

IMMUNTHROMBOZYTOPENIE

Die Bedeutung der Anzahl unreifer Thrombozyten für die Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) und die Einschätzung des Blutungsrisikos

Der Wert der unreifen Thrombozytenfraktion (IPF) ist ein etablierter hämatologischer Parameter und wird als Prozentsatz der neu freigesetzten unreifen (oder ‚retikulierten‘) Thrombozyten im Verhältnis zur Gesamtzahl der Thrombozyten definiert. Studien zeigen, dass hohe IPF-Werte möglicherweise auf erbliche, konsumptive oder regenerierende thrombozytopenische Störungen hinweisen, während in aplastischen Zuständen eher normale bis niedrige IPF-Werte beobachtet werden. Somit können Ärztinnen und Ärzte mithilfe der IPF Unterschiede zwischen thrombozytopenischen Zuständen aufgrund von Thrombozytendestruktion/-verbrauch und solchen aufgrund beeinträchtigter Thrombozytenproduktion feststellen.

Die Anzahl der unreifen Thrombozyten (IPF#) ist ein diagnostischer Parameter, der die absolute Anzahl neu produzierter unreifer Thrombozyten im peripheren Blut widerspiegelt. Das bedeutet, dass dieser Parameter vollständig unabhängig von der Gesamtzahl der Thrombozyten ist und daher nicht von einer Thrombozytentransfusion beeinflusst wird, die der erkrankten Person verabreicht werden (Abb. 1) [1, 2].

Bei der Überwachung von chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) oder der Beurteilung der Reaktion auf die Behandlung sind die absolute Thrombozytenzahl und die unreife Thrombozytenfraktion nicht ausreichend aussagekräftig, da die Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer ITP auf eine beeinträchtigte Thrombozytenproduktion sowie auf eine beschleunigte Thrombozytendestruktion zurückzuführen ist. Wie später in diesem Dokument erläutert wird, kann der IPF#-Wert wertvolle unterstützende Informationen zur Reaktion der erkrankten Person auf die Behandlung liefern, insbesondere darüber, welcher Mechanismus wirksam ist, sowie über das Blutungsrisiko.

Die Anzahl der unreifen Thrombozyten hilft dabei zu beurteilen, welcher Behandlungsmechanismus bei Immunthrombozytopenie wirksam ist

Die Immunthrombozytopenie ist eine Autoimmunerkrankung, die sich durch eine isoliert niedrige Thrombozytenzahl auszeichnet. Die meisten Patientinnen und Patienten

Mai 2024

haben Autoantikörper gegen Thrombozyten, die die Entfernung von Thrombozyten aus dem Blutkreislauf beschleunigen (Aufnahme und Zerstörung durch die Milz). In späteren Stadien der Erkrankung (chronische ITP) kann auch die Produktion von Thrombozyten durch Megakaryozyten beeinträchtigt sein, da Antikörper die Entwicklung der Megakaryozyten stören, Megakaryozytenapoptose auslösen oder die Freisetzung von Thrombozyten aus dem Knochenmark behindern können.

Früher wurde angenommen, dass die Thrombozytenproduktion bei ITP erhöht ist, um die beschleunigte Zerstörung der Blutplättchen auszugleichen. Aktuell gibt es jedoch deutliche Hinweise darauf, dass die Thrombozytenproduktion häufig beeinträchtigt oder suboptimal ist, wenn man die Geschwindigkeit der Thrombozytenzerstörung berücksichtigt.

Da die Pathophysiologie von ITP multifaktoriell ist, variiert auch die Reaktion der Erkrankten auf die Behandlung. ITP-Behandlungen erhöhen oft akut die Thrombozytenzahl, aber Erkrankte erleiden häufig Rückfälle, sobald die Behandlung abgesetzt wird, und benötigen daher erneute Behandlung. Die typische Reaktionszeit hängt von der

erkrankten Person und der spezifisch angewendeten Behandlung ab. Da der IPF#-Wert unabhängig von der Gesamtzahl der Thrombozyten ist, kann er dazu beitragen, die pathophysiologischen Mechanismen und die Behandlungsreaktion von ITP zu beurteilen.

Die Anzahl der unreifen Thrombozyten (IPF#) kann die Bewertung der Echtzeit-Reaktion der Thrombozyten im Knochenmark auf die ITP-Behandlung unterstützen und zusätzliche Einblicke in die Mechanismen der Behandlung bieten.

