einzuteilen, z.B. Lagerungszeit, in vitro Aktivierung, HLA- und ABO-Inkompatibilität, Thrombozyten-Kreuzprobe und Art der Zubereitung der Thrombozytenkonzentrate. (Friedberg et al., 1995)

Zu den immunologischen Ursachen zählen die Alloimmunisierung durch das Humane-Leukozyten-Antigen-System (HLA), durch humane Thrombozyten-Antigene (HPA) oder durch Transfusion von ABO-inkompatiblen Thrombozyten, da Thrombozyten auch ABH-Antigene exprimieren.

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass zwar immunologische Faktoren eine große Rolle bei der Refraktärität spielen, diese aber zurückgegangen sind durch die Leukozytendepletion der Thrombozytenkonzentrate und dass ein großer Anteil der refraktären Patienten keine Antikörper vorweisen und in diesen Fällen oft klinische Faktoren führend sind. Außerdem kann die Refraktärität auch durch ein Zusammenspiel von mehreren – immunologischen, klinischen, und das Konzentrat betreffende - Faktoren verursacht werden.

Legler et al. untersuchten die Häufigkeit und Ursachen der Refraktärität bei 145 Patienten, die über ein Jahr drei oder mehr Thrombozytentransfusionen von Einzelspendern erhielten. Die Refraktärität wurde definiert als wiederholt auftretende Thrombozytenzahlen $<20 \times 10^9/l$ 24 Stunden post transfusionem. 27,6% (40) der Patientin reagierten mindestens einmal refraktär, davon waren in 60,25% nicht-immunologische Faktoren alleine ursächlich, in 17,5% waren alleine Alloantikörper und in 20% Alloimmunisation und Fieber oder Sepsis ursächlich für die Refraktärität. All die Patienten mit einer Alloimmunisierung hatten eine Anamnese mit vorangegangenen Transfusionen oder Schwangerschaften. Bei Patienten die ausschließlich leukozytendepletierete Blutprodukte erhielten, zeigte sich keine primäre Immunisierung. Von den 40 Patienten, die eine Refraktärität auf Thrombozytenkonzentrate aufwiesen, starben 28 Patienten während der Beobachtungszeit, alle 8 Patienten die Alloantikörper vorwiesen und unter Fieber / Sepsis litten starben. Von den 7 Patienten bei denen nur Alloantikörper als Ursache für die Refraktärität festgestellt wurden, starb einer. Bevor die Leukozytendepletion der Konzentrate regelhaft durchgeführt wurde, zeigte sich eine Refraktärität bis zu 70% (Dutcher 1981, Godeau 1992, Howard 1978, McFarland 1989). Die Autoren geben zusammenfassend an, dass seitdem die Leukodepletion durchgeführt wird, die Alloimmunisierung nicht mehr das Hauptproblem der Refraktärität ist, sondern die klinischen Faktoren eine größere Rolle spielen. (Legler et al., 1997)

Die „TRAP Trial“ (Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets) ist eine große Studie, in der Faktoren untersucht wurden, die das Thrombozyten-Inkrement, die Transfusionsintervalle und die Refraktärität auf Thrombozytenkonzentrate untersucht hat. Insgesamt wurden 6379 Thrombozytentransfusionen, die 533 Patienten verabreicht wurden, untersucht, bezüglich positiv und negativ beeinflussender Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement. Die eingeschlossenen Patienten erhielten aufgrund einer akuten myeloischen Leukämie eine Induktionstherapie. Die Thrombozytenzahl im Blut wurde 1, 18 und 24 Stunden nach der Bluttransfusion untersucht.

Wie in anderen Untersuchungen wurde die Größe der Milz als Einflussfaktor auf das Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate festgestellt. Bei Zustand nach Splenektomie ist der Thrombozytenanstieg nach einer Transfusion höher als bei Patienten, die ihre Milz noch haben. Bei Splenomegalie wurde nicht nur ein geringerer Anstieg, sondern auch ein kürzeres Transfusionsintervall festgestellt.

Bei Frauen mit mehr als zwei vorangegangenen Schwangerschaften und Männern zeigte sich ein geringeres Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate als bei Frauen mit einer oder keiner vorangegangener Schwangerschaft. Überraschenderweise fand man keinen Einfluss durch eine vorangegangene Bluttransfusion.

Wie in anderen Studien beschrieben ergab sich ein schlechteres Ansprechen bei der Gabe von Amphotericin und Heparin, sowie ein moderat schlechteres Ansprechen und kürzere Transfusionsintervalle bei Fieber, aktiver Blutung und Infektion.

Eine bisher noch unbekannte Feststellung war, dass je mehr Transfusionen ein Patient erhielt, desto schlechter das Ansprechen und desto geringer die Intervalle zwischen den notwendigen Transfusionen wurden. Der genaue Grund dafür sei unklar. Eine sich weiter verschlechternde klinische Situation unter der Chemotherapie zum Beispiel mit Infektion, Fieber, Gabe von Antibiotika könnte die sinkende Thrombozytenzahl verursachen, auch wenn diese Faktoren in der longitudinalen linearen Regressionsanalyse mitberücksichtigt wurden. Andererseits wurde als möglicher Grund eine endotheliale Schädigung durch die Chemotherapie angegeben, die in einer höheren Adhärenz der Thrombozyten am Endothelium und damit einer geringeren Zahl an frei zirkulierenden Thrombozyten resultieren.

Das Bestehen einer DIC hatte keinen Einfluss auf das 1- oder 24-Stunden Inkrement, es zeigten sich jedoch kürzere Transfusionsintervalle.

Bei der Transfusion von AB0- kompatiblen Thrombozytenkonzentraten sowie bei Transfusion von Konzentraten, die 48 Stunden oder kürzer gelagert wurden, zeigte ein höherer Thrombozytenanstieg als bei AB0- inkompatiblen und länger gelagerten Konzentraten.

Bei Thrombozytenkonzentraten die einer UVB-Bestrahlung unterzogen wurden, zeigte sich ein geringeres Inkrement, als bei den nicht bestrahlten Konzentraten. Es lässt sich vermuten, dass Thrombozyten durch die Bestrahlung beschädigt werden und daher weniger frei zirkulieren können. Bei gefilterten Konzentraten zeigte sich auch ein schlechteres Ansprechen bei einer geringen Thrombozytendosis, weniger aber bei einer hohen Dosis. Wahrscheinlich ist, dass auch bei der Filterung Thrombozyten zugrunde gehen, dies aber bei einer höheren Dosis weniger ausmacht als bei einer niedrigeren Dosis. Das Vorhandensein von lymphozytotoxischen Antikörpern zeigte ein schlechteres Thrombozyten-Inkrement, jedoch nicht bei UVB-bestrahlten Konzentraten.

Als Refraktärität wurden zwei aufeinander folgende Thrombozyten-Inkremente von weniger als $11 \times 10^9/l$ 1-Stunde post transfusionem beschrieben. Die den Patienten betreffenden Faktoren, die das Ansprechen auf die Transfusion verbesserten waren die Splenektomie und das steigende Alter des Patienten. Im Gegensatz dazu gingen zwei vorangegangene Schwangerschaften, männliches Geschlecht, Splenomegalie, Blutung, Fieber, höhere Größe und Gewicht, lymphozytotoxische Antikörper, zunehmende Anzahl von Thrombozytenkonzentraten, Heparin oder Amphotericin-Gabe mit schlechterem Ansprechen einher. (S. J. Slichter et al., 2005)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie in Indien wurden zwischen November 2013 und Juni 2015 alle Thrombozytentransfusionen in einer Klinik analysiert. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwei oder mehr Thrombozytenkonzentrate erhalten hatten. Von 1190 Patienten, konnten 339 eingeschlossen werden. Das mediane Alter lag bei 42 Jahren. Unter diesen Patienten wurden 237 (69,91%) als nicht-refraktär angesehen, wobei hier ein CCI >5000 als Grenzwert festgelegt wurde. Unter den 102 (30,1%) Patienten, die refraktär auf Thrombozytenkonzentrate reagierten, waren klinische Faktoren wie Fieber, Sepsis, Splenomegalie, Blutungen, Medikamentengabe wie Chemotherapie und Antithrombozytäre Medikamente in 97 (95,1%) Patienten vorhanden. Antithrombozytäre Antikörper waren bei 18 (17,64%) unter ihnen nachweisbar. Immunologische und nicht-immunologische Faktoren waren bei 13 Patienten vorhanden. Die häufigste Diagnose bei den refraktären Patienten war die Immunthrombozytopenische Purpura (31,5%), gefolgt von hämato-onkologischen Malignomen (24,3%). Blutungen und die Einnahme von Medikamenten zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen auf die Thrombozytenkonzentrate. Patienten mit Blutungssymptomen hatten ein doppelt so hohes Risiko refraktär auf die Transfusion zu reagieren. Die Regressionsanalyse zeigte, dass der Gebrauch von Medikamenten unabhängig assoziiert war mit der Refraktärität. Alter, Geschlecht, Fieber, Blutung, Sepsis, Splenomegalie hatten in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen. (Chenna et al., 2020)

4.5 Die einzelnen Faktoren und dessen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement

4.5.1 Erythrozytentransfusion am selben Tag

Es zeigte sich in der Datenerhebung 1 sowie in der Kontrollgruppe in der Datenerhebung 2 dieser Arbeit, dass das Thrombozyten-Inkrement signifikant höher war, wenn kein zusätzliches Blutprodukt am Tag der Thrombozytentransfusion verabreicht wurde (Mittelwert PI Teil 1 / Teil 2: 11,72 / 10,62 x 10⁹/l), im Vergleich dazu, wenn zusätzlich zur Thrombozytentransfusion ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden (Mittelwert PI Teil 1 / Teil 2 : 7,78 / 7,47 x 10⁹/l). Zwischen dem Hämoglobinwert und dem Thrombozyten-Inkrement (im Datensatz 2 untersucht) zeigte sich keine Korrelation, sodass die Anämie alleine in der untersuchten Gruppe statistisch keinen Einfluss auf den Thrombozytenanstieg nach der Transfusion hatte.

Dieser Einflussfaktor der Erythrozytentransfusion für das Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate ist bisher in nur wenigen Studien mit untersucht worden, obwohl aus diesem Ergebnis eine klinische Konsequenz gezogen werden könnte. Es wäre interessant, wenn weitere prospektive Studien diesen Einflussfaktor bestätigen könnten und untersuchen würden, ob ein Abstand von zum Beispiel 12 oder 24 Stunden zur Transfusion des nächsten bzw. anderen Blutprodukt bereits ein besseres Ansprechen ergeben würde. Bei der Anämie könnte im Vergleich zur ausgeprägten Thrombozytopenie in einigen Fällen eventuell noch ein oder zwei Tage bis zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gewartet werden, wenn dadurch das Ansprechen auf die Thrombozytentransfusionen verbessert werden könnte. Dieses könnte die Gesamtmenge der benötigten Transfusionen und die Intervalle zwischen Thrombozytentransfusionen verringern.

