

Immunologische Diagnostik bei Thrombozytopenie

Volker Kiefel

Zusammenfassung

Thrombozytopenien können durch Antikörper ausgelöst werden, von denen die meisten mit inzwischen gut charakterisierten Glykoproteinen der Thrombozytenmembran reagieren. Der Stellenwert immunologischer Nachweisverfahren bei der Diagnose einer Autoimmunthrombozytopenie wurde häufig kontrovers diskutiert. Plättchenspezifische Alloantikörper verursachen die fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie, die posttransfusionelle Purpura (eine seltene Transfusionsreaktion), und sie führen zu Schwierigkeiten bei der Thrombozytentransfusion. Weniger bekannt sind immunologisch vermittelte Thrombozytopenien nach Einnahme von Medikamenten und antikörperbedingte Thrombozytenfunktionsstörungen.

Schlüsselwörter: Thrombozytopenie, Autoimmunerkrankung, Labordiagnostik, Antikörperscreening, Thrombozytentransfusion

Summary

Immunological Diagnosis of Thrombocytopenia

Immune thrombocytopenia is caused by antibodies which react with glycoproteins of the platelet membrane. Most platelet antigens have been well characterized in the last years. The diagnostic value of platelet antibody tests in patients with suspected autoimmune thrombocytopenia has been discussed controversially in the past, the actual situation is discussed in this review. Platelet specific alloantibodies are responsible for fetal/alloimmune thrombocytopenia, post-transfusion purpura (a rare transfusion reaction almost exclusively observed in female patients) and they are sometimes responsible for refractoriness to platelet transfusions. Drugs sometimes cause antibody-mediated enhanced platelet destruction and in rare cases autoantibodies disturb platelet function resembling thrombasthenia.

Key words: thrombocytopenia, autoimmune disease, laboratory diagnosis, antibody screening, platelet transfusion

Die im peripheren Blut gemessene Thrombozytenzahl wird durch drei unterschiedliche Prozesse beeinflusst: die Thrombozytopoese im Knochenmark, die Verteilung der Plättchen zwischen zirkulierendem Blut und den Organen, die Blutzellen speichern (vor allem die Milz), und sie hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der Thrombozyten aus der Zirkulation eliminiert werden. Eine Thrombozytopenie kann deshalb Folge von Prozessen sein, die die Hämatopoese beeinträchtigen (hämatologische Erkrankungen, Therapie mit zytostatischen Substanzen).

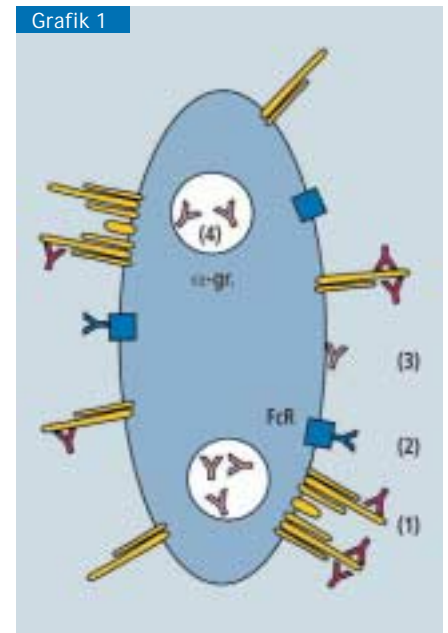
Die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten kann aber auch um den Anteil vermindert sein, der in einer vergrößerten Milz bei einer Splenomegalie gespeichert wird. Darüber hinaus kennt man eine Reihe von Erkrankungen, bei denen Thrombozyten vermehrt verbraucht oder (pathologisch) beschleunigt abgebaut werden. Ein beschleunigter Abbau von Thrombozyten ist häufig Folge der Bindung von Antikörpern, die gegen Zellmembranbestandteile der Thrombozyten gerichtet sind. Thrombozyten können aber auch infolge von Vorgängen verbraucht werden, bei denen immunologische Prozesse nicht im Vordergrund stehen, beispielsweise bei Verbrauch im Rahmen einer Aktivierung des Gerinnungssystems, in großen Hämangiomen oder bei einer Sepsis.

Da Blutungskomplikationen bei Thrombozytopenien unterschiedlicher Ursachen verschieden therapiert werden, ist der Diagnose von Immunthrombozytopenien durch Nachweis der auslösenden Antikörper praktisch relevant.