Barsam *et al.* untersuchten den Einsatz von unreifen Thrombozytenindices (IPF, IPF#) zur Beurteilung der Behandlungseffekte bei ITP-Patientinnen und -Patienten. Initial war der IPF#-Wert für die Mehrheit der ITP-Patientinnen und -Patienten niedriger als für gesunde Kontrollpersonen ($3,2$ versus $7,8 \times 10^9/L$), während der IPF-Wert höher war ($29,2\%$ versus $3,2\%$), wie in Abbildung 2 dargestellt [3]. Der IPF#-Wert legt nahe, dass die Thrombozytenproduktion bei ITP-Patientinnen und -Patienten im Allgemeinen nicht erhöht ist.

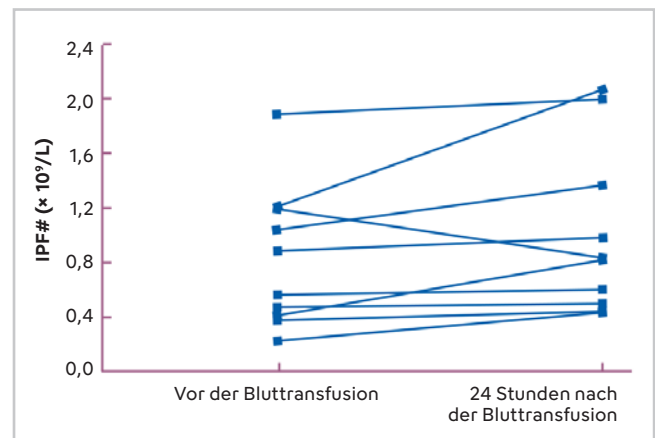
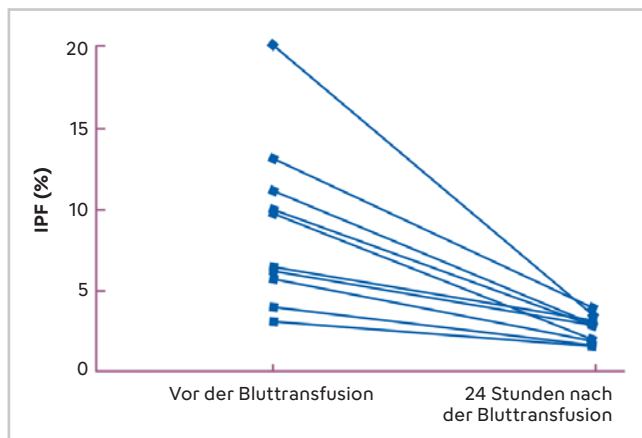


Abb. 1 IPF- und IPF#-Werte vor und nach der Thrombozytentransfusion. Angepasst von Have *et al.* [1].

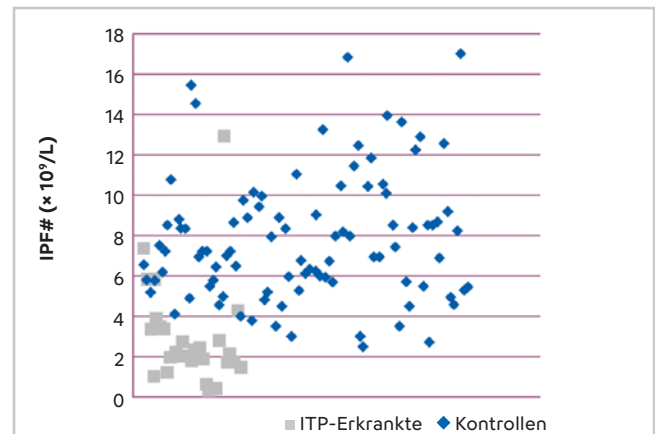
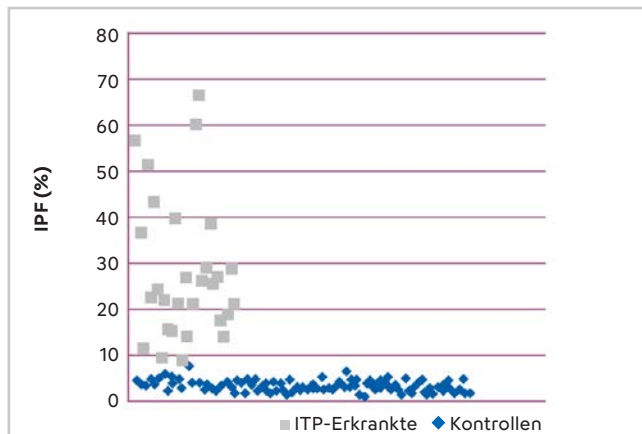


