



## **Vorlesung Transfusionsmedizin WS 2025/2026**

### **Grundlagen der Thrombozytenimmunologie**

**Prof. Dr. V. Kiefel  
(ehem.) Institut für Transfusionsmedizin**

Kurzfassung der Vorlesungsfolien, einige Fotos (Patienten) wurden herausgenommen

#### **Besprochen werden:**

- Immunthrombozytopenie (ITP): Diagnosekriterien, Grundlagen Therapie
- Fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT): immunologische Diagnose, Prophylaxe während der Schwangerschaft, Therapie nach Geburt
- Immunisierung und Thrombozytentransfusion: Transfusionsstrategie

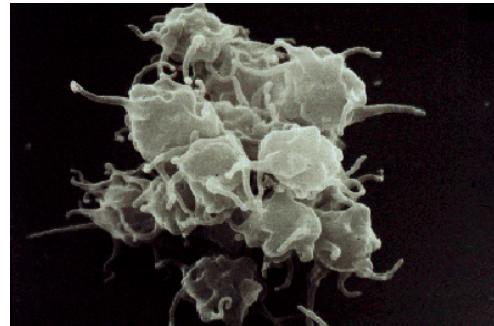
**Handout:** <http://vkiefel.de/tmed/lehre.html>

**Manuskript Transfusionsmedizin:** <http://vkiefel.de/tmed.pdf>

**Kontakt:** [volker.kiefel@uni-rostock.de](mailto:volker.kiefel@uni-rostock.de)

## Thrombozyten: Element der primären Hämostase

Ruhende, aktivierte Thrombozyten:



Referenzwerte: Thrombozytendichte: 150 000..450 000/ $\mu$ l (150..450 $\times 10^9$ /l)

mittlere Thrombozytenlebenszeit: 8..11 Tage

ca. 30% der Thrombozyten werden temporär in der Milz gespeichert

Thrombozytenumsatz: 25 000..73 000/( $\mu$ l\*d)

tägl. Umfang der Thrombozytogenese: 1,1 $\times 10^{11}$ ..3,4 $\times 10^{11}$  Thrombozyten/d

3

## Immunreaktionen gegen Thrombozyten

**Autoantikörper** reagieren mit Thrombozyten (fast) aller Individuen und mit den autologen Thrombozyten

- Immunthrombozytopenie (ITP)

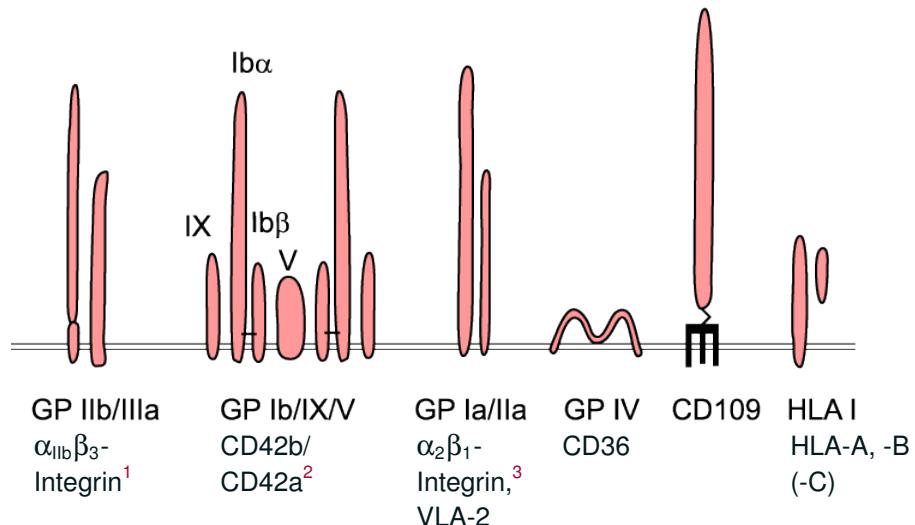
**Alloantikörper** reagieren mit genetisch determinierten Merkmalen (Alloantigenen) auf Thrombozyten, nicht mit den eigenen Thrombozyten

- Fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)
- Thrombozytentransfusion bei alloimmunisierten Patienten

Es werden heute Pathophysiologie, Diagnose und Therapie – einschließlich der transfusionsmedizinischen Implikationen – besprochen

