

Therapie angeborener thrombozytärer Erkrankungen

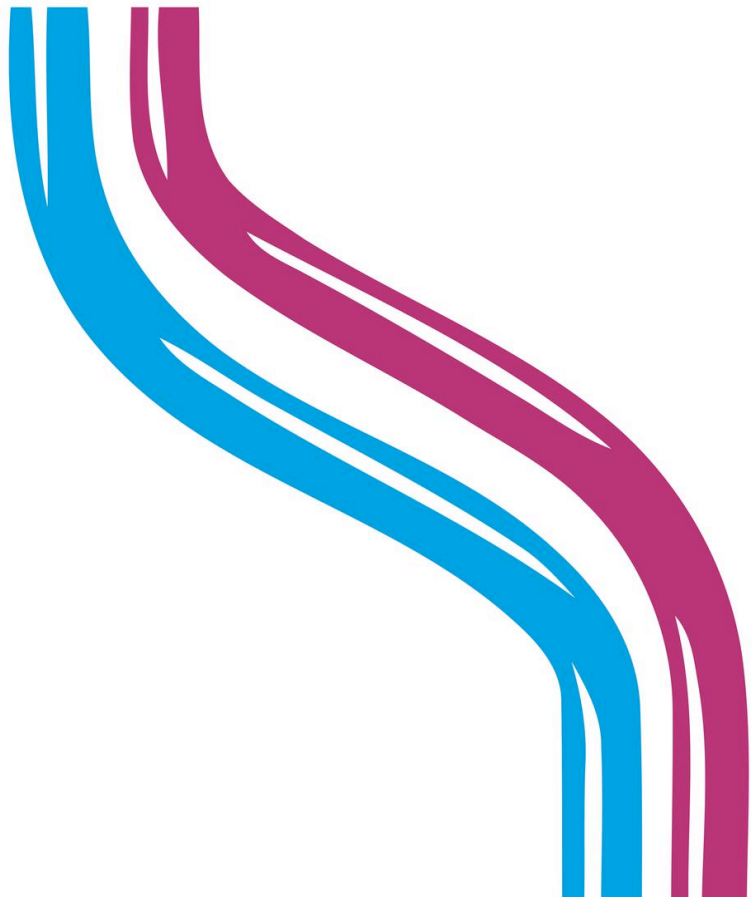
**Interdisziplinäre S2k-Leitlinie
der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für
Thrombose- und Hämostaseforschung**

Kurzversion

AWMF Register-Nummer
086-004

ICD10-Code
Thrombozytopathie D69.1

Stand
April 2020



Autoren:

Koordinierende Autoren:

Streif Werner

Department für Kinder- und Jugendheilkunde

Anichstr. 35, A-6020, Innsbruck

Werner.Streif@i-med.ac.at

Knöfler Ralf

Universitätsklinikum Dresden Klinik/Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Bereich Hämatologie, Onkologie

Fetscherstr. 74, D-01307, Dresden

Ralf.Knoefler@uniklinikum-dresden.de

Weitere Autoren:

Althaus Karina

Ballmaier Matthias

Bergmann Frauke

Beutel Karin

Cario Holger

Dame Christof

Eberl Wolfgang

Gebetsberger Jennifer

Gebhart Johanna

Halimeh Susan

Holzhauer Susanne

Jurk Kerstin

Kehrel Beate

Krause Manuela

Krause Michael

Manukjan Georgi

Meyer Oliver

Olivieri Martin

Schmugge Markus

Schulze Harald

Siegemund Annelie

Stockklausner Clemens

Strauss Gabriele

Wiegering Verena

Zieger Barbara

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin (DGTI)

Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH)

Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Deutsche Schlaganfall Gesellschaft (DSG)

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM)

Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Methodische Beratung und Begleitung:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF)



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	5
2. Blutungsprophylaxe	5
2.1. <i>Allgemeine Maßnahmen</i>	5
2.2. <i>Lokale Maßnahmen</i>	6
2.3. <i>Antifibrinolytika</i>	7
2.4. <i>Desmopressin (DDAVP)</i>	9
2.5. <i>Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) und Thrombozytenkonzentrate (TK)</i>	10
2.6. <i>Hormone</i>	11
2.7. <i>Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA)</i>	12
2.7.1. <i>Anwendung von TPO-RA bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen</i>	12
2.7.1.1. <i>MYH9-assoziierte Erkrankungen</i>	12
2.7.1.2. <i>Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)</i>	13
2.7.1.3. <i>Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)</i>	13
2.7.1.4. <i>ANKRD26-bedingte Thrombozytopenie</i>	13
2.8. <i>Allogene Stammzelltransplantation</i>	14
2.9. <i>Gentherapie</i>	14
2.10. <i>Splenektomie</i>	14
3. Akute Blutung	15
3.1. <i>Lokale Maßnahmen</i>	15
3.2. <i>Stufenplan</i>	15
3.3. <i>Thrombozytenkonzentrate (TK)</i>	15
3.3.1. <i>Herstellung und Eigenschaften</i>	16
3.3.2. <i>Transfusion</i>	16
3.3.3. <i>Wahl des Thrombozytenkonzentrates</i>	16
3.3.4. <i>Dosierung</i>	16
3.3.5. <i>Nebenwirkungen</i>	17
3.3.6. <i>Monitoring</i>	17
3.4. <i>Antifibrinolytika und Hormone</i>	17
3.5. <i>Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)</i>	17
Spezielle Blutungen und Blutungsrisiken	18
3.6. <i>Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung</i>	18
3.7. <i>Menorrhagie</i>	18

3.8. Zahnärztliche Eingriffe	18
3.9. Chirurgische Eingriffe	18
3.10. Arznei-, Wirk-, und Inhaltsstoffe mit Einfluss auf die Thrombozytenfunktion	18
Abkürzungsverzeichnis	23
Literatur	25

1. Einleitung

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

Die vorliegende Leitlinie soll die Blutungsprophylaxe und –behandlung von angeborenen thrombozytären Erkrankungen erleichtern. Zur rationalen Behandlung ist eine grundlegende Beurteilung der vorliegenden Störung notwendig [2]. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich auf die Leitlinie AWMF Register-Nr. 086-003 verwiesen. Es wurden einzelne Kapitel erarbeitet. Soweit sinnvoll und notwendig wird auf lokalisations-, alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede hingewiesen.

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

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

2. Blutungsprophylaxe

Eine Blutungsprophylaxe erfolgt vor allem vor invasiven Eingriffen bei Patienten mit bekannter Erkrankung. Auf Menorrhagie und andere Blutungslokalisationen wird im Kapitel 0

”

Spezielle Blutungen und Blutungsrisiken“ eingegangen [3-6]. Zur kontinuierlichen Prophylaxe liegen keine Informationen vor.

2.1. Allgemeine Maßnahmen

Immunisierungen sollen bevorzugt subkutan und gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen erfolgen. Informationen dazu sind unter den jeweiligen Homepages des Österreichischen Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (<https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=506>) und des Robert Koch Instituts (RKI; <https://www.rki.de>) abrufbar.

