

# Thrombozytopenien

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformation .....	3
2.2 Epidemiologie .....	3
2.3 Pathogenese .....	4
2.4 Risikofaktoren .....	5
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>6</b>
3.1 Vorbeugung .....	6
3.2 Früherkennung .....	6
3.2.1 Bevölkerung .....	6
3.2.2 Risikopersonen .....	6
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>6</b>
4.1 Symptome .....	6
4.2 Inzidentelle Befunde .....	7
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>7</b>
5.1 Diagnose-Kriterien .....	7
5.2 Diagnostik .....	7
5.2.1 Erstdiagnose .....	7
5.2.2 Krankheitsverlauf .....	8
5.3 Klassifikation .....	8
5.3.1 Subtypen .....	8
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung .....	9
5.3.3 Remissionskriterien .....	10
5.4 Prognostische Faktoren .....	10
5.5 Differentialdiagnose .....	11
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	11
<b>6 Therapie</b> .....	<b>11</b>
6.1 Therapiestruktur .....	11
6.2 Therapiemodalitäten .....	11
6.2.1 Operation .....	11
6.2.2 Bestrahlung .....	11
6.2.3 Medikamentöse Therapie .....	11
6.2.4 Thrombozytentransfusion .....	12
6.2.5 Allogene Stammzelltransplantation .....	12
6.2.6 Autologe Stammzelltransplantation .....	12
6.3 Besondere Situationen .....	12
6.3.1 Prophylaktische Thrombozytentransfusion .....	12

6.3.2 Alloimmunisierte Patienten.....	13
<b>7 Rehabilitation</b> .....	<b>13</b>
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>14</b>
8.1 Verlaufskontrolle .....	14
8.2 Nachsorge.....	14
<b>9 Literatur</b> .....	<b>14</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>14</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>14</b>
<b>15 Anschriften der Experten</b> .....	<b>15</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten</b> .....	<b>16</b>

# Thrombozytopenien

**ICD-10:** D69.4

**Stand:** März 2021

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Karl-Anton Kreuzer, Norbert Gattermann, Johanna Gebhart, Jeroen Goede, Martin Griebhammer, Edgar Jost, Florian Langer

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

## 1 Zusammenfassung

Ein Mangel an Thrombozyten kann prinzipiell durch eine verminderte Produktion im Knochenmark (Bildungsstörung) oder durch einen erhöhten Verlust (Verbrauchsstörung) entstehen. Die Gefährdung des Patienten wird dabei maßgeblich vom Ausmaß der Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl), deren Dauer, der jeweiligen Erkrankungsätiologie sowie weiteren patientenspezifischen Faktoren (z.B. altersabhängige Gefäßfragilität, Komorbidität oder gerinnungshemmende Medikation) bestimmt. Für die Prognose ist eine rasche Diagnose mit Erfassung der Pathogenese von entscheidender Bedeutung, da für die meisten Thrombozytopenien effektive Behandlungen zur Verfügung stehen, welche die Morbidität und Mortalität einer Thrombozytopenie und/oder deren zu Grunde liegenden Systemerkrankung deutlich reduzieren können.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformation

Eine Thrombozytopenie definiert sich zunächst labormedizinisch durch das Unterschreiten des Referenzbereiches der Thrombozytenzahl im peripheren Blut, wobei die untere Grenze des Referenzbereiches zumeist bei ca. 150 G/l liegt. Eine klinisch relevantere, wenn auch unschärfere Definition orientiert sich am erhöhten Risiko für Spontanblutungen oder einem gesteigerten Risiko für posttraumatische bzw. intra- und postinterventionelle Blutungen. Als empirische Größe kann hier ein Thrombozytenwert 50-80 G/l angenommen werden.

Bei anderweitig gerinnungsgesunden Patienten ohne Thrombozytenfunktionsstörung steigt das Blutungsrisiko bei Thrombozytenwerten unterhalb von 80 G/l kontinuierlich an, wobei dieser Anstieg unterhalb von 30 G/l eine annähernd exponentielle Funktion annimmt. Legt man die funktionelle Relevanz für die Thrombozytopenie-Definition zu Grunde, ist der klinische Kontext von sehr großer Bedeutung, da z.B. vergleichsweise niedrige Thrombozytenwerte bei jungen Patienten mit Immunthrombozytopenie (ITP, Morbus Werlhof) weitaus weniger bedrohlich sind als identische Thrombozytenwerte bei Patienten mit einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA).

