

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Management der Thrombozytopenie bei Neonaten in den
deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und
Schweiz im Vergleich mit der Praxis in den USA**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Zeynep Yilmaz
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. Bühler
 2. Prof. Dr. med. U. H. Thome
 3. Prof. Dr. med. G. Jorch

Datum der Promotion: 22.03.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Thrombozytopenie bei Früh- und Neugeborenen	5
1.2 Komplikationen von Thrombozytentransfusionen.....	9
1.3 Transfusionsempfehlungen	11
2. Ziel der Arbeit	13
2.1 Hypothesen.....	13
3. Methoden	14
3.1 Zielgruppe.....	15
3.2 Datenanalyse und Datenschutz	16
3.3 Bestimmung der Inzidenz der Thrombozytopenie bei Frühgeborenen <1000 g.....	17
4. Ergebnisse	18
4.1 Teilnehmer.....	18
4.2 Auswertung der Fragebögen.....	20
4.2.1 Das klinisch stabile Frühgeborene ohne Blutungszeichen (Fallbeispiele 1-3).....	20
4.2.2 Das kritisch kranke Frühgeborene (Fallbeispiele 4-8)	25
4.2.3 Das reife Neugeborene (Fallbeispiele 9-10).....	31
4.2.4 Vergleich der Antworten US-amerikanischer und deutschsprachiger Neonatologen zu den zehn Fallbeispielen	34
4.2.5 Thrombozytenprodukte sowie die praktische Durchführung der Transfusionen ..	39
5. Diskussion	48
5.1 Signifikante Unterschiede zwischen den USA und GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion	48
5.2 Gemeinsamkeiten zwischen den USA und GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion	49
5.3 Signifikante Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion.....	50
5.4 Vergleich der Produktwahl zwischen den USA und GER/AUT/SUI	51
5.5 Verwendung leukozytenreduzierter und bestrahlter Thrombozytenkonzentrate.....	52
5.6 Vermeidungsstrategien zur Übertragung von CMV in den USA und GER/AUT/SUI...	53
5.7 Transfusionsvolumen und Transfusionszeit	54

5.8	Volumenanpassung und Volumenreduzierung.....	54
5.9	Richtlinien für die Transfusion von Blutprodukten.....	55
5.10	Beurteilung der Methodik	55
6.	Zusammenfassung.....	56
7.	Literaturverzeichnis.....	57
8.	Anhang	67
8.1	Abkürzungsverzeichnis	67
8.2	Danksagung	68
8.3	Lebenslauf	69
8.4	Publikationen	70
8.5	Posterpräsentationen.....	70
8.6	Eidesstattliche Erklärung.....	71

1. Einleitung

1.1 Thrombozytopenie bei Früh- und Neugeborenen

Die normale Thrombozytenzahl liegt unabhängig vom Alter zwischen 150-450/nl. Als Thrombozytopenie gilt eine Thrombozytenzahl <150/nl, bei Thrombozytenzahlen <50/nl spricht man von einer schweren Thrombozytopenie (Castle et al., 1986; Andrew et al., 1987a; Chakravorty et al., 2005; Dame, 2006). Eine Studie mit 4489 unselektionierten reifen Neugeborenen zeigte, dass 2% aller Neugeborenen eine Thrombozytopenie aufweisen (Sainio et al., 2000). Der Anteil der thrombozytopenen Patienten war allerdings erheblich höher, wenn nur Früh- und Neugeborene nach Aufnahme auf eine Intensivstation eingeschlossen wurden: 18-35% wiesen eine Thrombozytopenie auf (Mehta et al., 1980; Castle et al., 1986; Oren et al., 1994), bis zu 20% sogar eine schwere (Castle et al., 1986; de Moerloose et al., 1998; Sainio et al., 2000). Besonders häufig tritt hier eine Thrombozytopenie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000 g auf. In einer retrospektiven Untersuchung von 284 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000 g wiesen 73% der Neugeborenen Thrombozytenzahlen <150/nl und 40% sogar <50/nl auf (Christensen et al., 2006). Die Thrombozytopenie verläuft bei ungefähr 75% aller Früh- und Neugeborenen mild und besteht nur vorübergehend, sodass sie keiner Behandlung bedarf. Hingegen benötigen ungefähr 20-25% aller Neonaten eine oder mehrere Thrombozytentransfusionen, um bestehende Blutungen zu stillen oder prophylaktisch, um das Risiko und die Schwere von möglichen Blutungen, insbesondere intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) zu verringern (Roberts et al., 2008; Sola-Visner et al., 2008; Dohner et al., 2009; Josephson et al., 2009). Klinisch äußern sich neonatale Thrombozytopenien meist in Form kleinster Haut- und Schleimhauteinblutungen (Dame, 2006).

Von Bedeutung ist, dass mit zunehmender Unreife des Neugeborenen zum einen die Thromboxanproduktion und somit die Aktivierung der Thrombozytenaggregation vermindert ist (Murray & Roberts, 1995; Dame, 2006) und zum anderen die Konzentration der einzelnen Gerinnungsfaktoren niedriger als bei Erwachsenen ist. Daher werden für Neonaten andere Transfusionsgrenzwerte als für Erwachsene empfohlen (Andrew et al., 1987b, Israels et al., 1990; Israels et al., 1997). Dennoch weisen reife Neugeborene eine adäquate Hämostase und sogar kürzere Blutungszeit als Erwachsene auf, deren Ursache in der erhöhten Konzentration an Von-Willebrand-Faktor sowie seiner hochpolymeren Anteile gesehen wird (Weinstein et al., 1989).

Thrombozytopenien werden durch mehrere Faktoren verursacht. Eine erfolgreiche Therapie kann nur durchgeführt werden, wenn die Entwicklung und der Verlauf der vorliegenden Thrombozytopenieform bekannt sind (Mehta et al., 1980; Dame, 2002). Grundsätzlich können sowohl ein erhöhter Thrombozytenverbrauch als auch eine verringerte Thrombozytenproduktion die Ursache einer Thrombozytopenie sein (Mehta et al., 1980; Dame, 2006). Des Weiteren werden Thrombozytopenien nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens eingeteilt. Unterschieden wird hierbei zwischen bereits vor der Geburt oder innerhalb der ersten drei Lebenstage („early-onset“) aufgetretenen und ab dem vierten Lebenstag („late-onset“) aufgetretenen Formen (Chakravorty et al., 2005; Dame, 2006). Im Folgenden werden häufige und klinisch relevante Thrombozytopenieformen wie die neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAITP), Präeklampsie, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und bakterielle Infektion näher vorgestellt (Jen et al., 2006; Roberts et al., 2008; Sola-Visner et al., 2008; Bussel, 2009), zu denen Neonatologen bezüglich ihres Transfusionsverhaltens im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit befragt wurden.

Die NAITP ist die häufigste Ursache der schweren Thrombozytopenie (Dreyfus et al., 1997). Da sie in der Regel meist innerhalb der ersten drei Tage nach der Geburt auftritt, gehört sie in die Gruppe der early-onset Thrombozytopenien (de Moerloose et al., 1998). Von der NAITP sind 0,1% aller reifen Neugeborenen betroffen (Williamson et al., 1998). Sie beruht auf einer Inkompatibilität zwischen den maternalen und fetalen Thrombozyten-Oberflächenantigenen, vor allem im HPA (Humanes-Plättchen-Antigen) System. Von der Mutter werden Antikörper gebildet, die sich gegen fetale Thrombozyten mit paternal vererbten Antigenen richten. Da es sich um Immunglobuline der Klasse G handelt, gelangen diese transplazentar in den fetalen Kreislauf und führen dort zu einer Destruktion der fetalen Thrombozyten (Kickler, 1992; Roberts et al., 2008). Dabei spielt die Spezifität der Antikörper gegenüber HPAs eine wichtige Rolle. Anti-HPA-1a und anti-HPA-3a haben im Vergleich zu anti-HPA-5b stärkere Auswirkungen, insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit von Blutungskomplikationen (Kaplan et al., 1991; Bussel et al., 1997). Bei 27% aller von der NAITP betroffenen Früh- und Neugeborenen entwickelt sich eine schwere Thrombozytopenie (Sainio et al., 1999). Diese kann unbehandelt sowohl prä- als auch postnatal zu schweren Blutungen, insbesondere intrakraniellen Hämorrhagien (ICH) und schließlich zum Tod des Fetus oder Neugeborenen führen (Mueller-Eckhardt et al., 1989; Spencer & Burrows, 2001; Bussel et al., 2005). Während in 10% der Fälle unbehandelte ICH tödlich enden, finden sich in circa 20% neurologische Schäden wie zerebrale Lähmungen, Hydrozephalus und Taubheit (Blanchette & Rand, 1997; Salama, 2003). Folglich sollte bei allen Neonaten mit einer NAITP eine ICH ausgeschlossen werden (Chakravorty et al.,

2005). Sollten die Thrombozytenzahlen nach einigen Wochen nicht wieder auf normale Werte steigen, wird bei Thrombozytenzahlen $<30/\text{nl}$ und/oder beim Vorliegen einer ICH oder anderen größeren Blutungen die Transfusion von Thrombozyten empfohlen (Roberts & Murray, 2003, Chakravorty et al., 2005). Eine Immunisierung der Mutter gegen paternale Antigene kann bereits in der ersten Schwangerschaft erfolgen (Roberts et al., 2008). Allerdings steigt das Risiko an einer NAITP zu erkranken mit der Anzahl der Schwangerschaften und wenn dabei bereits bei Geschwistern vor der Geburt eine ICH oder schwere NAITP ($<20/\text{nl}$) aufgetreten ist (Birchall et al., 2003).

Die Präeklampsie zählt zu den Gestosen, die bei Früh- und Neugeborenen eine über wenige Tage anhaltende Thrombozytopenie auslösen können. Sie gehört wie die NAITP zu den early-onset Thrombozytopenien. In den meisten Fällen sinken die Thrombozytenzahlen nur leicht und bleiben bei Werten $>50/\text{nl}$. Aufgrund ihrer kurzen und milden Verlaufsform ist eine Therapie meistens nicht erforderlich (George & Bussel, 1995; Sola, 2004).

Bei der NEC handelt es sich um eine plötzlich auftretende hämorrhagisch-entzündliche Erkrankung des Dünn- und Dickdarms, die zu Blutungen im Gastrointestinaltrakt, disseminierten Darmnekrosen, Perforation und Peritonitis führen kann. Sie stellt den häufigsten lebensgefährlichen gastrointestinalen Notfall bei Neonaten dar. Die Thrombozytenzahlen fallen innerhalb kürzester Zeit auf Werte bis $<50/\text{nl}$ (Chakravorty et al., 2005). Betroffen sind insbesondere unreife Frühgeborene <28 Schwangerschaftswochen (SSW) mit einem Geburtsgewicht <1500 g (Very Low Birth Weight, VLBW) (Ross et al., 1989; Snyder et al., 1997). Sinkt die Thrombozytenkonzentration nicht $<100/\text{nl}$ ist eine erfolgreiche Behandlung wahrscheinlich. Dahingegen kommt es bei Neonaten, bei denen die Thrombozytenzahl um mehr als $150/\text{nl}$ innerhalb eines Tages sinkt, in 80% der Fälle zu einer intestinalen Gangrän (Dame & Sutor, 2005; Dame, 2006).

Um einen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Thrombozytopenie und der Art des Erregers herauszufinden, wurden über einen Zeitraum von vier Jahren insgesamt 943 Neonaten mit einem Geburtsgewicht <1000 g auf einer neonatologischen Intensivstation beobachtet. Eine Sepsis wurde bei 16% der Neonaten diagnostiziert, von diesen entwickelten 54% eine Thrombozytopenie. Die Sepsis wurde bei 76% der Neonaten durch grampositive Bakterien, bei 16% durch gramnegative Bakterien und bei 8% durch Pilzinfektionen verursacht. Im Gegensatz zu den grampositiven führten die gramnegativen Bakterien und Pilzinfektionen zu einer stärker ausgeprägten und länger andauernden Thrombozytopenie (Guida et al., 2003).

Die IVH ist die häufigste Form schwerer Blutungen bei Frühgeborenen. Sie stellt eine gefürchtete Komplikation dar, die zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen oder sogar zum Tod führen kann (Sherlock et al., 2005; Bassan et al., 2007). Die Inzidenz einer IVH liegt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g bei ungefähr 20% (Lemons et al., 2001; Horbar et al., 2002). Andrew et al. gehen davon aus, dass die Thrombozytopenie eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer IVH darstellt (Andrew et al., 1987a). Dahingegen sind Stanworth et al. (Stanworth et al., 2009) der Meinung, dass der Zusammenhang zwischen einer schweren Thrombozytopenie und IVH weiterhin nicht eindeutig nachweisbar ist, da vor Beginn ihrer Studie bereits 18% der Neonaten mit Thrombozytenwerten >60/nl eine IVH Grad III oder IV aufwiesen. Stattdessen wies die Studie einen Zusammenhang zwischen einer starken Blutung und dem Gestationsalter sowie dem postnatalen Alter auf, wonach die Inzidenz schwerer Blutungen mit zunehmendem postnatalen Alter abnahm (Stanworth et al., 2009). Weiterhin ist unklar, ob durch Thrombozytentransfusionen schwere Blutungskomplikationen wie beispielsweise die IVH vermieden werden oder deren Ausmaß verringert werden können. Bisher existiert nur eine einzige randomisierte Studie von Andrew et al. (Andrew et al., 1993), die gezeigt hat, dass Thrombozytentransfusionen keinen positiven Einfluss auf die Reduktion der Häufigkeit und das Ausmaß einer IVH haben. Andrew et al. haben hierfür bei 152 thrombozytopenen Frühgeborenen <1500 g innerhalb der ersten Lebenswoche den Nutzen von Thrombozytentransfusionen untersucht. Dabei wurden die Frühgeborenen prospektiv in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe wurde die Thrombozytenzahl mittels ein bis drei Thrombozytentransfusionen >150/nl aufrechterhalten. In der anderen Gruppe erfolgte eine Thrombozytentransfusion erst bei Werten <50/nl oder beim Nachweis einer Blutung. Insgesamt wurde hinsichtlich des Auftretens einer IVH zwischen den zwei Gruppen kein Unterschied festgestellt (Andrew et al., 1993). Dennoch herrscht weiterhin Unsicherheit über die Korrelation zwischen einer IVH und einer Thrombozytopenie, die Ausdruck in unterschiedlichen Publikationen findet (Setzer et al., 1982; Andrew et al., 1987a; Kahn et al., 2002; Ebell, 2006; New, 2006; Strauss, 2008; Josephson et al., 2009; Poterjoy & Josephson, 2009).

Ein weiteres Problem stellt ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) dar. Der Ductus arteriosus verschließt sich physiologischerweise innerhalb der ersten Stunden nach der Geburt (Kirsten, 1996). Ein PDA ist häufig bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom vorzufinden (Reller et al., 1985; Hack et al., 1996). Dieser kann relevante hämodynamische Wirkungen haben. Bei einem erhöhten links-rechts-Shunt, bei dem Blut aus dem arteriellen Kreislauf wieder in den Lungenkreislauf gelangt, kann es zu einer Hypoperfusion von Organen kommen. Die früher

verbreitete Ansicht, damit steige das Risiko für NEC, bronchopulmonale Dysplasie oder IVH (Brown, 1979), entbehrt jedoch einer Datengrundlage. Hingegen kann es durch die Hyperperfusion der Lunge zu relevanten respiratorischen Problemen kommen. Um diese zu verhindern, werden Maßnahmen ergriffen, den offenen Ductus zu verschließen (Merritt et al., 1981; Cassady et al., 1989). Der Verschluss kann entweder medikamentös oder operativ erfolgen. In den ersten Lebenstagen ist ein medikamentöser Verschluss mittels Indomethacin (Prostaglandinsynthesehemmer, Cyclooxygenasehemmer) in ungefähr 75-90% möglich, da Prostaglandine an der Offenhaltung des Ductus nach der Geburt beteiligt sind (Tammela et al., 1999; Patel et al., 2000). Risiken dieser Therapie sind in der hemmenden Wirkung des Indomethacins auf die Thrombozytenaggregation begründet. So kann eine Indomethacintherapie das Blutungsrisiko signifikant erhöhen (Jen et al., 2006). Daher stellen eine Niereninsuffizienz (Kreatininkonzentrationen $>2\text{mg/dl}$), Thrombozytenzahlen $<60/\text{nl}$ oder eine aktive Blutung Kontraindikationen für die Behandlung mit Indomethacin dar (O'Donovan et al., 2003).

1.2 Komplikationen von Thrombozytentransfusionen

Die Transfusion von Thrombozyten birgt eine Vielzahl von Risiken, die gesunde und kranke Früh- und Neugeborene mit einer Thrombozytopenie betreffen. Diese bestehen in der Übertragung von bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektionen (Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis B und C, Humanes Immundefizienz-Virus, Röteln, Toxoplasmose) (Blajchman et al., 1994; Kopko et al., 2001; Bell et al., 2003; Kleinman et al., 2003). Reaktiv können fiebrige-, hämolytische- und allergische Reaktionen sowie eine Alloimmunisierung entstehen (Garcia et al., 2001; Kuehnert et al., 2001; Murray et al., 2002; Fernandes & O'Donovan, 2006). Aufgrund der Aufbereitungsvorgänge und Lagerungsbedingungen (Raumtemperatur) sind Thrombozytenkonzentrate im Vergleich zu anderen Blutproduktkonzentraten in höherem Maße der Gefahr einer bakteriellen Kontamination ausgesetzt. Demnach sind bis zu 10% der Thrombozytenkonzentrate in kleinen Mengen bakteriell kontaminiert (Kuehnert et al., 2001; Kleinman et al., 2003). Nach Baer et al. liegt die Inzidenz bakterieller Infektionen bei thrombozytopenen Neonaten ohne Thrombozytentransfusion bei 5% und steigt bei denen mit mehr als 10 Transfusionen auf 45%. Ob diese Infektionen Folge der Transfusionen sind, können sie nach eigenen Angaben nicht beantworten (Baer et al., 2007). Des Weiteren ist auf die Gefahr der Alloimmunisierung durch Thrombozytentransfusionen zu achten, die insbesondere bei angeborenen Thrombozytopenieformen vorkommen kann. Hat eine Alloimmunisierung stattgefunden, ist es sehr schwierig diese Kinder mit weiteren Thrombozytentransfusionen zu behandeln, da sich die Antikörper gegen alle

Thrombozyten gesunder Spender richten. Daher werden bei diesen Neonaten Thrombozytentransfusionen nur vor Operationen und bei lebensbedrohlichen Blutungsneigungen empfohlen (Mueller-Eckhardt, 1995).