Die Indikation zur Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) und selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll streng gestellt werden. Auf Acetylsalicylsäure (ASS)-haltige Medikamente soll verzichtet werden.

Die Patienten sollen zur sorgfältigen Zahn-/ Mundhygiene als Blutungsprophylaxe geschult und angehalten werden.

Bei elektiven Eingriffen soll ein interdisziplinärer Behandlungsplan erstellt werden. Zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Hämostase ist ein konsequenter Ersatz von Blutverlusten und Korrektur einer Hämodilution mit dem Ziel der Stabilisierung des Hämoglobins auf mindestens 8–10 g/dl (5,0-6,2 mmol/l) anzustreben. Eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes und des Eisenhaushalts soll erfolgen.

Patienten mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen mit zu erwartendem Transfusionsbedarf, wie Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom, sollten auf eine HLA Immunisierung getestet werden. Bei jedem Verdacht auf Refraktarität auf Thrombozytentransfusion ist die Suche nach HLA-Antikörpern sinnvoll. Das Risiko der Entwicklung von Thrombozytenantikörpern kann nur durch die Vermeidung häufiger Thrombozytentransfusionen reduziert werden [1].

Potentielle Stammzellspender sollten als Thrombozytenspender vermieden werden um das Immunisierungs-Risiko eines potentiellen Empfängers so niedrig wie möglich zu halten.

Alle Patienten sollen einen Notfallausweis mit Angaben zur Erkrankung, Behandlung, Empfehlungen zum Verzicht auf bestimmte Medikamente (in erster Linie ASS, NSAR und SSRI; siehe Tabelle 5), sowie den Kontaktdaten des betreuenden Zentrums zur Verfügung gestellt bekommen. Der Ausweis soll in regelmäßigen Abständen auf Aktualität der Angaben überprüft werden.

Handlungsempfehlungen 1: Allgemeine Maßnahmen

- | | |
|----|---|
| ↑↑ | <ul style="list-style-type: none">➤ NSAR und SSRI sollen nur nach strenger Indikation verabreicht werden.➤ ASS soll vermieden werden.➤ Zur Blutungsprophylaxe soll gute Zahn-/ Mundhygiene betrieben werden.➤ Regelmäßige Kontrollen des Eisenhaushaltes sollen abhängig von der Blutungsneigung erfolgen.➤ Jeder Patient soll einen Notfallausweis erhalten. |
| ↑ | <ul style="list-style-type: none">➤ Eine HLA-Typisierung sollte bei schwerer Blutungsneigung erfolgen.➤ Potentielle Stammzellspender sollten als Thrombozytenspender vermieden werden. |

2.2. Lokale Maßnahmen

Lokale Maßnahmen erfolgen unabhängig von der zugrundeliegenden thrombozytären Erkrankung [7, 8]. Dazu gehören lokale Kompression, Bissplatten nach zahnärztlichen bzw. kieferchirurgischen Maßnahmen und lokale Hämostyptika (Tabelle 1). Der blutstillende Effekt lokaler Hämostyptika hängt von vielen Faktoren ab und kann nicht sicher vorhergesagt werden.

Tabelle 1: Lokale Hämostyptika

Mechanische Barrieren/ Matrix, Kleber:
– Wachs
– Gelatine (porcin)
– Kollagen (bovin)
– Zellulose
– Synthetischer Kleber
Biologisch aktive Substanzen:
– Thrombin
• human
• rekombinant
• bovin (NW: Koagulopathie; Thrombosen/ Embolien)
– Fibrinkleber
– Kombination humanes Fibrinogen/ humanes Thrombin/ Aprotinin/ + Fibrinolysehemmer (NW: Übertragung von Pathogenen; Antikörperentwicklung; Thrombosen/ Embolie)

Handlungsempfehlungen 2: Lokale Maßnahmen

↑↑ ➤ Lokale Maßnahmen sollen, wenn immer möglich, angewendet werden.

2.3. Antifibrinolytika

Antifibrinolytika stellen eine wichtige Basisedikation zur Behandlung von Blutungen und zur Blutungsprophylaxe dar [9]. Sie sind besonders geeignet zur Behandlung von Epistaxis, Zahnfleischbluten und Menorrhagie [10]. Eine wirksame Blutstillung wurde bei Storage-Pool-Erkrankungen und dem Quebec-Syndrom beobachtet (siehe auch Kapitel 3.3 „Thrombozytenkonzentrate (TK)“) [11].

Es wird ausdrücklich auch auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (AWMF Register-Nr. 017-024) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF Register-Nr. 015-063) verwiesen.

Tranexamsäure und Paraaminobenzoessäure hemmen die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und damit die Fibrinolyse [12]. Ein allgemein anerkannter Labortest zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antifibrinolytika existiert nicht.

Tranexamsäure kann sowohl lokal, peroral als auch intravenös eingesetzt werden. Paraaminobenzoesäure ist nur für die orale Gabe in Deutschland zugelassen. Tranexamsäure hat grundsätzlich eine hohe therapeutische Breite und kann mit allen anderen dargestellten Maßnahmen kombiniert werden (siehe Abbildung 2: Therapeutischer Stufenplan). Bei invasiven Eingriffen hat sich die präoperative perorale und intravenöse Gabe zur Blutungsprophylaxe und –behandlung bewährt [13].

Tabelle 2: Dosisempfehlungen für Tranexamsäure (TXA)

Patient	Tranexamsäure		
	Applikation	Bolus	Erhaltungsdosis
Kinder	peroral	15-25 mg/kg am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	15-25 mg/kg 3-4 x tgl.
	intravenös	10-15 mg/kg am Tag des Eingriffs	10-15 mg/kg 3 x tgl.
Jugendliche und Erwachsene \geq 50kg	peroral	1,0-1,5 g am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	1,0-1,5 g 3-4 x tgl.
	intravenös	0,5-1,0 g am Tag des Eingriffs	0,5-1,0 g 3 x tgl.

Daten zur kontinuierlichen Infusion von Tranexamsäure liegen vor allem aus dem kardiochirurgischen Bereich vor [14]. Es wird ein Bolus von 10 mg/kg, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/kg/h empfohlen [12].

Für Kinder (5-40 kg) werden zum Erlangen einer Zielkonzentration von 20 μ g/ml andere Dosen angegeben (siehe Tabelle 3) [14].

Tabelle 3: Gewichtsabhängige Dosisempfehlung zur kontinuierlichen Infusion von Tranexamsäure (TXA)

Bolus	6,4 mg/kg
Erhaltungsdosis bei einem Körpergewicht von	
ab 5kg	3,1 mg/kg/h
\geq10 kg	2,7 mg/kg/h
\geq15 kg	2,5 mg/kg/h
\geq20 kg	2,3 mg/kg/h
\geq25 kg	2,2 mg/kg/h
\geq30 kg	2,1 mg/kg/h
\geq40 kg	2,0 mg/kg/h

Bei renaler Funktionsstörung ist eine Dosisreduktion nach den Herstellerangaben notwendig. Eine kritische Abwägung hat bei Patienten mit hohem Thromboserisiko und Epilepsie zu erfolgen. Die Therapiedauer sollte in Abhängigkeit vom Eingriff festgelegt werden. Gelegentlich wird von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall berichtet. Blutdruckabfall, Schwindel und Krämpfe können insbesondere bei zu

rascher i.v. Gabe auftreten. Bei Langzeitbehandlungen sind temporäre Sehstörungen und extrem selten Störungen des Farbsehens beschrieben [9, 15].