### 2.2 Epidemiologie

Die Epidemiologie von Thrombozytopenien ist maßgeblich abhängig von deren Ätiologie. Während keine systematischen Daten zur Häufigkeit von Begleitthrombozytopenien bei Leberer-

krankungen, Hypersplenismus, Sepsis oder Autoimmunerkrankungen vorliegen, sind folgende ungefähre Erkrankungsinzidenzen bekannt (Tabelle 1):

**Tabelle 1: Inzidenzen von Erkrankungen mit begleitender Thrombozytopenie**

Ätiologie	Häufigkeit [1/100.000/Jahr]
Myelodysplastisches Syndrom	3,0-4,0
Immunthrombozytopenie	2,0-4,0
Thrombotische Mikroangiopathie	1,0-4,0
Akute Leukämie	1,5-3,5
Agranulozytose (toxisch)	0,5-1,0
Aplastische Anämie	0,2-0,3
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I	5000-10.000*
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II	1000-2000*
Gestationsthrombozytopenie	5000-10.000**
HELLP-Syndrom	100-200**
Pseudothrombozytopenie	bis zu 15.000***

Legende:

\*bezogen auf Patienten mit Exposition gegenüber unfraktioniertem Heparin

\*\*bezogen auf Schwangerschaften

\*\*\*bezogen auf Patienten mit Thrombozytopenie

Die HIT-I, welche weder mit einem erhöhten Blutungs- oder Thromboserisiko verbunden ist und lediglich ein nicht-immunologisches, selbstlimitierendes Begleitphänomen einer Heparin-Therapie sein kann, wird nach neueren nosologischen Definitionen nicht mehr als Erkrankung geführt.

## 2.3 Pathogenese

Pathogenetisch lassen sich die Thrombozytopenien zunächst grob in Bildungs- und Verbrauchsstörungen unterteilen. Die wichtigsten sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Pathogenese von Thrombozytopenien**

Bildungsstörungen	Verbrauchsstörungen
Myelodysplastische Syndrome	Immunthrombozytopenie
Akute Leukämien (AML/ALL)	Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
Agranulozytose (medikamentös toxisch)	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
Aplastische Anämie	Lebererkrankungen
Primäre Myelofibrose	Hypersplenismus
Lymphome (Knochenmarkinfiltration)	Infektionen und Sepsis
Knochenmarkkarzinose	Disseminierte intravasale Gerinnung
Hereditäre Thrombozytopathie/-penie	HELLP-Syndrom

Das universelle pathogenetische Prinzip der **Bildungsstörungen** ist eine verminderte Megakaryozytopoiese. Diese kann durch eine toxische Schädigung der gesamten Hämatopoese, durch neoplastische Knochenmarkerkrankungen, durch eine wohl überwiegend immunologisch-vermittelte Destruktion der Hämatopoese, wie zum Beispiel bei der aplastischen Anämie, oder durch eine hereditäre Störung der Thrombozytenbildung verursacht sein. Für einige dieser angeborenen Erkrankungen (z.B. Bernard-Soulier-Syndrom, *MYH9*-assoziierte Makrothrombozytopenien, Wiskott-Aldrich-Syndrom) sind die patho-kausalen genetischen Läsionen mittlerweile

bekannt [1]. Gelegentlich können auch schwere Malnutritionen oder Stoffwechselstörungen (z.B. schwerer Alkoholismus oder Vitamin-B12-Mangel) zu einer direkten Schädigung der Hämatopoese oder Megakaryozytopoese führen.

Bei **Verbrauchsstörungen** liegen v.a. immunologische Phänomene vor, welche die vermehrte Sequestration von Thrombozyten in der Milz zur Folge haben. Klassisch ist dies bei der Immunthrombozytopenie der Fall, aber auch andere Formen der antikörpervermittelten Thrombozyten-depletion sind bekannt (z.B. Antiphospholipidsyndrom, Mischkollagenosen, Posttransfusionspurpura, Hepatitis-C-Infektion). Weitere Verbrauchsstörungen werden durch hämodynamische Ursachen hervorgerufen. Hierzu zählt insbesondere eine verstärkte splenische Perfusion bei portaler Hypertension, während der fortgeschrittenen Schwangerschaft oder bei Splenomegalie anderer Genese (Hypersplenismus).

## 2.4 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine toxische Knochenmarkschädigung mit Thrombozytopenie gelten neben einer zytostatischen Behandlung alle Medikamente, welche potentiell knochenmarkschädigend wirken. Dies trifft auf eine Vielzahl von Wirkstoffen zu. Indikationen und häufig eingesetzte Substanzen sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

**Tabelle 3: Häufig eingesetzte Substanzen mit potentiell toxischer Knochenmarkschädigung**

Indikationsgebiet	Substanzbeispiele
Analgetika	Metamizol, Acetaminophen
Antiphlogistika	Ibuprofen, Diclofenac
Antihistaminika	Ranitidin, Cimetidin
Diuretika	Hydrochlorothiazid, Spironolacton
Thyreostatika	Carbimazol, Thiouracil
Antibiotika	Cephalosporine, Clindamycin, Cotrimoxazol
Tuberkulostatika	Isoniazid, Rifampicin
Antimalariamittel	Chloroquin, Pyrimethamin
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin
Diverse	Allopurinol, Colchicin, Levodopa
Zytostatika	Ausnahmen nicht bekannt

Neben einer direkten Knochenmarkschädigung können zahlreiche Medikamente eine immunologisch vermittelte Thrombozytopenie auslösen, wobei es zur Interaktion von medikamentenabhängigen Antikörpern (drug dependent antibodies, ddab) mit Epitopen auf der Thrombozytenoberfläche kommt. Erstmals wurde dies für Chinin bzw. Chinidin beschrieben. Eine Online-Zusammenstellung potentieller Medikamente findet sich unter: <https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html>.