4

## Mit welchen Strukturen der Thrombozytenmembran reagieren thrombozytäre Antikörper?



<sup>1</sup> Fibrinogenrezeptor, <sup>2</sup> Rezeptor für vWF, <sup>3</sup> Rezeptor u.a. für Kollagen

5

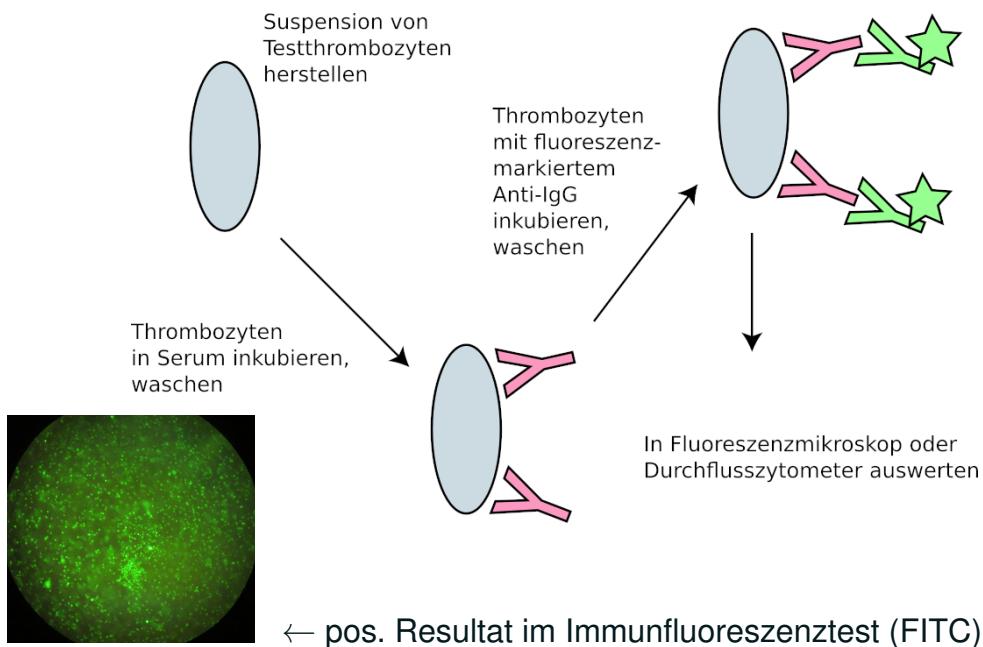
## Nachweis von thrombozytären Antikörpern

Da Thrombozyten aufgrund ihrer physiologischen Funktion **aggregieren** können, sind **Agglutinationstests** weitgehend verlassen worden.

- Suchtests: Bindungstests von Antikörpern mit (intakten) Thrombozyten
- protein-/antigenspezifische Tests

6

## Antiglobulinbindungstests: Immunfluoreszenztest (PIFT) – Prinzip



7

## Problem bei allen Testverfahren, die intakte Thrombozyten verwenden

Seren enthalten oft **Anti-HLA I** und **thrombozytäre Antikörper**. Dies stört besonders bei:

- Diagnose der NAIT
- Ausschluß thrombozytenspezifischer Antikörper bei polytransfundierte Patienten
- Autoantikörperdiagnostik bei Patienten mit HLA-Antikörpern

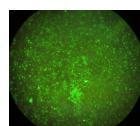
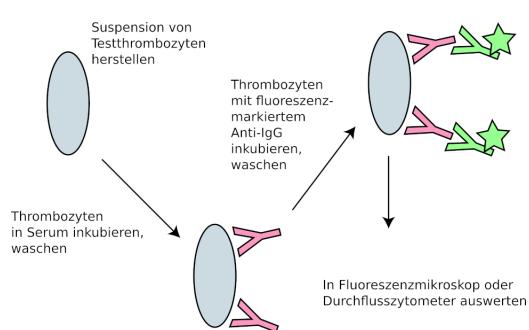
Ziel: Reaktion gegen verschiedene Antigenstrukturen trennen