Balduini et al. wiesen in ihrer Studie ebenfalls ein schlechteres Ansprechen bei gleichzeitiger Gabe anderer Blutprodukte nach: Sie untersuchten 36 Variablen in einer univariaten Analyse um Faktoren zu identifizieren, die den 16-Stunden-CCI beeinflussen. 12 davon waren signifikant mit einem schlechteren Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate assoziiert. Unter anderem stellte sich die gleichzeitige Gabe von anderen Blutprodukten als signifikanter Faktor dar. Verglichen wurde das Ansprechen bei der Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten ohne gleichzeitige Gabe von weiteren Blutprodukte (334), mit der Gabe von zusätzlichen Erythrozytenkonzentraten (102), der Gabe von zusätzlichen FFPs (Fresh frozen plasma, gefrorenes Frischplasma) (85) sowie der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und FFPs zusätzlich (77). Das im Vergleich beste Ansprechen auf die Thrombozytentransfusionen zeigte sich bei Patienten die keine weiteren Blutprodukte erhielten (6,84 ± 8,93), das schlechteste bei Patienten die EKs und

FFPs erhielten ($2,71 \pm 7,06$), auch bei zusätzlicher Gabe von nur EKs ($4,71 \pm 7,27$) und nur FFPs ($5,66 \pm 7,23$) zeigte sich ein schlechteres Ansprechen. (Balduini et al., 2001)

Die Refraktärität auf Thrombozytenkonzentrate ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome für den Patienten, einem häufigeren Auftreten von Blutungsereignissen und einen höheren Bedarf an Erythrozytentransfusionen. (Baron et al., 2020)

Der höhere Bedarf an Erythrozytentransfusionen – wie in unserer Untersuchung gezeigt – kann zu einem schlechteren Ansprechen bzw. zu einer Refraktärität führen. Was wiederum zu einem höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten führen kann. Wenn dies durch einen größeren Abstand zwischen Erythrozyten- und Thrombozytentransfusion verbessert werden könnte, hätte dies eine klinische Konsequenz und könnte die Morbidität senken und Kosten sparen.

4.5.2 Apherese- vs. Pool-Thrombozytenkonzentrat und Lagerungszeit

Thrombozytenkonzentrate können aus mehreren Vollblutspenden oder aus einer Apherese gewonnen werden. Die verschiedenen Arten der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten werden beide sehr heterogen international und auch innerhalb eines Landes genutzt und präferiert. Es gibt zwei Möglichkeiten Thrombozytenkonzentrate aus Vollblut (Pool-Thrombozytenkonzentrate) herzustellen: die Herstellung aus dem Buffy-Coat, die in Europa hauptsächlich genutzt wird, und die Herstellung aus dem Thrombozytenreichen Plasma (platelet rich plasma, PRP), die in den USA üblich ist. Mehrere Studien zeigen, dass die Thrombozytenkonzentrate, die aus dem Buffy-coat hergestellt werden eine bessere Qualität aufweisen, als die aus dem PRP. (Andreu et al., 2007; Levin et al., 2008) In einer Apherese können mehr als 8×10^{11} Thrombozyten gewonnen werden, woraus mehrere Konzentrate hergestellt werden können. Bei der Buffy-Coat-Methode müssen 4-6 verschiedene Spenden zusammengefügt werden um eine therapeutische Thrombozytendosis zu erhalten. Bei beiden Herstellungsmethoden werden ähnliche mittlere Plättchenvolumina nachgewiesen. (Krailadsiri et al., 2000)

Es zeigte sich bei unserer Untersuchung ein höheres mittleres Thrombozyten-Inkrement nach Gabe von Poolpräparaten (Mittelwert: $15,62 \times 10^9/l$), als nach Gabe von Apheresepräparaten (Mittelwert: $10,86 \times 10^9/l$). Es wurden in nur 34 Fällen Poolpräparate transfundiert, in 578 Fällen Apheresepräparate, was zu einer großen Differenz der Standardabweichungen führt und in diesem Fall zu keinem signifikanten Mittelwertunterschied. In der Analyse der Datenerhebung 2 zeigten sich ebenfalls zwar große Unterschiede in den Fallzahlen (48 Poolkonzentrate und 622 Apherese-Thrombozytenkonzentrate), jedoch diesmal ein im T-Test signifikanter Unterschied der Mittelwerte. Es zeigt sich ein signifikant höheres Thrombozyten-Inkrement (Mittelwert:

16,44 x 10⁹/l), wenn Pool-Thrombozytenkonzentrate verabreicht wurden, als wenn Apherese-Thrombozytenkonzentrate ((Mittelwert: 9,35 x 10⁹/l) transfundiert wurden. In verschiedenen Studien wurde bereits das Ansprechen auf die verschiedenen Präparate verglichen.

Die Lagerungszeit der Thrombozytenkonzentrate in Tagen wurde bei den Transfusionen des ersten Datensatzes in der Transfusionsmedizin zurückverfolgt. Es zeigte sich bei unserer Patientengruppe keine signifikante Korrelation zwischen der Lagerungszeit in Tagen und dem Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Akkök et al. wurde das Ansprechen auf Pool-Präparate und Apherese-Präparate verglichen, sowie der Einfluss der Dauer der Lagerung von Thrombozytenkonzentraten untersucht. Bei allen Konzentraten wurde statistisch signifikant nachgewiesen, dass eine zunehmende Lagerungsdauer zu einem niedrigeren CCI führte. Eine längere Lagerung führte ebenfalls zu einer Abnahme der Transfusionsintervalle bei den Patienten. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Transfusion von Apherese-Präparaten gegenüber Pool-Präparaten nachgewiesen, dort zeigte sich auch kein Unterschied bzgl. der Transfusionsintervalle. (Akkök et al., 2007)

Klüter et al. verglichen in einer prospektiven Studie die Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten mit der Gabe von Pool-Thrombozytenkonzentraten bzgl. der Lagerungszeit und des CCI eine Stunde und ca. 20 Stunden nach Transfusion. Bei der Auswahl der Patienten in die Studie wurde versucht, klinische Faktoren, die bekanntermaßen eine Refraktärität auf Thrombozytentransfusionen verursachen können zu minimieren oder auszuschließen. Schlechtes Ansprechen mit niedrigem oder negativem Thrombozyten-Inkrement wurde in 4,1% von allen Transfusionen beobachtet, in diesen Fällen konnte kein Einfluss der Art des Präparates oder der Lagerungszeit nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied im Ansprechen (CCI) zwischen den beiden Präparatearten noch bzgl. der Lagerungszeit. Bei der Gabe von Apheresepräparaten zeigte sich im 1-Std-Inkrement ein besseres Ansprechen bei frischen (<36 h) als bei länger gelagerten Produkten (84–120 h), im 20-Std-Inkrement zeigte sich bei unterschiedlichen Lagerungszeiten jedoch kein signifikanter Unterschied. Bei Pool-Präparaten zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen bei frischen Thrombozytenkonzentraten, bei Transfusionen nach 4-5 Tagen Lagerung kam es zu einem Ansprechen von nur noch 70%. Im Vergleich zwischen den beiden Produktarten gab es keinen Unterschied, auch bei Gabe am 5. Lagerungstag konnte es zu einem ausreichenden Anstieg kommen. (Klüter et al., 1996)

Eriksson et al. verglichen ebenfalls das Ansprechen auf Pool-Präparate gegenüber Apherese-Präparaten, indem sie die in vitro Blutungszeit maßen um die Funktionalität der transfundierten Thrombozyten zu untersuchen sowie die Korrelation mit dem CCI. Es

wurden „frische“ Konzentrate, die innerhalb der ersten zwei Tage nach der Spende verabreicht worden mit „gelagerten“ Konzentraten, die innerhalb von 3-5 Tagen Lagerung transfundiert wurden, verglichen. Die in-vitro Blutungszeit wurde vor der Transfusion, 10 bis 30 Minuten nach der Transfusion und 24 Stunden nach der Transfusion gemessen. Untersucht wurden 98 Transfusionen an 36 Patienten, wobei jede einzelne Transfusion als unabhängig behandelt wurden. 10 bis 30 Minuten nach der Transfusion zeigten sich höhere Thrombozytenzahlen nach Transfusion von frischen Konzentraten, als bei länger gelagerten Konzentraten. Nach 24 Stunden zeigte sich kein Unterschied mehr. Es zeigte sich bei den frischen Konzentraten auch eine kürzere in-vitro Blutungszeit, jedoch war dies nur bei den Pool-Präparaten signifikant. Es stellt sich die Frage, ob die Lagerung der Pool-Konzentrate verglichen mit der der Apherese-Konzentrate mit einer stärkeren Einbuße der Qualität einhergeht. Der höchste CCI war nach Gabe von frischen Pool-Präparaten nachweisbar, hier zeigten sich ebenfalls insgesamt höhere Werte bei den frischen Blutprodukten. Interessanterweise zeigte sich bei einigen Patienten mit akzeptablen CCI keine Verkürzung der Blutungszeit, welches zeigt, dass die Anzahl an zirkulierenden Thrombozyten nicht immer mit ihrer Funktionalität korreliert. (Eriksson et al., 1996)

Heddle et al. zeigten in einer randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie, dass es keinen Nachteil bzgl. des Ansprechens auf Thrombozytenkonzentrate gibt, wenn die Thrombozyten aus Vollblutspenden vor dem max. fünftägigen Lagern gepoolt werden statt kurz vor der Transfusion. (N. M. Heddle et al., 2005) In einer weiteren Analyse zeigten sie, dass Apheresepräparate verglichen mit allen aus Vollblut hergestellten Präparaten einen höheren CCI 1 Stunde post transfusionem erreichten. Wenn man jedoch die Vollblutpräparate in die Herstellungsmethoden Buffy-coat und Platelet rich plasma unterteilte, zeigte sich ein höherer CCI bei Aphereseprodukten verglichen mit aus dem PRP hergestellten Konzentrate, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Apherese- und Buffy-Coat Pool-Konzentraten. Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch für den CCI nach 18- und 24 Stunden. (Nancy M. Heddle et al., 2008)

Insgesamt gibt es viele Daten, einige die sich widersprechen, bzgl. Qualität, Sicherheit und Effizienz der verschiedenen Herstellungsarten von Thrombozytenkonzentraten. Es gibt Vorteile bei durch die Buffy-coat Methode hergestellten Pool-Konzentraten im Vergleich zu denen aus dem Platelet rich plasma hergestellten Konzentraten. Bei nicht-immunisierten Patienten scheint es eine Äquivalenz zwischen den BC-Pool-Präparaten und den Apherese-Präparaten zu geben. Einen klaren Vorteil erbringt die Gabe von Apheresepräparaten bei alloimmunisierten Patienten mit HLA- und oder HPA-Antikörper, die antigen-kompatible Apheresepräparaten erhalten können. (Schrezenmeier et al., 2010) Deshalb soll die Entscheidung für ein Präparat von der Verfügbarkeit und der medizinischen Indikation abhängig gemacht werden. (Greinacher et al., 2006)

4.5.3 AB0-blutgruppengleiche vs. nicht blutgruppengleiche Thrombozytentransfusion

In unserer Patientengruppe zeigte sich in der Datenanalyse aller Transfusionen in der ersten Datenerhebung ein signifikant (zweiseitige Signifikanz: 0,012) höherer mittlerer Thrombozytenanstieg nach blutgruppenidentischer Thrombozytentransfusion ($11,95 \times 10^9/l$), als bei nicht blutgruppenidentischer Transfusion ($8,68 \times 10^9/l$). Bei der Analyse der Transfusionen, an denen nur ein Thrombozytenkonzentrat an einem Tag verabreicht wurde, zeigte sich jedoch ein geringerer und nicht signifikanter Mittelwertunterschied ($11,09$ vs. $10,27 \times 10^9/l$). In der Analyse der Datenerhebung 2 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Thrombozyten-Inkrement zwischen blutgruppenidentischer und nicht- blutgruppenidentischer Transfusion. In der Literatur zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Ansprechens auf AB0-identischen und nicht-identischen Transfusionen.