Darüber hinaus gelten vorhergegangene Chemo- oder Strahlentherapien als Risikofaktoren für die Entwicklung hämatologischer Sekundärneoplasien, welche mit einer Thrombozytopenie einhergehen können.

## **3 Vorbeugung und Früherkennung**

### **3.1 Vorbeugung**

Einer Thrombozytopenie kann nur durch die Vermeidung potentiell auslösender Substanzen (z.B. unfraktioniertes Heparin, knochenmarktoxische Medikamente) vorgebeugt werden. Dies lässt sich vielfach nur schwer klinisch umsetzen. Bei positiver Anamnese einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) sollte jedoch in der Regel eine erneute Exposition gegenüber Heparinen vermieden werden.

### **3.2 Früherkennung**

#### **3.2.1 Bevölkerung**

Eine wirkungsvolle Strategie zur Früherkennung von Thrombozytopenien in der Allgemeinbevölkerung besteht nicht. Erst bei konklusiven anamnestischen Angaben (Medikamentenanamnese, Blutungsanamnese) und/oder typischen Symptomen ist eine entsprechende Diagnostik angezeigt. Dessen ungeachtet sollten nach Verabreichung von Heparin (insbesondere unfraktioniertem Heparin) Blutbildkontrollen vor und ca. 7 Tage nach erstmaliger Verabreichung zur frühzeitigen Erkennung einer HIT-II erfolgen (S3-LL Venenthrombose) [2].

#### **3.2.2 Risikopersonen**

Bei Patienten, die eine knochenmarktoxische (zytostatische) Therapie erhalten, sind regelmäßige Blutbilduntersuchungen zur frühzeitigen Erkennung einer Thrombozytopenie indiziert. Die Untersuchungshäufigkeit richtet sich hierbei nach dem zu erwartenden Ausmaß und Zeitpunkt der Thrombozytopenie und sollte von einem erfahrenen Behandler in Abhängigkeit von der verabreichten Therapie festgelegt werden. In der Nachsorge einer abgeschlossenen Krebsbehandlung erfolgt in der Regel routinemäßig eine Blutbildkontrolle, bei der eine neu aufgetretene Thrombozytopenie festgestellt werden kann.

## **4 Klinisches Bild**

### **4.1 Symptome**

Eine ausgeprägte Thrombozytopenie manifestiert sich typischerweise durch Blutungszeichen. Charakteristisch hierfür sind petechiale Blutungen in den abhängigen Körperpartien (untere Extremitäten beim mobilen Patienten, Rücken beim bettlägerigen Patienten) sowie in den Schleimhäuten (klinisch gut sichtbar z.B. enoral bzw. am Gaumen). Muskel- und Gelenkblutungen sowie großflächige Gewebeblutungen (Suffusionen) sind dagegen vor allem bei Störungen der plasmatischen Gerinnung (sekundäre Hämostase) zu finden.

Weitere Anzeichen für eine Störung der primären Hämostase sind Epistaxis, Gingivorrhagie, Hämatomneigung sowie Hypermenorrhoe bzw. Metrorrhagie. Besondere Aufmerksamkeit sollte gleichzeitig bestehenden neurologischen Symptomen (z.B. Cephalgien, Vigilanzstörungen) und einem etwaigen Ikterus geschenkt werden, da die Trias aus thrombozytopenischen Blutungen, neurologischen Symptomen und Hämolysezeichen (Sub-/Ikterus) Ausdruck einer lebensbedrohlichen thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) sein kann.

## 4.2 Inzidentelle Befunde

Thrombozytopenien zählen zu den häufigen inzidentellen Blutbildbefunden. Häufig sind diese nur gering- bis mäßiggradig ausgeprägt und führen daher nicht zu einer symptomatischen Blutungsneigung. Bei Thrombozytenwerten  $>100$  G/L, welche über längere Zeit bestehen und ohne Blutungszeichen einhergehen, sollte insbesondere auch die Möglichkeit einer konstitutionellen Abweichung (Normvariante) in Betracht gezogen werden.