Mundspülungen: Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen im Mundschleimhautbereich sind Mundspülungen mit Tranexamsäure sinnvoll. Tranexamsäure kann in trinkbaren Flüssigkeiten verdünnt werden. Die Dosierung sollte z.B. 0,5% sein, d.h. 500 mg Tranexamsäure auf 100 ml Spüllösung. Die i.v. Lösung kann dafür verwendet werden. Bei anschließendem Verschlucken ist die Menge in die Gesamtdosis mit einzurechnen. Die Anwendung der Mundspülung soll alle sechs bis acht Stunden bis zum Abschluss der Wundheilung erfolgen.

Sonderfall: Blutungen des Urogenitaltrakts

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

Handlungsempfehlungen 3: Antifibrinolytika

- ↑↑ ➤ Tranexamsäure soll als Basismedikation zur Blutungsprophylaxe und –behandlung verwendet werden.
- Tranexamsäure soll als Ergänzung mit allen anderen Maßnahmen kombiniert werden.
- Mundspülungen mit Tranexamsäure sollen bei Blutungen im Mundbereich angewendet werden.
- ↑ ➤ Tranexamsäure sollte bei Blutung der ableitenden Harnwege nur unter strenger Kontrolle angewendet werden.

2.4. Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin, DDAVP) kommt als prophylaktische und therapeutische Maßnahme bei vielen angeborenen thrombozytären Erkrankungen infrage [16, 17].

Desmopressin ist ein synthetischer Abkömmling des Vasopressins. Als selektiver Agonist am Argininvasopressinrezeptor-2 zeigt es einen antidiuretischen, aber keinen vasokonstriktischen Effekt.

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

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

Desmopressin kann intravenös, intranasal oder subkutan verabreicht werden (Tabelle 4), wobei die Subkutanapplikation als Antihämorrhagikum in Deutschland nicht zugelassen ist. Desmopressin kann als Kurzinfusion oder intranasal angewendet werden. Bei operativen Eingriffen sollte die i.v. Gabe präferiert werden. Die intranasale Anwendung ist insbesondere bei Kleinkindern häufig unzuverlässig. Bei wiederholten Gaben ist mit einer raschen Tachyphylaxie der hämostatischen Wirkung zu rechnen. Die Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr und der Serumelektrolytwerte (cave: Hyponatriämie) sowie die tägliche Gewichtsmessung sind insbesondere bei wiederholten Gaben wichtig.

Eine Kombination von Desmopressin mit Tranexamsäure kann sinnvoll sein, insbesondere bei lokaler Anwendung von Tranexamsäure [18].

Tabelle 4: Dosisempfehlung für die einmalige Desmopressin (DDAVP) Gabe

Patient	Desmopressin			
	Therapie		präoperative Prophylaxe	
	intranasal	intravenös	intravenös	
Lebensalter (Jahre)	≤ 12	150 µg (1 Sprühstoß)	0,3 – 0,4 µg/kg über 30 min	60 min vor dem Eingriff
	> 12	300 µg (2 Sprühstöße)		0,3 – 0,4 µg/kg über 30 min
Körpergewicht (kg)	≤ 50	150 µg (1 Sprühstoß)		
	> 50	300 µg (2 Sprühstöße)		

Häufige Nebenwirkungen sind das Auftreten von Flush und Kopfschmerzen. Aufgrund der antidiuretischen Wirkung von Desmopressin besteht das Risiko von Wasserretention, Hyponatriämie, Hirnödemen und Krampfanfällen.

Bei Patienten mit Epilepsien, Nierenfunktionsstörungen, koronarer Herzkrankheit, Schwangeren und bei Kindern unter 3 Jahren ist die Gabe von Desmopressin grundsätzlich nicht empfohlen.

Sonderfall:

- Bei akuten Blutungen und Epistaxis sollen aufgrund des unsicheren Ansprechens intranasale Gaben vermieden werden.
- Bei Indikation zur Transfusion von Blutprodukten soll das Risiko der Flüssigkeitsretention mit Volumenüberladung durch die Gabe von Desmopressin bedacht und diese Substanz nicht verabreicht werden.

Handlungsempfehlungen 4: Desmopressin (DDAVP)

- ↑↑ ➤ DDAVP soll bei Storage Pool Erkrankungen und unbekanntem/ nicht-klassifizierten Erkrankungen verwendet werden.
- DDAVP soll bevorzugt einmalig angewendet werden.
- Die Gefahr der Flüssigkeitsretention soll beachtet werden.

2.5. Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) und Thrombozytenkonzentrate (TK)

Rekombinanter FVIIa ist für die Behandlung von Blutungen bei Thrombasthenie Glanzmann mit Thrombozytenalloantikörpern und früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) zugelassen (Deutschland, Österreich, Schweiz). Es kann auch eingesetzt werden, wenn ein TK kurzfristig nicht verfügbar ist (Deutschland, Österreich).

In der klinischen Praxis wird rFVIIa auch erfolgreich angewendet bei Thrombasthenie Glanzmann ohne Antikörper, Bernard-Soulier-Syndrom mit/ohne Antikörper, Storage-Pool-Erkrankungen, sowie bei anderen nicht klassifizierten angeborenen thrombozytären Erkrankungen [19]. Oftmals wird rFVIIa verwendet um TK-Transfusionen zu vermeiden [20].

Wenn durch allgemeine und lokale Maßnahmen keine Blutstillung zu erwarten ist oder erreicht werden kann, soll rFVIIa frühzeitig nach Beginn der Blutung eingesetzt werden [21]. Die empfohlene Dosis für die wiederholte Bolus-Applikation beträgt zwischen 80 bis 120 µg/kg KG rFVIIa [22]. Initial sollten mindestens drei repetitive Gaben in 2 Stunden-Abständen verabreicht werden. Eine Kombination mit Tranexamsäure ist zu empfehlen. In Einzelfällen wurden thromboembolische Komplikationen beschrieben [22]. Zu einer Anwendung von rFVIIa bei Patienten mit hohem Thromboserisiko wird daher nur eingeschränkt geraten.

Handlungsempfehlungen 5: Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) und Thrombozytenkonzentrate (TK)

- ↑↑ ➤ Rekombinanter Faktor VIIa soll frühzeitig, in wiederholten Bolusgaben verabreicht werden.
- Rekombinanter Faktor VIIa soll mit Tranexamsäure kombiniert werden.