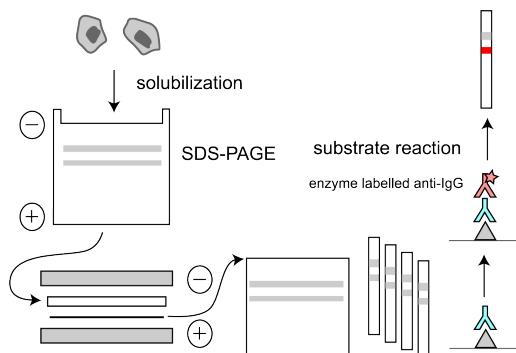
8

## Nachweis thrombozytärer Ak: Suchtests vs antigenspezifische Methoden

Thr.-ELISA, RIA, Immunfluoreszenztest<sup>1</sup>



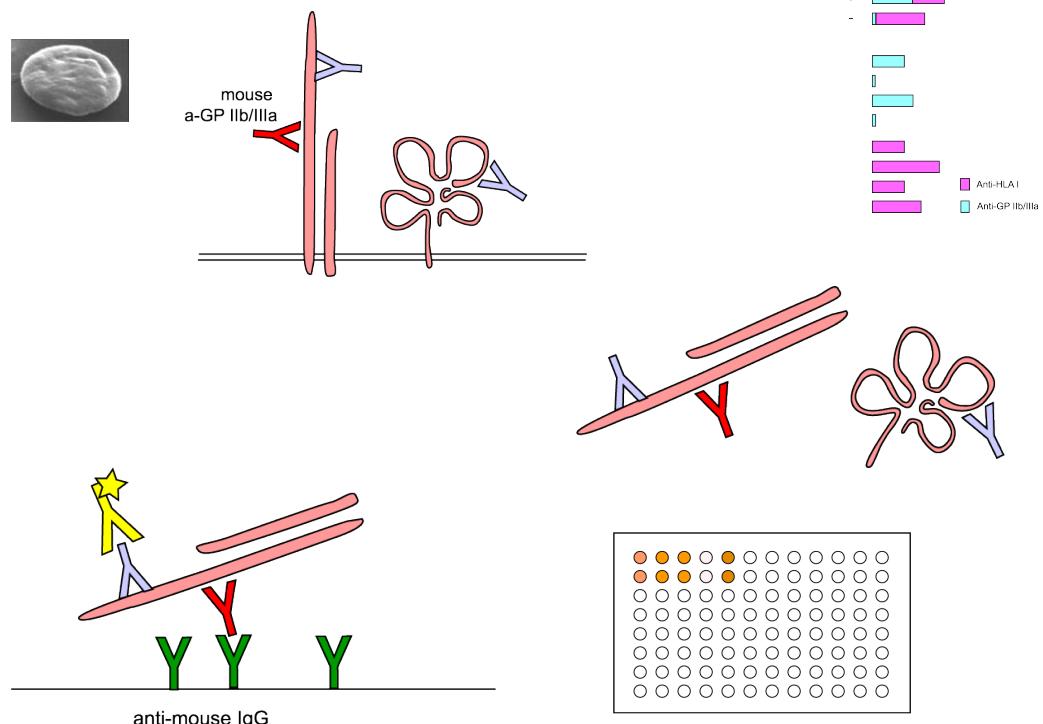
Immunoblot, „Western“-Blot



empfindlicher (und aufwendiger):  
Radioimmunpräzipitation

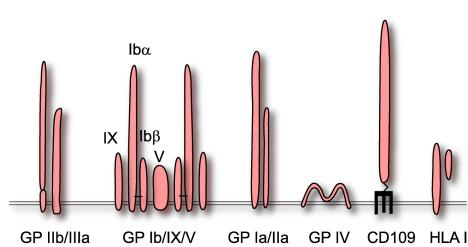
<sup>1</sup> ehemals Referenzmethode: *platelet suspension immunofluorescence test (PSIFT)* Von dem Borne 9 et al., 1978, BJH

## MAIPA Assay<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Kiefel et al., Blood 1987 (*monoclonal antibody immobilization of platelet antigens*)