Trotz der häufig durchgeführten prophylaktischen Transfusionen sind gegenwärtig weder deren Vorteile noch die damit verbundenen Risiken eindeutig belegt. Allerdings erhalten die damit verbundenen Risiken vermehrte Aufmerksamkeit (Kuehnert et al., 2001; Kenton et al., 2005b; Fernandes & O'Donovan, 2006; Baer et al., 2007). Untersuchungen auf neonatologischen Intensivstationen haben gezeigt, dass eine positive Korrelation zwischen der Anzahl erfolgter Thrombozytentransfusionen und der Mortalitätsrate besteht (Del Vecchio et al., 2001; Garcia et al., 2001). Del Vecchio et al. haben in einem Untersuchungszeitraum von zwei Jahren Früh- und Neugeborene mit Thrombozytentransfusionen beobachtet. Dabei wiesen Früh- und Neugeborene mit nur einer Thrombozytentransfusion gegenüber denen, die keine Transfusion erhalten haben, ein 10,4-fach höheres Sterblichkeitsrisiko auf (Mortalitätsrate 3%). Neonaten mit mehr als vier Thrombozytentransfusionen hatten im Vergleich zu denen ohne Transfusion sogar ein 30-fach höheres Sterblichkeitsrisiko (Mortalitätsrate 33%), wobei die bestehenden Komorbiditäten (Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz) dabei nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Der Zusammenhang zwischen erhöhter Transfusions- und steigender Mortalitätsrate wird der Tatsache zugeschrieben, dass bereits kranke Neonaten mit zusätzlichen Komplikationen wie Sepsis, IVH, Leberfunktionsstörung, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Niereninsuffizienz vielfache Thrombozytentransfusionen erhalten (Blanchette & Rand, 1997; Christensen et al., 2006; Fernandes & O'Donovan, 2006; Roberts & Murray, 2006). Es wird davon ausgegangen, dass die Hauptursache für die Mortalität nicht die Transfusionen sind, sondern diese vielmehr einen Komorbiditäts-Marker darstellen (Del Vecchio et al., 2001; Garcia et al., 2001; Murray et al., 2002; Roberts & Murray, 2003).

Der Zusammenhang zwischen Thrombozytentransfusionen und der Morbidität ist in der Literatur mehrfach ähnlich beschrieben worden (Garcia et al., 2001; Kenton et al., 2005a). Ausgehend von den Beobachtungen, dass die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g und einer NEC mit der Anzahl der Thrombozytentransfusionen steigt (Garcia et al., 2001), haben Kenton et al. (Kenton et al., 2005a) untersucht, ob bei diesen Früh- und Neugeborenen mit zunehmenden Thrombozytentransfusionen neben der Mortalität auch die Morbidität steigt. Hierfür wurden in einer retrospektiven Studie in einem Zeitraum von vier Jahren 46 Frühgeborene mit einer NEC und Thrombozytenzahlen <100/nl untersucht. Insgesamt wurden

406 Thrombozytentransfusionen verabreicht, von denen 37,2% aufgrund aktiver Blutungen erfolgten. Die übrigen Transfusionen erfolgten aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen (20-50/nl) und Hypovolämie. Die aktive Blutung stoppte bei 62% der Betroffenen innerhalb von 24 Stunden. Allerdings erhielten mit der Thrombozytentransfusion fast 30% der Frühgeborenen zusätzlich Fresh-Frozen-Plasma. Mit zunehmender Transfusionszahl stieg sowohl die Mortalitäts-, als auch die Morbiditätsrate (Kenton et al., 2005a). Es wird angenommen, dass bioaktive Substanzen, die in Thrombozytenkonzentraten enthalten sind, die Ursache für die zunehmende Morbiditätsrate und Progredienz der NEC sind. Dabei handelt es sich um Substanzen wie Zytokine, Histamine und Platelet-Activating-Factor 4 (Furukawa et al., 1993; Hsueh et al., 2003; Kling & Hutter, 2003; Kenton et al., 2005a).

1.3 Transfusionsempfehlungen

Gegenwärtig existieren aufgrund dieser unklaren Situationen für die Behandlung der neonatalen Thrombozytopenie keine allgemein akzeptierten, evidenzbasierten Richtlinien. Insbesondere konnten noch keine evidenzbasierten Thrombozytengrenzwerte festgelegt werden, bei denen aufgrund von Blutungsgefahr eine Transfusion gerechtfertigt wäre (Josephson et al., 2009). Vielmehr gibt es sowohl im internationalen als auch im nationalen Vergleich sehr unterschiedliche Empfehlungen und Praktiken. Aufgrund der mangelnden wissenschaftlichen Evidenz basieren die derzeitigen Entscheidungen Thrombozytentransfusionen bei Früh- und Neugeborenen durchzuführen auf individueller Präferenz und unterschiedlichen Expertenmeinungen (Roberts & Murray, 1999; Murray et al., 2002; Gibson et al., 2004; Ebell, 2006; New, 2006; Roberts & Murray, 2008; Strauss, 2008; Bussel, 2009; Josephson et al., 2009; Poterjoy & Josephson, 2009). Die Heterogenität dieser Empfehlungen ist in Tabelle 1 dargestellt. In einer retrospektiven Analyse wurden die Empfehlungen nur bei 69% der Thrombozytentransfusionen befolgt (Baer et al., 2008).

Autor / Land	Keine Blutung stabiles Frühgeborenes	Keine Blutung krankes Frühgeborenes	Keine Blutung Neugeborenes	Vor invasiven Eingriffen	Blutung	NAITP
Blanchette et al., 1991	<50	<100	<20	<50 Produktionsstörung <100 DIC	<50 Produktionsstörung <100 DIC	
Blanchette et al., 1995	<30	<50	<20 stabil <30 krank	<50 kleiner Eingriff <100 großer Eingriff	<50 <100 DIC, Funktionsstörung	
Roberts & Murray, 1999	<50	<50 DIC <100 schnelles Absinken	<30	<100	<100 starke Blutung <50 geringe Blutung	
Calhoun et al., 2000	<25	<50	<25	<50		
Murray et al., 2002	<30	<50	<30	<50	<100	
Roseff et al., 2002	<50	<100	<30	<50 Produktionsstörung <100 DIC	<50 stabil <100 krank	
Gibson et al., 2004	<20	<30	<20		<50	<30
New, 2006 Canada	<30		<20	<50 kleiner Eingriff <100 großer Eingriff	<50 <100 DIC, Funktionsstörung	
New, 2006 Finland		<50 Intensivbehandlung	<20		<50 IVH	
New, 2006 Italy	<50 <1000 g	<50	<30	<50	<50 IVH Grad III/IV <100 Blutung	<50 <1000 g
New, 2006 Netherlands	<50 <1500 g	<50	<20		<50-100 Ort und Ausmaß der Blutung	<50
Ebell, 2006	<50 <1500 g	<50	<20	<50	<100	<30 Neu-, <50 Frühgeborene
Greinacher et al., 2006	<50 <1500 g	<50	<20	<50	<100	<30 Neu-, <50 Frühgeborene
Strauss, 2008	<20	>50 bis >100 instabil		<50	<50	
Roberts & Murray, 2008	<30	<50			<100	
Bussel, 2009						<30 Neu-, <50 Frühgeborene <100 ICH

Tabelle 1: Thrombozytentransfusionsempfehlungen für Neonaten (Thrombozytengrenzwert/nl) (basierend auf Poterjoy & Josephson, 2009)

2. Ziel der Arbeit

In Anbetracht der gegenwärtig in der Literatur existierenden Empfehlungen zum Management der Thrombozytopenie bei Früh- und Neugeborenen wären einheitliche, evidenzbasierte Richtlinien für die Praxis wünschenswert. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Transfusionspraktiken in neonatologischen Level 1 Zentren (Maximalversorgung) in den deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und Schweiz (GER/AUT/SUI) zu erheben. Ein Augenmerk wurde auch auf eventuelle Unterschiede zwischen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern geworfen. In einem zweiten Schritt wurden diese Praktiken mit Daten aus den USA verglichen. Schließlich wurde unter Zugriff auf die beobachtete Verteilung von Thrombozytenzahlen bei Neugeborenen im Patientengut der Charité - Universitätsmedizin Berlin die Auswirkung unterschiedlicher Transfusionsgrenzwerte in den deutschsprachigen Ländern und den USA auf die Thrombozytentransfusionshäufigkeit abgeschätzt.

2.1 Hypothesen

Die Transfusionsgrenzwerte unterscheiden sich zwischen den US-amerikanischen und deutschsprachigen Neonatologen. Die Transfusionsgrenzen unterscheiden sich zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI. Es bestehen Unterschiede in der praktischen Umsetzung der Thrombozytentransfusion im Hinblick auf die Produktwahl, das Transfusionsvolumen und die Transfusionsdauer sowohl zwischen den US-amerikanischen und deutschsprachigen Neonatologen als auch zwischen denen an akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI.

3. Methoden

Anhand eines Fragebogens mit insgesamt 21 Multiple Choice Fragen sollten die Indikationsstellungen für eine Thrombozytentransfusion und Aspekte der praktischen Durchführung dieser Behandlung abgefragt werden. In diesem webbasierten Fragebogen wurden unter anderem elf verschiedene Fallbeispiele thrombozytopenener Neu- und Frühgeborener präsentiert und nach dem entsprechenden Thrombozytengrenzwert gefragt, bei dem der befragte Arzt die Indikation für eine Transfusion stellen würde. Die ausgesandten Fragebögen orientierten sich an einer Untersuchung aus den USA, die im Jahr 2006 von einer amerikanischen Arbeitsgruppe durchgeführt wurde (Josephson et al., 2009).

Der ursprüngliche Fragebogen aus den USA konnte aufgrund technischer Unterschiede bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten zwischen GER/AUT/SUI und den USA nicht exakt übernommen werden. Folglich wurde eine Frage (Nr. 11) geringfügig verändert. Eine weitere Frage konnte aufgrund uneindeutiger Übersetzung ins Deutsche nicht in die Bewertung eingeschlossen werden, sodass in dieser Arbeit statt der ursprünglich geplanten elf Fallbeispiele nur zehn ausgewertet werden konnten. Schließlich konnte eine Frage, die sowohl im US-amerikanischen als auch im deutschsprachigen Fragebogen nach der Kategorie des Krankenhauses fragte, aufgrund schwer vergleichbarer Krankenhausklassifizierungen ebenfalls nicht in die Bewertung mit eingeschlossen werden. Folglich liegen dieser Arbeit 19 Fragen zur Auswertung vor, von denen sich zehn auf Fallbeispiele und neun auf die Produktwahl und das praktische Vorgehen bei Thrombozytentransfusionen beziehen.

3.1 Zielgruppe

Die Umfrage hatte das Ziel alle Level 1 Perinatalzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu befragen. Diese Level 1 Perinatalzentren entsprechen den Level 3 Zentren in den USA (Stark, 2004). In den deutschsprachigen Ländern zeichnen sich Level 1 Perinatalzentren durch die höchste Versorgungsstufe aus. Sie dienen insbesondere der postnatalen Maximalversorgung von Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1250 g, von Zwilling- und Mehrlingsgeborenen, sowie von kranken Neugeborenen mit Fehlbildungen. In Deutschland wurden die Level 1 Perinatalzentren mit Hilfe der Sozialministerien ermittelt, in der Schweiz anhand der Mitglieder des Swiss Neonatal Network und in Österreich nach Rückfrage bei der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.

Im Februar 2009 wurden zunächst die leitenden Ärzte der benannten neonatologischen Einrichtungen per E-mail angeschrieben und um die Teilnahme an der Umfrage ersucht. Es wurde vorgeschlagen, dass der Fragebogen von den Transfusions- oder Richtlinien-Verantwortlichen Neonatologen der jeweiligen Einrichtung beantwortet wird. Die daraufhin benannten Neonatologen erhielten die Fragebögen per E-mail mit einem kurzen Begleitschreiben über den Grund der Befragung sowie Informationen über den Datenschutz und der Bitte, sie kurzfristig online zu beantworten. Sie wurden darüber aufgeklärt, dass es sich bei der Umfrage um eine pseudoanonymisierte Datenerhebung handelt und ihre Angaben nicht zu anderen Zwecken verwendet werden. Anfang April 2009 erhielten die Neonatologen, die bis zu diesem Zeitpunkt den Fragebogen noch nicht beantwortet hatten, per Email ein Erinnerungsschreiben. Für die Umfrage wurde eine Methode der webbasierten Befragung über das Internet (Surveymonkey.com) verwendet. Surveymonkey ist eine Internetplattform, mit dem Online-Umfragen durchgeführt und ausgewertet werden können. Ende April 2009 wurde die Umfrage bei Surveymonkey abgeschlossen.

In den USA und Canada wurde die Umfrage aus dem Jahr 2006 ebenfalls webbasiert über Surveymonkey durchgeführt, wobei 2700 Neonatologen angeschrieben wurden. Da in den USA alle Neonatologen in einem nationalen Register, dem "American Academy of Pediatrics Section Members Directory" gelistet sind, wurden dort alle Neonatologen angeschrieben. Im Gegensatz dazu erfolgte in den deutschsprachigen Ländern eine Vorauswahl wie oben beschrieben (Josephson et al., 2009). Zunächst wurde der Fragebogen an die nordamerikanischen Neonatologen versandt. Diese erhielten innerhalb von sechs Monaten insgesamt drei Erinnerungsschreiben. Nach sechs Monaten wurde die Umfrage abgeschlossen.

3.2 Datenanalyse und Datenschutz

Es lagen die Originalfragen und Antworten sowie die statistische Auswertung aller US-amerikanischen Neonatologen der Umfrage von Josephson et al. (Josephson et al., 2009) vor. Die Antworten der einzelnen US-amerikanischen Neonatologen wurden direkt mit denen aus GER/AUT/SUI verglichen. Für jedes der zehn Szenarien wurden bezüglich der genannten Thrombozytenzahlen, bei deren Unterschreitung eine Transfusion für indiziert gehalten wurde, der Median, der Interquartilbereich und der am häufigsten ausgewählte Thrombozytengrenzwert berechnet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zunächst verwendet, um die Verteilung der Antworten in den ersten zehn Fragen zwischen den deutschsprachigen Ländern und den USA vergleichen zu können. Für die statistische Analyse wurden die Antworten $<25/\text{nl}$ und $<30/\text{nl}$ in eine Kategorie zusammengefasst. Dies erleichtert den Vergleich der Kategorien. Ein weiterer wichtiger Grund für die Zusammenfassung besteht darin, dass in den deutschsprachigen Empfehlungen Thrombozytengrenzwerte von $25/\text{nl}$ als Indikation für eine Transfusion nicht existieren (Ebell, 2006). Zusätzlich wurden die Neonatologen in den deutschsprachigen Ländern befragt, ob sie an einem akademischen oder nicht-akademischen Krankenhaus arbeiten. Ihre Antworten wurden ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

Um das unterschiedliche Transfusionsverhalten sowohl zwischen den USA und GER/AUT/SUI als auch zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in den deutschsprachigen Ländern vergleichen zu können, wurden die Odds Ratios für die ersten zehn Fragen berechnet. Ziel war es herauszufinden, ob die US-amerikanischen im Vergleich zu den deutschsprachigen Neonatologen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit bereits bei höheren Transfusionswerten eine Transfusion durchführen. Hierfür wurden die Odds Ratios mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% für den Zusammenhang zwischen den Regionen USA versus GER/AUT/SUI und einer höheren Transfusionskategorie berechnet. Anschließend wurde ermittelt, ob in den akademischen im Vergleich zu den nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI bereits bei höheren Thrombozytenwerten Transfusionen durchgeführt werden. Hierfür wurden die Odds Ratios mit einem KI von 95% für die Antwortverteilungen in den akademischen versus nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI berechnet. Abschließend wurde geprüft, ob das Vorliegen von Transfusionsempfehlungen in den einzelnen Krankenhäusern einen Einfluss auf die genannten Thrombozytengrenzwerte hat. Hierzu wurden die Odds Ratios durch Adjustierung (Transfusionsempfehlung vorhanden ja/nein) separat für die USA und GER/AUT/SUI berechnet. Eine Odds Ratio größer eins deutet auf eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit hin, bereits bei höheren Thrombozytenwerten zu transfundieren. Der Signifikanzwert (P-Wert) ist definiert als $P < 0,05$. Abschließend wurde der Mann-Whitney-U-Test für die Fragen 11-19 herangezogen um die Verteilung der Antworten im Hinblick auf die Produktwahl, das Transfusionsvolumen und die Transfusionsdauer zwischen den USA und GER/AUT/SUI und den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in den deutschsprachigen Ländern vergleichen zu können. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Computerprogramms SAS (Version 9.2, SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.

3.3 Bestimmung der Inzidenz der Thrombozytopenie bei Frühgeborenen <1000 g

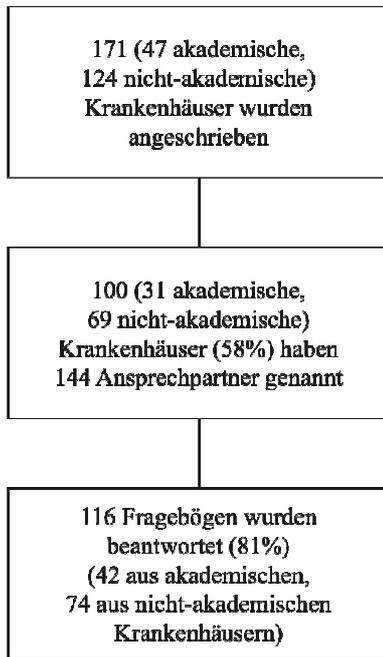
Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurde die Thrombozytenzahl bei Frühgeborenen <1000 g ohne Hirnblutung, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 01.01.2009 - 31.06.2009 geboren wurden, ermittelt. Die Thrombozytenwerte wurden aus der elektronischen Datenbank für Labormesswerte der Charité exportiert (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. A. Weimann, Labor Berlin). Hierfür wurde der niedrigste Thrombozytenwert erfasst, der in der ersten Lebenswoche auftrat. Hieraus wurde die Inzidenz der Thrombozytopenie während der ersten Lebenswoche berechnet. Die ermittelten Thrombozytenwerte wurden dann in verschiedene Schweregrade in Analogie zu den im Fragebogen vorgegebenen Werten kategorisiert (<10/nl, <20/nl, <30/nl, <50/nl, <75/nl, <100/nl, <150/nl). Dieses Vorgehen wurde gewählt, um nach Erhalt der Umfrageergebnisse abschätzen zu können, inwiefern sich unterschiedliche Transfusionspraktiken aus dem Fragebogen auf die Anzahl der durchgeführten Transfusionen zwischen den USA und GER/AUT/SUI in praxi auswirken.

4. Ergebnisse

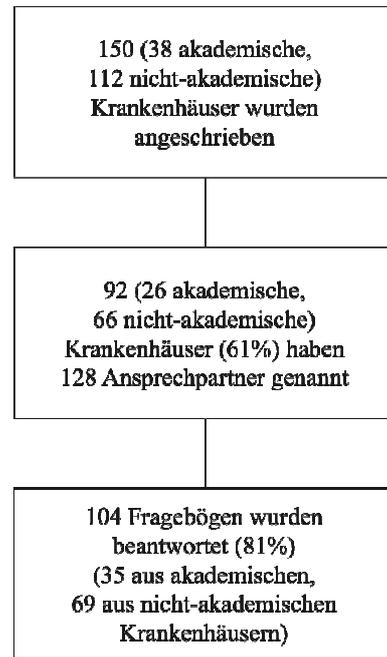
4.1 Teilnehmer

In GER/AUT/SUI wurden 171 Level 1 Perinatalzentren für die Studie angeschrieben. Davon konnten 71 Krankenhäuser nicht in die Umfrage einbezogen werden, da die Chefärzte entweder eine Teilnahme ablehnten (n = 5), oder auf wiederholte Anschreiben nicht reagierten (n = 66). Die Gesamtzahl der an der Umfrage teilnehmenden Level 1 Zentren betrug somit 100 (Deutschland n = 92, Österreich n = 2, Schweiz n = 6), was einem Prozentsatz von 58% entspricht. Insgesamt haben also deutlich mehr als die Hälfte aller vorhandenen Level 1 Perinatalzentren an der Umfrage teilgenommen. Von diesen Krankenhäusern wurden 144 Neonatologen als Ansprechpartner genannt, von denen 116 den Fragebogen beantworteten. Folglich wurde eine Rücklaufquote von 81% der direkt angeschriebenen Neonatologen erzielt. In den deutschsprachigen Ländern kommen 42 (36%) der beteiligten Neonatologen aus akademischen Lehrkrankenhäusern und 74 (64%) aus nicht-akademischen Krankenhäusern. In Abbildung 1 wird die Anzahl der teilnehmenden Krankenhäuser und Neonatologen in GER/AUT/SUI dargestellt.