2.6. Hormone

Verstärkte Menstruationsblutungen sind ein typisches Symptom einer angeborenen thrombozytären Erkrankung. Blutungslokalisation ist in der Regel das stimulierte Endometrium [4]. Zum Erfassen und Abfragen einer verstärkten Blutung kann der „pictorial blood loss assessment chart“ verwendet werden [23]. Zur Behandlung eignen sich Antifibrinolytika (siehe oben). Eine hormonelle Behandlung der akuten Blutung kann nach vorliegenden Konsensusleitlinien erfolgen [3]. Beachtet werden muss, dass in Deutschland und Österreich nur Ethinylestradiolkombinationspräparate und Medroxyprogesteron als Handelspräparate angeboten werden (AWMF Register-Nr. 015-015). Die Abklärung der Ursache einer verstärkten Menstruationsblutung und die Behandlung mit Hormonpräparaten bei Mädchen/Jugendlichen und Frauen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen (siehe Abbildung 1) sollen immer in enger Abstimmung mit erfahrenen Endokrinologen/Gynäkologen erfolgen.

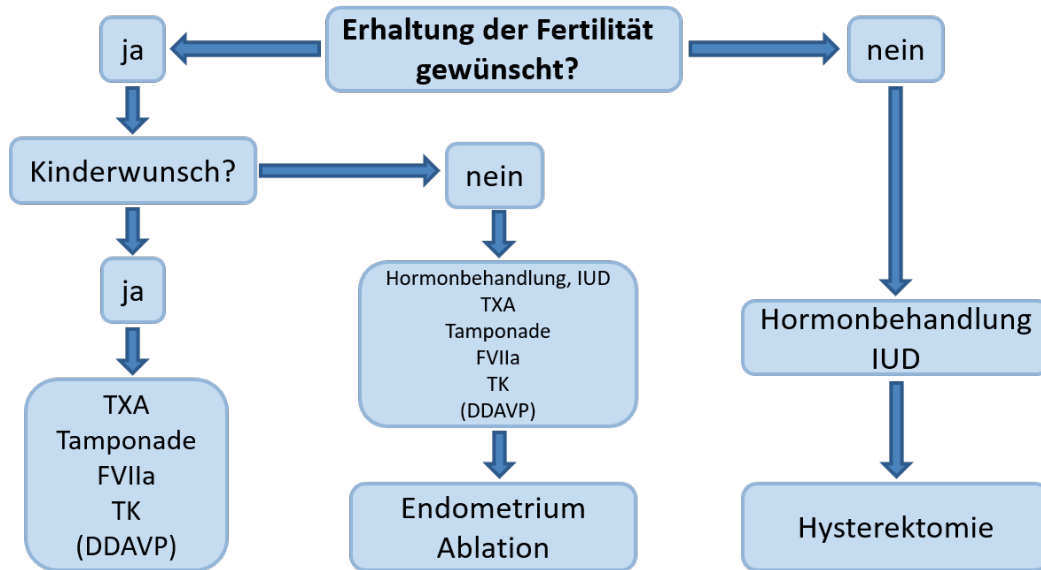


Abbildung 1: Behandlung der Menorrhagie bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen (modifiziert von James et al. 2011 [3]).

Handlungsempfehlungen 6: Hormone

↑↑ ➤ Menorrhagien bei Mädchen und Frauen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen sollen von einem interdisziplinären Team von Endokrinologen/Gynäkologen und Hämostaseologen behandelt werden.

2.7. Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA)

Thrombopoietinrezeptor-Agonisten (TPO-RA), auch Thrombopoetin (TPO)-Analoge genannt, binden an den Thrombopoietinrezeptor (TPO-R) und aktivieren damit den JAK-STAT Signalweg. Dies führt zu einer verstärkten Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten im Knochenmark und damit zu einem Anstieg der peripheren Thrombozytenzahl. Der Einsatz von TPO-RA kann im Einzelfall erwogen werden [24].

Eltrombopag ist ein „small molecule“, welches oral verabreicht wird und selektiv an die transmembranöse Domäne des TPO-R bindet [25]. Da Eltrombopag nicht an die Zytokin-bindende Domäne des TPO-R bindet, ist eine synergistische Wirkung von Thrombopoietin (TPO) und Eltrombopag denkbar [26]. Eltrombopag ist zur Behandlung von Kindern > 1 Jahr und Erwachsenen mit primärer, persistierender (> 6 Monate Erkrankungsdauer) Immunthrombozytopenie (ITP) zugelassen.

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionprotein (Peptibody), das subkutan verabreicht wird und extrazellulär an die Zytokin-bindende Domäne des TPO-R bindet, und dadurch mit endogenem TPO um die Bindung am TPO-R konkurriert [27]. Romiplostim ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura zugelassen.

Da manche Patienten nur auf eine Behandlung mit einer der beiden Substanzen ansprechen, scheint die unterschiedliche Bindungsdomäne am TPO-R relevant zu sein.

Sowohl bei der Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) mit Eltrombopag als auch mit Romiplostim wurde bei 5% bzw. 6,5% der Patienten das Auftreten thromboembolischer Komplikationen beschrieben [28, 29]. Diese Ereignisse traten mit unterschiedlichen Dosierungen und nach unterschiedlichen Behandlungszeiten auf. Ein Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl der Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses war nicht erkennbar. Aktuell wird davon ausgegangen, dass die ITP per se mit einem erhöhten Thromboembolierisiko verbunden ist (siehe auch <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ity/>), so dass die ursächliche Bedeutung der TPO-RA für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei ITP-Patienten unklar ist.

Hinsichtlich weiterer unerwünschter Wirkungen der Substanzen wird auf die jeweiligen Fachinformationen in den jeweils aktuellen Versionen verwiesen.

2.7.1. Anwendung von TPO-RA bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen

2.7.1.1. MYH9-assoziierte Erkrankungen

Pecci et al. berichten über zwölf Patienten mit MYH9-assoziierten Thrombozytopenien ($< 50 \times 10^9/L$), die für drei Wochen mit Eltrombopag (Startdosis 50 mg/d) behandelt wurden. Bei insgesamt acht Patienten konnten Thrombozytenzahlen von $\geq 100 \times 10^9/L$ bzw. eine Verdreifachung des Ausgangswertes der Thrombozytenzahl erzielt werden. Bei drei Patienten wurde immerhin noch eine Verdopplung des Ausgangswertes erzielt und bei nur einem Patienten kam es zu keinem Anstieg der Thrombozyten. Als unerwünschte Wirkung wurden lediglich milde Kopfschmerzen beobachtet [30]. Zaninetti et al. haben 20 Patienten mit MYH9-assoziiierter Thrombozytopenie beschrieben, bei denen es durch die Behandlung mit Eltrombopag (50-75 mg/d) zu einer Abnahme der Blutungsneigung kam [31, 32]. Über vier weitere Patienten mit MYH9-assoziiierter Thrombozytopenie liegen Fallberichte einer erfolgreichen Behandlung mit Eltrombopag vor [33-35].