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnose-Kriterien

Labormedizinisch definiert sich eine Thrombozytopenie formaliter durch die Unterschreitung des labor- und methodenabhängigen Referenzbereiches, der i.d.R. um die 150-300 G/l liegt. Da die Thrombozyten üblicherweise im EDTA-antikoagulierten peripheren Blut durch einen Blutbildautomaten bestimmt werden, ist - insbesondere bei unplausiblen Ergebnis- zunächst an die Möglichkeit einer sogenannten Pseudothrombozytopenie zu denken. Hierbei kommt es durch konventionelle Antikoagulantien (v.a. EDTA und Heparin) zu einer in-vitro-Aggregation von Thrombozyten, so dass falsch-niedrige Messwerte resultieren. Je nach untersuchtem Patientengut kann dies bei bis zu 15% thrombozytopenen Patienten der Fall sein [3]. Während dieses Phänomen mit Citrat weniger häufig zu beobachten ist, kann es durch den Einsatz von anderen Zusätzen (z.B. Aminoglykosiden) nahezu vollständig eliminiert werden [4]. Im mikroskopischen Differentialblutbild können die Thrombozytenaggregate im EDTA-Blut nachgewiesen werden, bzw. es zeigt sich eine kursorisch normale Thrombozytendichte im Nativausstrich [5].

### 5.2 Diagnostik

Die ätiopathogenetische Diagnostik einer Thrombozytopenie ist auf Grund der vielfältigen Ursachen komplex. Nichtsdestotrotz sollte in jedem Fall rasch abgeklärt werden, ob sich die vorliegende Thrombozytopenie auf eine lebensbedrohliche und akut behandlungspflichtige Erkrankung zurückführen lässt. Hierzu zählen insbesondere:

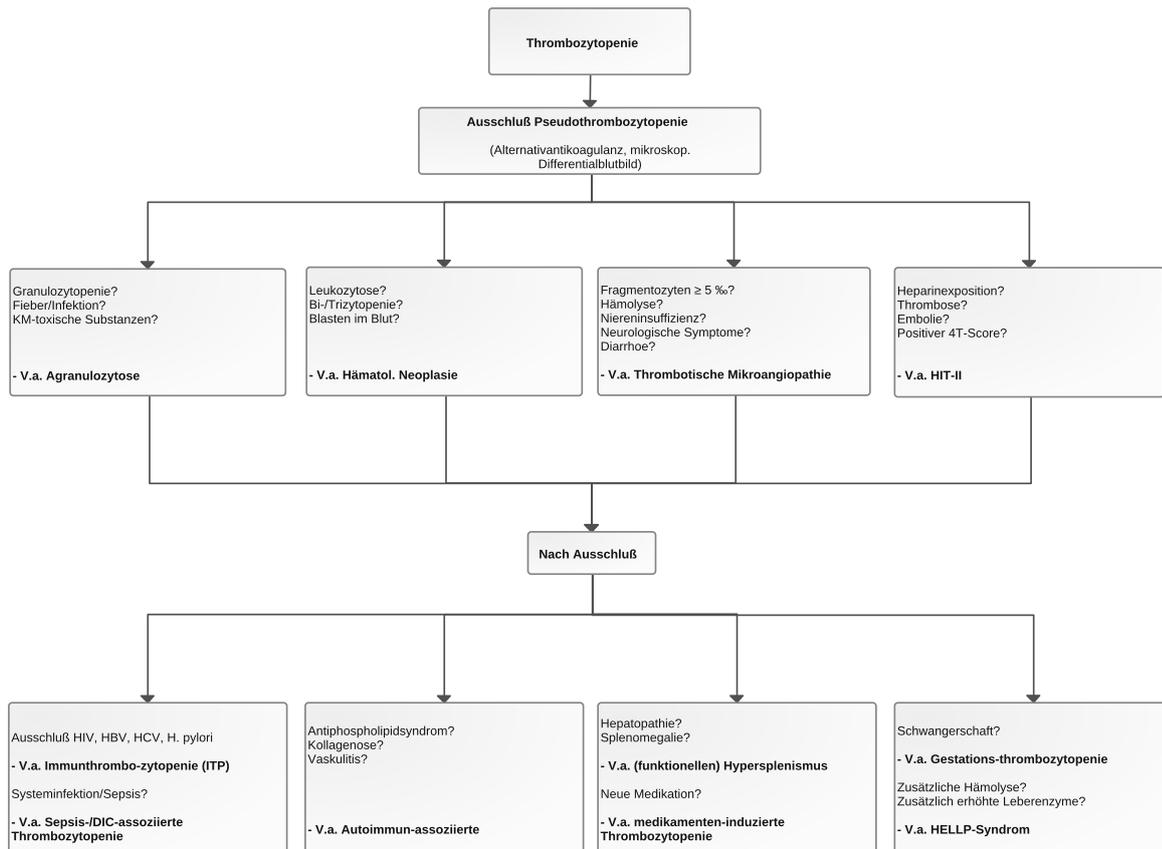
- Agranulozytose/toxischer Knochenmarkschaden
- Hämatologische Neoplasien (akute Leukämien, Myelodysplasien etc.)
- Thrombotische Mikroangiopathie (TTP, (a)HUS, STEC-HUS)
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT-II)

Siehe auch [Abbildung 1](#) und [Tabelle 4](#).