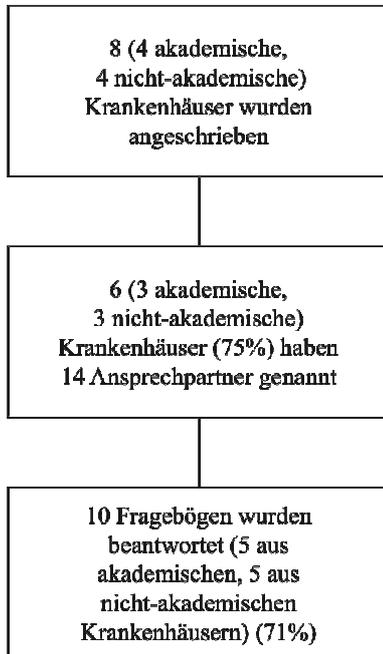
GER/AUT/SUI: akademische und nicht-akademische Krankenhäuser



GER: akademische und nicht-akademische Krankenhäuser



SUI: akademische und nicht-akademische Krankenhäuser



AUT: akademische und nicht-akademische Krankenhäuser

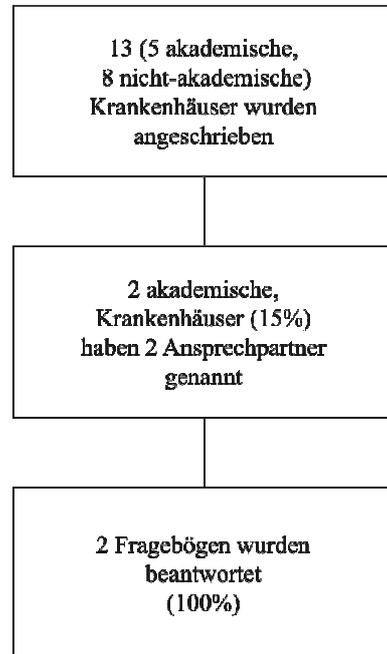


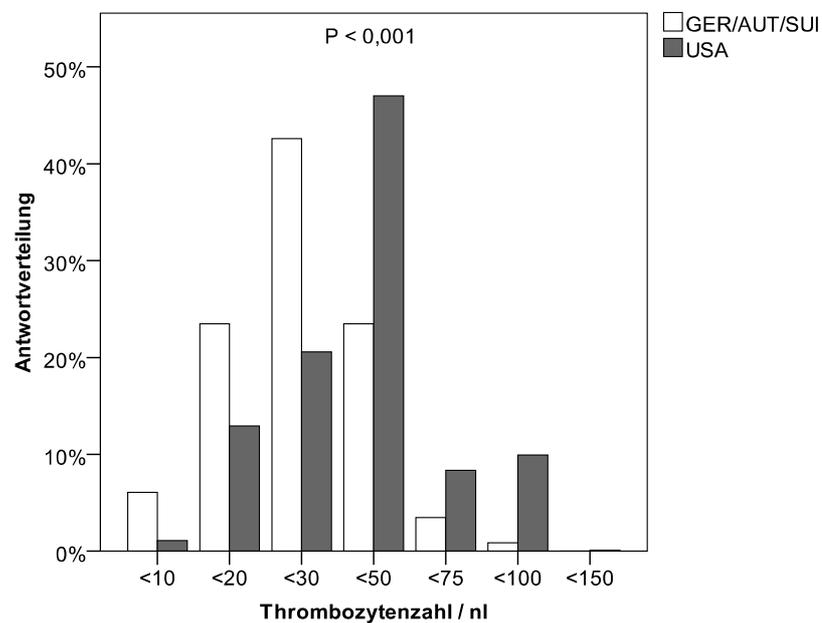
Abbildung 1: Teilnehmer in GER/AUT/SUI

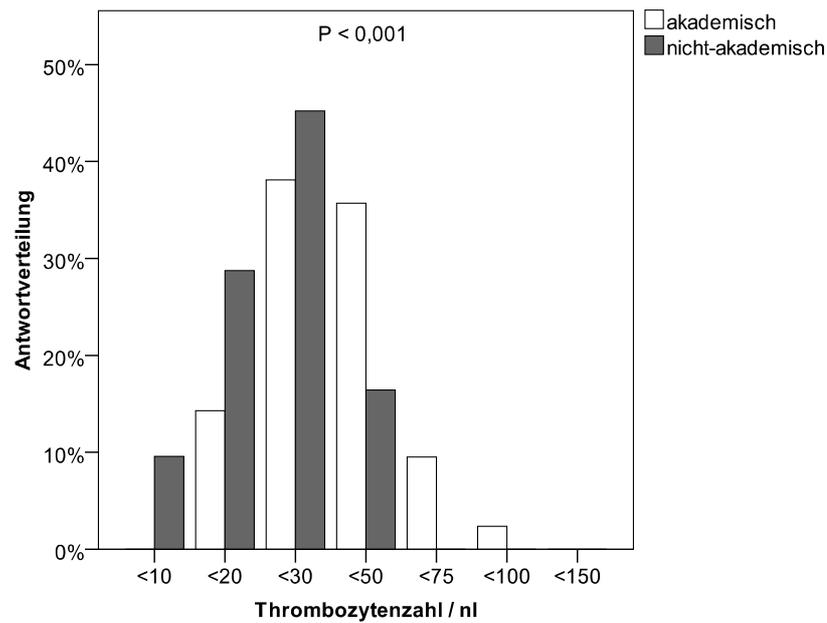
4.2 Auswertung der Fragebögen

Im Folgenden werden alle 19 Fragen aufgeführt, wobei zu jeder der Fragen eins bis zehn (Fallbeispiele) eine graphische Darstellung der erhaltenen Antworten erfolgt, während die Antworten auf die Fragen 11-19 in Tabellenform dargestellt werden.

4.2.1 Das klinisch stabile Frühgeborene ohne Blutungszeichen (Fallbeispiele 1-3)

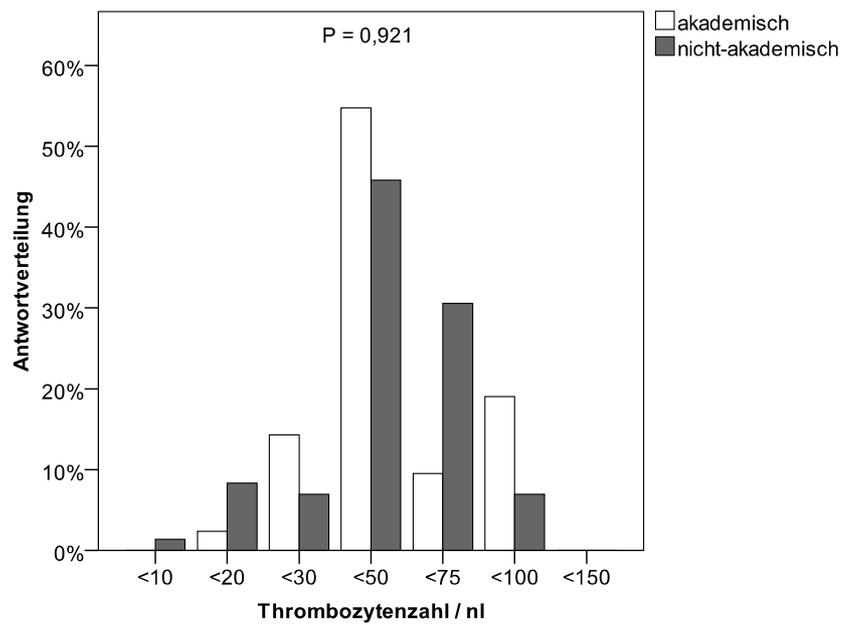
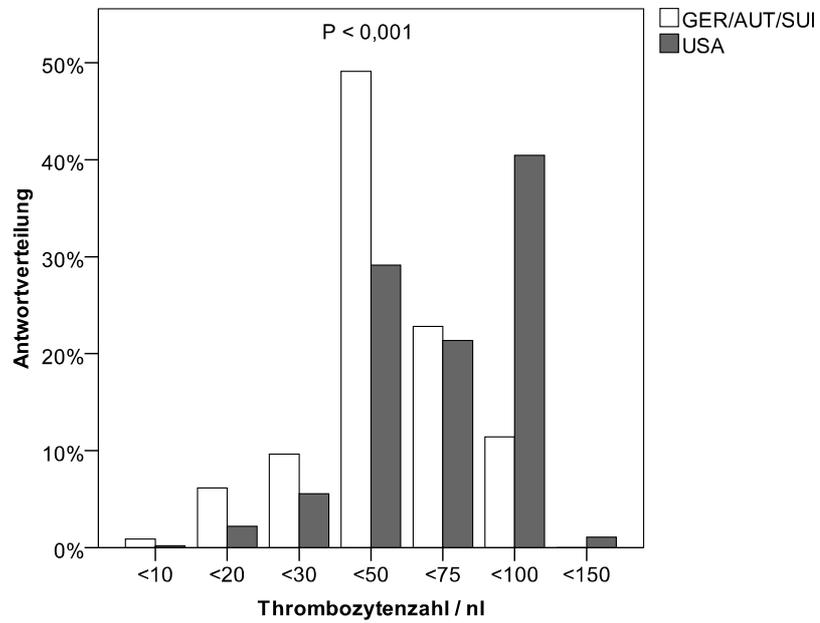
Frage 1: Sie behandeln ein zwei Tage altes Frühgeborenes (27. SSW, 950 g) mit einer Thrombozytopenie, ohne aktuelle Blutungszeichen. Das Frühgeborene ist klinisch unauffällig, hat keine Entzündungszeichen und erhält leichte Atemunterstützung. Sie vermuten eine Präeklampsie der Mutter als Ursache der Thrombozytopenie. Ab welcher Thrombozytenzahl würden Sie Thrombozyten transfundieren?





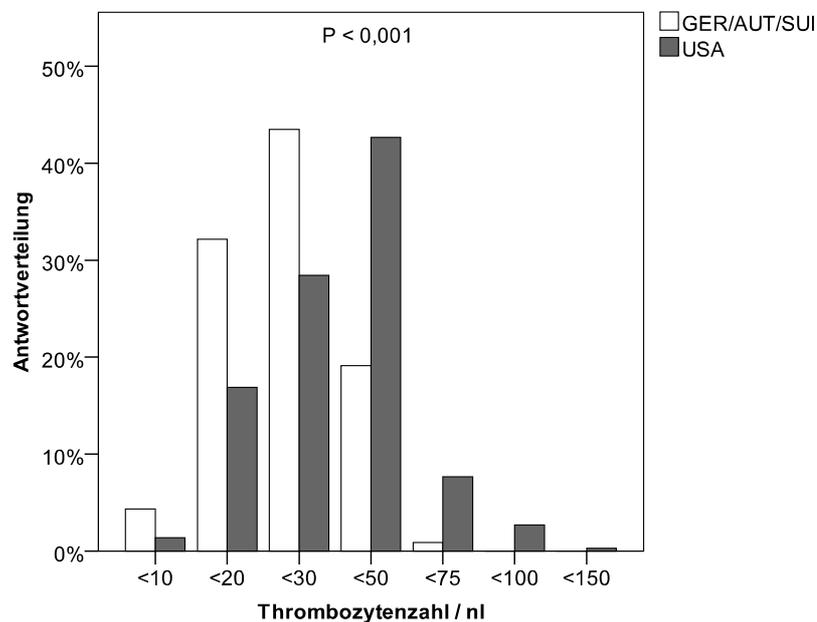
Die Antwortverteilungen in den USA und GER/AUT/SUI zeigen signifikante Unterschiede auf. Die deutschsprachigen Neonatologen tolerieren insgesamt niedrigere Thrombozytengrenzwerte. Während sich 43% der deutschsprachigen Neonatologen für einen Thrombozytengrenzwert <math><30</math>/nl entscheiden, würden 47% der Neonatologen in den USA bereits bei einem Grenzwert <math><50</math>/nl eine Transfusion durchführen. Die Antwortverteilungen zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI weisen ebenfalls signifikante Unterschiede auf. Dabei tolerieren die Neonatologen in den nicht-akademischen Krankenhäusern grundsätzlich niedrigere Thrombozytenzahlen.

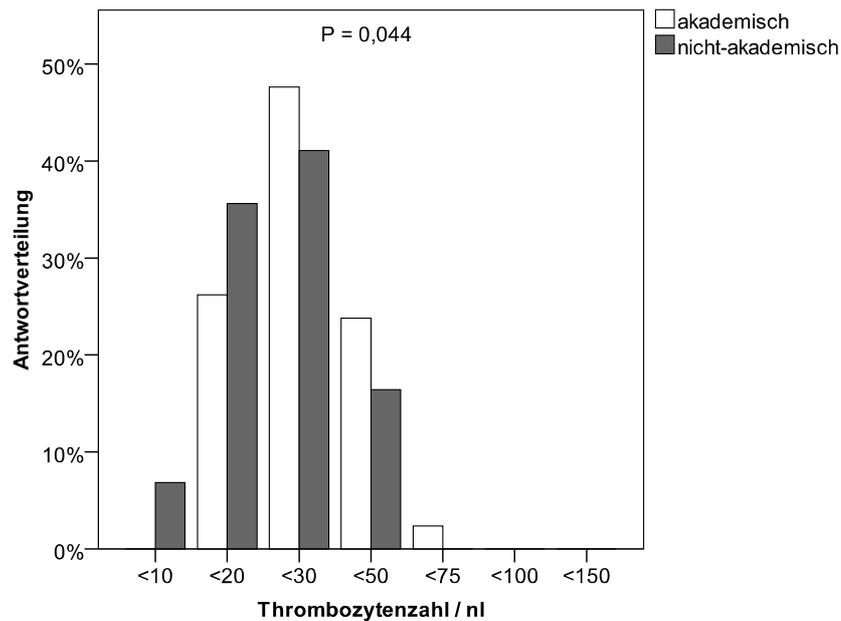
Frage 2: Wo liegt Ihr Grenzwert für die Behandlung der Thrombozytopenie, falls das Frühgeborene wegen eines persistierenden Ductus arteriosus Indomethacin erhält?



Wenn nun das klinisch stabile Frühgeborene aufgrund eines PDA Indomethacin erhält, entscheidet sich die Mehrheit der Neonatologen in GER/AUT/SUI ein Grenzwert-Intervall und in den USA sogar zwei Grenzwert-Intervalle höher für eine Thrombozytentransfusion. Demnach führen 50% der Neonatologen in GER/AUT/SUI bei einem Grenzwert $<50/\text{nl}$ und 41% der Neonatologen in den USA bereits bei einem Thrombozytengrenzwert $<100/\text{nl}$ eine Transfusion durch. Interessanterweise würden noch 1,1% der Neonatologen in den USA bereits bei einem Grenzwert $<150/\text{nl}$ transfundieren. Die Antworten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI weisen hingegen keine signifikanten Unterschiede auf. Hier entscheidet sich die Mehrheit sowohl in den akademischen als auch nicht-akademischen Krankenhäusern bei einem Thrombozytengrenzwert $<50/\text{nl}$ für eine Transfusion.

Frage 3: Wo liegt Ihr Grenzwert, falls dasselbe Frühgeborene jetzt 9 Tage alt ist und seit 3 Tagen kein Indomethacin mehr erhält?

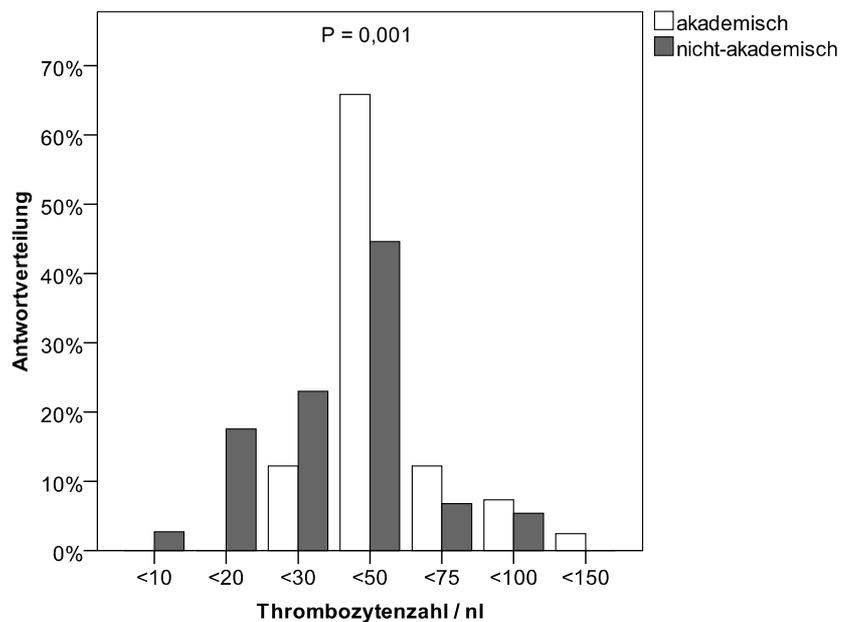
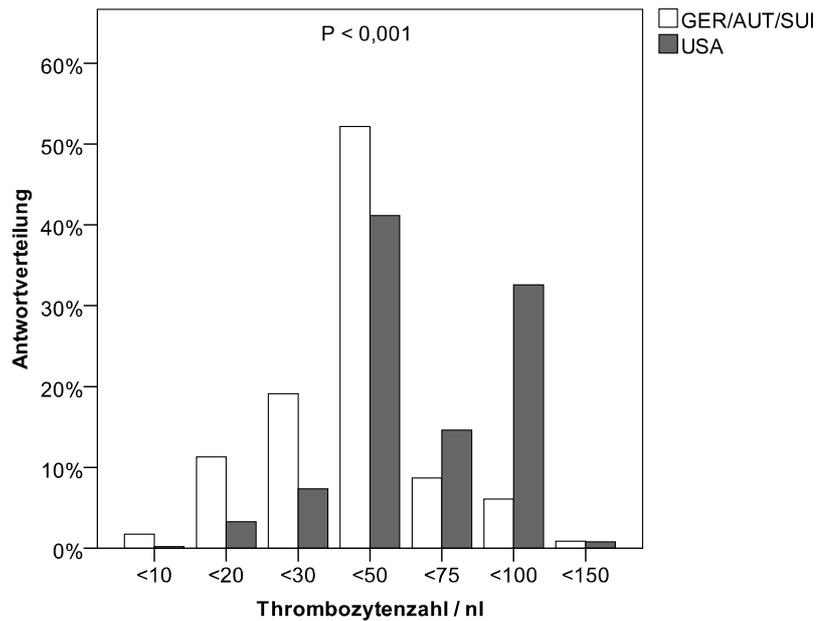




In GER/AUT/SUI entscheidet sich die Mehrheit der Neonatologen wieder ein Grenzwert-Intervall und in den USA zwei Grenzwert-Intervalle niedriger für eine Transfusion. Insgesamt betrachtet werden auch bei diesem Szenario in GER/AUT/SUI niedrigere Thrombozytengrenzwerte toleriert als in den USA. Demnach entscheiden sich 44% der Neonatologen in GER/AUT/SUI bei einem Thrombozytengrenzwert <30/nl und 43% der Neonatologen in den USA bereits bei einem Grenzwert <50/nl für eine Transfusion. Die Antwortverteilungen entsprechen also in etwa wieder denen der Frage 1. Die Antwortverteilungen zwischen den deutschsprachigen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern weisen ebenfalls signifikante Unterschiede auf. Grundsätzlich tolerieren die Neonatologen aus nicht-akademischen Krankenhäusern niedrigere Thrombozytenzahlen.