Romiplostim wurde bisher bei einem Patienten mit Fechtner-Syndrom [36] und einer Patientin mit einer neu charakterisierten Missense-Mutation (c.5507A>G) des MYH9-Gens beschrieben [37]. Die Romiplostim-Dosen lagen bei 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ bzw. bei 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$.

2.7.1.2. Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Gerrits et al. haben acht Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) beschrieben, die über eine Dauer zwischen 22 und 209 Wochen mit Eltrombopag (20-75 mg/d) behandelt wurden. Bei fünf Patienten konnte unter der Behandlung mit Eltrombopag ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf über $50 \times 10^9/L$ bzw. eine Verdopplung des Ausgangswertes erreicht werden. Bei sechs der Patienten kam es zu einer Verbesserung der Blutungssymptomatik. Zwei Patienten wurden als Non-Responder eingestuft. Bei zwei Patienten wurde die Therapie wegen Ineffektivität abgebrochen. Einer dieser Patienten wurde dann erfolgreich mit Romiplostim behandelt. Bei keinem Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet [38]. Darüber hinaus wurde die Behandlung eines weiteren

Patienten beschrieben [39]. Zaninetti et al. berichten in ihrer oben zitierten Studie von weiteren drei Patienten mit WAS, die von einer Behandlung mit Eltrombopag (50-75 mg/d) profitiert haben [32].

2.7.1.3. Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)

Bei einer seltenen Untergruppe der kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT) liegt ein Thrombopoetin-Produktionsdefekt vor. Pecchi et al. beschrieben eine Familie mit dieser Form von CAMT (mit Mutationen im THPO-Gen), die von einer Behandlung mit Romipolstim (Startdosis 1 µg/kg/Woche) profitierte [40].

2.7.1.4. ANKRD26-bedingte Thrombozytopenie

Es wurde ein Patient beschrieben, bei dem diese, auch als Thrombozytopenie 2 bekannte hereditäre Thrombozytopenie, erfolgreich mit Eltrombopag (50 mg/d) behandelt wurde [41]. Darüber hinaus wurden neun Patienten im Rahmen der o.g. Studie von Zaninetti et. al mit Eltromopag behandelt [32]. Bei fünf Patienten verschwand die bestehende geringe Blutungssymptomatik vollständig, ein Patient war als Non-Responder zu bewerten.

Handlungsempfehlungen 7: Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA)

↔ ➤ Der Einsatz von Thrombopoetinrezeptor-Agonisten kann im Einzelfall erwogen werden.

2.8. Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Behandlungsoption bei wenigen ausgewählten Patienten mit nicht beherrschbarer Blutungsneigung oder schweren assoziierten Erkrankungen. Sie soll als primäre Therapieoption beim

- Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) [42], bei dem der Immundefekt im Vordergrund steht,

und bei der

- kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT), bei der es sich um ein seltenes „bone marrow failure“-Syndrom handelt [43],

geprüft werden.

2.9. Genterapie

Die Genterapie als Therapieoption von angeborenen thrombozytären Erkrankungen befindet sich im experimentellen Stadium und zeigte bislang keine Erfolge.

2.10. Splenektomie

Eine Splenektomie spielt bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen keine therapeutische Rolle und soll daher nicht durchgeführt werden.

Handlungsempfehlungen 8: Splenektomie

- ⇓⇓ ➤ Eine Splenektomie soll bei Patienten mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen nicht durchgeführt werden.

3. Akute Blutung

3.1. Lokale Maßnahmen

Vgl. Blutungsprophylaxe (Kapitel 2).

3.2. Stufenplan

Für die rationale Behandlung der akuten Blutung wird ein Stufenschema empfohlen (Abbildung 2). Bei bekanntem Defekt orientiert sich die Behandlung nach den spezifischen Eigenschaften des Defekts.

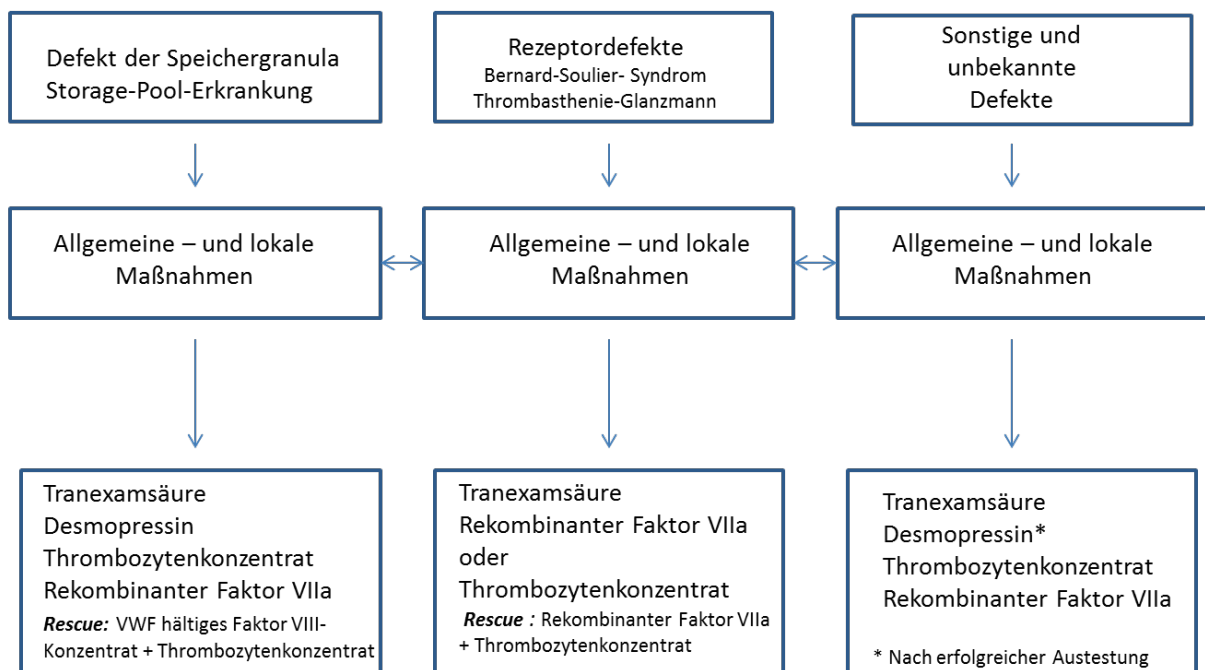


Abbildung 2: Therapeutischer Stufenplan

3.3. Thrombozytenkonzentrate (TK)

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von thrombozytär bedingten Blutungen eingesetzt. Die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion ist abhängig von Thrombozytenzahl und -funktion, der Blutungssymptomatik und dem Blutungsrisiko, sowie der Grunderkrankung. Zudem sollte das Alter der Patienten berücksichtigt werden. Bei Frühgeborenen empfiehlt sich eine restriktive Transfusionsgrenze [44, 45]. Milde oder moderate Blutungen sollten insbesondere aufgrund des Immunisierungsrisikos nicht mit TK behandelt werden.

Ferner gelten die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Hrsg.: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats; 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014).