Die Blutgruppenmerkmale A und B sind meist nur schwach auf Thrombozyten nachweisbar. (Dunstan et al., 1985) Man unterscheidet identische, kompatible und inkompatible Thrombozytentransfusionen. Eine Thrombozytentransfusion kann AB0-identisch erfolgen, wenn ein Konzentrat mit derselben Blutgruppe wie der des Empfängers transfundiert wird. Eine AB0-kompatible Transfusion wird eine Minor-Inkompatibilität bezeichnet, das heißt, dass das Plasma des Spenders anti-A und anti-B Antikörper beinhaltet und diese mit den AB-Antigenen auf den Erythrozyten des Empfängers interagiert, zum Beispiel bei der Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates der Blutgruppe 0 an einen Patienten mit der Blutgruppe A, B oder AB. Eine Major-Inkompatibilität besteht, wenn die Plättchen im Konzentrat Antigene des AB0-Systems exprimieren, die mit den Anti-A- und Anti-B-Antikörper, die im Plasma des Empfängers vorhanden sind, in Kontakt kommen, z.B. bei einer Transfusion von Thrombozyten der Gruppe A an einen Empfänger der Gruppe 0. (Valsami et al., 2015) In unserer Untersuchung wurde nur unterschieden zwischen Blutgruppenidentischer- und nicht identischer Transfusion, es erfolgte keine Unterscheidung zwischen Minor- und Major- Inkompatibilität.

Eine andere Ursache für einen niedrigeren CCI nach Transfusion mit einer Major-Inkompatibilität, ist die Entwicklung von anti-HLA und anti-HPA-Antikörper. Eine prospektive Studie von 1990 zeigte, dass Patienten die Konzentrate mit einer Major-Inkompatibilität erhielten signifikant häufiger eine Refraktärität entwickelten, als Patienten, die AB0-identische Transfusionen erhielten (69% vs. 8%). Die Autoren vermuten, dass eine Transfusion mit einer Major-Inkompatibilität nicht nur die anti-A und anti-B-Titer erhöhen, sondern auch das Immunsystem des Empfängers stimulieren um andere Antikörper, wie auch anti-HLA und anti-HPA zu produzieren, was dann in einer höheren

Rate an Refraktärität resultiert. Die Autoren beschreiben die Transfusionen auch mit Major-Inkompatibilität als effektiv, wenn ein Patient nur wenige Transfusionen braucht. Bei Patienten, die auf Dauer viele Transfusionen erhalten müssen und durch eine Transfusion mit Major-Inkompatibilität früh eine Refraktärität entwickeln würden, ist es sinnvoller AB0-identische Transfusionen durchzuführen. (Carr et al., 1990; Sherrill J. Slichter, 2007)

Bei einer Transfusion mit einer Major- Inkompatibilität wurden niedrigere CCI 4 und 24 Stunden post transfusionem gemessen, als bei Transfusion von AB0-identischen Transfusionen. Bei prophylaktischen Transfusionen waren die Transfusionsintervalle geringer bei Transfusionen mit Major-Inkompatibilität. (Triulzi et al., 2012) In einer Studie wurde gezeigt, dass bei gesunden freiwilligen Probanden, denen radioaktiv markierte Thrombozyten transfundiert wurden, es bei einer Transfusion mit einer Major-Inkompatibilität zu einer beschleunigten Destruktion der Thrombozyten kommt. (Aster, 1965)

Bei der Transfusion von Plättchen mit Minor- Inkompatibilität (inkompatiblen Plasma) kommt es ebenfalls zu niedrigeren Thrombozyten-Inkrementen nach der Transfusion, jedoch ist bei solcher Transfusion das Hauptproblem, die mögliche Entwicklung einer hämolytischen Transfusionsreaktion. Dies tritt vor allem auf bei Transfusionen von Spendern mit der Blutgruppe 0 und Empfängern, die nicht die Blutgruppe 0 haben. (Carr et al., 1990; Josephson et al., 2010) Das Risiko eine akute hämolytische Transfusionsreaktion zu entwickeln liegt zwischen 1/2500 bis 1/ 46176 mit einem geschätzten Risiko von 1/9000 Thrombozytentransfusionen. (Mair et al., 1998) Das Risiko für eine hämolytische Transfusionsreaktion könnte aber dadurch erhöht sein, dass mehr Apheresepräparate (ca. 300-500ml Plasma) verabreicht werden, die 4- bis 8-mal mehr Plasma enthalten als Pool-Präparate (ca. 50ml Plasma). (Lozano et al., 2003) Solche hämolytischen Transfusionsreaktionen werden außerdem wahrscheinlich häufig nicht erkannt und dokumentiert, weil diese zum Teil subklinisch ablaufen und deshalb die Diagnosestellung erschwert ist. Häufig sind Patienten die Thrombozytenkonzentrate erhalten kritisch krank und die Symptome und Zeichen der Hämolyse können auch fehlgedeutet werden und nicht auf die Thrombozytentransfusion zugeführt werden. (Quillen, 2012) Zur Vorbeugung von hämolytischen Transfusionsreaktionen durch Minor- Inkompatibilität kann bei Spenderthrombozyten der Blutgruppe 0 der Anti-A / Anti-B Titer bestimmt werden und unterschieden werden, ob es sich um „hohe“ oder „niedrige Titer“ handelt. Konzentrate mit „hohen Titern“ sollten dann nur Patienten mit der Blutgruppe 0 transfundiert werden. (Josephson et al., 2010)

In einem systematic review haben Shehata et al. drei randomisiert kontrollierte Studien und 16 Beobachtungsstudien mit einbezogen um die Bedeutung der Transfusion von AB0-identischen Thrombozytenkonzentraten zu analysieren. Es zeigte sich ein signifikant

höheres Thrombozyten-Inkrement bei Transfusion von AB0-identischen Konzentraten. Es konnte jedoch keine Aussage bzgl. der Mortalität, Blutungsereignissen oder Transfusionsreaktionen gemacht werden. (Shehata et al., 2009)

In einer Arbeit von Refaai et al. wurde verglichen wie sich die Morbidität und Mortalität bei Patienten änderte nachdem das Transfusionsregime umgestellt wurde und vorrangig AB0-identische Thrombozytentransfusionen erfolgten. Vor der Umstellung erhielten Patienten mit der Blutgruppe B und AB häufiger nicht AB0-identische Thrombozytentransfusionen, es zeigte sich vor der Umstellung im Vergleich zu danach, ein signifikant höherer Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer bei chirurgischen Patienten. (Refaai et al., 2011)

Auch wenn die Transfusion von blutgruppengleichen Thrombozytentransfusionen am effektivsten und sichersten erscheint, ist dies aufgrund von der geringeren Verfügbarkeit und der kurzen Haltbarkeit durch die kurze Überlebenszeit der Thrombozyten nicht immer möglich. (Valsami et al., 2015)

Mehrere Studien zeigen auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Ansprechens und der Morbidität nach nicht blutgruppenidentischer Transfusion. In einer sekundären Analyse der prospektiv randomisierten „Platelet Dose Study“ (PLADO), in der 1272 hämatologisch onkologische Patienten 6031 prophylaktische Thrombozytentransfusionen erhielten, wurde gezeigt, dass obwohl das Thrombozyten-Inkrement und der CCI niedriger sind, die Transfusion mit einer AB0-Major-Inkompatibilität genauso effektiv ist, um klinische Blutungen vorzubeugen. Es gibt ebenfalls keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Eintritt eines Blutungsereignisses (\geq WHO Grad 2) im Anschluss der Transfusion. (Triulzi et al., 2012)

Der Vollständigkeit halber sollte der Einfluss durch das Rhesus-System erwähnt werden, auch wenn dieses in dieser Arbeit nicht mit in die Auswertung einbezogen wurde. Menschliche Thrombozyten exprimieren keine Antigene aus dem Rhesus-System. Jedoch beinhalten Thrombozytenkonzentrate unterschiedlich große Volumina von kontaminierenden Erythrozyten, welche eine Rhesus-Immunsierung bei Rhesus-negativen Patienten verursachen können. Das Risiko für eine Rhesus-Immunsierung durch Thrombozytentransfusionen ist gering (0-17%) (Goldfinger et al., 1971; Yazer et al., 2007) und scheint durch die geringere Kontamination mit Erythrozyten durch heutige bessere Aufbereitungsmethoden bei Apheresepräparaten weiter zu sinken (3,8%). Das Volumen von kontaminierenden Erythrozyten in Apherese-Konzentraten ist 50-mal geringer als in Pool-Konzentraten. (Cid et al., 2011; Goldfinger et al., 1971) Auch wenn das Risiko gering ist, sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter an die Rhesus-Immunsierung gedacht werden und es sollten keine Thrombozyten von Rhesus positiven Spendern an Rhesus negative Patientinnen transfundiert werden.

4.5.4 Geschlecht des Empfängers

Das Geschlecht des Patienten zeigte in der ersten Datenerhebung keinen signifikanten Unterschied bei dem Ansprechen auf die Thrombozytentransfusionen. In der zweiten Datenerhebung zeigte sich jedoch ein signifikant besseres Ansprechen (Signifikanz $<0,001$) bei weiblichen Patienten (Mittelwert: $11,11 \times 10^9/l$) als bei männlichen Patienten ($7,94 \times 10^9/l$). In Studien zeigte sich, wenn ein Einfluss nachgewiesen werden konnte durch das Geschlecht, ebenfalls, dass Frauen durchschnittlich ein besseres Ansprechen auf Thrombozytentransfusionen zeigen als Männer.