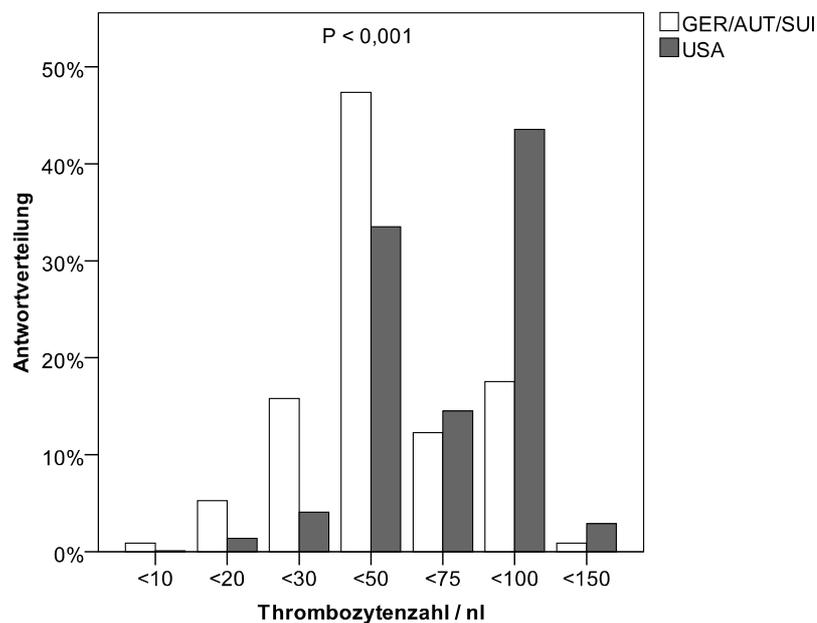
4.2.2 Das kritisch kranke Frühgeborene (Fallbeispiele 4-8)

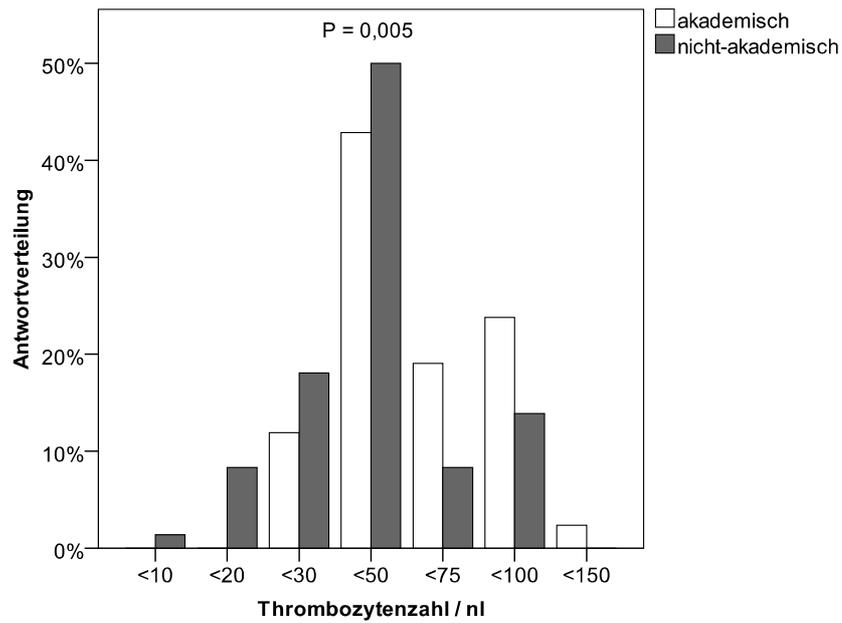
Frage 4: Sie behandeln ein zwei Tage altes Frühgeborenes (27. SSW, 950 g) mit einer Gruppe B Streptokokken Sepsis. Es wird beatmet und erhält Katecholamine bei schwerer Hypotonie. Eine aktuelle Ultraschalluntersuchung des Kopfes zeigt keine Anzeichen für eine intraventrikuläre Hämorrhagie. Ab welcher Thrombozytenzahl würden Sie Thrombozyten transfundieren?



Grundsätzlich werden in GER/AUT/SUI niedrigere Thrombozytengrenzwerte toleriert als in den USA. Dennoch transfundieren 52% der Neonatologen in GER/AUT/SUI und 41% in den USA bei einem Grenzwert <50/nl. Bei einem Grenzwert <100/nl entscheiden sich nur 6% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise noch 33% (USA) der Neonatologen für eine Transfusion. Signifikante Unterschiede bestehen auch in den Antwortenverteilungen zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern. In den nicht-akademischen Krankenhäusern werden insgesamt niedrigere Thrombozytenzahlen toleriert als in den akademischen Krankenhäusern.

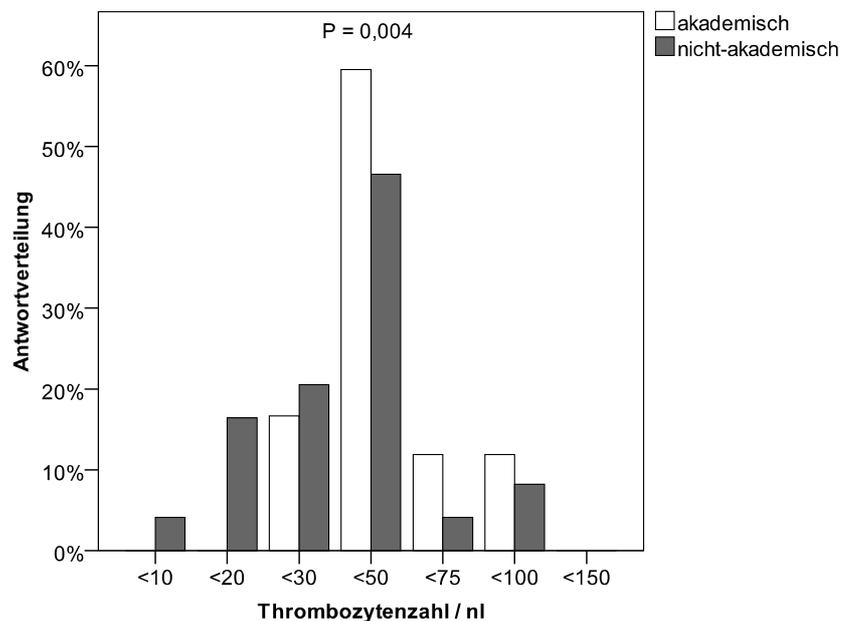
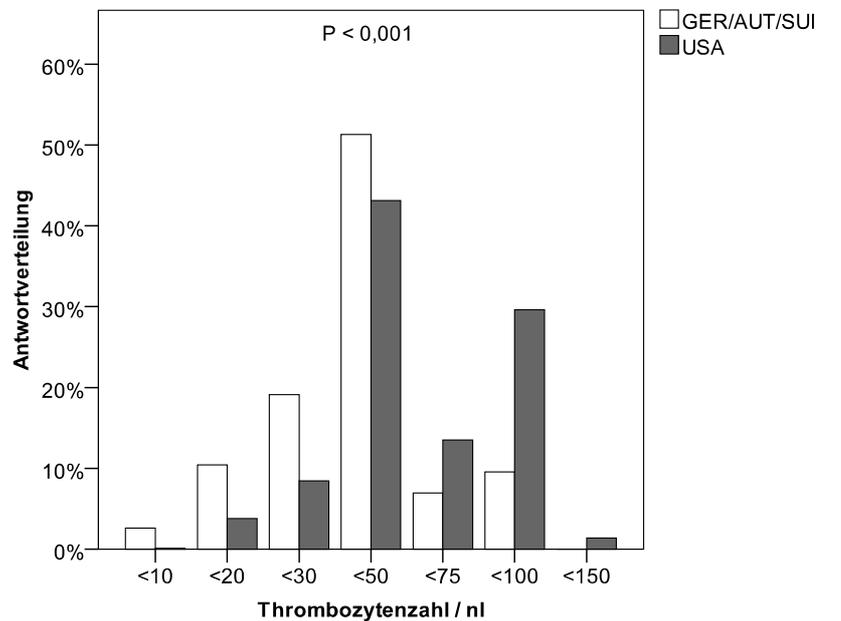
Frage 5: Wann transfundieren Sie Thrombozyten, falls sich im Ultraschall eine intraventrikuläre Hämorrhagie zweiten Grades (IVH Grad II) zeigt?





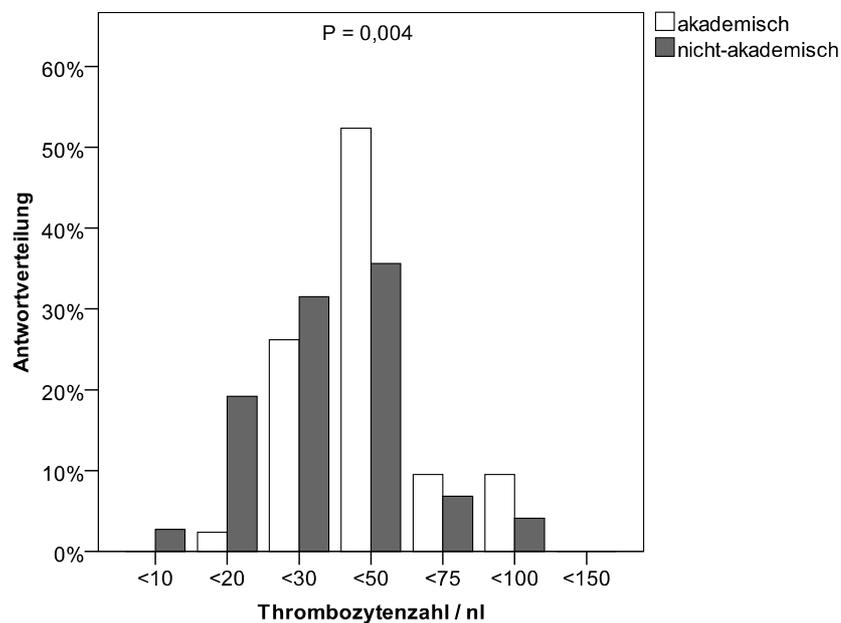
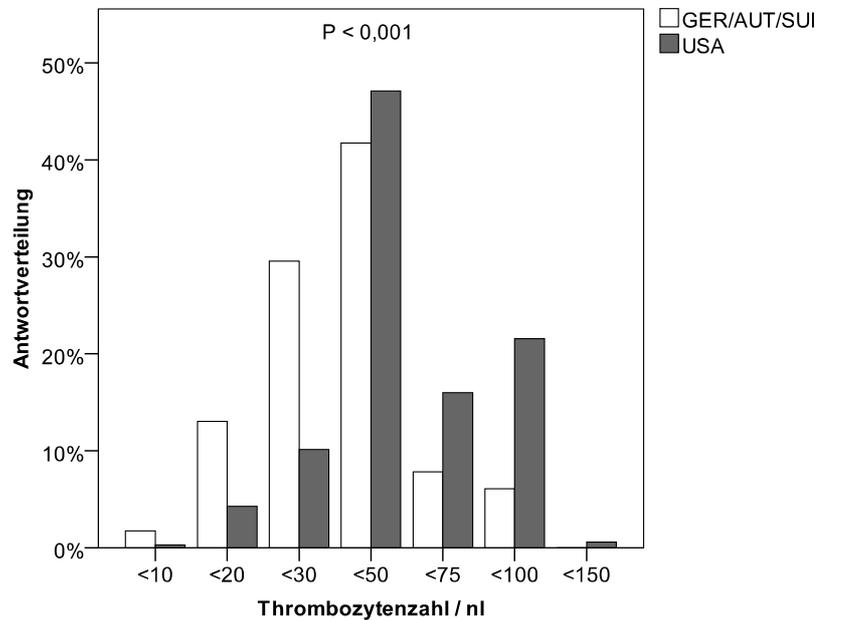
Wenn das kritisch kranke Frühgeborene eine IVH Grad II aufzeigt, entscheidet sich die Mehrheit der deutschsprachigen Neonatologen (47%) trotz dieser Blutung weiterhin erst bei einem Thrombozytengrenzwert <50/nl für eine Transfusion. Im Gegensatz dazu entscheidet sich die Mehrheit der Neonatologen in den USA (44%) bereits zwei Grenzwert-Intervalle höher für eine Transfusion (<100/nl). Bei einem Grenzwert <150/nl würden sogar noch 3% der US-amerikanischen Neonatologen transfundieren.

Frage 6: Wann transfundieren Sie Thrombozyten, wenn das in Frage 5 beschriebene Frühgeborene jetzt 21 Tage alt ist und aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis gleichermaßen krank wie das Kind in Frage 5 ist?



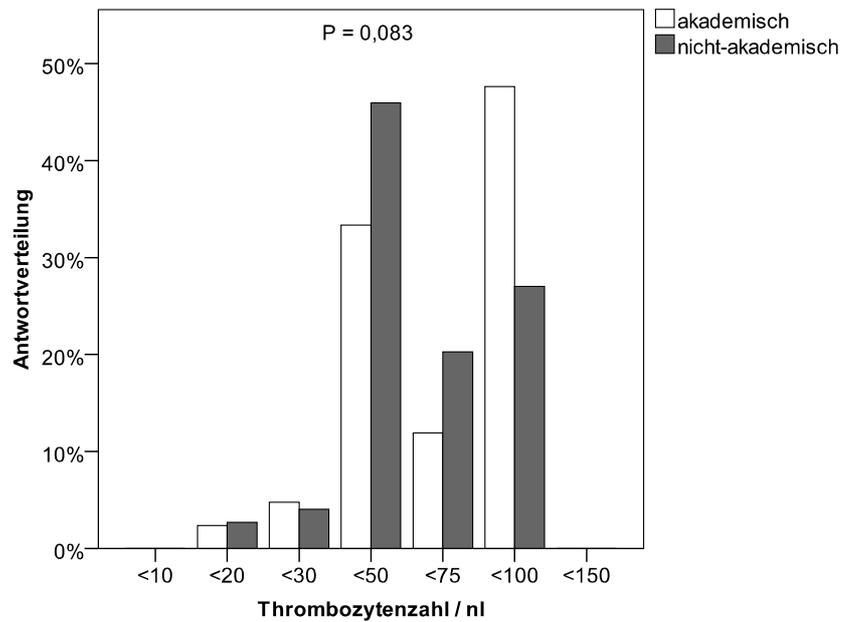
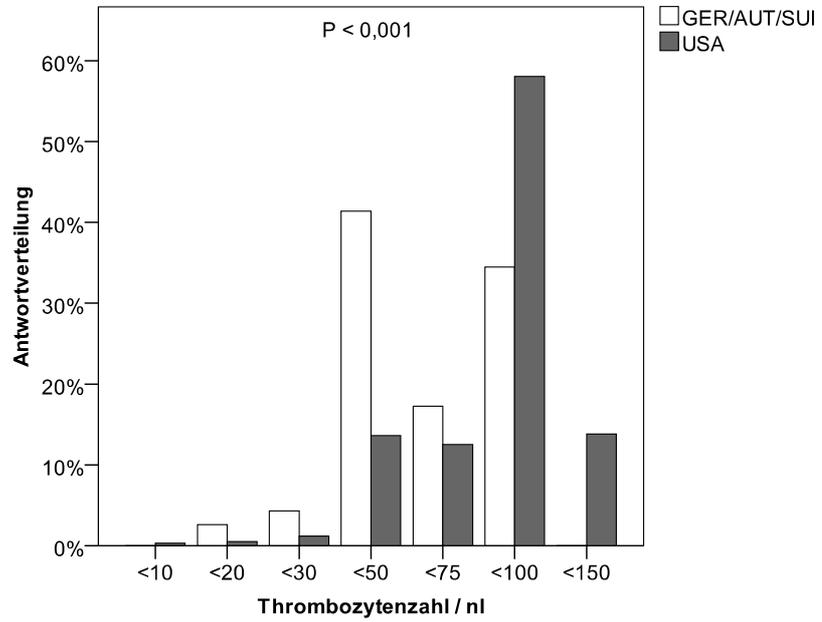
Die Mehrheit der Neonatologen entscheidet sich in den USA (43%) und in GER/AUT/SUI (51%) bei einem Thrombozytengrenzwert <50/nl für eine Transfusion. Bei einem Grenzwert <100/nl transfundieren noch 30% der US-Neonatologen. Auch bei diesem Szenario werden in GER/AUT/SUI niedrigere Grenzwerte toleriert als in den USA. Beim Vergleich akademischer und nicht-akademischer Krankenhäuser tolerieren auch hier wieder die Neonatologen aus nicht-akademischen Krankenhäusern niedrigere Thrombozytengrenzwerte.

Frage 7: Dasselbe Frühgeborene erhielt eine Resektion eines kurzen Abschnittes des terminalen Ileums aufgrund einer Perforation. 24 Stunden postoperativ sind keine Blutungszeichen vorhanden. Ab welcher Thrombozytenzahl würden Sie Thrombozyten transfundieren?



Insgesamt entscheidet sich auch bei diesem Szenario wieder die Mehrheit der Neonatologen in den USA (47%) und in GER/AUT/SUI (42%) bei einem Thrombozytengrenzwert $< 50/\text{nl}$ für eine Transfusion. In den nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI werden auch bei diesem Fallbeispiel wieder grundsätzlich niedrigere Thrombozytenzahlen toleriert als in den akademischen Krankenhäusern.

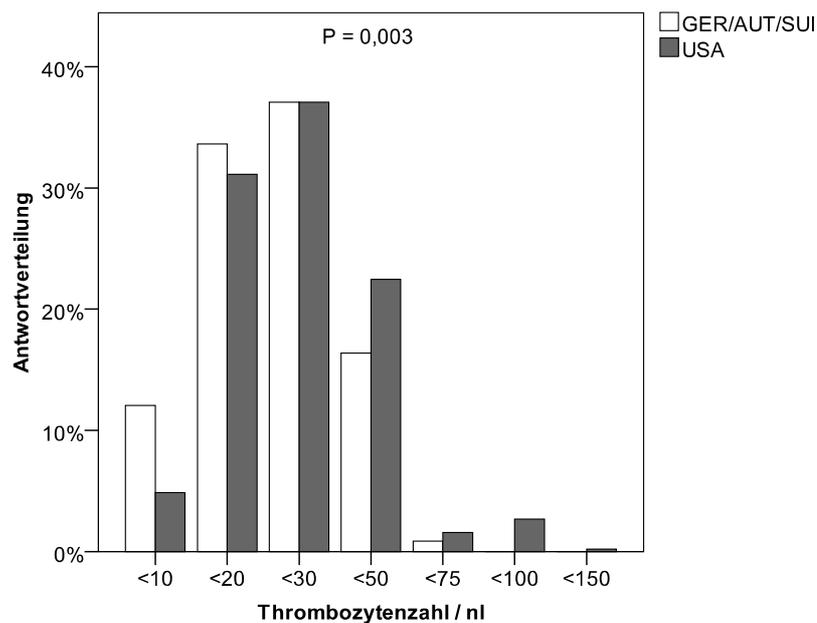
Frage 8: Ab welcher Thrombozytenzahl transfundieren Sie, falls das Frühgeborene aus der chirurgischen Naht, Punktionsstellen und intravenösen Zugängen blutet?