Autoimmunthrombozytopenie

Autoimmunthrombozytopenien (AITP) treten entweder idiopathisch oder sekundär im Rahmen bestehender Erkrankungen, besonders häufig bei systemischem Lupus erythematoses oder anderen Autoimmunerkrankungen sowie bei einer chronisch lymphatischen Leukämie auf. Akute Formen werden überwiegend im Kindesalter beobachtet, dabei sind beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen. Die chronische AITP betrifft etwa zwei- bis dreimal häufiger weibliche Patienten, sie wird in jedem Lebensal-

Grafik 1



Plättchenassoziiertes IgG (PAIgG): ① Nur IgG, das spezifisch mit thrombozytären Glykoproteinen (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX/V) reagiert (GP-PAIgG), ist für die beschleunigte Elimination von Thrombozyten verantwortlich. Bei einer Reihe von Bestimmungsmethoden für PAIgG werden auch an den ② thrombozytären Fc-Rezeptor gebundene IgG-Moleküle, ③ unspezifisch an die Zellmembran angelagertes IgG und in die ④ α -Granula aufgenommene IgG in die Bestimmung einbezogen.

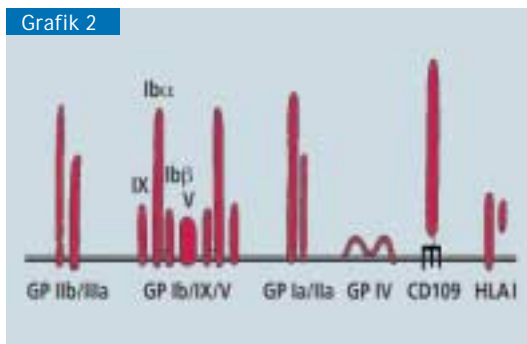
Abteilung für Transfusionsmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. Volker Kiefel), Universität Rostock

ter beobachtet. Meist wird die Verdachtsdiagnose AITP als Ausschlussdiagnose anhand klinischer Kriterien gestellt (8) ohne dass bereits das Resultat einer Untersuchung auf thrombozytäre Antikörper vorliegt: Nachweis einer Thrombozytopenie bei normaler oder gesteigerter Megakaryozytenmasse, Fehlen anderer (als immunologischer) Ursachen für die Thrombozytopenie wie toxische Einwirkung auf die hämatopoetischen Zellen im Knochenmark oder eine Splenomegalie. Dass es Antikörper sind, die für den beschleunigten Thrombozytenabbau bei der AITP verantwortlich sind, ließen bereits die in den 50er-Jahren von Harrington und später von Shulman durchgeführten Transfusionsexperimente erkennen. Diese Autoren erzeugten bei gesunden Probanden eine passagere Thrombozytopenie durch Übertragung von Plasma, wenn dieses von Patienten mit einer AITP stammte.

Vorhergehende Versuche, thrombozytäre Autoantikörper nachzuweisen, beruhten auf einer Übertragung des Prinzips erythrozytenserologischer Tests. In Analogie zum direkten Antiglobulintest wurde eine Reihe von Techniken zur Quantifizierung des plättchenassoziierten IgG (PAIgG) entwickelt. Die damit mögliche quantitative Bestimmung von IgG auf Thrombozyten ohne Zuordnung zu Plättchenmembranstrukturen hat sich für die Diagnostik thrombozytopenischer Patienten jedoch nicht durchsetzen können. Da auch viele Patienten mit einer Thrombozytopenie aufgrund nichtimmunologischer Ursachen eine höhere IgG-Beladung ihrer Thrombozyten aufweisen, sind PAIgG-Messungen wegen unzureichender Spezifität für die Diagnose Autoimmunthrombozytopenien ungeeignet (7).

Die Diagnostik von thrombozytären Autoantikörpern verbesserte sich erst mit der Entwicklung glykoproteinspezifischer Tests (4, 9), mit denen bei thrombozytopenischen Patienten glykoproteinspezifisches PAIgG (GP-PAIgG)

gemessen wird (Grafik 1). Die Anwendung solcher Methoden zur Diagnose von Autoimmunthrombozytopenien lag nahe, nachdem entdeckt worden war, dass ein Großteil der bei Patienten mit AITP feststellbaren Autoantikörper gegen Determinanten auf den thrombozytären Glykoproteinen (GP) IIb/IIIa (17) und Ib/IX/V (5) gerichtet ist (Grafik 2). In Untersuchungen des



Grafik 2
Glykoproteine der Thrombozytenmembran, die von Autoantikörpern (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX/V) oder Alloantikörpern (GP IIb/IIIa, GP Ib/IX/V, GP Ia/IIa, CD109, HLA-Klasse-I-Moleküle) erkannte Determinanten tragen. Individuen mit einer angeborenen Defizienz von GP IV besonders in ostasiatischen Populationen können nach Immunisierung mit Fremdthrombozyten nach Transfusionen oder Schwangerschaften einen Isoantikörper gegen dieses Protein bilden. Einige dieser Proteine nehmen wichtige Funktionen in der Plättchenphysiologie als Rezeptor für Fibrinogen (GP IIb/IIIa), für von Willebrand-Faktor (GP Ib/IX/V, IIb/IIIa) und für Kollagen (GP Ia/IIa) wahr.