## Wichtige thrombozytäre Alloantigene (HPA<sup>1</sup>)



Antigen	Freq. [%]	GP location	Nucl. subst.	AA subst.
HPA-1a	97.5	GP IIIa	T196	Leu33
HPA-1b	30.8	GP IIIa	C196	Pro33
HPA-2a	99.8	GP Ib $\alpha$	C524	Thr145
HPA-2b	11.8	GP Ib $\alpha$	T524	Met145
HPA-3a	86.1	GP IIb	T2622	Ile843
HPA-3b	62.9	GP IIb	G2622	Ser843
HPA-4a	>99.9 <sup>1</sup>	GP IIIa	G526	Arg143
HPA-4b	>99.7 <sup>2</sup> < 0.1 <sup>1</sup> 1.7 <sup>2</sup>	GP IIIa	A526	Gln143
HPA-5a	98.8	GP Ia	G1648	Glu505
HPA-5b	20.7	GP Ia	A1648	Lys505
HPA-15a	80.5	CD109	C2108	Ser703
HPA-15b	60.2	CD109	A2108	Tyr703
Nak <sup>a</sup>	> 99.9 <sup>1</sup> 99 <sup>2</sup>	CD36 (GP IV)		

<sup>1</sup>Europäer, <sup>2</sup>Japaner

11

<sup>1</sup>HPA: *human platelet antigen*

**Bestimmung von HPA-Antigenen** meist mit molekularbiologischen Methoden,  
z.B. SSP-PCR<sup>1</sup>



Resultat der HPA-Typisierung:

- HPA-1(a+b-)
- HPA-2(a+b-)
- HPA-3(a-b+)
- HPA-4(a+b-)
- HPA-5(a+b-)
- HPA-15(a+b+)

12

<sup>1</sup>sequence-specific polymerase chain reaction

## Autoimmunerkrankungen gegen Blutzellen

- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP, M. Werlhof)
- Autoimmunneutropenie

**Bei diesen Erkrankungen gibt es**

- idiopathische
- sekundäre

Formen

13

Immunthrombozytopenie (ITP)

14

## Immunthrombozytopenie (ITP)<sup>1</sup>

Akute AITP	Chronische AITP
3.-10. Lebensjahr	Erwachsene, alle Lebensalter
weibl./männl 1:1	weibl./männl 3:1
akuter Krankheitsbeginn	Krankheitsbeginn schleichend
Dauer < 6 Monate	Dauer > 6 Monate
Thr.-zahl meist < 20 000/ $\mu$ l	Thr.-zahl variabel
Krankheitsbeginn oft nach (viralem) Infekt	Krankheitsbeginn oft ohne erkennbare Ursache

### Neue klinische Klassifikation:

neu diagnostizierte ITP	< 3 Monate
persistierende ITP	3–12 Monate
chronische ITP	> 12 Monate

**Pathophysiologie:** thrombozytäre Autoantikörper → beschleunigter Abbau → Thrombozytopenie (mit klinischen Folgen)

<sup>1</sup> syn.: Autoimmunthrombozytopenie, M. Werlhof

15

## ITP: Symptome, Diagnose

Beim „**thrombozytären Blutungstyp**“ beobachtet man Unterschiede zum Spektrum der Blutungskomplikationen bei Hämophilie!

- Petechien
- flächenhafte Blutungen nach leichten Traumen (oder spontan)
- zerebrale Blutungen

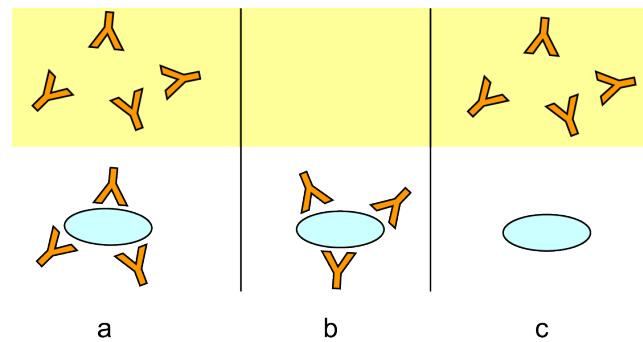
Die **Diagnose** wird in der Regel **klinisch** gestellt

- Thrombozytopenie, ggf. „Blutungszeichen“
- Ausschluss „anderer“ Ursachen<sup>1</sup> für Thrombozytopenie
- ggf. Nachweis thrombozytärer Autoantikörper