In einer unizentrischen, prospektiven Studie von Heim et al. aus der Schweiz wurden 9923 Thrombozytentransfusionen, die 672 Patienten mit hämatologischen Malignomen transfundiert wurden, auf patienten- und produktbezogene Faktoren untersucht bzgl. deren Einfluss auf das CCI. Es zeigte sich bei Männern (384 männliche Patienten, die 5428 Thrombozytentransfusion erhalten hatten, 54,7%) ein signifikant schlechteres Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate als bei Frauen. (Heim et al., 2008)

In der TRAP-Studie zeigte sich bei Frauen mit mehr als zwei vorangegangenen Schwangerschaften und Männern ein schlechteres Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate, als bei Frauen mit einer oder keiner vorangegangener Schwangerschaft. (S. J. Slichter et al., 2005)

Andere Studien konnten keinen Einfluss des Geschlechtes auf das Thrombozyten-Inkrement bzw. den CCI nach Transfusion nachweisen. Eine Studie aus China, die 26 045 Transfusionen auf klinische Einflussfaktoren untersuchte, fand keinen Einfluss durch das Alter oder Geschlecht des Patienten und ebenfalls auch keinen Einfluss durch die Lagerungszeit der Konzentrate. (Chen et al., 2020)

4.5.5 Alter des Empfängers

Es zeigte sich weder bei der ersten, noch bei der zweiten Datenerhebung eine Korrelation zwischen dem Alter des Empfängers des Thrombozytenkonzentrates und dem Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion. Das Alter der Empfänger (Patienten) in der ersten Datenerhebung lag zwischen 26 und 79 Jahren, im Mittel bei 47,31 Jahren. In der zweiten Datenerhebung zwischen 27 und 77 Jahren, im Mittel bei 55,8 Jahren.

Das Alter wird vielen Studien, die die klinischen Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf die Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten untersuchen, miterfasst und dessen Einfluss ausgewertet. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich.

Mehrere Studien konnten, wie bei unserer Patientengruppe, keinen Einfluss des Alters des Patienten auf das Ansprechen auf Thrombozytentransfusionen nachweisen. (Baron et al., 2020; Bishop et al., 1988; Chenna et al., 2020)

Es gibt Studien die ein schlechteres Ansprechen mit dem steigenden Alter nachwiesen. In einer retrospektiven Studie aus Japan wurde das Alter >45 Jahren als negativer Einflussfaktor, neben weiteren Faktoren wie dem weiblichen Geschlecht nach vorangegangener Schwangerschaft, männliches Geschlecht, dem Vorhandensein von HLA-Antikörper u.a., festgestellt. (Tanoue et al., 2018)

Andererseits gibt es auch prospektive Studien, bei denen sich das steigende Alter als positiver Einflussfaktor herausstellte. In einer prospektiven Studie von Heim et al. wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Therapieregime und Anzahl der Transfusionen als patientenbezogene Faktoren nachgewiesen, die Einfluss auf das Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate hatten. Bei dem Alter zeigte sich ein biphasisches Muster mit einem höheren CCI bei sehr jungen Patienten (< 10 Jahren) und bei Patienten ab 40 Jahren. Der CCI bei Transfusionen an Patienten unter 10 Jahren war signifikant höher als bei Patienten zwischen 11 und 20 Jahren. Der CCI nach der Transfusion bei Patienten in der Gruppe zwischen 51 und 60 Jahren was signifikant höher als bei Patienten zwischen 41 und 50 Jahren. Multivariante Analysen bestätigten diese Ergebnisse, dass bei Patienten über 40 Jahren ein signifikant besseres Ansprechen auftrat, als bei Patienten unter 41 Jahren. (Heim et al., 2008)

In der TRAP-Studie zeigten sich bei den Patienten betreffenden Faktoren, die sich positiv auf das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion auswirkten, die Splenektomie und ebenfalls das steigende Alter des Patienten, jedoch nur bei dem CCI eine Stunde post transfusionem. (S. J. Slichter et al., 2005)

4.5.6 Geschlecht und Alter des Spenders

Bei der Datenerhebung 1 wurde bei den Apherese-Thrombozytenkonzentraten das Geschlecht und das Alter des Blutspenders zurückverfolgt. Das Geschlecht des Spenders zeigte keinen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion. Nach Transfusion von Konzentraten von weiblichen Spenderinnen (156) zeigte sich ein mittlerer Thrombozytenanstieg von $11,85 \times 10^9/l$, bei der Transfusion von männlichen Spendern ein mittlerer Anstieg von $10,16 \times 10^9/l$, statistisch kein signifikanter Mittelwertunterschied (Signifikanz zweiseitig= 0,220).

Ebenso konnte bei dem Alter des Spenders in der Korrelationsanalyse kein Zusammenhang mit dem Thrombozyten-Inkrement festgestellt werden (Korrelationskoeffizient: 0,003, zweiseitige Signifikanz: 0,953).

D'Alessandro et al. untersuchten den Einfluss durch das Alter und Geschlecht des Blutspenders auf den Metabolismus von Thrombozyten in der Blutspende. Es wurden Apherese-Thrombozytenkonzentrate von 21 freiwilligen Spender (12 männlich, 9 weiblich) untersucht. Die Analysen wurden am Tag der Spende und nach fünf Tagen Lagerung bei $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, sowie das Ansprechen posttransfusionem und das Überleben der Thrombozyten durch radioaktive Markierung mit ^{51}Cr und ^{111}In untersucht. Sowohl das Alter als auch das Geschlecht des Spenders hatten einen Einfluss auf den Metabolismus der Thrombozyten unmittelbar nach der Spende und nach 5 Tagen Lagerung. Thrombozyten von älteren, männlichen Spendern zeigten höhere Konzentrationen der Metaboliten des Citratzyklus, Zwischen- und Nebenprodukten des Pentose-Phosphat-Weges, deaminierten Purinen und langkettigen Fettsäuren. Diese Metaboliten korrelieren am besten (signifikant) mit dem Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate post transfusionem. (D'Alessandro et al., 2020)

Stern et al. untersuchten 9038 Transfusionen von Apherese-Thrombozytenkonzentraten hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts von Patienten und Blutspender auf den CCI bzw. PPR. Männliche Patienten zeigten unabhängig vom Geschlecht des Spenders ein niedrigeres CCI nach der Transfusion. Wenn jedoch ein adjustierter PPR berechnet wurde, der die unterschiedlichen Blutvolumina von Männern und Frauen in die Formel miteinbezieht, zeigte sich kein Unterschied mehr. Auch auf das Transfusionsintervall hatten das Geschlecht des Spenders und des Patienten keinen Einfluss. (Stern et al., 2013)

4.5.7 Leberfunktion und Nierenfunktion

Es wurde bei unserer ersten Patientengruppe untersucht, ob die Höhe der Transaminasen (AST, ALT und GGT) einen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement hat. Bei der AST (früher GOT), der ALT (früher GPT) und der GGT zeigte sich eine sehr geringe negative Korrelation zwischen der Höhe des Transaminasenwertes und des Thrombozyten-Inkrement. Das würde bedeuten, dass ein Transaminaseneinstieg mit einem schlechteren Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate einhergehen könnte.

Bei der Analyse des Einflusses des Kreatininwertes zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Kreatinins im Blut und des Thrombozyten-Inkrement, was bedeuten würde, dass ein höheres Kreatinin, also eine schlechtere Nierenfunktion mit einem besseren Anstieg der Thrombozyten nach der Transfusion einhergehen würde. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht gut beurteilbar, da die Werte nur in einem niedrigen Bereich lagen und nur in 16 Fällen das Kreatinin über 1,5mg/dl und in 6 Fällen über 2mg/dl lag.

Es gibt kaum Studien, die den Einfluss der Leber- und Nierenfunktion bezüglich des Thrombozyten-Inkremments untersuchen. In einigen Studien wurden Patienten mit Nieren-

oder Leberinsuffizienz gar nicht erst in die Studie eingeschlossen, da diese als Ausschlusskriterium gewertet wurde. (Chen et al., 2020)

Eine Studie, die das Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate bei Patienten, die eine Leber- oder eine simultane Leber- und Nierentransplantation erhielten, untersuchte, zeigte dass Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten eine hohe Rate an HLA-Alloimmunisierung und Refraktärität auf Thrombozytentransfusionen aufwiesen. Es wurden sensibilisierte Patienten (vor der Transplantation HLA-I-reaktive-Antikörper $\geq 20\%$) mit unsensibilisierten Patienten (vor der Transplantation: HLA-I-reaktive-Antikörper $< 20\%$) verglichen. Die sensibilisierten Patientinnen (in dieser Gruppe befanden sich mehr Frauen, die eine Schwangerschaft hinter sich hatten) zeigten eine höhere Rate an Refraktärität (hier definiert als 1h-CCI < 7500) und insgesamt niedrigere CCI als die unsensibilisierten Patienten. (Wong et al., 2020)

In einer französischen Studie untersuchten Baron et al. retrospektiv über 9 Jahre (2009-2017) Daten von 326 Patienten, die insgesamt 1470 Thrombozytentransfusionen erhalten hatten. In 54,6% Fällen zeigte sich ein CCI < 7 . Zu den Faktoren, die mit einem schlechten Thrombozyten-Inkrement nach den Transfusionen assoziiert waren, zählten ein niedriger BMI, die Splenomegalie, schwere klinische Erkrankung, Fieber $\geq 39^\circ\text{C}$, antibiotische Therapie und die längere Lagerungsdauer der Thrombozytenkonzentrate. Es wurde unter anderem dokumentiert aus welchen Gründen, die Patienten im Verlauf der Behandlung auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Zu den häufigsten Aufnahmegründen zählten in absteigender Reihenfolge Sepsis, akute respiratorische Insuffizienz, akute schwere Blutungsereignisse, akutes Nierenversagen, Koma, Herzstillstand. Es zeigte sich bei Patienten, die wegen eines akuten Nierenversagen auf der Intensivstation lagen häufiger ein schlechtes Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate. (Baron et al., 2020)

In einer Studie bzgl. Anämie und Thrombozytopenie bei Patienten mit akutem und chronischen Nierenversagen zeigte, dass eine Anämie sowohl bei akutem sowie beim chronischen Nierenversagen häufiger auftrat als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die Thrombozytopenie konnte hingegen bei Patienten mit akutem Nierenversagen nicht häufiger festgestellt werden, hier war die Thrombozytenzahl im Blut höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigten sich jedoch niedrigere Thrombozytenwerte als bei der Kontrollgruppe. (Dorgalaleh et al., 2013)

4.5.8 Entzündung: CRP-Wert

In der ersten Datenerhebung zeigte sich keine Korrelation zwischen dem CRP-Wert und dem Thrombozyten-Inkrement. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der zweiten

Datenerhebung eine negative Korrelation zwischen dem CRP-Wert und dem Thrombozyten-Inkrement (zweiseitige Signifikanz: 0,01, Korrelationskoeffizient -0,185). Dass eine Infektion zu einem schlechteren Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate führen kann, wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen.