Abb. 2 Der IPF-Wert ist bei ITP-Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe höher. Im Gegensatz dazu legen die IPF#-Werte nahe, dass die Thrombozytenproduktion bei ITP-Erkrankten im Allgemeinen nicht erhöht ist, da der IPF#-Wert bei ihnen niedriger ist als in der Kontrollgruppe. Angepasst von Barsam *et al.* [3].

Des Weiteren kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der IPF#-Wert für die Beurteilung des Mechanismus der wirksamen Behandlung bei ITP vorteilhaft ist. IPF# könnte unterscheiden, ob der beobachtete Anstieg der Thrombozytenzahl auf eine gesteigerte Thrombozytenproduktion oder auf die Hemmung der durch Antikörper vermittelten Thrombozytenzerstörung zurückzuführen war. Sieben von sieben Erkrankten, die auf RhoD-Immunglobulin (IV Anti-D) ansprachen, und sechs von acht Erkrankten, die auf intravenöses Immunglobulin (IVIg) ansprachen, hatten keinen entsprechenden Anstieg im IPF#-Wert. Zwei von acht Patientinnen und Patienten mit IVIg sowie ein einziger Erkrankter, der mit IV Anti-D und IVIg behandelt wurde, wiesen signifikante Anstiege im IPF# auf.

Dies unterstützt die Hemmung der Thrombozytenzerstörung als den primären Mechanismus von IV Anti-D und IVIg, obwohl IVIg möglicherweise auch die Thrombopoese fördert (Abb. 3) [3].

Der IPF#-Parameter kann dazu beitragen, frühzeitig Non-Responder und schlechte Responder auf thrombopoetische Wirkstoffe zu identifizieren.

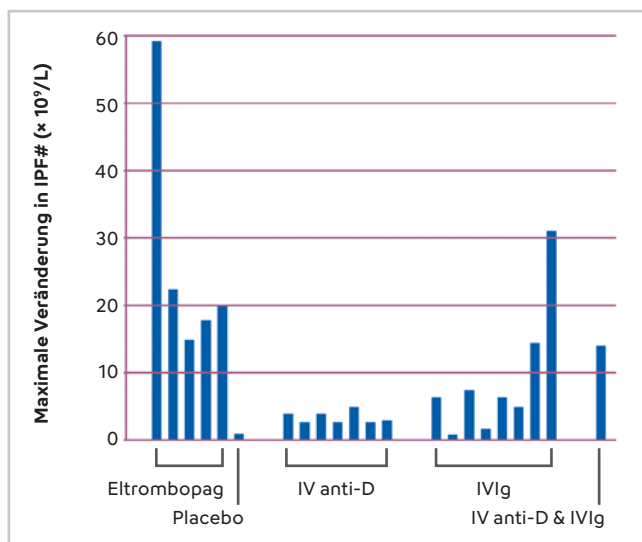


Abb. 3 Maximale beobachtete Veränderung im IPF#-Wert innerhalb von 10 Tagen nach verschiedenen Behandlungen bei Erkrankten mit ITP. Angepasst von Barsam *et al.* [3].

Die Autoren bemerkten außerdem, dass Non-Responder auf thrombopoetische Wirkstoffe eine erhöhte Anzahl von abnormen und apoptotischen Megakaryozyten im Knochenmark aufwiesen, ohne dass der IPF#-Wert erhöht war. Dies lässt darauf schließen, dass Antikörper die Freisetzung von Thrombozyten in den Blutkreislauf blockierten. Dies zeigt auch, dass die Thrombozytenproduktion bei ITP nicht zwangsläufig erhöht ist, da die absolute Anzahl neu produzierter Thrombozyten gering ist. Somit kann

geschlossen werden, dass die Messung von IPF# dazu beiträgt, Non-Responder und schlechte Responder auf thrombopoetische Wirkstoffe frühzeitig zu identifizieren [4, 5].