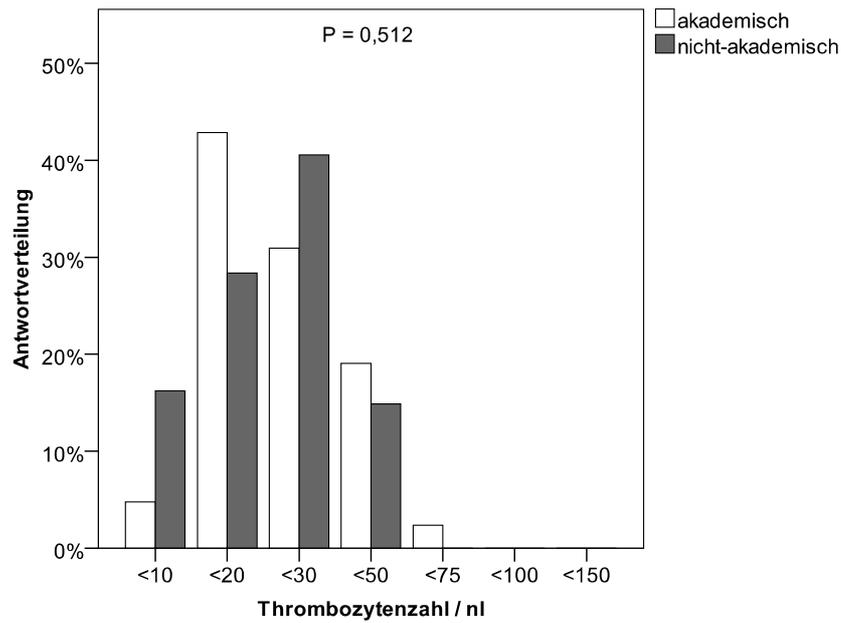


Wenn nun das kritisch kranke Frühgeborene postoperativ eine aktive Blutung aufweist, entscheidet sich die Mehrheit der Neonatologen in GER/AUT/SUI (41%) weiterhin erst bei einem Thrombozytengrenzwert $<50/\text{nl}$ für eine Transfusion. Hingegen entscheidet sich die Mehrheit der Neonatologen in den USA (58%) zwei Grenzwert-Intervalle höher, das heißt bei einem Thrombozytengrenzwert $<100/\text{nl}$ für eine Transfusion. Bei einem Grenzwert $<150/\text{nl}$ transfundieren noch 14% der Neonatologen in den USA, in GER/AUT/SUI hingegen keiner. Insgesamt zeigt sich eine deutliche Tendenz zu früheren Transfusionen in beiden Befragungskollektiven. Die Mehrheit der Neonatologen aus akademischen Krankenhäusern (50%) entscheidet sich bereits bei einem Grenzwert $<100/\text{nl}$ und in den nicht-akademischen Krankenhäusern (46%) erst bei einem Grenzwert $<50/\text{nl}$ für eine Transfusion.

4.2.3 Das reife Neugeborene (Fallbeispiele 9-10)

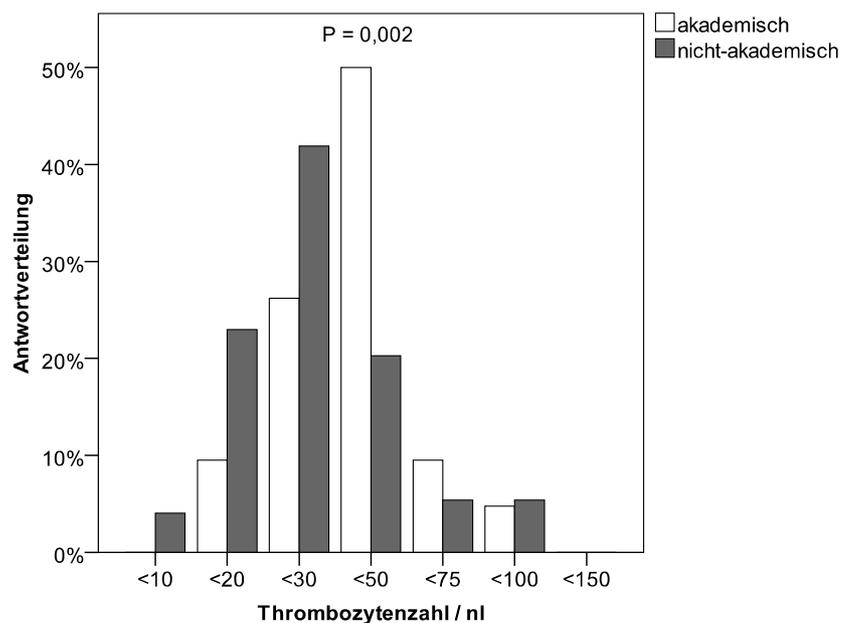
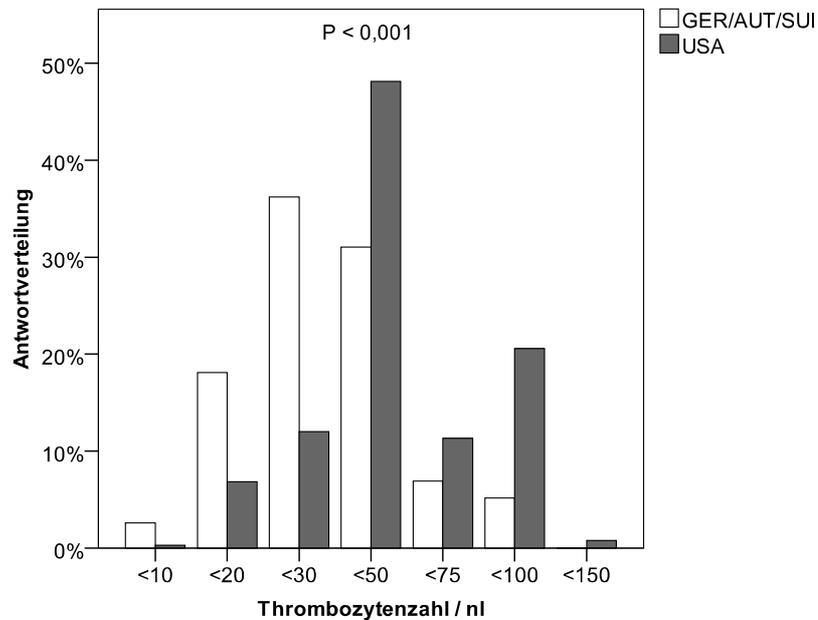
Frage 9: Sie haben ein reifes Neugeborenes mit Petechien am ganzen Körper aufgenommen. Bis auf eine niedrige Thrombozytenzahl sind die Werte des Blutbildes normal. Die Thrombozytenzahl der Mutter ist normal. Sie vermuten eine Alloimmunthrombozytopenie. Das Neugeborene hat aktuell keine Blutung. Sie versenden das Blut zur Ursachenfindung der Thrombozytopenie. Ab welcher Thrombozytenzahl würden Sie Thrombozyten transfundieren?





Anhand der Diagramme wird deutlich, dass die Indikation für eine Transfusion in GER/AUT/SUI bei niedrigeren Thrombozytenzahlen gestellt wird als in den USA. Allerdings fällt im Vergleich zu den vorherigen Szenarien auf, dass sich bei dieser Frage die Antworten der Neonatologen aus den USA und GER/AUT/SUI am wenigsten unterscheiden, auch wenn der Unterschied signifikant bleibt ($P = 0,003$). Die gewählten Grenzwerte liegen insgesamt in beiden Kollektiven niedriger als in den oben geschilderten Szenarien, es wird also erst deutlich später transfundiert. Demnach entscheiden sich sowohl die deutschsprachigen als auch die US-amerikanischen Neonatologen mit jeweils 37% erst bei einem Thrombozytengrenzwert $<30/\text{nl}$ für eine Transfusion. Die Antwortverteilungen zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI zeigen keine signifikanten Unterschiede auf ($P = 0,512$).

Frage 10: Sie haben ein 24 Stunden altes reifes Neugeborenes, das niedrige APGAR Werte hatte, beatmungspflichtig ist und bei arterieller Hypotonie Katecholamine erhält. Die Blutkultur enthält gramnegative Stäbchen. Ab welcher Thrombozytenzahl würden Sie Thrombozyten transfundieren?



Auch im letzten Fallbeispiel gibt es signifikante Unterschiede in den Antworten zwischen den USA und GER/AUT/SUI ($P < 0,001$). In GER/AUT/SUI werden auch hier niedrigere Thrombozytenzahlen toleriert als in den USA. Während die Mehrheit (36%) der deutschsprachigen Neonatologen erst bei einem Thrombozytengrenzwert $<30/\text{nl}$ transfundiert, entscheiden sich in den USA 48% der Neonatologen bereits bei einem Grenzwert $<50/\text{nl}$ für eine Transfusion. Zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI gibt es beim Vergleich der Antworten ebenfalls signifikante Unterschiede ($P = 0,002$). Die Neonatologen in den nicht-akademischen Krankenhäusern tolerieren insgesamt niedrigere Thrombozytengrenzwerte.

4.2.4 Vergleich der Antworten US-amerikanischer und deutschsprachiger Neonatologen zu den zehn Fallbeispielen

Beim Vergleich der Antworten der US-amerikanischen und deutschsprachigen Neonatologen weisen die Odds Ratios in allen Fällen signifikante Unterschiede auf. Dies geht aus der nachfolgenden Tabelle hervor. Demnach werden in den USA bereits bei höheren Thrombozytenzahlen Transfusionen durchgeführt. Die Odds Ratios liegen zwischen 1,7 und 5. Mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes steigt die Transfusionswahrscheinlichkeit in den USA überproportional verglichen mit dem Anstieg in GER/AUT/SUI. Dies reicht von einer 1,7-fach höheren Wahrscheinlichkeit bei einem reifen Neugeborenen ohne Blutungszeichen mit Verdacht auf NAITP bis zu einer 5-fachen Wahrscheinlichkeit bei einem 21 Tage alten Frühgeborenen mit postoperativer Blutung bei Zustand nach NEC.

Szenario	Frage	Details	Odds Ratio USA vs. GER/AUT/SUI	95% KI	P-Wert
Das klinisch stabile Frühgeborene	1	2 Tage alt	3,79	2,64-5,38	<0,001
	2	2 Tage alt, PDA mit Indomethacin	3,25	2,27-4,67	<0,001
	3	9 Tage alt, kein Indomethacin	3,34	2,34-4,78	<0,001
Das kritisch kranke Frühgeborene	4	Sepsis, 2 Tage alt, keine Blutun,	4,39	3,03-6,36	<0,001
	5	Sepsis, 2 Tage alt, IVH	3,95	2,72-5,73	<0,001
	6	21 Tage alt, NEC	3,71	2,57-5,35	<0,001
	7	21 Tage alt, NEC post-OP	4,26	2,95-6,15	<0,001
	8	21 Tage alt, NEC post-OP mit aktiver Blutung	5,05	3,52-7,26	<0,001
Das reife Neugeborene	9	1 Tag alt, NAITP	1,71	1,20-2,43	0,003
	10	1 Tag alt, Sepsis	4,59	3,20-6,58	<0,001

Tabelle 2: Odds Ratios mit 95% KI für die Assoziation der Regionen USA versus GER/AUT/SUI und einer höheren Transfusionskategorie

Beim Vergleich der Antworten der Neonatologen aus akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern weisen die Odds Ratios in sieben von zehn Fallbeispielen signifikante Unterschiede auf (Tabelle 3). Die Odds Ratios liegen zwischen 2 und 4,7. In den akademischen Krankenhäusern werden mit einer 2,1 bis 4,7-fach höheren Wahrscheinlichkeit bereits bei höheren Thrombozytenwerten Transfusionen durchgeführt. Lediglich drei Fragen (2, 8, 9) weisen in den Antwortverteilungen keine signifikanten Unterschiede auf.

Szenario	Frage	Details	Odds Ratio GER/AUT/SUI akademisch vs. nicht- akademisch	95% KI	P-Wert
Das klinisch stabile Frühgeborene	1	2 Tage alt	4,71	2,21-10,04	<0,001
	2	2 Tage alt, PDA mit Indomethacin	0,97	0,48-1,96	0,921
	3	9 Tage alt, kein Indomethacin	2,09	1,02-4,27	0,044
Das kritisch kranke Frühgeborene	4	Sepsis, 2 Tage alt, keine Blutung	3,68	1,69-8,03	0,001
	5	Sepsis, 2 Tage alt, IVH	2,84	1,37-5,88	0,005
	6	21 Tage alt, NEC	3,05	1,43-6,50	0,004
	7	21 Tage alt, NEC post-OP	2,88	1,39-5,95	0,004
	8	21 Tage alt, NEC post-OP mit aktiver Blutung	1,87	0,92-3,79	0,083
Das reife Neugeborene	9	1 Tag alt, NAITP	1,26	0,63-2,51	0,512
	10	1 Tag alt, Sepsis	3,13	1,53-6,41	0,002

Tabelle 3: Odds Ratios mit 95% KI für akademische versus nicht-akademische Krankenhäuser in GER/AUT/SUI und die Assoziation einer höheren Transfusionskategorie

Anschließend wurde mit Hilfe der Odds Ratios beurteilt, ob das Vorliegen von Transfusionsempfehlungen einen Einfluss darauf hat, ab welcher Thrombozytenzahl die Indikation für eine Transfusion gestellt wird (Tabelle 4). In GER/AUT/SUI scheint das Vorhandensein bestehender Richtlinien keinen Einfluss auf das Transfusionsverhalten zu haben, da in keinem der Fallbeispiele signifikante Unterschiede in den Antwortverteilungen vorliegen. In den USA weisen die Ergebnisse bei drei klinischen Szenarien (präoperativer NEC, postoperativer NEC und reifes Neugeborenes mit Sepsis) darauf hin, dass bei fehlenden Richtlinien bereits bei höheren Thrombozytenzahlen transfundiert wird.

Szenario	Frage	Details	GER/AUT/SUI			USA		
			Odds Ratio Richtlinien	95% KI	P-Wert	Odds Ratio Richtlinien	95% KI	P-Wert
Das klinisch stabile Frühgeborene	1	2 Tage alt	0,80	0,36-1,74	,57	1,11	0,88-1,41	,36
	2	2 Tage alt, PDA mit Indomethacin	0,88	0,40-1,95	,76	1,05	0,83-1,32	,68
	3	9 Tage alt, kein Indomethacin	0,77	0,35-1,70	,51	1,21	0,96-1,52	,11
Das kritisch kranke Frühgeborene	4	Sepsis, 2 Tage alt, keine Blutung	0,79	0,35-1,77	,56	1,16	0,92-1,46	,22
	5	Sepsis, 2 Tage alt, IVH	1,12	0,51-2,47	,77	1,14	0,90-1,43	,29
	6	21 Tage alt, NEC	1,18	0,53-2,62	,69	1,31	1,04-1,65	,02
	7	21 Tage alt, NEC post-OP	1,60	0,73-3,49	,24	1,28	1,01-1,62	,04
	8	21 Tage alt, NEC post-OP mit aktiver Blutung	1,46	0,66-3,21	,35	0,99	0,78-1,27	,94
Das reife Neugeborene	9	1 Tag alt, NAITP	0,84	0,39-1,82	,65	1,19	0,94-1,50	,15
	10	1 Tag alt, Sepsis	0,74	0,34-1,61	,45	1,28	1,10-1,61	,04

Tabelle 4: Odds Ratios mit 95% KI für die Assoziation von Transfusionsrichtlinien (ja/nein) und einer höheren Transfusionskategorie in den Regionen USA versus GER/AUT/SUI

Für die Extrapolation der Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in einem Zeitraum von zwei Jahren 238 Neonaten mit einem Geburtsgewicht <1000 g und ohne IVH, die auf der neonatologischen Intensivstation oder Intensiv-Überwachungsstation aufgenommen wurden, untersucht. Bei allen Neonaten wurde innerhalb der ersten Woche anhand des Blutbildes der niedrigste Thrombozytenwert ermittelt. Die Thrombozytenzahlen dieser Neonaten wurden in die gleichen sieben Kategorien unterteilt, wie in dem Fragebogen. Bei 0% dieser Neonaten lag die Thrombozytenzahl <10/nl, bei 1,3% <20/nl, bei 2,1% <30/nl, bei 8% <50/nl, bei 11,8% <75/nl, bei 13,9% <100/nl, bei 25,6% <150/nl und bei 37,4% \geq 150/nl. Ausgehend von dieser ermittelten Inzidenz der Thrombozytopenie und

den Antworten bezüglich Frage eins (stabiles Frühgeborenes ohne Blutungszeichen), wurde die Anzahl von Neonaten errechnet, die transfundiert würden, wenn die deutschen- beziehungsweise US-amerikanischen Transfusionspraktiken angewendet würden. Während bei den Transfusionspraktiken in GER/AUT/SUI 55 von 1000 dieser Frühgeborenen auf einer vergleichbaren Intensivstation pro Jahr Thrombozytentransfusionen erhalten würden, würden nach US-amerikanischen Vorgehensweisen 118 von 1000 Frühgeborenen pro Jahr transfundiert werden. Folglich wäre die Thrombozytentransfusionsrate in den USA um das 2,2-fache höher als in GER/AUT/SUI.

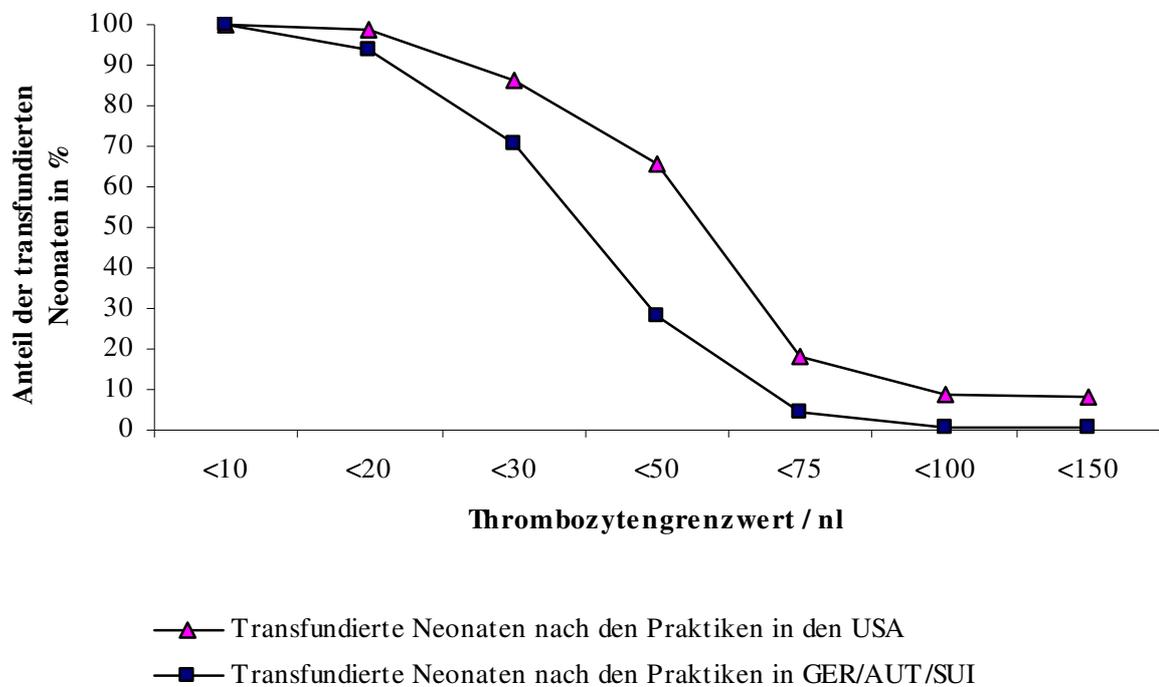


Abbildung 2: Prozentsätze der transfundierten Neonaten in den verschiedenen Thrombozytopenie-Kategorien

4.2.5 Thrombozytenprodukte sowie die praktische Durchführung der Transfusionen

Frage II: Welches Thrombozytenprodukt bestellen Sie in der Regel für Neugeborene?