<sup>1</sup> ... die z.B. (1.) mit einer eingeschränkten Thrombozytopoese oder (2.) einer vermehrten Thrombozytenspeicherung in der Milz (bei Splenomegalie) einhergehen

16

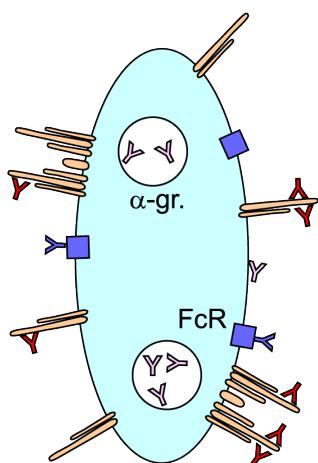
## ITP – Prinzip der Autoantikörperdiagnostik: freie, gebundene Autoantikörper



a: ITP mit freien und gebundenen Autoantikörpern, b: ITP mit gebundenen Antikörpern, c: Alloantikörper, Isoantikörper

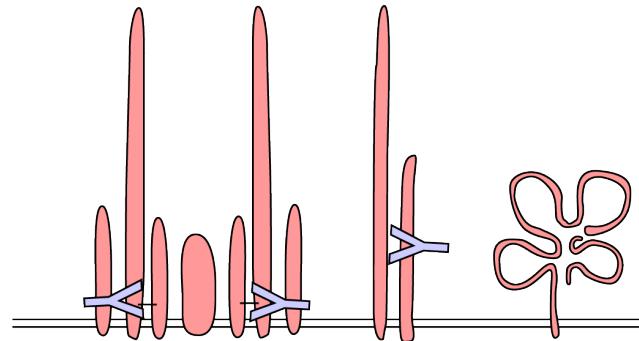
19

## „Plättchenassoziiertes IgG“ (PA IgG), Glykoprotein-spezifische Autoantikörper



20

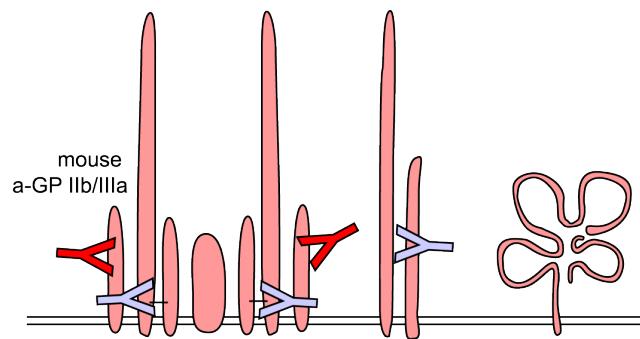
## Grundlage der Diagnostik thrombozytärer Autoantikörper: Direkter MAIPA I



Stets untersuchen: die (autologen) Patiententhrombozyten, in diesem Fall beladen mit Anti-GP IIb/IIIa und Anti-GP Ib/IX

21

## Grundlage der Diagnostik thrombozytärer Autoantikörper: Direkter MAIPA II



Der auf IgG-Beladung zu untersuchende Autoantikörper wird mit einem monoklonalen Antikörper "markiert"

22

## Autoimmunthrombozytopenie – immunologische Befunde

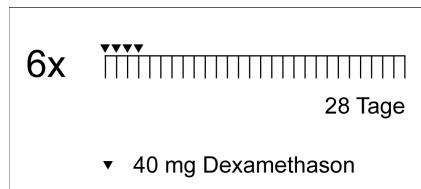
- Patienten mit ITP weisen in 40-60% der Fälle zellgebundene (GP-PAIgG) und in ca. 10% freie (Serum) Autoantikörper gegen GP IIb/IIIa, GP Ib/IX oder GP V auf (→Sensitivität)
- Patienten mit Thrombozytopenie anderer Ursache (z.B. Splenomegalie, Thrombozytopeniesestörung) weisen in über 90% keine Autoantikörper auf (→Spezifität)
- Autoantikörper gegen GP IIb/IIIa, GP Ib/IX sind etwa gleich häufig

23

## Therapie der Immunthrombozytopenie (ITP)<sup>1</sup> ...

### ... Erstlinientherapie

- zeitlich begrenzt: Kortikosteroide
  - Prednison<sup>2</sup>, Initialdosis 1-2 mg/kg Körpergewicht
  - Dexamethason (*pulsed high-dose dexamethasone therapy*)