Erhöhte Zahlen unreifer Thrombozyten sind mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden, aufgrund der erhöhten Reaktivität und des hämostatischen Potentials unreifer Thrombozyten

Die Vorhersage, welche Erkrankte das höchste Blutungsrisiko haben, ist wichtig, um diejenigen zu identifizieren, die am meisten von einer Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten profitieren würden. Patientinnen und Patienten mit ähnlich niedrigen Thrombozytenzahlen unterscheiden sich in ihrer Neigung zu Blutungen. Einige Patientinnen und Patienten zeigen Blutungserscheinungen bereits bei Thrombozytenzahlen von $20 \times 10^9/L$, während andere selten bluten. Wie in Abbildung 4 gezeigt, leidet die Mehrheit der Erkrankten mit stark erniedrigten Thrombozytenzahlen nicht unter schweren Blutungen [6]. Daher sollte man sich nicht allein auf die Thrombozytenzahlen verlassen, um das Blutungsrisiko zu bestimmen.

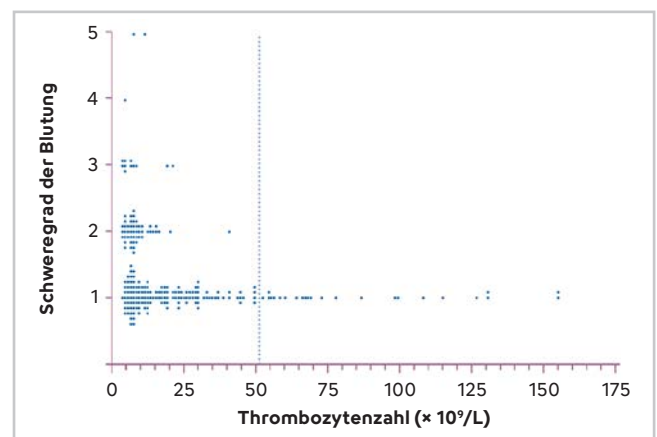


Abb. 4 Verteilung von unerwünschten Blutungsereignissen nach Schweregrad und Thrombozytenzahl bei Erkrankten mit chronischer ITP. Jeder Punkt repräsentiert ein unerwünschtes Blutungsereignis. Angepasst von Gernsheimer *et al.* [6].

Greene *et al.* haben den IPF#-Wert bei 112 ITP-Erkrankten gemessen, um zu untersuchen, ob die Anzahl unreifer Thrombozyten besser mit dem akuten Blutungswert korreliert als die Gesamtzahl der Thrombozyten oder das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV). Der IPF#-Wert zeigte eine stärkere Korrelation mit dem akuten Blutungswert als die Gesamtzahl der Thrombozyten bei allen untersuchten Personen (Abb. 5) [7], während das MPV in keiner analysierten Gruppe signifikant mit dem akuten Blutungswert korrelierte.

Mai 2024

Eine mögliche Erklärung für die von Greene *et al.* gefundene Korrelation ist, dass unreife Thrombozyten im Vergleich zu reifen Thrombozyten ein höheres hämostatisches Potenzial aufweisen, wie von mehreren Studien gezeigt wurde [8, 9]. Junge, neu gebildete Thrombozyten mit Restmengen an RNA sind reaktiver und haben ein höheres hämostatisches Potenzial, da sie in der Lage sind, mehr thrombogene Substanzen (z. B. Thromboxan TX) zu produzieren und freizusetzen, sowie mehr spezifische Oberflächenrezeptoren (z. B. Glykoproteine GPIIb/IIIa, P-Selektin (CD62P)) zu exprimieren, die wichtige Marker für die Thrombozytenaktivierung sind.