Aufgrund technischer Unterschiede bei der Herstellung von Blutprodukten stehen in GER/AUT/SUI Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate nicht zur Verfügung. Diese Antwortmöglichkeit wurde daher aus dem ursprünglichen Fragebogen für die USA herausgenommen. In Folge dessen kommt es zwischen dem amerikanischen und dem deutschen Fragebogen zu Verschiebungen in den Antwortverteilungen. Die Antwortverteilungen zwischen den USA und GER/AUT/SUI weisen signifikante Unterschiede auf ($P < 0,001$). Während in den USA mit 54% eindeutig Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate präferiert werden, bevorzugt die Mehrheit (62%) der Neonatologen in GER/AUT/SUI Apheresepräparate (volumenreduziert, nicht-volumenreduziert). In den deutschsprachigen Länder liegen beim Vergleich der Antworten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern keine signifikanten Unterschiede vor ($P = 0,193$).

Thrombozytenprodukt	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Gepooltes, volumenreduziertes Thrombozytenkonzentrat	28,3	11,0	17,1	34,7
Thrombozytenapheresepräparat, nicht volumenreduziert	32,7	10,6	39,0	29,2
Thrombozytenapheresepräparat, volumenreduziert	29,2	9,4	36,6	25,0
Ich bin mir nicht sicher	9,7	15,2	7,3	11,1
Einzelspender-Thrombozytenkonzentrat	-	53,8	-	-

Frage 12: Wie viel ml Volumen verabreichen Sie in der Regel pro Transfusion?

Die Mehrheit der Neonatologen verwendet sowohl in GER/AUT/SUI als auch in den USA Transfusionsvolumina von 10 - 15 ml/kg Körpergewicht (KG). Transfusionsvolumina von 5 ml/kg KG werden grundsätzlich so gut wie gar nicht verwendet. Insgesamt gibt es in den Antwortverteilungen zwischen den USA und GER/AUT/SUI signifikante Unterschiede ($P < 0,001$). In GER/AUT/SUI weisen die Antwortverteilungen zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern hingegen keine signifikanten Unterschiede auf ($P = 0,259$).

Volumen in ml/kg KG pro Transfusion	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
5	-	0,2	-	-
10	29,3	50,8	28,6	29,7
10-15	30,2	29,9	16,7	37,8
15	30,2	14,9	47,6	20,3
>15	10,3	4,2	7,1	12,2

Frage 13: Passen Sie das Volumen an das jeweilige Thrombozytenprodukt (gepooltes Plättchenkonzentrat oder Apherese) an?

Während die Antwortverteilungen zwischen den USA und GER/AUT/SUI signifikante Unterschiede aufzeigen ($P < 0,001$), gibt es in den Antwortverteilungen zwischen den deutschsprachigen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,589$). Die Mehrheit der Neonatologen bestellt sowohl in den USA (60%) als auch in GER/AUT/SUI (76%) immer das gleiche Thrombozytenprodukt, sodass eine Volumen Anpassung nicht notwendig ist. Von denjenigen, die verschiedene Produkte bestellen, führen lediglich 3% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 14% (USA) eine Volumen Anpassung durch. In GER/AUT/SUI ist die Zahl der Neonatologen, die zwischen verschiedenen Thrombozytenprodukten wählt, um circa 16% niedriger als in den USA.

Volumenanpassung	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Ja	3,4	13,8	2,4	4,1
Nein	20,7	26,0	19,0	21,6
Nicht anwendbar (ich bestelle immer das gleiche Throm- bozytenprodukt)	75,9	60,2	78,6	74,3

Frage 14: Verringern Sie das Volumen bei der Verwendung eines volumenreduzierten versus. nicht-volumenreduzierten Thrombozytenkonzentrats?

Wie bereits in der vorherigen Frage zur Volumen Anpassung, bestellt auch hier die Mehrheit der Neonatologen in den USA (63%) und in GER/AUT/SUI (83%) immer das gleiche Thrombozytenprodukt, sodass eine Anpassung nicht notwendig ist. Von den Neonatologen, die verschiedene Produkte bestellen, verringern auch hier nur lediglich 3% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 13% (USA) das Transfusionsvolumen. Insgesamt zeigt der Vergleich der Antworten zwischen den USA und GER/AUT/SUI signifikante Unterschiede auf ($P < 0,001$). Dagegen gibt es in den Antwortverteilungen zwischen den deutschsprachigen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,458$).

Volumenreduktion	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Ja	2,6	13,0	-	4,1
Nein	14,8	24,1	14,3	15,1
Nicht anwendbar (ich bestelle immer das gleiche Thrombozytenprodukt)	82,6	62,9	85,7	80,8

Frage 15: Über welchen Zeitraum transfundieren Sie in der Regel die Thrombozyten?

Insgesamt strebt die Mehrheit der Neonatologen in GER/AUT/SUI (85%) und den USA (93%) eine Transfusionszeit von unter zwei Stunden an. Darunter finden sich 21% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 9% (USA) an Neonatologen, die als Ziel eine möglichst kurze Transfusionsdauer angeben. Lediglich 15% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 7% (USA) der Neonatologen wählen darüber liegende Transfusionszeiten von über 3 Stunden. Die bevorzugte Transfusionsdauer liegt demnach in beiden Kohorten zwischen 1 und 2 Stunden. Während die Antwortverteilungen zwischen den USA und GER/AUT/SUI eine Signifikanz aufweisen ($P < 0,001$), gibt es beim Vergleich der Antworten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,398$).

Transfusionszeit- raum in Stunden	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
>0,5	8,6	14,7	11,9	6,8
>1	31,9	42,4	33,3	31,1
>2	23,3	27,7	23,8	23,0
>3-4	13,8	6,6	9,5	16,2
>4-6	1,7	0,2	-	2,7
So schnell wie es der Patient toleriert in Abhängigkeit vom hämodyna- mischen Zustand, aber immer innerhalb von 2 Stunden.	20,7	8,5	21,4	20,3

Frage 16: Verwenden Sie leukozytenreduzierte Thrombozytenkonzentrate?

Wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, verwendet die Mehrheit aller befragten Neonatologen leukozytenreduzierte Thrombozytenkonzentrate. Dabei verwenden in GER/AUT/SUI 72% und in den USA 52% der Neonatologen diese leukozytenreduzierten Thrombozytenkonzentrate bei allen Neugeborenen. Nur 5% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 6% (USA) der Neonatologen geben an, diese lediglich bei bestimmten Neugeborenen zu verwenden. Die Verwendung leukozytenreduzierter Konzentrate beim Fehlen von CMV negativen Konzentraten scheint in den USA (17%) im Vergleich zu GER/AUT/SUI (9%) etwas verbreiteter zu sein. Während der Vergleich der Antworten zwischen den USA und GER/AUT/SUI signifikante Unterschiede aufweist ($P < 0,001$), liegt in den Antwortverteilungen zwischen den deutschsprachigen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern keine Signifikanz vor ($P = 0,397$).

Verwendung leukozytenreduzierter Thrombozytenkonzentrate	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Bei allen Neugeborenen	72,2	52,6	76,2	69,9
Bei ausgewählten Neugeborenen	5,2	6,1	7,1	4,1
Wenn CMV-negative nicht zur Verfügung stehen, zur Vermeidung von CMV	8,7	16,8	7,1	9,6
Ich bin mir nicht sicher	12,2	18,6	7,1	15,1
Niemals	1,7	6,0	2,4	1,4

Frage 17: Verwenden Sie bestrahlte Blutprodukte?

Der Vergleich der Antworten zwischen den USA und GER/AUT/SUI ($P < 0,753$) sowie zwischen den deutschsprachigen akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern ($P = 0,068$) zeigt keine signifikanten Unterschiede auf. Die Mehrheit der deutschsprachigen (57%) wie der US-amerikanischen (62%) Neonatologen verwendet bei allen Neugeborenen bestrahlte Thrombozytenkonzentrate. Hingegen verwenden 29% (GER/AUT/SUI) beziehungsweise 19% (USA) der Neonatologen bestrahlte Thrombozytenprodukte nur bei Neugeborenen mit spezifischen Indikationen. Lediglich 10% (GER/AUT/SUI) und 8% (USA) der Neonatologen transfundieren bestrahlte Thrombozytenkonzentrate nur bei Neonaten <1500 g.

Verwendung bestrahlter Blutprodukte	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Bei allen Neugeborenen	56,9	62,1	66,7	51,4
Bei Neugeborenen mit spezifischen Indikationen	29,3	19,4	26,2	31,1
Nur bei VLBW-Kindern	9,5	7,6	7,1	10,8
Niemals	3,4	4,6	-	5,4
Ich bin mir nicht sicher	0,9	6,4	-	1,4

Frage 18: Welche Maßnahmen treffen Sie zur Vermeidung der Übertragung von CMV bei der Transfusion?

Während sich die Mehrheit (53%) der Neonatologen in GER/AUT/SUI bei allen Neugeborenen für die kombinierte Verwendung leukozytenreduzierter und CMV-negativer Thrombozytenpräparate entscheidet, bevorzugt die Mehrheit (33%) der Neonatologen in den USA primär CMV-negative Konzentrate und verwendet leukozytenreduzierte Produkte nur als Alternative. Während zwischen den USA und GER/AUT/SUI signifikante Unterschiede vorliegen ($P < 0,001$), zeigt der Vergleich der Antworten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI keine signifikanten Unterschiede auf ($P = 0,288$).

Vermeidungsstrategien zur Übertragung von CMV	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Alle Neugeborenen erhalten nur CMV-negative und leukozytenreduzierte Blutprodukte	52,6	22,8	47,6	55,4
Wir versuchen, alle Neugeborenen nur mit CMV-negativen Blutprodukten zu behandeln. Wenn keine CMV-negativen Produkte vorhanden sind, verwenden wir leukozytenreduzierte Produkte	30,2	17,8	28,6	31,1
Alle Neugeborenen erhalten nur leukozytenreduzierte Produkte, um die Übertragung von CMV zu vermeiden	12,1	21,6	19,0	8,1
Nur Neugeborene mit erhöhtem Risiko erhalten CMV-negatives und/oder leukozytenreduziertes Blut	4,3	3,3	2,4	5,4
Wir behandeln Neugeborene routinemäßig weder mit CMV-negativen noch leukozytenreduzierten Blutprodukten	0,9	0,5	2,4	-
Ich bin mir nicht sicher	-	1,4	-	-
Alle Neugeborenen erhalten CMV-negative Blutprodukte	-	32,6	-	-

Frage 19: *Gibt es bei Ihnen Richtlinien für die Transfusion von Blutprodukten bei Neugeborenen?*

Während über 90% der deutschsprachigen Level 1 Neonatologien Richtlinien zur Transfusion von Blutprodukten haben, trifft dies in den USA in nur fast 60% der Fälle zu ($P < 0,001$). Die vorhandenen Richtlinien beziehen sich in GER/AUT/SUI zu 15% lediglich auf Erythrozyten, zu 30% auf Thrombozyten und Erythrozyten und zu 46% auf alle Blutprodukte. In den USA gibt es mit fast 17% sogar etwas häufiger Richtlinien für Erythrozyten, während diese für Thrombozyten und Erythrozyten sowie für alle Blutprodukte mit nur 13% beziehungsweise 29% deutlich seltener vorhanden sind.

Vorliegen von Richtlinien	GER/AUT/SUI %	USA %	GER/AUT/SUI akademisch %	GER/AUT/SUI nicht-akademisch %
Für Erythrozyten	14,8	16,6	14,3	15,1
Für Thrombozyten und Erythrozyten	29,6	13,2	33,3	27,4
Für alle zellulären Blutprodukte (Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten)	46,1	29,3	40,5	49,3
Für Thrombozyten	-	0,5	-	-
Nein	9,6	40,3	11,9	8,2

5. Diskussion

5.1 Signifikante Unterschiede zwischen den USA und GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion

Der Vergleich der Umfragen in den USA und GER/AUT/SUI zeigt, dass in allen zehn klinischen Fallbeispielen die Neonatologen in GER/AUT/SUI niedrigere Thrombozytenwerte tolerieren. Die Thrombozytengrenzwerte liegen in den USA, außer bei Vorliegen einer NAITP, immer ein Grenzwert-Intervall höher als in GER/AUT/SUI. Ausgehend von der ermittelten Inzidenz der Thrombozytopenie bei Neugeborenen <1000 g dürfte dies in den USA zu einer 2,2-fach höheren Transfusionsrate führen. Dies bedeutet, dass in den USA fast doppelt so viele Transfusionen erfolgen wie in den deutschsprachigen Ländern.

Die Toleranz der Neonatologen in GER/AUT/SUI gegenüber niedrigeren Thrombozytenzahlen bei klinisch stabilen Frühgeborenen ohne Blutungszeichen könnte unter anderem als Reaktion auf eine europäische Studie von Murray et al. (Murray et al., 2002) gewertet werden. In dieser Studie wird empfohlen, klinisch stabile Frühgeborene erst bei Thrombozytenwerten <30/nl zu transfundieren, da bisher keine Vorteile von Thrombozytentransfusionen bei Thrombozytenwerten >50/nl nachgewiesen werden konnten (Murray et al., 2002). Weiterhin könnte sich dieses abwartende Verhalten in Anlehnung an eine Studie von Stanworth et al. erklären, die das Transfusionsverhalten bei Früh- und Neugeborenen mit schwerer Thrombozytopenie (<60/nl) auf sieben neonatologischen Intensivstationen beobachtet hat. Obwohl ein Drittel der Früh- und Neugeborenen Thrombozytenwerte <20/nl aufwiesen, hatten nur 9% von ihnen eine schwere Hämorrhagie. Die Todesfälle in dieser Patientengruppe konnten keiner unkontrollierten Blutung aufgrund einer Thrombozytopenie zugeschrieben werden. Da bereits vor Beginn der Studie 18% der thrombozytopenen Neonaten eine IVH Grad III oder IV aufwiesen, gehen Stanworth et al. (Stanworth et al., 2009) davon aus, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und einer IVH gibt. Stattdessen zeigte sich eher ein Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen und dem Gestationsalter sowie dem postnatalen Alter. Hiernach nimmt die Inzidenz schwerer Blutungen mit zunehmenden postnatalen Alter ab (Stanworth et al., 2009). Diese Studie wurde erst nach Durchführung der Umfrage in den USA publiziert, sodass sie lediglich Einfluss auf die Umfrage in GER/AUT/SUI haben könnte.

Eine Ursache dafür, dass in den USA bereits bei höheren Thrombozytenwerten transfundiert wird als in GER/AUT/SUI, könnte in den Ergebnissen einer älteren Arbeit von Andrew et al. (Andrew et al., 1987a) liegen, wonach mit Abfall der Thrombozytenzahl auf $<100/\text{nl}$ die Blutungszeit und die Gefahr einer IVH steigen. Allerdings wurden diese Ergebnisse durch eine nachfolgende randomisierte Studie von Andrew et al. (Andrew et al., 1993) wieder infrage gestellt, da gezeigt werden konnte, dass liberalere Kriterien für Thrombozytentransfusionen die Inzidenz einer IVH nicht reduzieren. Die Aufrechterhaltung der Thrombozytenzahl $\geq 150/\text{nl}$ mittels Transfusionen senkt im Vergleich zur Transfusion bei Thrombozytenzahlen $<50/\text{nl}$ die Inzidenz und das Ausmaß einer IVH nicht (Andrew et al., 1993). Folglich entsprechen die unterschiedlichen Umfrageergebnisse aus den USA und GER/AUT/SUI den in der Literatur herrschenden unterschiedlichen Meinungen (Andrew et al., 1987a; Andrew et al., 1993; Stanworth et al., 2009; Kahn et al., 2002; Ebell, 2006; New, 2006; Poterjoy & Josephson, 2009).

Diese Praxis scheint durch bestehende Leitlinien kaum beeinflusst zu werden, da diese nach einer retrospektiven Analyse nur in 69% der durchgeführten Thrombozytentransfusionen befolgt werden (Baer et al., 2008). Die Zahl der richtlinienkonform durchgeführten Transfusionen lag umso niedriger, je früher die Neugeborenen thrombozytopen wurden. Während in den ersten neun Lebenstagen nur 55% der Thrombozytentransfusionen nach bestehenden Richtlinien durchgeführt wurden, stieg dieser Prozentsatz ab dem 10. Lebenstag auf 83% an (Baer et al., 2008). Dies deutet darauf hin, dass die Indikationsstellung einer Transfusion in erster Linie durch individuelle Meinungen und Erfahrungen beeinflusst wird und die bestehenden Richtlinien nur bedingt akzeptiert sind.

5.2 Gemeinsamkeiten zwischen den USA und GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion

Im Gegensatz zu den anderen klinischen Fallbeispielen gleichen sich die Antwortverteilungen der Neonatologen zwischen den USA und GER/AUT/SUI im Falle eines nicht-blutenden, reifen Neugeborenen, bei dem eine NAITP vermutet wird. Für dieses Krankheitsbild scheinen die vorhandenen Empfehlungen aus retrospektiven Studien, welche Thrombozytentransfusionen bei Werten $\leq 30/\text{nl}$ empfehlen, international anerkannt zu sein (Greinacher et al., 2006; Ghevaert et al., 2007; Bussel, 2009; Bussel & Sola-Visner, 2009; Motta et al., 2010).

5.3 Signifikante Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI bei der Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion

In sieben von zehn Szenarien tolerieren die Neonatologen aus nicht-akademischen Krankenhäusern niedrigere Thrombozytenzahlen als ihre Kollegen aus akademischen Krankenhäusern. Die genauen Ursachen für diesen Unterschied wurden in der aktuellen Studie nicht explizit untersucht.

Lediglich drei Fallbeispiele (Fragen 2, 8, 9) zeigen in den Antwortverteilungen zwischen den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern in GER/AUT/SUI keine signifikanten Unterschiede auf. Bei Betrachtung eines Frühgeborenen, das aufgrund eines PDA Indomethacin erhält (Frage 2), hat sich die Mehrheit der Neonatologen in den akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern für die Antwortmöglichkeit Thrombozytengrenzwert $<50/\text{nl}$ als Indikation für eine Transfusion entschieden ($P = 0,921$). In diesem Fall wird also insgesamt deutlich früher transfundiert. Der Grund könnte in der stark hemmenden Wirkung von Indomethacin auf die Thrombozytenaggregation und das dadurch erhöhte Blutungsrisiko liegen (Jen et al., 2006). Gegenwärtig erfolgt die Behandlung eines PDA zunehmend mit Ibuprofen (Pedia®), da mittlerweile beide Medikamente in ihrer Wirkung als gleichwertig betrachtet werden (Van Overmeire et al., 2000; Gimeno Navarro et al., 2005; Hammerman et al., 2008; Pai et al., 2008).