- Im Notfall:
  - intravenöse Immunglobuline (IVIG)
  - bei unstillbaren Blutungen: hochdosierte Thrombozytenkonzentrate

<sup>1</sup> Übersicht: Onkopedia Leitlinie „ITP“: <https://www.onkopedia.com>; <sup>2</sup> Anderson JC, NEJM 330:1560

24

## Therapie der ITP ...

### ... Zweitlinientherapie

- Thrombopoietinrezeptor-Agonisten (TRA): Romiplostim (Nplate<sup>(R)</sup>), Eltrombopag (Revolade<sup>(R)</sup>), neu: Avatrombopag (Doptelet<sup>(R)</sup>)
- Splenektomie (vorher zusätzliche Diagnosesicherung: z.B. KM-Biopsie) wichtig: präoperativ impfen<sup>1</sup>  
Erfolgsrate: 60-75%

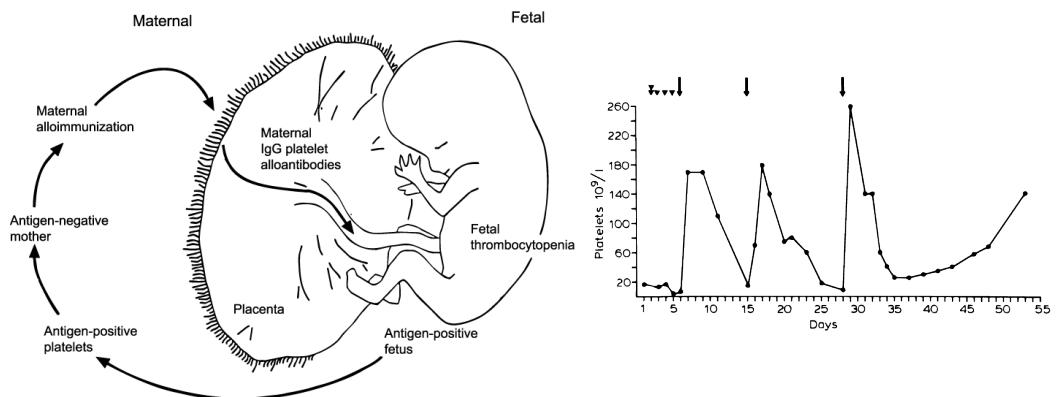
### ... Drittlinientherapie

- Azathioprin, Ciclosporin, Cylophosphamid
- *off-label*: Rituximab

<sup>1</sup>z.B. Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken, Einzelheiten s. Onkopedia 25  
Leitlinie „Asplenie und Hyposplenismus“ <https://www.onkopedia.com>

## Fetale/neonatale Alloimmunthrombozytoenie (FNAIT)

## Pathogenese maternofetaler Inkompatibilitäten – Beispiel FNAIT<sup>1</sup>

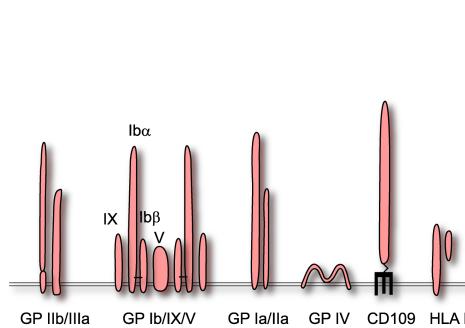


<sup>1</sup> Ebenso: *morbus haemolyticus neonatorum (MHN)* durch mütterliches Anti-D, neonatale alloimmune 27 Neutropenie

## Fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie

- Alloimmunisierung der Mutter gegen das HPA-1a-Antigen (lokalisiert auf dem GP IIb/IIIa) kindlicher Thrombozyten, Antikörper häufig schon in der ersten Schwangerschaft vorhanden
- Transfer des Alloantikörpers auf den Feten
- Thrombozytopenie mit einem Risiko von ca. 8% einer intrauterinen und von 15-30% einer postnatalen zerebralen Blutung
- Häufigkeit 1:1500 Neugeborene (!)