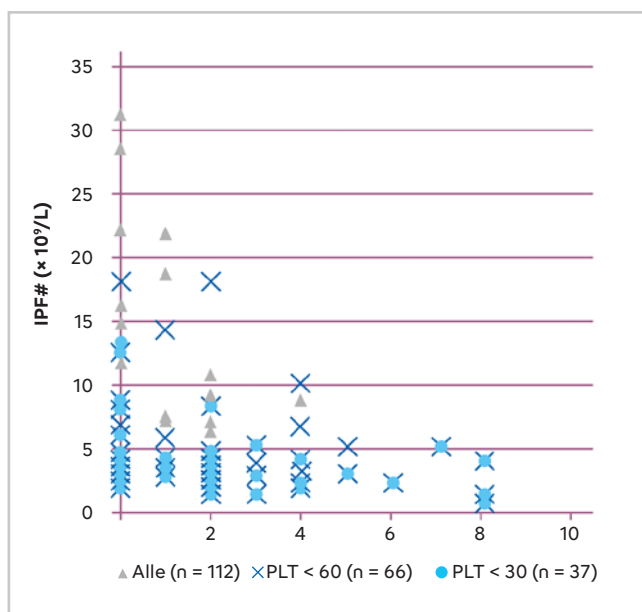


Abb. 5 Korrelation der unreifen Thrombozytenanzahl (IPF#) mit dem akuten Blutungswert (ABS). Angepasst von Greene *et al.* [7].

Die Studie von Guthikonda *et al.* ergab, dass der Anteil zirkulierender unreifer Thrombozyten (ermittelt durch immunzytometrische Analyse) stark mit Thrombozytenaktivierung und -aggregation korreliert. Neunzig Erkrankte wurden entsprechend der Thrombozytengröße und dem Anteil unreifer Thrombozyten in Terzile eingeteilt. Von allen unreifen Thrombozyten befanden sich 61% im Pool mit den größten Thrombozyten, verglichen mit 7% aller unreifen Thrombozyten im Pool mit den kleinsten Thrombozyten (Abb. 6). Eine höhere Expression sowohl von GPIIb/IIIa als auch von P-Selektin wurde im Pool mit den größten Thrombozyten im Vergleich zum Pool mit den kleinsten Thrombozyten gefunden. Die Thrombozytenaggregation war signifikant höher im oberen Terzil der Thrombozyten im Vergleich zu beiden mittleren und unteren Terzilen (Abb. 7) [8].

Der Wert der Bestimmung von unreifen Thrombozytenzahlen wurde von einigen Klinikerinnen und Klinikern erkannt und umgesetzt. Zum Beispiel schlug Cremer *et al.* einen neuen klinischen Score für das Blutungsrisiko bei thrombozytopenischen Neugeborenen vor, der neben klinischen Faktoren auch die unreife Thrombozytenzahl berücksichtigt [10]. Darüber hinaus untersuchten Parco *et al.*, ob Transfusionslösungen mit hohen unreifen Thrombozytenzahlen (während der autologen peripheren Blutstammzelltransplantation) das Auftreten von Blutungen und hämorrhagischen Komplikationen reduzieren. Die 20 Erkrankten, die Lösungen mit einem hohen IPF (3-9%) erhielten, benötigten 83 Transfusionen, während die 20 Erkrankten, die Transfusionen mit einem niedrigen IPF (0-1%) erhielten, 129 Transfusionen benötigten. Folglich verringerten sich die prophylaktischen Transfusionen von drei auf zwei pro Woche [11].

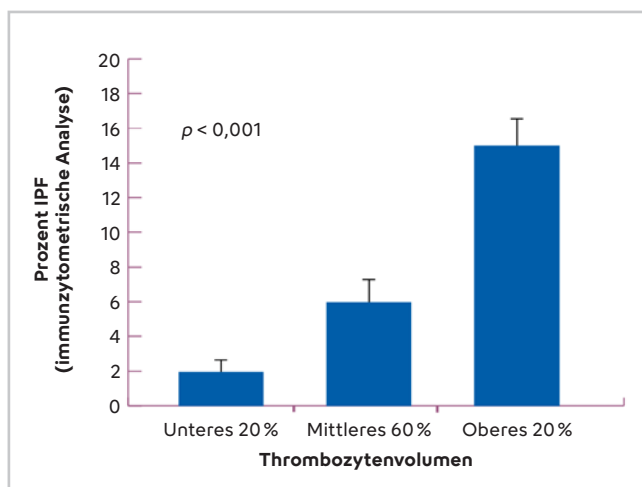


Abb. 6 Prozentsatz der unreifen Thrombozyten in den unteren 20%, mittleren 60% und oberen 20% der Thrombozytenvolumenpools. Angepasst von Guthikonda *et al.* [8].