Die ähnlichen Antwortverteilungen bei einem kranken Frühgeborenen, das postoperativ aus den Nähten, Punktionsstellen und intravenösen Zugängen blutet (Frage 8) sowie bei einem Neugeborenen mit dem Verdacht einer NAITP (Frage 9) legen nahe, dass bestehende Richtlinien zur Transfusion bei Blutungen (Roberts & Murray, 1999; Murray et al., 2002; Roseff et al., 2002; Gibson et al., 2004) und Vorliegen einer NAITP (Mueller-Eckhardt et al., 1989; Sainio et al., 1999; Spencer & Burrows, 2001; Davoren et al., 2004; Bussel et al., 2005) sowohl an akademischen als auch an nicht-akademischen Krankenhäusern weitestgehend akzeptiert werden.

5.4 Vergleich der Produktwahl zwischen den USA und GER/AUT/SUI

Bei Thrombozytenkonzentraten wird zwischen gepoolten- und Apheresepräparaten unterschieden. Bei der Herstellung von gepoolten Konzentraten erfolgt die Thrombozytengewinnung aus Vollblutspenden von vier bis acht blutgruppenkompatiblen Spendern. Das Volumen der Thrombozytenkonzentrate beträgt zwischen 200 ml und 350 ml (Bundesärztekammer, 2010a). Die Empfänger gepoolter Thrombozytenprodukte sind in höherem Maße möglichen Risiken, insbesondere bakteriellen Kontaminationen ausgesetzt, da die Thrombozyten von verschiedenen Vollblutspendern zusammengeführt werden und sich somit die Einzelrisiken summieren. Anwendung finden die gepoolten Produkte insbesondere perioperativ, posttraumatisch und notfallmäßig bei akuten Blutungskomplikationen (Kretschmer, 2008). Im Gegensatz dazu werden Thrombozytenapheresekonzentrate mittels Zellseparatoren von Einzelspendern gewonnen. Die Herstellung kann entweder gezielt durch eine reine Thrombozytenapherese oder durch eine Multikomponentenspende, bei der verschiedene Blutbestandteile entnommen werden, erfolgen. Apheresepräparate enthalten $2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten in etwa 300 ml Plasma, sodass sie ungefähr die gleiche Thrombozytenzahl wie 4-8 Konzentrate aus Vollblutspenden aufweisen. Ein großer Vorteil der Apheresepräparate besteht darin, dass die Empfänger einem geringeren Risiko hinsichtlich transfusionsassoziiertes Infektionen ausgesetzt sind. Des Weiteren ist eine spezifische Spenderauswahl bei immunisierten Patienten möglich. Somit ist eine Transfusion HLA- (Humane-Leukozyten-Antigene) und/oder HPA-immunisierter Patienten mit Apheresepräparaten möglich, wenn immunkompatible Verwandte als Thrombozytenspender zur Verfügung stehen (Bundesärztekammer, 2010a). Die in vitro Funktionalität der Thrombozyten aus Apheresepräparaten wurde im Vergleich zu denen aus gepoolten Thrombozytenkonzentraten als besser bewertet. Als Nachteil sind der größere Aufwand bei der Gewinnung und damit die höheren Kosten zu nennen (Kretschmer, 2008). Während es in den USA eine eindeutige Präferenz für Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate gibt, werden in GER/AUT/SUI Apheresepräparate bevorzugt. Offenbar überwiegen die Vorteile dieser Präparate die Nachteile hoher Herstellungskosten und kurzer Haltbarkeit. Dennoch transfundiert ein Teil der Neonatologen in den USA (11%) und in GER/AUT/SUI (30%), trotz der Risiken, die von gepoolten Thrombozytenprodukten ausgehen können, weiterhin diese Produkte. Ursachen hierfür könnten sein, dass nur gesunde und stabile Früh- und Neugeborene diese Produkte erhalten und bisher noch keine negativen Erfahrungen mit ihrer Anwendung gemacht wurden. Des Weiteren werden bei der Verwendung dieser Produkte die wesentlich geringeren Kosten eine Rolle spielen. Für die Aufklärung dieser Annahmen sind weitere Untersuchungen nötig.

5.5 Verwendung leukozytenreduzierter und bestrahlter Thrombozytenkonzentrate

Aus allen Thrombozytenkonzentraten können durch spezielle Filter bei der Herstellung oder vor Transfusion leukozytendepletierte Produkte hergestellt werden. In GER/AUT/SUI sind nur leukozytendepletierte Blutproduktkonzentrate zulässig (Paul-Ehrlich-Institut, 2000; Blauhut, 2004). Dahingegen existiert in den USA noch keine zwingende Anordnung für die Leukozytendepletion. Insgesamt verwendet die Mehrheit der Neonatologen in den USA und in GER/AUT/SUI bei allen Neugeborenen jedoch leukozytenreduzierte Konzentrate (Josephson et al., 2009; Cremer et al., 2011).

Die Bestrahlung zellhaltiger Blutprodukte mit hochenergetischen Gamma-Strahlen wird empfohlen, wenn durch die Transfusion immunkompetenter Lymphozyten die Gefahr besteht, eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) Reaktion auszulösen. Bei der GvHD führen alloreaktive T-Lymphozyten des Spenders zu Organschädigungen beim Empfänger. Dabei sind insbesondere die Haut, der Darm sowie die Leber betroffen. Reaktiv können ein makulopapulöses Exanthem, eine Erythrodermie, eine Enteritis, Tenesmen oder eine Hepatitis entstehen (von Fliedner et al., 1982). Von der GvHD sind insbesondere VLBW-Frühgeborene mit hohen Transfusionsvolumina, undiagnostizierten Immundefizienzen sowie Thrombozytentransfusionen von Verwandten ersten Grades betroffen (Leitman & Holland, 1985). Da das Immunsystem von Frühgeborenen häufig wegen seiner Unreife nicht in der Lage ist, körperfremde Zellen zu erkennen, kann die GvHD eine gefährliche Komplikation darstellen. Nach Angaben von Sanders & Graeber (Sanders & Graeber, 1990) liegt die Inzidenz einer GvHD bei nur 0,03%, so dass es nicht angemessen scheint, grundsätzlich alle Neugeborenen mit bestrahlten Konzentraten zu behandeln, sondern nur Frühgeborene mit Risikofaktoren, zumal sich durch die Bestrahlung die Haltbarkeit des Blutprodukts verkürzt (Sanders & Graeber, 1990). Laut „Qualitätsmanagement-Handbuch für die Transfusionsmedizin“ müssen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin alle Neugeborenen <37 SSW, Föten sowie stark immunsupprimierten Patienten ausschließlich bestrahlte Thrombozytenkonzentrate erhalten (Salama, 2011). Bei Auftreten einer GvHD liegt die Mortalitätsrate bei 80-90% (Sanders & Graeber, 1990; Moroff & Luban, 1997). In der Praxis transfundiert die Mehrheit der Neonatologen in den USA (62%) und in GER/AUT/SUI (57%) bei allen Neugeborenen bestrahlte Thrombozytenkonzentrate.

5.6 Vermeidungsstrategien zur Übertragung von CMV in den USA und GER/AUT/SUI

Zur Vermeidung der transfusionsassoziierten CMV-Infektion entscheidet sich die Mehrheit (53%) der Neonatologen in GER/AUT/SUI bei allen Neugeborenen für die kombinierte Verwendung leukozytenreduzierter und CMV-negativer Thrombozytenpräparate. In den USA bevorzugt hingegen die Mehrheit (33%) der Neonatologen primär CMV-negative Konzentrate und verwendet leukozytenreduzierte Produkte nur als Alternative. Es ist davon auszugehen, dass Uneinigkeit darüber herrscht, ob leukozytendepletierte und CMV-negative Produkte tatsächlich als gleichwertig betrachtet werden können. Im Gegensatz zu einigen Studien, die bei der Vermeidung transfusionsassoziiertter CMV-Infektionen leukozytendepletierten Thrombozyten größere Effekte zugeschrieben haben als CMV-negativen Thrombozytenkonzentraten, sind nach Ansicht der Bundesärztekammer leukozytendepletierte Thrombozytenkonzentrate mit CMV-negativen Produkten gleichzusetzen (Gilbert et al., 1989; Andreu, 1991; Bundesärztekammer, 2010b). Bisher gibt es nur eine prospektiv randomisierte Studie nach Stammzelltransplantation, die zu dem Ergebnis kommt, dass CMV-negative und leukozytendepletierte Thrombozytenprodukte gleichwertig sind (Bowden et al., 1995). Dagegen wird nach den Ergebnissen einer Metaanalyse CMV-negativen Thrombozytenprodukten gegenüber leukozytendepletierten Produkten nach Stammzelltransplantation ein geringer Vorteil zugesprochen (Bowden et al., 1995; Vamvakas, 2005). Es gibt noch keine weiteren direkten Vergleichsstudien für andere Patientengruppen. Ebenso gibt es bisher keine Studien, in denen ein direkter Vergleich zwischen der kombinierten Verwendung leukozytendepletierter und CMV-negativer Thrombozytenkonzentrate gegenüber der alleinigen Verwendung von leukozytendepletierten Konzentraten erfolgte (Bundesärztekammer, 2010b). Auch ohne den eindeutigen Nachweis eines Vorteils wird diese Kombination in den USA (23%) und in GER/AUT/SUI (53%) verwendet. Auffällig ist auch, dass die Mehrheit aller befragten Neonatologen unabhängig vom Risikoprofil des Empfängers in jedem Fall die CMV negativen und/oder leukozytendepletierten Thrombozyten transfundiert. Eine Ursache könnte darin liegen, dass grundsätzlich ein großes Sicherheitsbedürfnis bei Transfusionsvorgängen besteht und Risiken weitestgehend minimiert werden sollen. Zudem ist es möglich, dass die Bestellung einheitlich präparierter Thrombozytenkonzentrate sich im Krankenhausalltag leichter gestaltet, als zunächst Neonaten mit Risikofaktoren zu identifizieren und dann für diese spezielle Thrombozytenkonzentrate vorzubereiten.

5.7 Transfusionsvolumen und Transfusionszeit

Die Mehrheit der Neonatologen verwendet sowohl in GER/AUT/SUI als auch in den USA Transfusionsvolumina von 10-15 ml/kg KG. Aufgrund der einheitlichen Herstellungsverfahren und Konzentrationen von Thrombozytenprodukten erhöht sich die Thrombozytenzahl des Empfängers bei einer Dosis von 5-10 ml/kg KG um 50-100/nl (Strauss, 1991). Eine Transfusion mit diesem Volumen stellt auch für Neonaten, bei denen die Flüssigkeitszufuhr kontrolliert und nur begrenzt erfolgen darf, kein Problem dar, solange die intravenöse Gabe von Flüssigkeit, Medikamenten und Nahrung angepasst wird (Strauss, 1991). Die Ergebnisse in den USA und in GER/AUT/SUI deuten darauf hin, dass Einigkeit und Akzeptanz gegenüber den Erkenntnissen in der Literatur herrscht. Hinsichtlich der Transfusionsdauer ist festzuhalten, dass die Mehrheit aller befragten Neonatologen eine Transfusionszeit von unter zwei Stunden anstrebt. Dies erfolgt in guter Übereinstimmung mit einer Studie, die keine Vorteile einer längeren Transfusionszeit zeigen konnten (Strauss, 2008).

5.8 Volumen Anpassung und Volumenreduzierung

Die Mehrheit der Neonatologen in den USA und in GER/AUT/SUI bestellt immer das gleiche Thrombozytenprodukt, sodass weder eine Volumen Anpassung noch eine Volumenreduzierung praktiziert wird. Dies könnte durch mögliche Probleme, die mit einer Volumenreduktion einhergehen können, erklärt werden. So können beim Vorgang der Volumenreduktion mittels Zentrifugation und Resuspension Thrombozyten beschädigt und verloren gehen, was sich in Form einer Thrombozytenfunktionsstörung äußern kann (Washitani et al., 1988). Um eine Volumenreduzierung vertreten zu können, bei der die gewünschte Thrombozytenzahl erreicht und die Funktionalität der Thrombozyten erhalten bleibt, wird nach der Volumenreduktion eine Qualitätskontrolle empfohlen. Dabei wird die Thrombozytenzahl, der Grad einer möglichen Aggregation sowie die Funktion der Thrombozyten überprüft. Zusätzlich wird empfohlen, auf mögliche Veränderungen der Vitalparameter des Empfängers zu achten, die ein Hinweis dafür sein können, dass die transfundierten Thrombozyten nicht die gewünschte Funktion erfüllen (Lee et al., 1988; Strauss, 2008). Dieser Aufwand scheint aus Sicht einer Mehrheit der Neonatologen nicht für alle Früh- und Neugeborenen mit Thrombozytopenie gerechtfertigt zu sein. Bei Früh- und Neugeborenen, die aufgrund einer Krankheit ein erhöhtes Plasmavolumen haben und nur kontrollierte und geringe Mengen Flüssigkeit zugeführt bekommen dürfen, wird die Verwendung volumenreduzierter Thrombozytenkonzentrate jedoch empfohlen (Strauss et al., 1993; Bundesärztekammer, 2010a).

5.9 Richtlinien für die Transfusion von Blutprodukten

Trotz vorhandener Richtlinien gibt es in den USA und in GER/AUT/SUI deutliche Unterschiede im Transfusionsverhalten. Da im Rahmen dieser Umfrage nur nach der Existenz von Richtlinien, nicht aber nach ihrem Inhalt gefragt wurde, kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit diese Richtlinien mit den in der Literatur beschriebenen Empfehlungen übereinstimmen und ob die befragten Neonatologen sie tatsächlich befolgen oder nicht. Möglicherweise könnten sich die Richtlinien lediglich auf die Herstellung der Blutproduktkonzentrate und deren korrekte Transfusion beziehen. Ob dies der Fall ist und inwieweit sich die Richtlinien unterscheiden beziehungsweise gleichen, müsste in weiteren Untersuchungen ermittelt werden. Unterschiedliche Richtlinien könnten schließlich auf den Mangel evidenzbasierter Studien und auf den Mangel übereinstimmender Empfehlungen in der Literatur zurückgeführt werden.

5.10 Beurteilung der Methodik

Im Rahmen dieser Studie bestehende Limitationen müssen bei ihrer Auswertung beachtet werden. Eine potentielle Einschränkung der Umfrageergebnisse besteht darin, dass nur ein Teil aller Neonatologen in GER/AUT/SUI erreicht wurde. Eine weitere Einschränkung besteht in der Art des Auswahlprozesses der Neonatologen. Die hohe Rücklaufquote von 81% in GER/AUT/SUI wurde durch einen zweistufigen Befragungsprozess erreicht. Zunächst wurden die Chefärzte aller Level 1 Neonatologien angeschrieben und über die Befragung informiert. Sie wurden gebeten, ein bis drei Ansprechpartner und Experten zum Umgang mit Thrombozytopenie und Thrombozytentransfusionen bei Neonaten zu benennen. Da in den USA alle Neonatologen in einem nationalen Register gelistet sind, wurden diese ohne eine Vorauswahl angeschrieben. Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse kann also dadurch entstanden sein, dass in GER/AUT/SUI durch den Auswahlprozess erfahrenere Neonatologen erreicht wurden. Da weder die Tätigkeitsdauer noch der Erfahrungs- und Wissensstand der Teilnehmer erfragt wurden, herrscht über die Auswirkung auf die Ergebnisse Unklarheit.

Eine weitere potentielle Einschränkung der Umfrageergebnisse besteht darin, dass aufgrund technischer Unterschiede bei der Herstellung von Thrombozytenkonzentraten in GER/AUT/SUI und den USA eine Frage in ihren Antwortmöglichkeiten etwas verändert werden musste, was zu Verschiebungen in den Antwortverteilungen geführt hat.

6. Zusammenfassung

Es gibt derzeit keine evidenzbasierten Leitlinien zu Transfusionsgrenzwerten bei Früh- und Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels einer webbasierten Befragung eine internationale Studie zum Umgang mit Thrombozytentransfusionen bei Früh- und Neugeborenen unter Neonatologen aus Level 1 Perinatalzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen einer vorausgegangenen Studie aus den USA im Jahr 2006 verglichen. Als Grundlage diente der in den USA verwendete Fragebogen.

In allen zehn Fallbeispielen gab es signifikante Unterschiede in den Antwortverteilungen zwischen den USA und GER/AUT/SUI. Die angegebenen Thrombozytengrenzwerte für eine Transfusion lagen in GER/AUT/SUI insgesamt deutlich niedriger als in den USA. Ausgehend von der beobachteten Verteilung von Thrombozytenwerten bei Neugeborenen <1000 g wäre den Umfrageergebnissen zufolge, in den USA mit einer 2,2-fach höheren Transfusionsrate zu rechnen. In GER/AUT/SUI würden 55 von 1000 Frühgeborenen pro Jahr Thrombozytentransfusionen erhalten, während nach US-amerikanischen Vorgehensweisen 118 von 1000 dieser Frühgeborenen pro Jahr transfundiert würden. Während in den USA Einzelspender-Thrombozytenkonzentrate bevorzugt werden, verwendet die Mehrheit in GER/AUT/SUI Apheresepräparate.

In sieben von zehn Fallbeispielen tolerierten in GER/AUT/SUI Neonatologen an nicht-akademischen Krankenhäusern gegenüber ihren Kollegen an akademischen Krankenhäusern niedrigere Thrombozytengrenzwerte. Bei der Produktwahl und Transfusionsdurchführung von Thrombozytenkonzentraten bestanden bei den Antwortverteilungen keine signifikanten Unterschiede.

Diese internationale Studie zum Umgang mit Thrombozytentransfusionen bei Früh- und Neugeborenen verdeutlicht die Uneinheitlichkeit im Vorgehen der befragten Neonatologen und hält das momentane Vorgehen fest. Die Ergebnisse spiegeln das Fehlen von einheitlichen Empfehlungen in diesem Gebiet wieder und verdeutlichen die Notwendigkeit einer Erarbeitung von evidenzbasierten Leitlinien.

7. Literaturverzeichnis

- Andreu, G., 1991. Role of leukocyte depletion in the prevention of transfusion-induced cytomegalovirus infection. *Semin Hematol.* 28, 26-31.
- Andrew, M., Castle, V., Saigal, S., Carter, C. and Kelton, J. G., 1987a. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr.* 110, 457-464.
- Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D. M. and Powers, P., 1987b. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 70, 165-172.
- Andrew, M., Vegh, P., Caco, C., Kirpalani, H., Jefferies, A., Ohlsson, A., Watts, J., Saigal, S., Milner, R. and Wang, E., 1993. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr.* 123, 285-291.
- Baer, V. L., Lambert, D. K., Henry, E., Snow, G. L., Sola-Visner, M. C. and Christensen, R. D., 2007. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 27, 790-796.
- Baer, V. L., Lambert, D. K., Schmutz, N., Henry, E., Stoddard, R. A., Miner, C., Wiedmeier, S. E., Burnett, J., Eggert, L. D. and Christensen, R. D., 2008. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 28, 492-497.
- Bassan, H., Limperopoulos, C., Visconti, K., Mayer, D. L., Feldman, H. A., Avery, L., Benson, C. B., Stewart, J., Ringer, S. A., Soul, J. S., Volpe, J. J. and du Plessis, A. J., 2007. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics.* 120, 785-792.
- Bell, C. E., Botteman, M. F., Gao, X., Weissfeld, J. L., Postma, M. J., Pashos, C. L., Triulzi, D. and Staginnus, U., 2003. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. *Clin Ther.* 25, 2464-2486.
- Birchall, J. E., Murphy, M. F., Kaplan, C. and Kroll, H., 2003. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 122, 275-288.
- Blajchman, M. A., Ali, A. M. and Richardson, H. L., 1994. Bacterial contamination of cellular blood components. *Vox Sang.* 67 Suppl 3, 25-33.
- Blanchette, V. S., Hume, H. A., Levy, G. J., Luban, N. L. and Strauss, R. G., 1991. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child.* 145, 787-796.