## Thrombozytäre Alloantigene



Antigen	Freq. [%]	GP location	Nucl. subst.	AA subst.
<b>HPA-1a</b>	97.5	GP IIIa	T196	Leu33
HPA-1b	30.8	GP IIIa	C196	Pro33
HPA-2a	99.8	GP Ib $\alpha$	C524	Thr145
HPA-2b	11.8	GP Ib $\alpha$	T524	Met145
HPA-3a	86.1	GP IIb	T2622	Ile843
HPA-3b	62.9	GP IIb	G2622	Ser843
HPA-4	>99.9 <sup>1</sup>	GP IIIa	G526	Arg143
HPA-4b	>99.7 <sup>2</sup> < 0.1 <sup>1</sup> 1.7 <sup>2</sup>	GP IIIa	A526	Gln143
HPA-5a	98.8	GP Ia	G1648	Glu505
<b>HPA-5b</b>	20.7	GP Ia	A1648	Lys505
HPA-15a	80.5	CD109	C2108	Ser703
HPA-15b	60.2	CD109	A2108	Tyr703
Nak <sup>a</sup>	> 99.9 <sup>1</sup> 99 <sup>2</sup>	CD36 (GP IV)		

<sup>1</sup>Europäer, <sup>2</sup>Japaner

29

## Genetische Konstellation bei HPA-1a-Immunisierung

- Häufigkeiten der Phänotypen/Genotypen:

Häufigkeit		
HPA-1a/1a	HPA-1(a+b-)	69,2%
HPA-1a/1b	HPA-1(a+b+)	30,3%
HPA-1b/1b	HPA-1(a-b+)	2,5%

- Konstellation für HPA-1a-Immunisierung:

Mutter: HPA-1(a-b+), Fetus HPA-1(a+b+)

In diesem Fall liegt die Immunisierungswahrscheinlichkeit bei ca. 10%

- Wahrscheinlichkeit für eine erneute HPA-1a-kompatible Konstellation:

Vater: HPA-1(a+b+)	→	50%
Vater: HPA-1(a+b-)	→	100%

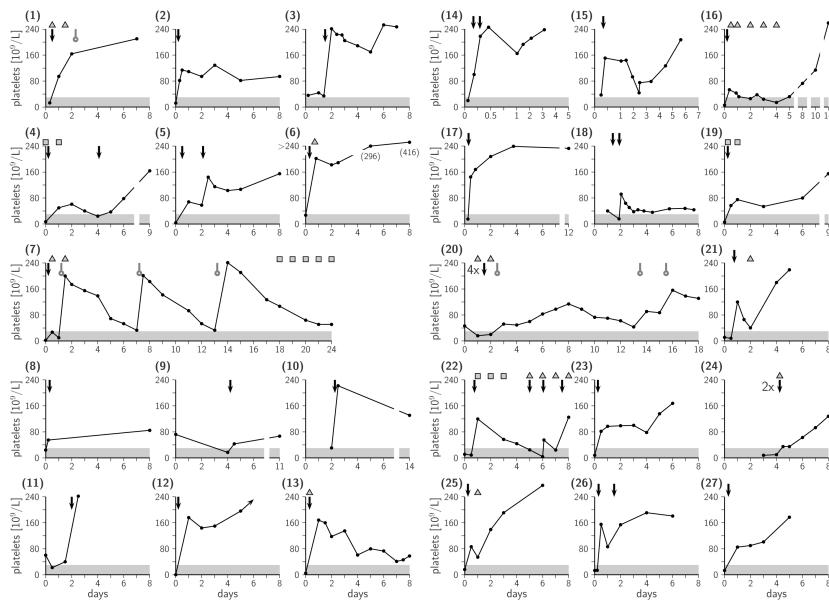
30

## FNAIT - Therapie

- Thrombozytopenisches Neugeborenes:
  - Transfusion Antigen-negativer Thrombozyten, (ABO-plasmakompatibel, ggf. bestrahlte)
  - IVIG (0,4 g/kg Körpergewicht)
  - Im Notfall: Transfusion Antigen-positiver Thrombozyten
- Schwangerschaft bei vorbekannter HPA-1a-Alloimmunisierung mit FNAIT in der Anamnese:
  - Risiko für den Feten bestimmen, bei drohender FNAIT:
  - Gabe von IVIG (Schwangere, ab ca. 20 SSW), 1g/kg 1x/Woche
  - (bei extrem hohem Risiko: intrauterine Transfusionen von HPA-1a(-) Thrombozyten – heute weitgehend verlassen)