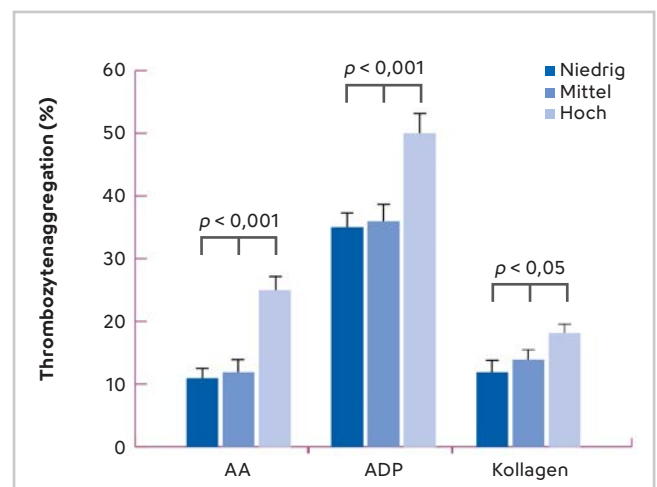


Abb. 7 Thrombozytenaggregation als Reaktion auf 1,5 mmol/L Arachidonsäure (AA), 5 μmol/L Adenosindiphosphat (ADP) oder 1 μg/mL Kollagen (Terzile entsprechend der Thrombozytengröße). Wie oben beschrieben, enthält das obere Terzil einen hohen Anteil unreifer Thrombozyten. Angepasst von Guthikonda *et al.* [8].

Zusammenfassung

Die Gesamtzahl der Blutplättchen ist nicht ausreichend aussagekräftig, wenn es um die Überwachung von ITP, die Vorhersage der Reaktion auf die Behandlung oder die Bewertung des Blutungsrisikos geht. Die Thrombozytopenie bei ITP resultiert aus beeinträchtigter Produktion von Blutplättchen sowie beschleunigter Zerstörung der Blutplättchen. Die Anzahl der unreifen Thrombozyten kann wertvolle unterstützende Informationen über die Reaktion der Patientin oder des Patienten auf die Behandlung liefern.

Der IPF#-Wert ist ein diagnostischer Parameter aus dem Blutbild, der direkt aus einem vollständigen Routine-Bluttest abgeleitet werden kann. IPF# ist ein Maß für die Echtzeit-Reaktion des Knochenmarks und spiegelt die absolute Anzahl der neu produzierten unreifen Thrombozyten wider, die in den peripheren Blutkreislauf freigesetzt werden.

Die Anzahl unreifer Thrombozyten kann bei ITP verwendet werden, um festzustellen, ob der Behandlungsmechanismus wirksam ist: IPF# dient als unterstützender Parameter, um die klinische Frage zu beantworten, ob der beobachtete Anstieg der Thrombozytenzahl auf eine erhöhte Thrombozytenproduktion oder auf die Hemmung der durch Antikörper vermittelten Thrombozytenzerstörung zurückzuführen ist. Aufgrund der höheren Reaktivität und des hämostatischen Potenzials unreifer Thrombozyten wurde zudem festgestellt, dass ein erhöhter unreifer Thrombozytenwert mit einem geringeren Blutungsrisiko bei stark thrombozytopenischen Patientinnen und Patienten verbunden ist.

Literatur

- [1] **Have LWJ et al. (2013):** Absolute immature platelet count may predict imminent platelet recovery in thrombocytopenic children following chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 60(7): 1198–203.
- [2] **Bat T et al. (2013):** Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion. *Transfusion.* 53(6): 1201–4.
- [3] **Barsam SJ et al. (2011):** Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood.* 117(21): 5723–32.
- [4] **Psaila B et al. (2012):** In vivo effects of eltrombopag on platelet function in ITP: no evidence of platelet activation. *Blood.* 119(17): 4066–72.
- [5] **Bernlochner I et al. (2015):** Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 36(45): 3202–10.
- [6] **Gernsheimer TB et al. (2010):** Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost.* 8(6): 1372–82.
- [7] **Greene LA et al. (2014):** Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 166(4): 592–600.
- [8] **Guthikonda S et al. (2011):** Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 52(9): 743–9.
- [9] **Psaila B et al. (2008):** Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 9(11): 2302–10.
- [10] **Cremer M et al. (2016):** Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 21(1): 10–8.
- [11] **Parco S et al. (2012):** Application of reticulated platelets to transfusion management during autologous stem cell transplantation. *Oncotargets Ther.* 5: 1–5.

Weitere Literatur finden Sie auf unserer Webseite unter:

www.sysmex.de/whitepaper

www.sysmex.ch/whitepaper

www.sysmex.at/whitepaper