#### 5.2.1 Erstdiagnose

Die Dringlichkeit der Erstdiagnostik hängt zunächst vom Ausmaß der Thrombozytopenie ab. Während isolierte Thrombozytopenien  $>100$  G/L kaum klinische Bedeutung besitzen und nur in Ausnahmefällen auf akut lebensbedrohliche Krankheiten zurückzuführen sind, gehen differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen i.d.R. mit Thrombozytenwerten  $<50$  G/L einher. [Abbildung 1](#) illustriert eine grobe diagnostische Vorgehensweise bei der Erstdiagnostik.

**Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Thrombozytopenie**



## 5.2.2 Krankheitsverlauf

Nach Feststellung der Ursache richtet sich hiernach die Verlaufsdagnostik der Thrombozytopenie.

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.1 Subtypen

Unabhängig von der oben dargestellten pathogenetischen Einteilung in Bildungs- und Verbrauchsstörungen lassen sich die Thrombozytopenien weiter wie folgt nach ihrer **Ätiologie** klassifizieren (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Einteilung der Thrombozytopenie nach der Ätiologie**

Ätiologie	Krankheitsbilder
Thrombotische Mikroangiopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)</li> <li>• Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)</li> <li>• Atypisches HUS (aHUS)</li> <li>• Shigatoxin bildende E. coli-HUS (STEC-HUS)</li> </ul>
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute myeloische Leukämie (AML)</li> <li>• Akute lymphatische Leukämie (ALL)</li> <li>• Myeloproliferative Neoplasien (MPN)</li> <li>• Maligne Lymphome (B-/T-NHL)</li> <li>• Myelodysplasien (MDS)</li> <li>• Sonstige neoplastische KM-Infiltration</li> </ul>
Medikamenteninduzierte Thrombozytopenien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte Knochenmarktoxizität</li> <li>• Drug-dependent antibodies, ddab (Chinin-/Chinidin-Typ)</li> <li>• Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I</li> <li>• Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II</li> </ul>
Kongenitale Thrombozytopenien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amegakaryozytäre Thrombozytopenien</li> <li>• Bernard-Soulier-Syndrom</li> <li>• Von-Willebrand-Syndrom Typ 2B</li> <li>• Plättchentyp Von-Willebrand-Syndrom</li> <li>• <i>MYH9</i>-assoziierte Makrothrombozytopenien (May-Hegglin-Anomalie, Fechtner-Syndrom, Sebastian-Paetelet-Syndrom)</li> <li>• X-chromosomale Makrothrombozytopenie</li> <li>• Gray-Platelet-Syndrom</li> <li>• Wiskott-Aldrich-Syndrom (Mikrothrombozytopenie)</li> </ul>
Immunologische Thrombozytopenien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunthrombozytopenie</li> <li>• Aplastische Anämie (AA)</li> <li>• Sekund. Immunthrombozytopenie (SLE, APS etc.)</li> <li>• Posttransfusionspurpura</li> <li>• Evans-Syndrom (mit Autoimmunhämolyse)</li> </ul>
Komplexe und ätiol. unklare Thrombozytopenien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präeklampsie/HELLP-Syndrom</li> <li>• Hepatopathie-assoziierte Thrombozytopenie</li> <li>• Verbrauchskoagulopathie</li> <li>• Konstitutionelle Thrombozytopenie</li> </ul>
Hämodynamische Thrombozytopenien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersplenismus</li> <li>• Gestationsthrombozytopenie</li> </ul>

### 5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

Die Bemessung des Schweregrades einer Thrombozytopenie kann zum einen über die klinisch relevanten Blutungsparameter gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: WHO-Schweregrad der Thrombozytopenie und entsprechende klinische Charakteristika**

WHO Schweregrad	Klinische Charakteristika
Grad 1	Oropharyngeale Blutungen oder Epistaxis $\leq 30$ Min/24 h Petechien (Schleimhaut/Haut) Purpura $\leq 2$ cm Spontanhämatome im Weichteil- oder Muskelgewebe $> 2$ cm Positiver Test auf okkultes Blut im Stuhl Mikrohämaturie Abnorme Vaginalblutung (Schmierblutungen)
Grad 2	Oropharyngeale Blutungen oder Epistaxis $> 30$ Min/24 h Purpura $> 2$ cm Spontanhämatome tiefer Gewebe Gelenkblutung Teerstuhl/Hämatochezie Hämatemesis Makrohämaturie Abnorme Vaginalblutung $>$ Schmierblutung Hämoptysen/blutige Bronchiallavage Nicht-interventionspflichtige Körperhöhlenblutung (Sicker-)Blutung $> 1$ h/24 h an Punktions-/Interventionsstellen
Grad 3	Jede Blutung mit moderater hämodynamischer Instabilität und Transfusionsbedarf Blutige Lumbalpunktion ohne ZNS-Symptome Interventionspflichtige Körperhöhlenblutung Jede Blutung mit Transfusionsbedarf
Grad 4	Jede Blutung mit schwerer hämodynamischer Instabilität und erhöhtem Transfusionsbedarf Fatale Blutung jeden Ursprungs Retinablutung mit Sehverlust ZNS-Symptome mit blutiger Lumbalpunktion Jede bildgebende ZNS-Blutung