34

## FNAIT – Transfusion unausgewählter Thrombozyten beim Neugeborenen (meist) wirksam



27 Fälle von Neugeborenen mit FNAIT durch Anti-HPA-1a

Anstieg der Thr. auf > 40 000/ $\mu$ l in 24/27 Fällen (89%)

Keine Transfusionsreaktionen

**Q.-Leitlinien:**  
FNAIT: postnatal idealerweise kompatible TK, unausgewählte Tk ebenso wirksam. [2.9.2]

Kiefel et al., *Blood* 2006;107:3761

35

## Thrombozytentransfusion bei alloimmunisierten Patienten

37

### Thrombozytentransfusion (TT)

- therapeutische Option bei Thrombozytopenie durch thrombozytäre Bildungsstörung: Thrombozytentransfusion
- Einzeldosis: mindestens  $2 \times 10^{11}$  Thrombozyten
- eine **Verträglichkeitsprobe (crossmatch)** vor TT ist zunächst nicht vorgeschrieben
- kommt es zur Bildung thrombozytenreaktiver Alloantikörper → **febrile Transfusionsreaktionen**, → **Refraktärzustand<sup>1</sup>** gegenüber Thrombozytentransfusionen
- thrombozytenreaktive Antikörper:
  - Anti-HLA I (häufig)
  - Anti-HPA-5b, Anti-HPA-1b ... selten Anti-HPA-1a

38

<sup>1</sup> Bewertung anhand des *corrected count increment (CCI)*

## Probleme bei Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK): Febrile Reaktionen, Refraktärzustand?

- Patientinnen und Patienten, die Thrombozyten transfundiert erhalten, können HLA I Antikörper (häufig) und/oder HPA-Antikörper (selten) aufweisen:
  - nach vorangegangenen Schwangerschaften
  - nach vorheriger Transfusion von zellulären Blutprodukten
- wenn Patienten inkompatible TK erhalten:
  - ungenügender Thrombozytenanstieg<sup>1</sup>
  - febrile Transfusionsreaktionen

<sup>1</sup> Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen; Kriterium: *corrected count increment (CCI)* 39

## Was tun bei immunisierten Patienten mit Refraktärzustand?

1. Antikörper diagnostizieren (HPA: MAIPA-Assay, HLA: lymphozytotoxischer Test, *single antigen beads*-Test (Luminex<sup>TM</sup>))  
Beispiel für ein Resultat: Anti-HLA-A2, -A28, Anti-HPA-1b
2. Thrombozytenspender suchen, der negativ ist für HLA-A2, -A28 und HPA-1b
3. Von diesem Spender Apherese-Tk herstellen
4. fakultativ: Verträglichkeitsprobe (*crossmatch*<sup>1</sup>)
5. transfundieren



40

<sup>1</sup> Serum Patient mit Thrombozyten aus TK testen (z.B. MAIPA-Assay)

## Was nehmen Sie aus dieser Veranstaltung mit?

- Thrombozytenreaktive Alloantikörper reagieren mit: HLA Klasse I Antigenen<sup>1</sup> und plättchenspezifischen Alloantigenen (HPA)<sup>1, 2</sup>, z.B. HPA-1a (lokalisiert auf GP IIb/IIIa), HPA-5b (lokalisiert auf GP Ia/Ila) ...
- Thrombozytäre Autoantikörper<sup>3</sup> reagieren mit monomorphen Determinanten auf den GP IIb/IIIa, GP Ib/IX und V
- ITP: Diagnosekriterien, Grundlagen Therapie
- FNAIT: immunologische Diagnose, Prophylaxe während der Schwangerschaft, Therapie nach Geburt
- Immunisierung und Thrombozytentransfusion: Transfusionsstrategie

41

<sup>1</sup> Thrombozytentransfusion: Refraktärzustand, febrile Transfusionsreaktionen, <sup>2</sup> FNAIT, <sup>3</sup> ITP

## Handout für diese Vorlesungseinheit

<http://vkiefel.de/tmed/lehre.html>

42

volker.kiefel@uni-rostock.de