In der bereits öfter genannten TRAP-Studie wurden unter den patientenbezogenen Faktoren, die sowohl 1 Stunde als auch 18 bis 24 Stunden nach der Transfusion mit einer signifikanten Verringerung des Thrombozytenanstiegs nach der Transfusion verbunden waren, unter anderem Fieber und Infektionen festgestellt. Jedoch zeigte sich die Infektion nicht als begünstigender Faktor für die Entwicklung einer Refraktärität. (S. J. Slichter et al., 2005)

Eine Studie aus Japan untersuchte beeinflussende Faktoren sowie das Vorkommen der Refraktärität bei erwachsenen Patienten, die aufgrund einer hämatologischen Erkrankung eine Transplantation mit Stammzellen aus Nabelschnurblut erhielten. Es wurden retrospektiv Daten zu 185 Patienten gesammelt, denen Nabelschnurblutzellen transplantiert wurden und die während der Therapie insgesamt 5840 Thrombozytentransfusionen erhalten hatten. Der mittlere 16-Stunden-CCI betrug $3,68 \times 10^9/l$. In 54,7% lag eine Refraktärität mit einem 16-h-CCI $< 4,5 \times 10^9/l$. Die Ergebnisse einer multivariaten Analyse zeigten, dass folgende Faktoren mit einem schlechteren Ansprechen auf Thrombozytentransfusionen einhergingen: Weibliches Geschlecht mit Schwangerschaften in der Anamnese, männliches Geschlecht, das Vorhandensein von HLA-Klasse-1-Antikörpern, niedrigere Zellzahlen im Nabelschnurblut, die Reaktivierung einer CMV-Infektion, die Gabe von Amphotericin, eine Körpertemperatur über $>38^\circ\text{C}$ und ein CRP-Wert $\geq 10\text{mg/dl}$. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem CRP-Wert im Serum und dem 16-Stunden-CCI ($r = -.256$, $P < .001$). (Tanoue et al., 2018)

Chen et al. untersuchten die Daten von 105 Patienten, die entweder Apherese- oder Pool-Thrombozytenkonzentrate erhielten. Bezüglich des Ansprechens auf eine Transfusion gab es eine Unterteilung in die Gruppe der effektiven und ineffektiven Transfusionen. In den beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bzgl. der Faktoren Transfusionsfrequenz, Fieber, Infektion und Splenomegalie. Es wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, die Ergebnisse zeigten, dass Fieber und Infektion zusammenhängende Risikofaktoren für ineffektive Transfusionen waren. (Chen et al., 2020)

In einer retrospektiven Studie, in der 167 Patienten zwischen 2013 und 2015 eingeschlossen wurden, die eine periphere Blutstammzellspende oder eine Nabelschnurblutspende erhielten, wurde ein Zusammenhang zwischen der Menge der verabreichten Antibiosen und dem Auftreten einer Refraktärität auf Thrombozytentransfusionen gezeigt. Patienten die aufgrund von Fieber oder einer

schweren Infektion antibiotische Therapien erhielten zeigten häufiger eine Refraktärität. Insgesamt war in dieser Studie Entwicklung einer Refraktärität bei Patienten, die eine Nabelschnurblutspende erhalten hatten, höher als bei Patienten, die eine periphere Stammzelltransplantation erhalten hatten. (Solves et al., 2018)

Legler et al. zeigten, dass klinische (nicht-immunologische) Faktoren, darunter am häufigsten Fieber und Sepsis, in mindestens 62,5% ihrer untersuchten Patienten verantwortlich waren für die Entwicklung einer Refraktärität waren. Alloimmunisierung war bei 17,5% ursächlich für das refraktäre Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate. (Legler et al., 1997)

4.5.9 Thrombozytendosis im Konzentrat

In unserer Patientengruppe wurde bei den transfundierten Apherese-Thrombozytenkonzentraten zurückverfolgt und berechnet wie hoch die Thrombozytendosis in dem jeweiligen Konzentrat war. Es zeigte sich in der Korrelationsanalyse kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Thrombozyten-Inkrement. Die Thrombozytendosis im Apherese-Konzentrat lag im Mittel bei $2,44 \times 10^{11}$, der Median bei $2,45 \times 10^{11}$.

Bisherige Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses der Thrombozytendosis im Konzentrat auf das Ansprechen auf die Transfusion. In einer prospektiven, randomisierten doppelblinden Studie „Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomized, double-blind trial“, in der 158 Thrombozytenkonzentrate 46 Patienten transfundiert wurden, die eine Hochdosis-Chemotherapie und dann eine Knochenmarktransplantation erhielten, zeigte sich ein besserer Anstieg der Thrombozytenzahl bei höherer Dosis. Jeder Patient erhielt ein Konzentrat mit einer niedrigen Thrombozytendosis (mit einem Mittelwert von 3.1×10^{11}) und eines mit einer hohen Thrombozytendosis (mit einem Mittelwert von 5.0×10^{11} Thrombozyten) in zufälliger Reihenfolge. Es zeigten sich bei der Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit einer höheren Thrombozytendosis ein besserer Anstieg der Thrombozyten ($31057/\mu\text{L}$ vs. $17010/\mu\text{L}$) sowie längere Transfusionsintervalle (3,03 Tage vs. 2,16 Tage). (Klumpp et al., 1999)

Dazu muss erwähnt werden, dass bei unseren untersuchten Patienten die Thrombozytendosis in den jeweiligen Konzentraten insgesamt sehr ähnlich war und es keinen Vergleich zwischen deutlich niedriger und höherer Dosierung gab.

Ebenfalls wurde ein Einfluss der Dosis bei einer Studie gezeigt, die untersucht hat ob die Gabe von Thrombopoetin bei gesunden Spendern für Apherese-Thrombozytenkonzentrate eine höhere Thrombozytendosis bei der Spende ergibt. Es zeigte bei der Gabe eines

Placebos, einer 1mg/kg-, und einer 3mg/kg- Thrombopoetin (PEG-rHuMGDF) an den Spender ein Anstieg von $19 \times 10^9/l$, $41 \times 10^9/l$, und $82 \times 10^9/l$ bei den Empfängern. (Goodnough et al., 2001)

Bei der Untersuchung von Pool-Konzentraten zeigte sich, dass bei thrombopenen Patienten die Transfusion von Konzentraten mit höherer Thrombozytendosis (mehrere Einzelspenden für ein Pool-Konzentrat) zu einer selteneren Wiederholung der Transfusion führte, jedoch wurden dafür jeweils mehr Thrombozyten bzw. mehr Spenden gebraucht. Bei einer Transfusion von niedrigeren Dosen (Pool-Präparat aus 3 anstatt 5 Vollblutspendern), ist die Transfusionshäufigkeit höher, es werden aber insgesamt weniger Spenden gebraucht. (Hersh et al., 1998)

Die PLADO-Studie (Effects of Prophylactic Platelet Dose on Transfusion Outcomes Trial) zeigte außerdem, dass bei prophylaktischer Thrombozytentransfusion geringere Dosen zwar zu mehr Transfusionen bei einem Patienten, aber nicht zur größeren Blutungsereignissen führen. (S. J. Slichter et al., 2010)

Tinmoth et al. verglichen Transfusionen mit einer niedrigen Dosis (3 Thrombozyten-Einheiten) mit der Standarddosis (5 Thrombozyten-Einheiten) bei 111 Patienten (34 mit akuter Leukämie und 77 die eine Stammzelltransplantation erhielten) bzgl. Blutungsereignissen. Der Anteil an Patienten mit größeren Blutungsereignissen lag bei der niedrigen Thrombozytendosis bei 10,7% bei der Standarddosis bei 7,3 %. Es wird in der Studie eine 89 prozentige Wahrscheinlichkeit angegeben, dass der Anstieg von größeren Blutungsereignissen weniger als 10% bei niedrigdosierten Thrombozytenkonzentraten beträgt. Die Anzahl von leichten Blutungsereignissen war in der Gruppe der Standarddosierung erhöht. Patienten, die die niedrig dosierten Transfusionen erhielten, benötigten 25% weniger Thrombozyten-Einheiten. Zusammenfassend werden die niedrig dosierten Präparate von den Autoren als sicher und Thrombozyten sparend angesehen. (Tinmouth et al., 2004)

4.5.10 Thrombozytenkonzentrate pro Patient

Bei der ersten Datenerhebung zeigte sich zwar eine Tendenz zu einem negativen Zusammenhang zwischen der Menge der transfundierten Konzentrate und dem Thrombozyten-Inkrement, jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei der zweiten Datenerhebung hingegen zeigte sich ein deutlich negativer Zusammenhang in der Korrelationsanalyse, sowie auch im T-Test bei einem Trennwert von ≥ 15 / ≥ 20 Transfusionen pro Patient. Das bedeutet, dass wir in unserer Untersuchung, zumindest bei den 30 Patienten in der Kontrollgruppe wie in der TRAP-Studie von Slichter et al. ein schlechteres mittleres Ansprechen bei Patienten nachweisen konnten, die mehr

Transfusionen während der Behandlungszeit erhielten. Slichter et al. hatten in der TRAP-Studie gezeigt, dass eine hohe Anzahl an Thrombozytentransfusionen bei einem Patienten zu einem schlechteren Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate führte. Die Autoren beschrieben, dass dieses Phänomen durch den schwereren Krankheitsverlauf mit Infektion, nötiger Gabe von mehr Medikamenten wie zum Beispiel die vielfache Gabe von Antibiotika und den dadurch schlechteren Einfluss auf das Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate erklärt werden könnte, wobei diese bekannten Faktoren in die lineare Regression miteinbezogen wurden. Außerdem nannten sie die Möglichkeit der steigenden endothelialen Schädigung durch die zytostatische Therapie mit einer Anhaftung der Thrombozyten an der Gefäßwand und dadurch Verlust dieser aus der Blutzirkulation. (S. J. Slichter et al., 2005)

4.6 Limitationen und Ausblick

Die Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit zeigen sich darin, dass es sich um eine retrospektive Datenerhebung und eine relativ kleine Patientengruppe (insgesamt 56 Patienten) handelt, auch wenn insgesamt viele einzelne Transfusionsereignisse (insgesamt 1508 Transfusionen) untersucht und verglichen wurden. Durch die retrospektive Datensammlung fehlten einige klinische Informationen wie Laborergebnisse an präzisen Tagen oder die Dokumentation von klinischen Parametern (wie zum Beispiel Blutungsereignissen), was zum Ausschluss einiger Faktoren bzw. Transfusionsereignissen geführt hat um die Vergleichbarkeit der Fälle möglichst aufrechtzuerhalten.