3.3.1. Herstellung und Eigenschaften

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

3.3.2. Transfusion

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

3.3.3. Wahl des Thrombozytenkonzentrates

Der Therapieeffekt von „Apherese-“ und „Poolkonzentrat“ ist vergleichbar.

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

Bei der Auswahl des TKs muss beachtet werden, dass es bei Patienten mit abnormaler immunologischer Abwehr zu einer transfusionsinduzierten Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK) kommen kann, wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers ist [46]. Dies ist wahrscheinlicher unter Blutsverwandten 1. und 2. Grades. In dieser Situation kann das Immunsystem des Empfängers die Zellen des Spenders nicht als fremd erkennen, dagegen erkennen die transfundierten Zellen den fremden HLA-Haplotyp in den Geweben des Empfängers und werden immunologisch stimuliert. Potentielle Stammzellspender sollten als Thrombozytenspender vermieden werden um das Immunisierungs-Risiko eines potentiellen Empfängers so niedrig wie möglich zu halten.

Bei unverwandten Spendern wird das Risiko, dass der Spender homozygot für einen Empfängerhaplotyp ist („One-Way-HLA-Match“), auf 1:500 geschätzt [46]. Alle HLA-ausgewählten TKs, bei denen ein erhebliches Risiko für eine TA-GvHK besteht, müssen vor Transfusion bestrahlt werden.

Sonderfall: Patienten mit einer Thrombasthenie Glanzmann Typ I mit vollständigem Fehlen des Fibrinogenrezeptors (Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ Glykoprotein IIb/IIIa CD41a) haben das höchste Risiko zur Entwicklung eines Thrombozyten-Isoantikörper. Die Transfusion von TKs sollte daher als Ultima Ratio betrachtet werden.

3.3.4. Dosierung

Eine therapeutische Einheit ($2\text{--}4 \times 10^{11}$ Thrombozyten) für Erwachsene entspricht einer „Apherese-Spende“ oder einem „Pool-TK“ aus vier bis sechs Einzelspenden. Bei Kindern mit einem

- Körpergewicht ≤ 15 kg werden üblicherweise 10-20 ml TK pro kg transfundiert,
- Körpergewicht > 15 kg soll die Erwachsenenstandarddosis verabreicht werden.

3.3.5. Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen von TKs zählen Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. urtikarielle Hautreaktionen, posttransfusionelle Purpura und andere anaphylaktoide Reaktionen. Zudem kann eine Immunisierung des Empfängers gegen thrombozytäre und nicht-thrombozytäre Antigene nicht ausgeschlossen werden. Bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln ist die Übertragung von Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern nicht völlig auszuschließen [47].

Bei Frühgeborenen wurde bei einem liberalen Transfusionsgrenzwert eine erhöhte Rate an bronchopulmonaler Dysplasie und eine höhere Mortalität als bei restriktivem Transfusionsgrenzwert beobachtet [44].

3.3.6. Monitoring

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

Sonderfall:

Beim Quebec-Syndrom kommt es zu einer Überexpression von Urokinase-Typ Plasminogenaktivator in den Thrombozyten mit konsekutivem proteolytischem Abbau mehrerer α -Granula-Proteine und Hyperfibrinolyse im Blutgerinnsel. Therapeutisch wird zur Blutungsprophylaxe und –stillung primär der Einsatz von Antifibrinolytika empfohlen [11].

Handlungsempfehlungen 9: Thrombozytenkonzentrate (TK)

- ↑↑ ➤ Thrombozytenkonzentrate sollen sparsam und nach strenger Indikation verabreicht werden.
- Häufige Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten sollen vermieden werden.

3.4. Antifibrinolytika und Hormone

Vgl. Blutungsprophylaxe (Kapitel 2.3).

3.5. Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

Bei Patienten mit bekannter schwerer Blutungsneigung ist die perioperative Gabe von rFVIIa oder eines Thrombozytenkonzentrates zu erwägen (siehe oben; Kapitel 2.5).

Spezielle Blutungen und Blutungsrisiken

3.6. Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung

Als erste Maßnahmen soll eine lokale Blutstillung/ Tamponade erfolgen und TXA lokal/ systemisch angewendet werden. Bei Epistaxis können abschwellende Maßnahmen wie die Applikation naphazolinhaltiger Nasentropfen zumindest eine vorübergehende Blutstillung erleichtern. Aufgrund eines möglichen großen Blutverlustes ist ein strenges Monitoring angezeigt. Wenn innerhalb der 1. bis 2. Stunde keine Blutstillung erreicht werden kann, ist der frühzeitige und konsequente Einsatz von rFVIIa empfohlen. Wenn damit keine zufriedenstellende Blutstillung erreicht werden kann, ist zusätzlich die Gabe eines TKs (möglichst Apheresepräparat/ Monospender) empfohlen.

3.7. Menorrhagie

Vgl. Hormone (Kapitel 2.6), insbesondere Abbildung 1.

3.8. Zahnärztliche Eingriffe

Vgl. Lokale Maßnahmen (Kapitel 2.2) und Abbildung 2.

Aufgrund des Blutungsrisikos soll ein mandibulärer Nervenblock möglichst vermieden werden. Eine ausreichende Beobachtungszeit nach der Behandlung zur Früherkennung einer Nachblutung soll immer eingeplant werden.

3.9. Chirurgische Eingriffe

Vgl. Lokale Maßnahmen (Kapitel 2.2) und Abbildung 2.

3.10. Arznei-, Wirk-, und Inhaltsstoffe mit Einfluss auf die Thrombozytenfunktion

In der folgenden Tabelle werden Medikamente und Substanzen gelistet, die eine Hemmung der Blutgerinnung und/oder Thrombozytenaggregation bewirken [48-51]. In der Praxis muss insbesondere bei der Schmerz- und Antidepressiven-Therapie der Einfluss der eingesetzten Medikamente auf die Thrombozytenfunktion beachtet und monitorisiert werden. Aufgrund der Vielzahl von Medikamenten und Substanzen mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion kann die nachfolgende Tabelle nur Hinweise geben und kann keine Vollständigkeit garantieren.

Tabelle 5: Medikamente, Röntgenkontrastmittel und Nahrungsmittel, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen können (adaptiert von Scharf et al. 2012 [50]).