Autors bei thrombozytopenischen Patienten konnten mit dem Verfahren zur Bestimmung glykoproteinspezifischer plättchenassoziiierter Glykoproteine eine Spezifität von annähernd 100 Prozent erreicht werden (6, 15).

Störung der Thrombozytenfunktion durch Autoantikörper

Obwohl die meisten thrombozytären Antikörper, die bei Patienten mit einer Autoimmunthrombozytopenie gefunden werden, gegen Glykoproteine gerichtet sind, die eine wichtige Rolle im Rahmen der primären Hämostase spielen, scheint die Thrombozytenfunktion bei den meisten der von einer AITP betroffenen Patienten kaum oder nur wenig beeinträchtigt zu sein. Nur in vereinzelten Fällen wurden inzwischen schwere, durch Autoantikörper gegen GP IIb/IIIa verursachte, reversible Throm-

bozytopathien festgestellt. Dabei wurde die durch Autoantikörper verursachte thrombozytäre Funktionsstörung oft bei (fast) normalen Thrombozytenzahlen beobachtet. Bei einigen Fällen von antikörperbedingter Thrombasthenie wechselte dieser Zustand phasenweise mit einer Immunthrombozytopenie ab. Die Diagnose einer antikörperbedingten erworbenen Thrombasthenie schließt neben der Feststellung der Antikörper gegen GP IIb/IIIa den Nachweis ihrer Wirkung auf die Plättchenfunktion ein. Dazu kann der hemmende Einfluss dieser Antikörper auf die durch Agonisten induzierte Thrombozytenaggregation untersucht werden.

Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Während einer Schwangerschaft kann es zu einer Immunisierung gegen thrombozytäre Alloantigene auf der Membran fetaler Plättchen kommen. Im Gegensatz zu den bei der AITP beobachteten Autoantikörpern, die auch mit den autologen Patiententhrombozyten reagieren, handelt es sich hier um thrombozytäre Alloantikörper, die nur mit Thrombozyten reagieren, die das entsprechende Alloantigen tragen. Von einer neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) sind meist Kinder von Müttern mit negativem HPA-1a-Antigen betroffen (Tabelle 1). Wenn durch eine fetomaternale Transfusion kindliche Thrombozyten, die das Merkmal HLA-1a tragen, in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen, kann die Mutter Antikörper (Anti-HPA-1a) gegen dieses Antigen auf fetalen Thrombozyten bilden.

Die gebildeten Alloantikörper der Klasse IgG können dann später über die Plazenta wieder in den fetalen Kreislauf gelangen, dort einen beschleunigten Abbau der fetalen Thrombozyten verursachen und dadurch eine zum Teil schwere Thrombozytopenie verursachen. Circa 85 Prozent der Alloantikörper bei der NAIT reagieren mit dem HPA-1a-Alloantigen auf dem thrombozytären GP IIb/IIIa (12) oder mit dem HPA-5b-Antigen auf GP Ia/IIa (einem thrombozytären Kollagenrezeptor). Beson-

ders gefürchtet sind bei fetaler oder neonataler Alloimmunthrombozytopenie intrazerebrale Blutungen, die bei etwa 10 bis 25 Prozent der unbehandelten Fälle auftreten. Die Entstehung der NAIT ähnelt der des Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) durch Rhesus-Antikörper. Im Gegensatz zum MHN sind jedoch bei der NAIT Neugeborene von Erstgebärenden in einem höheren Prozentsatz betroffen. Da die NAIT mit einem Fall auf 1 000 bis 2 000 Neugeborene relativ häufig ist, kommt der immunologischen Untersuchung jeder ätiologisch unklaren Neugeborenen thrombozytopenie große praktische Bedeutung zu: Bei Feststellung erniedrigter Plättchenzahlen, die nicht durch andere Ursachen erklärt sind, sollte nach plättchenspezifischen Antikörpern und einer inkompatiblen Antigenkonstellation im HPA-1a-Antigensystem gesucht werden, um für den Fall späterer Schwangerschaften vorbereitet zu sein. Therapeutische Maßnahmen bei einem unerwartet mit einer Alloimmunthrombozytopenie geborenen Kind können sich in der Regel auf Substitution immunologisch kompatibler Thrombozyten beim Neugeborenen bis zum spontanen Anstieg der Thrombozytenzahl beschränken, wohingegen die Prophylaxe einer Blutung beim Fetus einer vorimmunisierten Schwangeren intrauterine Transfusionen und möglicherweise die Gabe von intravenösen Immunglobulinen notwendig machen kann.