Es gab in der Datenerhebung 1 (Patient Nummer 5: 129 Transfusionen) und in der Datenerhebung 2 (Patient Nummer 7: 96 Transfusionen) außerdem zwei große Ausreißer bzgl. der Menge der transfundierten Transfusionen während der Behandlungszeit.

Insgesamt ist es gelungen mehrere Einflussfaktoren auf das Thrombozyten-Inkrement, die in anderen großen prospektiven Studien festgestellt wurden, auch in unserer Patientengruppe nachzuweisen. Dazu zählen die Transfusion von Blutgruppenidentischen Thrombozytenkonzentraten, die Gabe von Pool-Präparaten, das weibliche Geschlecht und die Anzahl von Thrombozytenkonzentraten pro Patient während der Behandlung.

Als bisher wenig untersuchten Faktor, ist der negative Einfluss durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten am selben Tag der Thrombozytentransfusion, hervorzuheben. Es wäre interessant, wenn dieser Faktor in einer prospektiven Studie erneut untersucht werden würde. Da einige Faktoren, wie zum Beispiel das Geschlecht, die spezifische Erkrankung oder das Therapieregime, nicht beeinflussbar sind, ist es wichtig für eine mögliche klinische Konsequenz, Faktoren festzustellen die beeinflussbar sein können. Es

ist zwar sicherlich in einigen Fällen, wie bei einer akuten, schweren Blutung oder deutlichen Symptomen unvermeidbar am selben Tag einer Thrombozytentransfusion Erythrozytenkonzentrate zu verabreichen, jedoch könnte es in einigen Fällen möglich sein, die Erythrozytentransfusion um einen Tag zu verschieben, falls dadurch das Ansprechen auf ein Thrombozytenkonzentrat verbessert werden könnte. Dadurch könnte das Transfusionsintervall von Thrombozytenkonzentraten ggf. vergrößert werden dadurch auch die Menge an Transfusionen verringert und Kosten gespart werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der mögliche Einfluss verschiedener klinischer Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) untersucht. Es ist bekannt, dass eine Refraktärität auf Thrombozytenkonzentrate im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen und Therapien häufig vorkommt und dieses zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität führt sowie hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen kann.

In einer retrospektiven unizentrischen Datenerhebung wurden Informationen zu Patienten erhoben, die wegen einer akuten myeloischen Leukämie in der Klinik für Hämatologie im Uniklinikum Essen behandelt wurden und mindestens zwei Thrombozytenkonzentrate erhalten hatten. In der ersten Datenerhebung wurden anonym 26 Patienten eingeschlossen, denen eine Gesamtzahl von 648 Thrombozytentransfusionen transfundiert wurden. Es wurden klinische Informationen zum Zeitpunkt jeder einzelnen Transfusion erfasst und in einem zweiten Schritt Informationen über das Thrombozytenkonzentrat und den Blutspender in der Klinik für Transfusionsmedizin zurückverfolgt. In einer statistischen Analyse mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS wurden die klinischen Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement nach der Transfusion untersucht. Einige Zeit später wurde eine Kontrollgruppe mit weiteren 30 AML-Patienten aufgenommen, die insgesamt 862 Thrombozytenkonzentrate während ihrer Behandlungszeit erhalten hatten, um die statistisch signifikanten Ergebnisse aus der ersten Datenanalyse zu überprüfen.

Einen signifikant negativen Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement zeigte sich bei beiden Patientengruppen, wenn am selben Tag der Thrombozytentransfusion ebenfalls ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht wurde, verglichen mit der alleinigen Thrombozytentransfusion. Ebenfalls ergaben folgende klinische Faktoren mindestens in einer Datenerhebung einen signifikanten Einfluss auf das Thrombozyten-Inkrement (positiver Einfluss): die Transfusion von Pool-Thrombozytenkonzentraten, die Transfusion von AB0-Blutgruppenidentischen Konzentraten, weibliches Geschlecht sowie Patienten die während ihrer Behandlungszeit insgesamt weniger transfundiert werden mussten.

Diese Ergebnisse bestätigen vorherige Studienergebnisse zum Einfluss klinischer Faktoren auf das Thrombozyten-Inkrement. Insbesondere hebt sich die Gabe eines Erythrozytenkonzentrat am selben Tag der Thrombozytentransfusion als negativer Einflussfaktor hervor, da dies bisher wenig untersucht ist und eine klinische Konsequenz haben könnte. Es wäre interessant dieses Element in einer prospektiven Studie mit einer größeren Patientengruppe zu untersuchen um daraus Konsequenzen für die Klinik ziehen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Akkök, C. A., Brinch, L., Lauritzsen, G. F., Solheim, B. G., Kjeldsen-Kragh, J. (2007). Clinical effect of buffy-coat vs. apheresis platelet concentrates in patients with severe thrombocytopenia after intensive chemotherapy. *Vox Sanguinis* 93, 42-48.
2. Andreu, G., Vasse, J., Sandid, I., Tardivel, R., Semana, G. (2007). Use of random versus apheresis platelet concentrates. *Transfusion Clinique et Biologique* 14, 514-521.
3. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. (2015). Wissenschaftliche Erläuterungen zur Stellungnahme „Bewertung von Apherese- und Pool-Thrombozytenkonzentraten“ des AK Blut vom 31.03.2015. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 58, 1129-1150.
4. Arbeitskreis Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. (2020, 2020). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. Online-Publikation; <https://www.baek.de/ql-haemotherapie-2020>
5. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391-2405.
6. Aster, R. H. (1965). Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 26, 732-743.
7. Aster, R. H., Curtis, B. R., McFarland, J. G., Bougie, D. W. (2009). Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 911-918.
8. Balduini, C. L., Salvaneschi, L., Klersy, C., Noris, P., Mazzucco, M., Rizzuto, F., Giorgiani, G., Perotti, C., Stroppa, P., Pumpo, M., Nobili, B., Locatelli, F. (2001). Factors influencing post-transfusional platelet increment in pediatric patients given hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 15, 1885-1891.
9. Baron, E., Charpentier, J., Francois, A., Ben Hadj Amor, H., Habr, B., Cariou, A., Chiche, J. D., Mira, J. P., Jamme, M., Pene, F. (2020). Post-transfusion platelet responses in critically ill cancer patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfusion* 60, 275-284.
10. Benedum†, J. (2010). Geschichte der Bluttransfusion *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*. S. 3-15
11. Bennett, J. M. (1985). Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Annals of Internal Medicine* 103
12. Bishop, J. F., Matthews, J. P., Yuen, K., McGrath, K., Wolf, M. M., Szer, J. (1992). The definition of refractoriness to platelet transfusions. *Transfusion Medicine* 2, 35-41.
13. Bishop, J. F., McGrath, K., Wolf, M. M., Matthews, J. P., De Luise, T., Holdsworth, R., Yuen, K., Veale, M., Whiteside, M. G., Cooper, I. A., et al. (1988). Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 71, 383-387.
14. Blajchman, M. A. (2008). Platelet transfusions: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 197.
15. Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews* 25, 155-167.

16. Carr, R., Hutton, J. L., Jenkins, J. A., Lucas, G. F., Amphlett, N. W. (1990). Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness. *British Journal of Haematology* 75, 408-413.
17. Chen, L., Zhou, H., Guo, B., Guan, Z. (2020). Clinical efficacy of platelet transfusion therapy in patients with leukemia and analysis of risk factors for ineffective transfusion. *Oncol Lett* 19, 2554-2561.
18. Chenna, D., Shastry, S., Baliga, P. (2020). Evaluation and monitoring of response to platelet transfusion therapy: experience from a tertiary care center. *Acta Clin Belg*, 1-4.
19. Cid, J., Carbassé, G., Pereira, A., Sanz, C., Mazzara, R., Escolar, G., Lozano, M. (2011). Platelet transfusions from D+ donors to D- patients: a 10-year follow-up study of 1014 patients. *Transfusion* 51, 1163-1169.
20. Clemetson, K. J. (2012). Platelets and Primary Haemostasis. *Thrombosis Research* 129, 220-224.
21. Cofiell, R., Kukreja, A., Bedard, K., Yan, Y., Mickle, A. P., Ogawa, M., Bedrosian, C. L., Faas, S. J. (2015). Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 125, 3253-3262.
22. D'Alessandro, A., Stefanoni, D., Slichter, S. J., Fu, X., Zimring, J. C. (2020). The impact of donor sex and age on stored platelet metabolism and post-transfusion recovery. *Blood Transfus*
23. Davis, K. B., Slichter, S. J., Corash, L. (1999). Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 39, 586-592.
24. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Larson, R. A., Levine, R. L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M. S., Tien, H.-F., Wei, A. H., Löwenberg, B., Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129, 424-447.
25. Dorgalaleh, A., Mahmudi, M., Tabibian, S., Khatib, Z. K., Tamaddon, G. H., Moghaddam, E. S., Bamedi, T., Alizadeh, S., Moradi, E. (2013). Anemia and thrombocytopenia in acute and chronic renal failure. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 7, 34-39.
26. Duke, W. W. (1910). The Relation of Blood Platelets to Hemorrhagic Disease. *Journal of the American Medical Association* 55
27. Dunstan, R. A., Simpson, M. B., Knowles, R. W., Rosse, W. F. (1985). The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood* 65, 615-619.
28. Eid, M., Gollwitzer, M., Schmitt, M. (2013): *Statistik und Forschungsmethoden*: Beltz Verlagsguppe.
29. Eriksson, L., Kristensen, J., Olsson, K., Bring, J., Högman, C. F. (1996). Evaluation of Platelet Function Using the in vitro Bleeding Time and Corrected Count Increment of Transfused Platelets: Comparison between Platelet Concentrates Derived from Pooled Buffy Coates and Apheresis. *Vox Sanguinis* 70, 69-75.
30. Fircanis, S., Merriam, P., Khan, N., Castillo, J. J. (2014). The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology* 89, E125-E132.
31. Freireich, E. J. (2011). Origins of platelet transfusion therapy. *Transfus Med Rev* 25, 252-256.