Eine weitere Möglichkeit, den Schweregrad einer Thrombozytopenie zu beziffern, ist die Einteilung gem. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des US National Cancer Institute (Tabelle 6): [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_4.03.xlsx](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_4.03.xlsx):

**Tabelle 6: Schweregrad einer Thrombozytopenie nach CTCAE**

CTCAE Schweregrad	Thrombozyten [G/L]
Grad 1	Unterer Referenzbereich bis 75
Grad 2	75-50
Grad 3	50-25
Grad 4	$< 25$

### 5.3.3 Remissionskriterien

Die Definition der Remission einer Thrombozytopenie ist abhängig von der auslösenden Störung. Während bei der ITP z.B. Thrombozytenwerte  $> 30$  G/L bereits als hinreichendes Therapieansprechen und Teilremission angesehen werden, liegt bei hämatologischen Neoplasien eine Vollremission erst bei hämatopoietischer Rekonstitution (Thrombozyten  $> 100$  G/L, Hämoglobin  $> 10$  g/dL, Neutrophile  $> 1$  G/L) vor.

### 5.4 Prognostische Faktoren

Die Prognose einer Thrombozytopenie hängt maßgeblich von ihrer Ursache ab. So weisen Immunthrombozytopenien, insbesondere im Kindesalter sehr hohe Spontanremissionsraten auf. Dagegen ist die Rezidivwahrscheinlichkeit bei der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura hoch (ca. 5-10%). Auch die Dauer der Thrombozytopenie sowie patientenabhängige Faktoren (Alter, Komorbidität, Medikation) fließen in die Prognose mit ein. Junge Menschen mit lange

anhaltender Immunthrombozytopenie weisen z.B. ein nur marginal erhöhtes Risiko für fatale Blutungen auf, während ältere Patienten erheblich mehr gefährdet sind.

## 5.5 Differentialdiagnose

Da eine Thrombozytopenie lediglich eine deskriptive Diagnose darstellt, ergibt sich nach Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie (s.o.) keine relevante Differentialdiagnostik. Wichtig ist vielmehr die rasche ätiologische Zuordnung, um insbesondere den **Thrombozytopenien mit hohem akutem Gefährdungspotential** (z.B. TMA, HIT-II) wirkungsvoll zu begegnen.

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Neben Ätiologie und Ausmaß haben Alter, Komorbiditäten und die laufende Medikation einen großen Einfluss auf Morbidität und Mortalität einer Thrombozytopenie. Generell steigt mit zunehmendem Alter wegen reduzierter Gefäßelastizität und erhöhter Gefäßfragilität das Risiko schwerer oder fataler Blutungen im Rahmen einer Thrombozytopenie. Ferner tragen z.B. eine arterielle Hypertonie, eine Sepsis oder eine Störung der plasmatischen Gerinnung zur Steigerung dieses Risikos bei. Bei gleichzeitiger Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) oder Antikoagulantien ist das Risiko für schwerwiegende Blutungen erheblich erhöht.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Prinzipiell kann bei der Behandlung von Thrombozytopenien zwischen einer kausalen, symptomatischen und supportiven Therapie unterschieden werden. Zu den kausalen Behandlungen zählt z.B. die zytostatische Behandlung einer hämatologischen Neoplasie. Ein Beispiel für eine symptomatische Behandlung ist die Splenektomie bei chronischer Immunthrombozytopenie. Die Substitution von Thrombozyten stellt eine supportive Maßnahme dar.

### 6.2 Therapiemodalitäten

#### 6.2.1 Operation

Die Splenektomie hat einen gesicherten Stellenwert bei der Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (siehe [Onkopedia Immunthrombozytopenie \(ITP\)](#)).

#### 6.2.2 Bestrahlung

Eine Strahlentherapie der Milz wird nur noch selten bei anderweitig nicht beherrschbarer Splenomegalie im Rahmen von myeloproliferativen Erkrankungen (insbesondere primäre Myelofibrose, siehe [Onkopedia Primäre Myelofibrose \(PMF\)](#)) durchgeführt. Ziel dieser Behandlung ist eine effektive Größenreduktion des Organs, während ein relevanter positiver Einfluss auf die Thrombozytopenie nicht zu erwarten ist.