- Blanchette, V. S., Kuhne, T., Hume, H. and Hellmann, J., 1995. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev.* 9, 215-230.
- Blanchette, V. S. and Rand, M. L., 1997. Platelet disorders in newborn infants: diagnosis and management. *Semin Perinatol.* 21, 53-62.
- Blauhut, B., 2004. Die Entwicklung der Transfusionsmedizin in Österreich. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 31, 69-85.
- Bowden, R. A., Slichter, S. J., Sayers, M., Weisdorf, D., Cays, M., Schoch, G., Banaji, M., Haake, R., Welk, K., Fisher, L., McCullough, J. and Miller, W., 1995. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood.* 86, 3598-3603.
- Brown, E. R., 1979. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 95, 865-866.
- Bundesärztekammer, 2010a. Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
- Bundesärztekammer, 2010b. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut.
- Bussel, J. B., Zabusky, M. R., Berkowitz, R. L. and McFarland, J. G., 1997. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 337, 22-26.
- Bussel, J., 2009. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 7 Suppl 1, 253-257.
- Bussel, J. B. and Sola-Visner, M., 2009. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol.* 33, 35-42.
- Bussel, J. B., Zacharoulis, S., Kramer, K., McFarland, J. G., Pauliny, J. and Kaplan, C., 2005. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 45, 176-183.
- Calhoun, D. A., Christensen, R. D., Edstrom, C. S., Juul, S. E., Ohls, R. K., Schibler, K. R., Sola, M. C. and Sullivan, S. E., 2000. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol.* 27, 733-753.
- Cassady, G., Crouse, D. T., Kirklin, J. W., Strange, M. J., Joiner, C. H., Godoy, G., Odrezin, G. T., Cutter, G. R., Kirklin, J. K., Pacifico, A. D. and et al., 1989. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med.* 320, 1511-1516.

- Castle, V., Andrew, M., Kelton, J., Giron, D., Johnston, M. and Carter, C., 1986. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr.* 108, 749-755.
- Chakravorty, S., Murray, N. and Roberts, I., 2005. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev.* 81, 35-41.
- Christensen, R. D., Henry, E., Wiedmeier, S. E., Stoddard, R. A., Sola-Visner, M. C., Lambert, D. K., Kiehn, T. I. and Ainsworth, S., 2006. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 26, 348-353.
- Cremer, M., Sola-Visner, M., Roll, S., Josephson, C. D., Yilmaz, Z., Bühner, C. and Dame, C., 2011. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion.*
- Dame, C., 2002. Developmental biology of thrombopoietin in the human fetus and neonate. *Acta Paediatr Suppl.* 91, 54-65.
- Dame, C., 2006. Thrombozytopenien des Neugeborenen. In: Gadner, H. G., G.; Niemeyer, C.; et al. (Ed.), *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, vol.290-302. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- Dame, C. and Sutor, A. H., 2005. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol.* 129, 165-177.
- Davoren, A., Curtis, B. R., Aster, R. H. and McFarland, J. G., 2004. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 44, 1220-1225.
- de Moerloose, P., Boehlen, F., Extermann, P. and Hohfeld, P., 1998. Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. *Br J Haematol.* 100, 735-740.
- Del Vecchio, A., Sola, M. C., Theriaque, D. W., Hutson, A. D., Kao, K. J., Wright, D., Garcia, M. G., Pollock, B. H. and Christensen, R. D., 2001. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion.* 41, 803-808.
- Dohner, M. L., Wiedmeier, S. E., Stoddard, R. A., Null, D., Jr., Lambert, D. K., Burnett, J., Baer, V. L., Hunt, J. C., Henry, E. and Christensen, R. D., 2009. Very high users of platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion.* 49, 869-872.
- Dreyfus, M., Kaplan, C., Verdy, E., Schlegel, N., Durand-Zaleski, I. and Tchernia, G., 1997. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood.* 89, 4402-4406.
- Ebell, W. L., H.; Gaedicke, G.; Dame, C., 2006. Strategien zur Behandlung von Thrombozytopenien im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 156, 540-549.

- Fernandes, C. J. and O'Donovan, D. J., 2006. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis. *Curr Hematol Rep.* 5, 76-81.
- Furukawa, M., Lee, E. L. and Johnston, J. M., 1993. Platelet-activating factor-induced ischemic bowel necrosis: the effect of platelet-activating factor acetylhydrolase. *Pediatr Res.* 34, 237-241.
- Garcia, M. G, Duenas, E., Sola, M. C., Hutson, A. D., Theriaque, D. and Christensen, R. D., 2001. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 21, 415-420.
- George, D. and Bussel, J. B., 1995. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 21, 276-293.
- Ghevaert, C., Campbell, K., Walton, J., Smith, G. A., Allen, D., Williamson, L. M., Ouwehand, W. H. and Ranasinghe, E., 2007. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 47, 901-910.
- Gibson, B. E., Todd, A., Roberts, I., Pamphilon, D., Rodeck, C., Bolton-Maggs, P., Burbin, G., Duguid, J., Boulton, F., Cohen, H., Smith, N., McClelland, D. B., Rowley, M. and Turner, G., 2004. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 124, 433-453.
- Gilbert, G. L., Hayes, K., Hudson, I. L. and James, J., 1989. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet.* 1, 1228-1231.
- Gimeno Navarro, A., Cano Sanchez, A., Fernandez Gilino, C., Carrasco Moreno, J. I., Izquierdo Macian, I., Gutierrez Laso, A. and Morcillo Sopena, F., 2005. [Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants]. *An Pediatr (Barc).* 63, 212-218.
- Greinacher, A., Kiefel, V., Kluter, H., Kroll, H., Potzsch, B. and Riess, H., 2006. [Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 131, 2675-2679.
- Guida, J. D., Kunig, A. M., Leef, K. H., McKenzie, S. E. and Paul, D. A., 2003. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics.* 111, 1411-1415.
- Hack, M., Friedman, H. and Fanaroff, A. A., 1996. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 98, 931-937.

- Hammerman, C., Shchors, I., Jacobson, S., Schimmel, M. S., Bromiker, R., Kaplan, M. and Nir, A., 2008. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res.* 64, 291-297.
- Horbar, J. D., Badger, G. J., Carpenter, J. H., Fanaroff, A. A., Kilpatrick, S., LaCorte, M., Phibbs, R. and Soll, R. F., 2002. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics.* 110, 143-151.
- Hsueh, W., Caplan, M. S., Qu, X. W., Tan, X. D., De Plaen, I. G. and Gonzalez-Crussi, F., 2003. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol.* 6, 6-23.
- Israels, S. J., Daniels, M. and McMillan, E. M., 1990. Deficient collagen-induced activation in the newborn platelet. *Pediatr Res.* 27, 337-343.
- Israels, S. J., Odaibo, F. S., Robertson, C., McMillan, E. M. and McNicol, A., 1997. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. *Pediatr Res.* 41, 218-223.
- Jen, H. C., Graber, J. J., Hill, J. L., Alaish, S. M., Voigt, R. W. and Strauch, E. D., 2006. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g. *J Pediatr Surg.* 41, 1425-1430.
- Josephson, C. D., Su, L. L., Christensen, R. D., Hillyer, C. D., Castillejo, M. I., Emory, M. R., Lin, Y., Hume, H., Easley, K., Poterjoy, B. and Sola-Visner, M., 2009. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics.* 123, 278-285.
- Kahn, D. J., Richardson, D. K. and Billett, H. H., 2002. Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 186, 109-116.
- Kaplan, C., Morel-Kopp, M. C., Kroll, H., Kiefel, V., Schlegel, N., Chesnel, N. and Mueller-Eckhardt, C., 1991. HPA-5b (Br(a)) neonatal alloimmune thrombocytopenia: clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol.* 78, 425-429.
- Kenton, A. B., Hegemier, S., Smith, E. O., O'Donovan, D. J., Brandt, M. L., Cass, D. L., Helmuth, M. A., Washburn, K., Weihe, E. K. and Fernandes, C. J., 2005a. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J Perinatol.* 25, 173-177.
- Kenton, A. B., O'Donovan, D., Cass, D. L., Helmuth, M. A., Smith, E. O., Fernandes, C. J., Washburn, K., Weihe, E. K. and Brandt, M. L., 2005b. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 25, 14-20.
- Kickler, T. S., 1992. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Clin Lab Med.* 12, 577-586.

- Kirsten, D., 1996. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Neonatal Netw.* 15, 19-26.
- Kleinman, S., Chan, P. and Robillard, P., 2003. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev.* 17, 120-162.
- Kling, P. J. and Hutter, J. J., 2003. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis: 25 years later. *J Perinatol.* 23, 523-530.
- Kopko, P. M., Fernando, L. P., Bonney, E. N., Freeman, J. L. and Holland, P. V., 2001. HIV transmissions from a window-period platelet donation. *Am J Clin Pathol.* 116, 562-566.
- Kretschmer, V. G., H.; Rump, G., 2008. *Transfusionsmedizin-Klinische Hämotherapie.* Thieme Georg Verlag, Stuttgart.
- Kuehnert, M. J., Roth, V. R., Haley, N. R., Gregory, K. R., Elder, K. V., Schreiber, G. B., Arduino, M. J., Holt, S. C., Carson, L. A., Banerjee, S. N. and Jarvis, W. R., 2001. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion.* 41, 1493-1499.
- Lee, V. S., Tarassenko, L. and Bellhouse, B. J., 1988. Platelet transfusion therapy: platelet concentrate preparation and storage. *J Lab Clin Med.* 111, 371-383.
- Leitman, S. F. and Holland, P. V., 1985. Irradiation of blood products. Indications and guidelines. *Transfusion.* 25, 293-303.
- Lemons, J. A., Bauer, C. R., Oh, W., Korones, S. B., Papile, L. A., Stoll, B. J., Verter, J., Temprosa, M., Wright, L. L., Ehrenkranz, R. A., Fanaroff, A. A., Stark, A., Carlo, W., Tyson, J. E., Donovan, E. F., Shankaran, S. and Stevenson, D. K., 2001. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics.* 107, E1.
- Mehta, P., Vasa, R., Neumann, L. and Karpatkin, M., 1980. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr.* 97, 791-794.
- Merritt, T. A., Harris, J. P., Roghmann, K., Wood, B., Campanella, V., Alexson, C., Manning, J. and Shapiro, D. L., 1981. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr.* 99, 281-286.
- Moroff, G. and Luban, N. L., 1997. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev.* 11, 15-26.
- Motta, M., Testa, M., Tripodi, G. and Radicioni, M., 2010. Changes in neonatal transfusion practice after dissemination of neonatal recommendations. *Pediatrics.* 125, e810-817.

- Mueller-Eckhardt, C., Kiefel, V., Grubert, A., Kroll, H., Weisheit, M., Schmidt, S., Mueller-Eckhardt, G. and Santoso, S., 1989. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1, 363-366.
- Mueller-Eckhardt, C. S., A., 1995. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten), pp. 31-49. Bundesärztekammer.
- Murray, N. A., Howarth, L. J., McCloy, M. P., Letsky, E. A. and Roberts, I. A., 2002. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med*. 12, 35-41.
- Murray, N. A. and Roberts, I. A., 1995. Circulating megakaryocytes and their progenitors (BFU-MK and CFU-MK) in term and pre-term neonates. *Br J Haematol*. 89, 41-46.
- New, H. V., 2006. Paediatric transfusion. *Vox Sang*. 90, 1-9.
- O'Donovan, D. J., Baetiong, A., Adams, K., Chen, A., Smith, E. O., Adams, J. M. and Weisman, L. E., 2003. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 23, 286-290.
- Oren, H., Irken, G., Oren, B., Olgun, N. and Ozkan, H., 1994. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr*. 61, 551-558.
- Pai, V. B., Sakadjian, A. and Puthoff, T. D., 2008. Ibuprofen lysine for the prevention and treatment of patent ductus arteriosus. *Pharmacotherapy*. 28, 1162-1182.
- Patel, J., Roberts, I., Azzopardi, D., Hamilton, P. and Edwards, A. D., 2000. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 47, 36-42.
- Paul-Ehrlich-Institut, 2000. Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts über die Ergebnisse des Stufenplanverfahrens zur Einführung der Leukozytendepletion von zellulären Blutprodukten zur Transfusion. *Bundesanzeiger Nr. 174 vom September 2000*, 18396.
- Poterjoy, B. S. and Josephson, C. D., 2009. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin Perinatol*. 33, 66-74.
- Reller, M. D., Lorenz, J. M., Kotagal, U. R., Meyer, R. A. and Kaplan, S., 1985. Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr Cardiol*. 6, 17-23.
- Roberts, I. and Murray, N. A., 2003. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 88, F359-364.

- Roberts, I. and Murray, N. A., 2008. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 13, 256-264.
- Roberts, I., Stanworth, S. and Murray, N. A., 2008. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 22, 173-186.
- Roberts, I. A. and Murray, N. A., 1999. Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol.* 105, 864-870.
- Roberts, I. A. and Murray, N. A., 2006. Neonatal thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep.* 5, 55-63.
- Roseff, S. D., Luban, N. L. and Manno, C. S., 2002. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion.* 42, 1398-1413.
- Ross, M. N., Wayne, E. R., Janik, J. S., Hanson, J. B., Burrington, J. D. and Chang, J. H., 1989. A standard of comparison for acute surgical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 24, 998-1002.
- Sainio, S., Jarvenpaa, A. L., Renlund, M., Riikonen, S., Teramo, K. and Kekomaki, R., 2000. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 95, 441-446.
- Sainio, S., Teramo, K. and Kekomaki, R., 1999. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 9, 321-330.
- Salama, A., 2003. Alloimmune thrombocytopenias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 25 Suppl 1, S39-41.
- Salama, A., 2011. *Charité Qualitätsmanagement-Handbuch für die Anwendung von Blutprodukten.*
- Sanders, M. R. and Graeber, J. E., 1990. Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy. *J Pediatr.* 117, 159-163.
- Setzer, E. S., Webb, I. B., Wassenaar, J. W., Reeder, J. D., Mehta, P. S. and Eitzman, D. V., 1982. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr.* 100, 599-605.
- Sherlock, R. L., Anderson, P. J. and Doyle, L. W., 2005. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev.* 81, 909-916.
- Snyder, C. L., Gittes, G. K., Murphy, J. P., Sharp, R. J., Ashcraft, K. W. and Amoury, R. A., 1997. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1,000 g: 25 years' experience at a single institution. *J Pediatr Surg.* 32, 434-437.

- Sola-Visner, M., Saxonhouse, M. A. and Brown, R. E., 2008. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev.* 84, 499-506.
- Sola, M. C., 2004. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol.* 31, 1-14.
- Spencer, J. A. and Burrows, R. F., 2001. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 41, 45-55.
- Stanworth, S. J., Clarke, P., Watts, T., Ballard, S., Choo, L., Morris, T., Murphy, M. F. and Roberts, I., 2009. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 124, e826-834.
- Stark, A. R., 2004. Levels of neonatal care. *Pediatrics.* 114, 1341-1347.
- Strauss, R. G., 1991. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child.* 145, 904-911.
- Strauss, R. G., 2008. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion.* 48, 209-217.
- Strauss, R. G., Levy, G. J., Sotelo-Avila, C., Albanese, M. A., Hume, H., Schloz, L., Blazina, J., Werner, A., Barrasso, C., Blanchette, V. and et al., 1993. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. *Pediatrics.* 91, 530-536.
- Tammela, O., Ojala, R., Iivainen, T., Lautamatti, V., Pokela, M. L., Janas, M., Koivisto, M. and Ikonen, S., 1999. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 134, 552-557.
- Vamvakas, E. C., 2005. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 19, 181-199.
- Van Overmeire, B., Smets, K., Lecoutere, D., Van de Broek, H., Weyler, J., Degroote, K. and Langhendries, J. P., 2000. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 343, 674-681.
- von Fliedner, V., Higby, D. J. and Kim, U., 1982. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *Am J Med.* 72, 951-961.
- Washitani, Y., Irita, Y., Yamamoto, K., Shiraki, H., Kiyokawa, H., Maeda, Y. and Yoshinari, M., 1988. Prevention of acquired defects in platelet function during blood processing. *Transfusion.* 28, 571-575.
- Weinstein, M. J., Blanchard, R., Moake, J. L., Vosburgh, E. and Moise, K., 1989. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 72, 68-72.

Williamson, L. M., Hackett, G., Rennie, J., Palmer, C. R., Maciver, C., Hadfield, R., Hughes, D., Jobson, S. and Ouwehand, W. H., 1998. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 92, 2280-2287.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AUT	Österreich
CMV	Cytomegalievirus
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
GER	Deutschland
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HLA	Humane-Leukozyten-Antigene
HPA	Humane-Plättchen-Antigene
ICH	Intrakranielle Hämorrhagie
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
NAITP	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
SUI	Schweiz
SSW	Schwangerschaftswoche
Tpo	Thrombopoietin
USA	United States of America
VLBW	Very low birth weight infant (<1500 g)

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen und mich beim Zustandekommen dieser Arbeit stets unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich ganz besonders Prof. Dr. Bühner für seine sehr freundliche Unterstützung und Beratung. Ich danke Ihnen für die konstruktiven Anregungen und die Motivation, die mir zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit verholfen haben.

Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Malte Cremer, der mir als Betreuer stets zur Seite gestanden hat. Herrn Prof. Dr. Dame danke ich für die Vergabe des Promotionsthemas.

Weiterhin gilt mein Dank den Kooperationspartnern Prof. Dr. Martha Sola-Visner, Prof. Dr. Cassandra Josephson, Dr. Stephanie Roll und Fr. Nagel für die freundliche Zusammenarbeit.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für ihre stete Unterstützung und Motivation. Ein besonderer Dank gilt dabei Dir liebe Annette, für deine hilfreichen Ratschläge.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mama und Schwester für ihr Vertrauen und ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung.

Von ganzem Herzen danke ich auch Dir lieber Wolfram für deine Unterstützung und Geduld, die du mir stets entgegengebracht hast.

8.3 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.4 Publikationen

Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson C, **Yilmaz Z**, Bühler C, Dame C. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011; 51(12):2634-41.

8.5 Posterpräsentationen

“American Society of Hematology (ASH) 52nd Annual Meeting” (2010), Orlando, Florida, USA: Cremer M, Sola-Visner M, Josephson C, Roll S, **Yilmaz Z**, Bühler C, Dame C. Platelet transfusion thresholds in neonates: Substantial differences between U.S. and Europe. *Blood* 2010;116:3356.

“36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin“ (2010), Saarbrücken: Cremer M, Sola-Visner M, Josephson C, Roll S, **Yilmaz Z**, Bühler C, Dame C. Wann würden Sie transfundieren? Ein internationaler Vergleich des Transfusionsverhaltens bei neonataler Thrombozytopenie. *Klin Pädiatr* 2010;222:19.

8.6 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Zeynep Yilmaz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Management der Thrombozytopenie bei Neonaten in den deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und Schweiz im Vergleich mit der Praxis in den USA“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 15.08.2012