32. Friedberg, R. C., Mintz, P. D. (1995). Causes of refractoriness to platelet transfusion. *Curr Opin Hematol* 2, 493-498.
33. Gaydos, L. A., Freireich, E. J., Mantel, N. (1962). The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 266, 905-909.
34. Giangrande, P. L. F. (2000). The history of blood transfusion. *British Journal of Haematology* 110, 758-767.
35. Gmur, J., Burger, J., Schanz, U., Fehr, J., Schaffner, A. (1991). Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 338, 1223-1226.
36. Goldfinger, D., McGinniss, M. H. (1971). Rh-Incompatible Platelet Transfusions - Risks and Consequences of Sensitizing Immunosuppressed Patients. *New England Journal of Medicine* 284, 942-944.
37. Goodnough, L. T., Kuter, D. J., McCullough, J., Slichter, S. J., DiPersio, J., Romo, J., Peterson, R., Smith, K. J., Raife, T., Tomita, D., Armstrong, S. (2001). Prophylactic platelet transfusions from healthy apheresis platelet donors undergoing treatment with thrombopoietin. *Blood* 98, 1346-1351.
38. Greenberg, E. M. (2017). Thrombocytopenia. *Journal of Infusion Nursing* 40, 41-50.
39. Greinacher, A., Kiefel, V., Klüter, H., Kroll, H., Pötzsch, B., Riess, H. (2006). Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131, 2675-2679.
40. Hayes, R. B., Dosemeci, M., Wacholder, S., Travis, L. B., Rothman, N., Hoover, R. N., Linet, M. S., Yin, S. N., Li, G. L., Li, C. Y. (1997). Benzene and the Dose-Related Incidence of Hematologic Neoplasms in China. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 89, 1065-1071.
41. Heckman, K. D., Weiner, G. J., Davis, C. S., Strauss, R. G., Jones, M. P., Burns, C. P. (1997). Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *Journal of Clinical Oncology* 15, 1143-1149.
42. Heddle, N. M., Arnold, D. M., Boye, D., Webert, K. E., Resz, I., Dumont, L. J. (2008). Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 48, 1447-1458.
43. Heddle, N. M., Cook, R. J., Blajchman, M. A., Barty, R. L., Sigouin, C. S., Boye, D. M., Nelson, E. J., Kelton, J. G. (2005). Assessing the effectiveness of whole blood-derived platelets stored as a pool: a randomized block noninferiority trial. *Transfusion* 45, 896-903.
44. Heim, D., Passweg, J., Gregor, M., Buser, A., Theocharides, A., Arber, C., Meyer-Monard, S., Halter, J., Tichelli, A., Gratwohl, A. (2008). Patient and product factors affecting platelet transfusion results. *Transfusion* 48, 681-687.
45. Heinrich, P. C., Löffler, G., Petrides, P. E. (2014): Löffler, Petrides *Biochemie und Pathobiochemie* (9., vollst. überarb. Aufl.). Berlin [u.a.]: Springer.
46. Hersh, J. K., Hom, E. G., Brecher, M. E. (1998). Mathematical modeling of platelet survival with implications for optimal transfusion practice in the chronically platelet transfusion-dependent patient. *Transfusion* 38, 637-644.
47. Heuft, H.-G., Moog, R., Fischer, E. G., Zingsem, J. (2013). Donor safety in triple plateletpheresis: results from the German and Austrian Plateletpheresis Study Group multicenter trial. *Transfusion* 53, 211-220.
48. Hod, E., Schwartz, J. (2008). Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 142, 348-360.
49. Hogan, M., Berger, J. S. (2020). Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vascular Medicine* 25, 160-173.

50. Holinstat, M. (2017). Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews* 36, 195-198.
51. Josephson, C. D., Castillejo, M.-I., Grima, K., Hillyer, C. D. (2010). ABO-mismatched platelet transfusions: Strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfusion and Apheresis Science* 42, 83-88.
52. Judson, G., Jones, A., Kellogg, R., Buckner, D., Eisel, R., Perry, S., Greenough, W. (1968). Closed Continuous-flow Centrifuge. *Nature* 217, 816-818.
53. Juliusson, G., Lazarevic, V., Horstedt, A. S., Hagberg, O., Hoglund, M., Swedish Acute Leukemia Registry, G. (2012). Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 119, 3890-3899.
54. Jurk, K., Kehrel, B. E. (2005). Platelets: Physiology and Biochemistry. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 31, 381-392.
55. Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C.-H., Horst, H. A., Held, G., von Lilienfeld-Toal, M., Wilhelm, S., Kündgen, A., Götze, K., Rummel, M., Nachbaur, D., Schlegelberger, B., Göhring, G., Späth, D., Morlok, C., Zucknick, M., Ganser, A., Döhner, H., Schlenk, R. F. (2011). The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117, 2137-2145.
56. Kerkhoffs, J. L., Eikenboom, J. C., van de Watering, L. M., van Wordragen-Vlaswinkel, R. J., Wijermans, P. W., Brand, A. (2008). The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 48, 1959-1965.
57. Kiefel, V. (2011). *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie : Grundlagen – Therapie – Methodik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
58. Kistangari, G., McCrae, K. R. (2013). Immune Thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 27, 495-520.
59. Klumpp, T. R., Herman, J. H., Gaughan, J. P., Russo, R. R., Christman, R. A., Goldberg, S. L., Ackerman, S. J., Bleecker, G. C., Mangan, K. F. (1999). Clinical consequences of alterations in platelet transfusion dose: a prospective, randomized, double-blind trial. *Transfusion* 39, 674-681.
60. Klüter, H., Dörge, I., Maass, E., Wagner, T., Bartels, H., Kirchner, H. (1996). In-vivo evaluation of random donor platelet concentrates from pooled buffy coats. *Annals of Hematology* 73, 85-89.
61. Krailadsiri, P., Seghatchian, J. (2000). Are All Leucodepleted Platelet Concentrates Equivalent? *Vox Sanguinis* 78, 171-175.
62. Legler, T. J., Fischer, I., Dittmann, J., Simson, G., Lynen, R., Humpe, A., Riggert, J., Schleyer, E., Kern, W., Hiddemann, W., Köhler, M. (1997). Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Annals of Hematology* 74, 185-189.
63. Leone, G., Mele, L., Pulsoni, A., Equitani, F., Pagano, L. (1999). The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 84, 937-945.
64. Leone, G., Pagano, L., Ben-Yehuda, D., Voso, M. T. (2007). Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 92, 1389-1398.
65. Leslie, M. (2010). Beyond Clotting: The Powers of Platelets. *Science* 328, 562-564.
66. Levin, E., Culibrk, B., Gyöngyössi-Issa, M. I. C., Weiss, S., Scammell, K., LeFresne, W., Jenkins, C., Devine, D. V. (2008). Implementation of buffy coat platelet component production: comparison to platelet-rich plasma platelet production. *Transfusion* 48, 2331-2337.

67. Lowenberg, B., Downing, J. R., Burnett, A. (1999). Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341, 1051-1062.
68. Lozano, M., Cid, J. (2003). The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfusion Medicine Reviews* 17, 57-68.
69. Mair, B., Benson, K. (1998). Evaluation of changes in hemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets. *Transfusion* 38, 51-55.
70. Meehan, K. R., Matias, C. O., Rathore, S. S., Sandler, S. G., Kallich, J., LaBrecque, J., Erder, H., Schulman, K. A. (2000). Platelet transfusions: utilization and associated costs in a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 64, 251-256.
71. Michelson, A., Frelinger, A., Gremmel, T. (2016). Platelet Physiology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 42, 191-204.
72. Mueller-Eckhardt, C. (1988). Therapie mit Thrombozyten Transfusionsmedizin. *S.* 357-372
73. Nachtkamp, K., Stark, R., Strupp, C., Kündgen, A., Giagounidis, A., Aul, C., Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U. (2016). Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 95, 937-944.
74. Novotny, V. M. (1999). Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang* 76, 1-13.
75. Papaemmanuil E, Döhner H, PJ, C. (2016). Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 375, 900-901.
76. Percival, M.-E. M., Tao, L., Medeiros, B. C., Clarke, C. A. (2015). Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer* 121, 2004-2012.
77. Picker, S. M., Radojska, S. M., Gathof, B. S. (2006). Prospective comparison of high-dose plateletpheresis with the latest apheresis systems on the same donors. *Transfusion* 46, 1601-1608.
78. Quillen, K. (2012). Hemolysis from platelet transfusion: call to action for an underreported reaction. *Transfusion* 52, 2072-2074.
79. Rebullà, P., Finazzi, G., Marangoni, F., Avvisati, G., Gugliotta, L., Tognoni, G., Barbui, T., Mandelli, F., Sirchia, G. (1997). The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 337, 1870-1875.
80. Refaai, M. A., Fialkow, L. B., Heal, J. M., Henrichs, K. F., Spinelli, S. L., Phipps, R. P., Masel, E., Smith, B. H., Corsetti, J. P., Francis, C. W., Bankey, P. E., Blumberg, N. (2011). An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients. *Vox Sanguinis* 101, 55-60.
81. Schrezenmeier, H., Seifried, E. (2010). Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? *Vox Sang* 99, 1-15.
82. Shehata, N., Tinmouth, A., Naglie, G., Freedman, J., Wilson, K. (2009). ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review. *Transfusion* 49, 2442-2453.
83. Slichter, S. J. (2007). Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. *Hematology* 2007, 172-178.
84. Slichter, S. J., Davis, K., Enright, H., Braine, H., Gernsheimer, T., Kao, K. J., Kickler, T., Lee, E., McFarland, J., McCullough, J., Rodey, G., Schiffer, C. A., Woodson, R. (2005). Factors affecting

posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 105, 4106-4114.

85. Slichter, S. J., Kaufman, R. M., Assmann, S. F., McCullough, J., Triulzi, D. J., Strauss, R. G., Gernsheimer, T. B., Ness, P. M., Brecher, M. E., Josephson, C. D., Konkle, B. A., Woodson, R. D., Ortel, T. L., Hillyer, C. D., Skerrett, D. L., McCrae, K. R., Sloan, S. R., Uhl, L., George, J. N., Aquino, V. M., Manno, C. S., McFarland, J. G., Hess, J. R., Leissinger, C., Granger, S. (2010). Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 362, 600-613.

86. Smock, K. J., Perkins, S. L. (2014). Thrombocytopenia: an update. *International Journal of Laboratory Hematology* 36, 269-278.

87. Selves, P., Sanz, J., Freiria, C., Santiago, M., Villalba, A., Gomez, I., Montesinos, P., Montoro, J., Pinana, J. L., Lorenzo, J. I., Puig, N., Sanz, G. F., Sanz, M. A., Carpio, N. (2018). Factors influencing platelet transfusion refractoriness in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 97, 161-167.

88. Spence, R. K., Erhard, J. (2013). History of patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 27, 11-15.

89. Stanworth, S. J., Navarrete, C., Estcourt, L., Marsh, J. (2015). Platelet refractoriness--practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol* 171, 297-305.

90. Stern, M., Infanti, L., O'Meara, A., Sigle, J., Buser, A. (2013). Role of donor and recipient sex in platelet transfusion. *Transfusion* 53, 2801-2806.

91. Tanoue, S., Konuma, T., Kato, S., Oiwa-Monna, M., Isobe, M., Jimbo, K., Takahashi, S., Tojo, A. (2018). Platelet Transfusion Refractoriness in Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adults: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 24, 1873-1880.

92. Thein, M. S., Ershler, W. B., Jemal, A., Yates, J. W., Baer, M. R. (2013). Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 119, 2720-2727.

93. Tinmouth, A., Tannock, I. F., Crump, M., Tomlinson, G., Brandwein, J., Minden, M., Sutton, D. (2004). 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* 44, 1711-1719.