#### 6.2.3 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung einer Thrombozytopenie richtet sich maßgeblich nach deren Ätiologie. Dabei stehen derzeit zwei Thrombopoietin-Mimetika Verfügung (Romiplostim und Eltrombopag), welche einen direkten Einfluss auf die Megakaryozytopoiese besitzen. Für die therapierefraktäre Immunthrombozytopenie (ITP) wurde kürzlich ein SYK-Inhibitor (Fostamatinib)

zugelassen, welcher die Sequestrierung von Thrombozyten in der Milz hemmt. Alle anderen medikamentösen Behandlungsansätze (insbesondere die Immunsuppressiva) haben eine Reduktion des peripheren Thrombozytenumsatzes oder die Vermeidung von Blutungskomplikationen zum Ziel.

#### **6.2.4 Thrombozytentransfusion**

Die Transfusion von Spenderthrombozyten stellt eine i.d.R. sehr effektive Maßnahme zur Anhebung der Thrombozytenzahl eines Patienten dar. Einen besonderen Stellenwert besitzt dieses Verfahren bei Bildungsstörungen und gleichzeitig drohenden oder eingetretenen Blutungskomplikationen. Als absolute Indikationen werden hierbei Blutungen der WHO-Schweregrade 3 und 4 angesehen (siehe [Tabelle 5](#)). Blutungen der WHO-Schweregrade 1 und 2 stellen in der Regel nur eine relative Indikation zur Thrombozytensubstitution dar [6].

Im Gegensatz zu Bildungsstörungen sollten bei Verbrauchsstörungen (z.B. Immunthrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie oder thrombotische Mikroangiopathie) Thrombozyten gemäß einschlägiger Empfehlungen nur nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Optionen bzw. bei vitaler Indikationsstellung transfundiert werden. Der Grund hierfür liegt in dem Umstand, dass je nach Ätiologie der Verbrauchsstörung der Einsatz von Thrombozytentransfusionen nicht nur ineffektiv ist (z.B. Immunthrombozytopenie), sondern auch zu erheblichen Komplikationen (z.B. thrombotische Mikroangiopathie) führen kann.

#### **6.2.5 Allogene Stammzelltransplantation**

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei Thrombozytopenien, die auf eine schwerwiegende hämatologische Systemerkrankung (z.B. Myelodysplasie oder akute Leukämie) zurückzuführen ist, in Betracht gezogen werden. Für die Indikationsstellung sind das Ausmaß sowie die Risikokonstellation der Gesamterkrankung maßgeblich.

#### **6.2.6 Autologe Stammzelltransplantation**

Die autologe Stammzelltransplantation hat bei der Behandlung von Thrombozytopenien keinen Stellenwert.

### **6.3 Besondere Situationen**

#### **6.3.1 Prophylaktische Thrombozytentransfusion**

Um die Eintrittswahrscheinlichkeit und/oder den Schweregrad von Blutungskomplikationen zu reduzieren, können Thrombozytentransfusionen auch vorbeugend ohne aktive Blutungszeichen erfolgen. Hierfür werden folgende allgemeine Schwellenwerte angegeben, die in der klinischen Praxis auf den Einzelfall anzupassen sind. ([Tabelle 7](#)) [6].

**Tabelle 7: Indikation zur Thrombozytentransfusion in Abhängigkeit von der Ätiologie**

Indikation	Thrombozyten [G/L]
Chronische Bildungsstörung (z. B. hämatologische Neoplasien, in Abhängigkeit von der individuellen Situation)	<5
Akute Bildungsstörung (z.B. nach Chemotherapie)	<10
Akute Bildungsstörung mit Risikofaktoren: Infektion/Leukozytose/Fieber >38,0°C Komplikationen (z.B. GvHD) Plasmatische Gerinnungsstörung Rascher Thrombozytenabfall Vorbestehende Blutungen	<20
Diagnostische Interventionen bei gerinnungsgesunden Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation	<50
Elektive Lumbalpunktion	<50
Elektive Lumbalpunktion bei Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung	<100
Transjuguläre Leberpunktion	<10
Transkutane Leberpunktion	<50
Gelenkpunktionen	<20
Zahnärztliche Eingriffe	<20
Gastrointestinale Endoskopie mit Biopsieentnahme	<20
Bronchoskopie	<20
Bronchoskopie mit Biopsieentnahme	<50
Zentraler Venenkatheter	<20
Operative Eingriffe mit niedrigem/mittlerem Blutungsrisiko	<20
Operative Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko	<50
Operative Eingriffe mit sehr hohem Blutungsrisiko	<100
Epiduralanästhesie	<80
Beckenkammpunktion	nicht erforderlich

### 6.3.2 Alloimmunisierte Patienten

Kommt es nach Transfusion von Thrombozyten nicht zu einem adäquaten Anstieg der Thrombozytenzahl (d.h. ca. 10-20 G/L pro Apherese-/Poolkonzentrat), kann eine Alloimmunität vorliegen. Hierfür sind Antikörper gegen HLA-Klasse-I-Antigene die häufigste Ursache. In diesen Fällen ist eine entsprechende serologische Diagnostik angezeigt, um nachfolgend allenfalls HLA-kompatible Konzentrate verabreichen zu können.