<i>Medikamentengruppe</i>	<i>Arznei-, Wirk- bzw. Inhaltsstoff</i>	<i>Potentieller Wirkungsmechanismus</i>
Acetylsalicylsäure (ASS)		
	Acetylsalicylsäure	Irreversible Inaktivierung von Thrombozyten Cyclogenase-1 (COX-1)
Andere Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)		
	Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure	Reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
	Diclofenac	Reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
	Ibuprofen, Indometacin, Naproxen	Reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
	Tolmetin, Zomepirac	Reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
	Piroxicam	Verlängerte aber reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
	Diflunisal, Sulindac	Reversible Inhibierung von Thrombozyten COX-1
β- Lactam-Antibiotika		
Penicilline		Interaktion mit Thrombozytenrezeptoren und/oder Von-Willebrand-Faktor (VWF)
	Ampicillin, Carbenicillin, Mezlocillin, Penicillin G, Piperacillin, Ticarcillin	
	Apalcillin, Methicillin, Sulbenicillin	
	Azlocillin	
	Nafcillin	
Cephalosporine		Interaktion mit Komponenten der Thrombozytenmembran
	Cefalotin	
	Cefamandol	
	Cefoperazon	
	Cefotaxim	
	Ceftazidim	
	Cefixim	
	Latamoxef, Moxalactam	Inhibierung der TXA ₂ Bildung; Wechselwirkung mit Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren

Andere Antibiotika und Antimykotika		
	Nitrofurantoin	Inhibierung von Thrombozyten COX-1 (im Tiermodell)
	Miconazol	Inhibierung von Thrombozyten COX-1 (im Tiermodell)
	Flucytosin	
	Fluconazol	
Medikamente, die cAMP oder cGMP erhöhen		
cAMP Stimulatoren		
	Prostaglandin E ₁ (PGE ₁), Prostaglandin I ₂ (PGI ₂), und Analoga	
Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer		
	Dipyridamol	Inhibierung der Phosphodiesterase und Adenosin- Aufnahme
	Cilostazol	Phosphodiesterase-3-Hemmer
	Sildenafil	Phosphodiesterase-5-Hemmer; Aktivierungsdefekt von Integrin α IIb β 3
	Coffeine, Theophyllin, Aminophyllin	
Herz-Kreislauf-Medikamente		
Nitrate		
	Nitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat	Erhöhung von Stickoxiden und damit Erhöhung von Thrombozyten cAMP und cGMP
Betablocker		
	Propranolol, Nebivolol, Pindolol	Unabhängig von der Betarezeptorenblockade
	Metoprolol	
	Atenolol	Erhöhte Aktivierung von Integrin α IIb β 3
Calciumantagonisten		
	Verapamil, Nifedipin, Diltiazem	Inhibierung von Adrenalin an α 2- Adrenorezeptoren; Inhibierung der Thrombozytenantwort auf TXA ₂ und Serotonin
	Dihydropyridin, Isradipin, Felodipin, Nicardipin	Verminderte Thrombozytenaktivität durch unbekanntem Mechanismus
ACE-Hemmer		
	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipiril	Herunterregulierung von α IIb β 3? NO-vermittelter Effekt?
Angiotensin-Rezeptor-Blocker		
	Valsartan, losartan, Olmesartan	Herunterregulierung von α IIb β 3? Interferenz mit TXA ₂ Rezeptor

Antiarrhythmika		
	Chinidin	Hemmung von α 2-Adrenorezeptoren
Lipidsenker		
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)		
	Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Änderung der Lipid-Zusammensetzung der Thrombozyten Plasmamembran; Inhibierung der Protein-Prenylierung und damit Inhibierung von GTP-bindenden Proteinen?
Andere		
	Clofibrat, Etofibrat	Änderung von Agonistenrezeptoren?
Antikoagulanzen, Fibrinolytika, und Antifibrinolytika		
Heparine		
	Unfraktioniertes Heparin (UFH) und Niedermolekulares Heparin (LMWH)	Durch verminderte Thrombin Generation? Erhöhte Aktivierung von α IIb β 3? Vermittelt über Antikörper gegen Heparin/PF4
Thrombolytika		
	Streptokinase, Urokinase, t-PA	Wahrscheinlich multifaktorieller Mechanismus
Antifibrinolytika		
	E-Aminocapronsäure	Unklar
Plasmaexpander		
	Dextrane	Interaktion mit Bestandteilen der Thrombozyten-Membran
	Hydroxyethylstärke	
Antihistaminika		
	Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Antazolin	
Röntgenkontrastmittel		
	Iopamidol, Amitriptylin, Nortriptylin	
	Amidotrizoesäure, Meglumin-Amidotrizoat, Natrium-Amidotrizoat	
Psychopharmaka		
Trizyklische Antidepressiva		
	Imipramin,	Unklar

	Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin, Doxepin, Mianserin	
Phenotiazine		
	Chlorpromazin, Promethazin, Trifluoperazin	Inhibierung von Calmodulin-abhängigen Signalwegen?
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)		
	Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Escitalopram, Citalopram	Wahrscheinlich multifaktorieller Mechanismus
Chemotherapeutika		
	Mithramycin	
	Daunorubicin, Carmustin	
	Tamoxifen	
	HD Chemotherapie (Ciplasin, Cyclophosphamid, Melphalan)	
Anästhetika und Narkotika		
	Benoxinat, Morphin, Benzocain, Butacain, Kokain, Heroin, Lidocain, Hydroxychloroquin, Piperocain, Proparacain, Procain, Tetracain	
Phytopharmaka		
	Ginseng	
	Gingko biloba	
Nahrungsmittel, Gewürze, und Vitamine		
	Ingwer, Zwiebel, Vitamin E	
	Kreuzkümmel, Kurkuma, Nelken	
	Alkohol, Omega-3- Fettsäuren	
	Chinesischer schwarzer Baumpilz, Knoblauch	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANKRD26	Ankyrin repeat domain-containing protein 26
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAMT	Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CD	Cluster of Differentiation
COX-1	Cyclogenase-1
DDAVP	Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin; Desmopressin
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DHGO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSG	Deutsche Schlaganfall Gesellschaft
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
Fc	Fragment crystallisable; konstante Region eines Antikörpers
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IUD	Intrauterine Device
i.v.	intravenös
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MYH9	Myosin, heavy chain 9
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung(en)

ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
ÖGLMKC	Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
ÖGIM	Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin
PDE	Phosphodiesterase
PGE₁	Prostaglandin E ₁
PGI₂	Prostaglandin I ₂
rFVIIa	rekombinanter Faktor VIIa
RKI	Robert Koch Institut
SOP	Standard Operating Procedure
SSRI	Serotonin Reuptake Inhibitors (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TA-GvHK	Transfusionsinduzierte Graft-versus-Host-Krankheit
tgl.	täglich
TK	Thrombozytenkonzentrat(e)
TPO	Thrombopoetin
TPO-R	Thrombopoetinrezeptor
TPO-RA	Thrombopoetinrezeptor-Agonist(en)
TXA₂	Thromboxan A ₂
VWF	Von-Willebrand-Faktor
WAS	Wiskott-Aldrich-Syndrom