94. Triulzi, D. J., Assmann, S. F., Strauss, R. G., Ness, P. M., Hess, J. R., Kaufman, R. M., Granger, S., Slichter, S. J. (2012). The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood* 119, 5553-5562.

95. Valsami, S., Dimitroulis, D., Gialeraki, A., Chimonidou, M., Politou, M. (2015). Current trends in platelet transfusions practice: The role of ABO-RhD and human leukocyte antigen incompatibility. *Asian Journal of Transfusion Science* 9

96. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114, 937-951.

97. Wandt, H., Schaefer-Eckart, K., Wendelin, K., Pilz, B., Wilhelm, M., Thalheimer, M., Mahlke, U., Ho, A., Schaich, M., Kramer, M., Kaufmann, M., Leimer, L., Schwerdtfeger, R., Conradi, R., Dolken, G., Klenner, A., Hanel, M., Herbst, R., Junghanss, C., Ehninger, G., Study Alliance, L. (2012). Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet* 380, 1309-1316.

98. Wong, M., Narra, R., Selim, M., Zimmerman, M. A., Kim, J., Padmanabhan, A., Hong, J. C. (2020). Human Leukocyte Antigen Class I Antibodies and Response to Platelet Transfusion in Patients Undergoing Liver Transplantation. *J Surg Res* 255, 99-105.
99. Yankee, R. A., Grumet, F. C., Rogentine, G. N. (1969). Platelet Transfusion Therapy. *New England Journal of Medicine* 281, 1208-1212.
100. Yazer, Mark H., Triulzi, Darrell J. (2007). Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion* 47, 2197-2201.

6.1 Anhang: Abkürzungsverzeichnis

2,3-BPG	<i>2,3-Bisphosphoglycerat</i>
t(8	<i>Translokation (8;21), Translokation (8;21)</i>
ADP	<i>Adenosindiphosphat</i>
aHUS	<i>Atypische hämolytisch-urämisches Syndrom</i>
ALL	<i>Akute lymphatische Leukämie</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AMP	<i>Adenosin Monophosphat</i>
AST	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
ATK	<i>Apherese-Thrombozytenkonzentrat</i>
ATP	<i>Adenosintriphosphat</i>
BC	<i>Buffy-coat</i>
CCI	<i>Corrected count increment</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation, Cluster of Differentiation</i>
CFU	<i>Colony forming unit</i>
CFU-GEMM	<i>Granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte colony forming unit</i>
CFU-meg	<i>Megakaryotic colony forming unit</i>
c-MPL	<i>Myeloproliferative leukemia protein</i>
Cr	<i>Chrom</i>
CR	<i>Complete remission (Komplettremission), Complete remission</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
CSF	<i>Colony stimulating factor</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNMT3A	<i>DNA Methyltransferase 3 Alpha</i>
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraacetat</i>
EHEC	<i>Enterohämorrhagische Escherichia coli</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
FAB-Klassifikation	<i>French-American-British-Klassifikation</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma (Gefrorenes Frischplasma)</i>
fl	<i>Femtoliter</i>
FLT3	<i>fms like tyrosine kinase 3</i>
gGT	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
GP	<i>Glykoprotein</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminasen</i>
GvHR	<i>Graft-versus-Host-Reaktion</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>
HELLP	<i>Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
HIT	<i>Heparin-induzierte Thrombozytopenie</i>
HIV	<i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
HPA	<i>Human platelet antigen</i>
HUS	<i>Hämolytisch-urämisches Syndrom</i>

IDH1	<i>Isocitratdehydrogenase 1</i>
IDH2	<i>Isocitratdehydrogenase 1</i>
Ig	<i>Immunglobulin</i>
In	<i>Indium</i>
ITP	<i>Immunthrombozytopenie</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
nl	<i>Nanoliter</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NPM1	<i>Nucleophosmin</i>
PAI	<i>Plasminogen-Aktivator-Inhibitor</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PF4	<i>Platelet factor 4</i>
PI	<i>Platelet increment</i>
PPI	<i>Percentage platelet increment</i>
PPR	<i>Percentage platelet recovery</i>
PRP	<i>Plättchen-reiches-Plasma</i>
PSGL1	<i>P-selectin glycoprotein ligand-1</i>
PTK	<i>Pool-Thrombozytenkonzentrate</i>
Rh	<i>Rhesus</i>
SCF	<i>Stem cell factor</i>
SLE	14
STEC	<i>Shigatoxin-bildende Escherichia coli</i>
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TK	<i>Thrombozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat</i>
TRALI	<i>transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz</i>
TRAP	<i>Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets</i>
TTP	<i>Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura</i>
U/l	<i>Unit/Liter</i>
UV-B	<i>Ultraviolettstrahlung-B</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VWF	<i>Von-Willebrand-Faktor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
μl	<i>Mikroliter</i>
μm	<i>Mikrometer</i>

6.2 Anhang: Tabellenverzeichnis

	Bezeichnung der Tabelle	Seite
Tab 1	Messmethoden bzgl. des Ansprechen auf eine Thrombozytentransfusion	27
Tab 2	Zusammenfassung Deskriptive Statistik (Datensatz 1)	37
Tab 3	Auswertung Transfusionen / Ansprechen (Datensatz 1)	37/38
Tab 4	Auswertung Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate jeweilige Patienten	38/39
Tab 5	Zusammenfassung Deskriptive Statistik (Datensatz 2)	47
Tab 6	Auswertung Transfusionen / Ansprechen Teil 3 ohne fehlende Blutwerte	47/48
Tab 7	Auswertung Ansprechen auf Thrombozytenkonzentrate jeweilige Patienten	48/49
Tab 8	Ergebnisse T-Tests aus Datensatz 1 und Datensatz 2	54/55
Tab 9	Ergebnisse Korrelationsanalysen Datensatz 1 und Datensatz 2	55
Tab 10	Regressionsanalysen normalskalierte Variablen	55/56
Tab 11	Tabelle 11: Regressionsanalysen metrische Variablen	56/57

6.3 Anhang: Abbildungsverzeichnis

1. Diagramme Datensatz 1	Seite
1.1 Balkendiagramm: Datensatz 1 (alle Transfusionen) - Thrombozyten-Inkrement nach Transfusion	58
1.2 Balkendiagramm: Datensatz 1 (nur ein Thrombozytenkonzentrat (TK) pro Tag) - Thrombozyten-Inkrement nach Transfusion	58
1.3 Boxplot: Datensatz 1 (alle Transfusionen) - Zusätzliches Erythrozytenkonzentrat (EK) vs. kein zusätzliches EK am Tag der Thrombozytentransfusion	58
1.4 Boxplot: Datensatz 1 (nur ein TK pro Tag) - Zusätzliches EK vs. kein zusätzliches EK am Tag der Thrombozytentransfusion	58
1.5 Boxplot: Datensatz 1 (alle Transfusionen) - Pool vs. Apherese - Thrombozytenkonzentrat	58
1.6 Boxplot: Datensatz 1 (nur ein TK pro Tag) - Pool vs. Apherese - Thrombozytenkonzentrat	58
1.7 Boxplot: Datensatz 1 (alle Transfusionen) - AB0-Blutgruppenidentische vs. nicht AB0-Blutgruppenidentische Transfusion	58
1.8 Boxplot: Datensatz 1 (nur ein TK pro Tag) - AB0-Blutgruppenidentische vs. nicht AB0-Blutgruppenidentische Transfusion	58
1.9 Boxplot: Datensatz 1 (alle Transfusionen) – Geschlecht des Patienten	59
1.10 Boxplot: Datensatz 1 (nur ein TK pro Tag) – Geschlecht des Patienten	59
1.11 Boxplot: Datensatz 1 (alle Transfusionen) – Geschlecht des Spenders	59
1.12 Boxplot: Datensatz 1 (nur ein TK pro Tag) – Geschlecht des Spenders	59
1.13 Streudiagramm: Datensatz 1 - Alter des Patienten	59
1.14 Streudiagramm: Datensatz 1 - Alter des Spenders	59
1.15 Streudiagramm: Datensatz 1 – Leberwerte (ALT) vor Transfusion	59
1.16 Streudiagramm: Datensatz 1 – Leberwerte (AST) vor Transfusion	59
1.17 Streudiagramm: Datensatz 1 – Leberwerte (GGT) vor Transfusion	59
1.18 Streudiagramm: Datensatz 1 – Nierenwerte (Kreatinin) vor Transfusion	59
1.19 Streudiagramm: Datensatz 1 – CRP vor Transfusion	60
2. Diagramme Datensatz 2	
2.1 Balkendiagramm: Datensatz 2 (alle Transfusionen) - Thrombozyten-Inkrement nach Transfusion	60
2.2 Balkendiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) - Thrombozyten-Inkrement nach Transfusion	60
2.3 Box-Plot: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) - Zusätzliches Erythrozytenkonzentrat (EK) vs. kein zusätzliches EK am Tag der Thrombozytentransfusion	60
2.4 Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) - AB0-Blutgruppenidentische vs. nicht AB0-Blutgruppenidentische Transfusion	60
2.5 Boxplot: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) - Pool vs. Apherese - Thrombozytentransfusion	60
2.6 Boxplot: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) - Geschlecht des Patienten	60
2.7 Streudiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) – Alter des Patienten	60
2.8 Streudiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) – CRP vor Tranfusion	60

2.9 Streudiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) – Hämoglobinwert vor Transfusion	61
2.10 Streudiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) – Anzahl Thrombozytenkonzentrate pro Tag	61
2.11 Streudiagramm: Datensatz 2 (nur ein TK pro Tag) – Anzahl Thrombozytenkonzentrate insgesamt pro Patient	61

6.4 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Privat-Dozent Dr. med. Novotny (Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Essen) bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen sowie bei Herrn Knop (Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen), der mich während des Arbeitsschritts in der Transfusionsmedizin und bei späteren E-Mail Anfragen sehr freundlich unterstützt hat.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester danken, die mich in meinem ganzen Leben, während des Studiums, dem Einstieg ins Berufsleben und heute noch auf so vielen Ebenen unterstützt und mich immer wieder motiviert haben meine Doktorarbeit fertigzustellen. Genauso danke ich meinem Mann, der mir tatkräftig zur Seite steht und mich unterstützt hat mich neben der Arbeit fortzubilden und diese Arbeit zu schreiben.

Außerdem danke ich meinem Chef, Prof. Dr. med. Thomas Schwenzer für seine immer wiederkehrenden Erinnerung an und Motivation für das Schreiben meiner Doktorarbeit, ob im Operations- oder Kreißaal, bei der Frühbesprechung oder vor Patienten. Danken möchte ich ebenfalls meiner ehemaligen Kommilitonin, ehemaligen Kollegin und langjährigen Freundin Dr. med. Sabine Rudka für Ihre langjährige Unterstützung das mühevoll Durchlesen meiner Arbeit mit ihrem Baby auf dem Arm.

6.5 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.