Zur Vermeidung einer Alloimmunisierung bei Patienten, die für eine spätere allogene Stammzelltransplantation vorgesehen sind, wird die Gabe bestrahlter (und CMV-gematchter) Konzentrate empfohlen.

## 7 Rehabilitation

Rehabilitationsmaßnahmen sind nach erfolgreich behandelter Thrombozytopenie nur dann sinnvoll, sofern Blutungskomplikationen (z.B. intrazerebrale Blutung) zu einem relevanten Organschaden geführt haben.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

Die individuelle Verlaufskontrolle einer Thrombozytopenie hängt maßgeblich von ihrer Ursache und Ausprägung ab. Kurzfristige, potentiell lebensbedrohliche Thrombozytopenien <30 G/L (z.B. bei TMA oder Agranulozytose) sollten engmaschig (innerhalb weniger Tage) kontrolliert werden. Länger bestehende Thrombozytopenien (von >30 G/L) können unter Berücksichtigung der individuellen Situation in größeren Intervallen (Wochen oder Monate) verfolgt werden.

### 8.2 Nachsorge

Die Nachsorge einer Thrombozytopenie richtet sich nach deren Ätiologie. Bei nicht-Neoplasie-assoziierten Thrombozytopenien genügt häufig eine entsprechende Instruktion des Patienten über klinische Blutungszeichen, die dann zu einer Blutbildkontrolle führen sollten.

## 9 Literatur

1. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8; 2017(1): 385–399. DOI: [10.1182/asheducation-2017.1.385](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.385)
2. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2. komplett überarbeitete Auflage: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001l\\_s3\\_vte-prophylaxe\\_2015-12](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_s3_vte-prophylaxe_2015-12) (Abruf 12.02.2019)
3. Silvestri F, Virgolini L, Savignano C, Zaja F, Velisig M, Baccarani M. Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. Vox Sang. 1995;68(1):35-9. PubMed PMID:7725669.
4. Sakurai S, Shiojima I, Tanigawa T, Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Br J Haematol. 1997 Dec;99(4):817-23. PubMed PMID:9432027.
5. Bain B, Kreuzer KA. Das Blutbild. 1. Aufl. 2017. de Gruyter, Berlin. ISBN-10: 3110435020
6. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/qll\\_haemotherapie\\_2014](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/qll_haemotherapie_2014) (Abruf 12.02.2019)

## 13 Zulassungsstatus

- [Thrombozytopenien - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

1. 4T-Score für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie: <https://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia> (Abruf: 12.02.2019)
2. HIT Expert Probability (HEP) Score für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie: <https://www.mdcalc.com/hit-expert-probability-hep-score-heparin-induced-thrombocytopenia>

3. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/qll\\_haemotherapie\\_2014](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/qll_haemotherapie_2014)
4. International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Recommendations for standardization of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia: communication from the SSC of the ISTH: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.12852>
5. International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.12792>
6. American Association of Blood Banks (AABB). Platelet transfusions: A clinical practice guideline from the AABB: <https://annals.org/aim/fullarticle/1930861/platelet-transfusion-clinical-practice-guideline-from-aabb>

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

## 15 Anschriften der Experten

### **Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer**

Klinikum der Universität zu Köln  
Klinik I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[karl-anton.kreuzer@uk-koeln.de](mailto:karl-anton.kreuzer@uk-koeln.de)

### **Prof. Dr. med. Norbert Gattermann**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Hämatologie- Onkologie und klinische Immunologie  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
[gattermann@med.uni-duesseldorf.de](mailto:gattermann@med.uni-duesseldorf.de)

### **PD Dr. med. Johanna Gebhart**

Medizinische Universität Wien  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[johanna.gebhart@meduniwien.ac.at](mailto:johanna.gebhart@meduniwien.ac.at)

### **PD Dr.med. Jeroen Goede**

Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital Winterthur  
Brauerstr. 15  
8401 Winterthur  
[jeroen.goede@ksw.ch](mailto:jeroen.goede@ksw.ch)

**Prof. Dr. med. Martin Griebhammer**

Johannes Wesling Klinikum Minden  
Klinik für Hämatologie / Onkologie  
Hans-Nolte-Str. 1  
32429 Minden  
[martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de](mailto:martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de)

**Prof. Dr. med. Edgar Jost**

Uniklinik RWTH Aachen  
Medizinische Klinik IV  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
[ejost@ukaachen.de](mailto:ejost@ukaachen.de)

**Prof. Dr. med. Florian Langer**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Med. Klinik II  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[langere@uke.de](mailto:langere@uke.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).