Literatur

1. Cox K, Price V, Kahr WH: **Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management.** *Expert review of hematology* 2011, **4**(4):455-472.
2. Streif W, Martin O, Stefan W, Wolfgang E, Ralf K, GTH OBotTSGot: **Testing for inherited platelet defects in clinical laboratories in Germany, Austria and Switzerland. Results of a survey carried out by the Permanent Paediatric Group of the German Thrombosis and Haemostasis Research Society (GTH).** *Platelets* 2010, **21**(6):470-478.
3. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Lee CA, Martínez-Perez O: **Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011, **158**(2):124-134.
4. Halimeh S: **Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females.** *Hämostaseologie* 2012, **32**(01):45-50.
5. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ: **A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO.** *British journal of haematology* 2006, **135**(5):603-633.
6. Tosetto A, Balduini C, Cattaneo M, De Candia E, Mariani G, Molinari A, Rossi E, Siragusa S: **Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET).** *Thrombosis research* 2009, **124**(5):e13-e18.
7. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian A: **Topical haemostatic agents.** *British Journal of Surgery* 2008, **95**(10):1197-1225.
8. Gabay M, Boucher BA: **An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis.** *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2013, **33**(9):935-955.
9. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, Manfredi G, Kaminsky P, Capitaine AL, Roy P: **Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014, **12**(9):1494-1502.
10. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M: **Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(4).
11. Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, Pai M, Cowie A, Bouchard M, Podor TJ, Rivard GE, Hayward CP: **Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator.** *Blood* 2001, **98**(2):257-265.
12. Dunn CJ, Goa KL: **Tranexamic acid.** *Drugs* 1999, **57**(6):1005-1032.
13. Chan CC, Chan YY, Tanweer F: **Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in tonsillectomy.** *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 2013, **270**(2):735-748.
14. Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S: **A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children**

- undergoing cardiac surgery.** *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013, **118**(4):853-862.
15. McCormack PL: **Tranexamic acid.** *Drugs* 2012, **72**(5):585-617.
 16. Coppola A, Di Minno G: **Desmopressin in inherited disorders of platelet function.** *Haemophilia* 2008, **14**:31-39.
 17. Tauer J, Gneuss A, Lohse J, Jürgens T, Knöfler R: **Evaluation of desmopressin effect on primary haemostasis in pediatric patients with aspirin-like defect as hereditary thrombocytopathy.** *Klinische Pädiatrie* 2011, **223**(03):169-172.
 18. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W: **Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis.** *Wiener klinische Wochenschrift* 2017, **129**(9-10):303-316.
 19. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R: **The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders.** *British journal of haematology* 2003, **121**(3):477-481.
 20. Mathew P, Young G: **Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders—a 2006 review.** *Haemophilia* 2006, **12**(5):457-472.
 21. Franchini M: **The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature.** *Blood Transfusion* 2009, **7**(1):24.
 22. Poon M-C: **The evidence for the use of recombinant human activated factor VII in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders.** *Transfusion medicine reviews* 2007, **21**(3):223-236.
 23. Higham JM, O'brien P, Shaw R: **Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart.** *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1990, **97**(8):734-739.
 24. Rodeghiero F, Pecci A, Balduini C: **Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018, **16**(9):1700-1710.
 25. Garnock-Jones KP: **Eltrombopag.** *Drugs* 2011, **71**(10):1333-1353.
 26. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, Hopson CB, Landis AJ, Valoret EI, Sellers TS, Rosen J, Miller SG, Luengo JI: **Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist.** *Stem cells* 2009, **27**(2):424-430.
 27. Broudy VC, Lin NL: **AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl.** *Cytokine* 2004, **25**(2):52-60.
 28. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A, Group ES: **Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study.** *Blood* 2013, **121**(3):537-545.
 29. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viillard JF, Macik G, Rummel M, Nie K *et al*: **Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy.** *Br J Haematol* 2013, **161**(3):411-423.
 30. Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma AM, Melazzini F, Balduini CL: **Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations.** *Blood* 2010, **116**(26):5832-5837.
 31. Zaninetti C, Barozzi S, Bozzi V, Gresele P, Balduini CL, Pecci A: **Eltrombopag in preparation for surgery in patients with severe MYH9-related thrombocytopenia.** *American journal of hematology* 2019.
 32. Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, Klersy C, De Candia E, Veneri D, Barozzi S, Fierro T, Alberelli MA, Musella V: **Eltrombopag for the treatment of inherited**

- thrombocytopenias: a phase 2 clinical trial.** *Haematologica* 2019;haematol. 2019.223966.
33. Pecci A, Barozzi S, d'Amico S, Balduini CL: **Short-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation.** *Thrombosis and haemostasis* 2012, **107**(06):1188-1189.
 34. Favier R, Ferial J, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA: **First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia.** *Pediatrics* 2013, **132**(3):e793-e795.
 35. Conte G, López M, Alarcón P: **Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH-9 gene. Report of one case.** *Revista medica de Chile* 2018, **146**(9):1074-1078.
 36. Gröpper S, Althaus K, Najm J, Haase S, Aul C, Greinacher A, Giagounidis A: **A patient with Fechtner syndrome successfully treated with romiplostim.** *Thrombosis and haemostasis* 2012, **107**(03):590-591.
 37. Yamanouchi J, Hato T, Kunishima S, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M: **A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia.** *Annals of hematology* 2015, **94**(9):1599-1600.
 38. Gerrits AJ, Leven EA, Frelinger AL, Brigstocke SL, Berny-Lang MA, Mitchell WB, Revel-Vilk S, Tamary H, Carmichael SL, Barnard MR: **Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia.** *Blood* 2015, **126**(11):1367-1378.
 39. Gabelli M, Marzollo A, Notarangelo LD, Basso G, Putti MC: **Eltrombopag use in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome.** *Pediatric blood & cancer* 2017, **64**(12):e26692.
 40. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, Barozzi S, Giangregorio T, Ali H, Melazzini F, Sallam M, Alfano C: **Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim.** *EMBO molecular medicine* 2018, **10**(1):63-75.
 41. Fiore M, Saut N, Alessi M-C, Viallard J-F: **Successful use of eltrombopag for surgical preparation in a patient with ANKRD26-related thrombocytopenia.** *Platelets* 2016, **27**(8):828.
 42. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N: **Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment.** *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009, **15**(1):84-90.
 43. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, Al-Mahr M, Rifai S, El Solh H: **Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT).** *Bone marrow transplantation* 2004, **33**(8):829.
 44. Curley A, Stanworth SJ, New H: **A Randomized Trial of Neonatal Platelet Transfusion Thresholds. Reply.** *The New England journal of medicine* 2019, **380**(16):1584-1585.
 45. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, Saini SS, Sharma RR, Varma N: **Platelet transfusion for PDA closure in preterm infants: a randomized controlled trial.** *Pediatrics* 2019, **143**(5):e20182565.
 46. Williamson L, Warwick R: **Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention.** *Blood reviews* 1995, **9**(4):251-261.
 47. Stroncek DF, Rebutta P: **Platelet transfusions.** *The Lancet* 2007, **370**(9585):427-438.

48. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS: **Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Neurology* 2015, **14**(2):162-173.
49. Boullata J: **Natural health product interactions with medication.** *Nutrition in clinical practice* 2005, **20**(1):33-51.
50. Scharf RE: **Drugs that affect platelet function.** In: *Seminars in thrombosis and hemostasis: 2012.* Thieme Medical Publishers: 865-883.
51. George JN, Shattil SJ: **The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function.** *New England Journal of Medicine* 1991, **324**(1):27-39.

Versions-Nummer:	2.1
Erstveröffentlichung:	04/2014
Überarbeitung von:	04/2020
Nächste Überprüfung geplant:	04/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online