Diagnostisch wegweisend für eine NAIT ist der Nachweis thrombozytenspezifischer Alloantikörper im Serum der Mutter. Antikörper, die dieses Krankheitsbild auszulösen vermögen, reagieren fast immer mit Determinanten auf den thrombozytären Glykoproteinen Iib/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa. Die Unterscheidung von leukozytären Antikörpern (HLA), die auch mit Thrombozyten reagieren und von plättchenspezifischen Antikörpern ist deshalb wichtig, weil nur die selteneren plättchenspezifischen Antikörper eine NAIT auszulösen vermögen. Hierzu setzt man heute praktisch immer glykoproteinspezifische Tests (zum Beispiel den MAIPA-Assay [4]) ein. Da in einigen Fällen Antikörper gegen sehr

Tabelle 1
Thrombozytäre Alloantigene

Antigenbezeichnung	Molekulare Lokalisation	Phänotypfrequenz (%)	Bevorzugt nachgewiesen bei
HPA-1a (Pl(A1), Zw (a))	GP Iib/IIIa	97,6	NAIT, PTP
HPA-1b (Pl(A2), Zw (b))	GP Iib/IIIa	30,8	TR
HPA-2a (Ko(b))	GP Ib/IX	99,8	TR
HPA-2b (Ko(a))	GP Ib/IX	11,8	TR (NAIT)
HPA-3a (Bak(a))	GP Iib/IIIa	86,14	NAIT, TR, PTP
HPA-3b (Bak(b))	GP Iib/IIIa	87,9	PTP
HPA-4a (Yuk(b))	GP Iib/IIIa	>99,9	—
HPA-4b (Yuk(a))	GP Iib/IIIa	<0,1	—
HPA-5a (Br(b))	GP Ia/IIa	98,8	TR, NAIT
HPA-5b (Br(a))	GP Ia/IIa	20,7	NAIT, TR
HPA-15a (Gov(b))	CD 109	80,5	TR, NAIT
HPA-15b (Gov(a))	CD 109	60,2	TR, NAIT

Antigenbezeichnungen in Klammern stammen von den Erstbeschreibern, sie wurden längere Zeit in der älteren Literatur verwendet. TR, bei transfundierten Patienten, teilweise mit Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen nachgewiesen; NAIT, neonatale Alloimmunthrombozytopenie; PTP, posttransfusionelle Purpura. Das HPA-4-Antigensystem wurde bei Ostasiaten entdeckt, in Europa spielt es keine Rolle, da fast alle Weißen HPA-4a/4a homozygot sind.

niedrigfrequente Antigene eine NAIT auslösen, gehört ein plättchenserologisches Crossmatch, bei dem das Serum der Mutter mit den Thrombozyten des Vaters zu testen ist, zu einer vollständigen Untersuchung. Sofern die Thrombozytenzahlen der Mutter ebenfalls erniedrigt sind, ist neben einer hereditären Thrombozytopenie auch an einen passiv übertragenen mütterlichen Autoantikörper bei mütterlicher AITP zu denken. Auch hier wird man den Antikörpernachweis am sichersten in einer mütterlichen Probe führen können. Die Vorhersage fetaler Thrombozytenzahlen bei vorbestehender AITP der Mutter ist schwierig, da es nur bei etwa 15 bis 20 Prozent der Feten zu einer Thrombozytopenie kommt.

Posttransfusionelle Purpura

Die posttransfusionelle Purpura (PTP) ist eine seltene Transfusionsreaktion, bei der es 6 bis 10 Tage nach Transfusionen zu einer schweren, reversiblen, immunologisch induzierten Thrombozytopenie kommt. Betroffen sind fast immer Frauen, meist im höheren

Lebensalter, die sich zu einem früheren Zeitpunkt gegen ein thrombozytäres Alloantigen auf dem GP-Komplex Iib/IIIa immunisiert hatten (10). In der Phase der Thrombozytopenie weisen die betroffenen Patientinnen oft eine ausgeprägte Blutungsneigung auf.

Eine effektive Therapie dieser Transfusionsreaktion setzt stets die Kenntnis der Diagnose voraus, die in der Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen besteht. Thrombozytentransfusionen, Corticosteroide oder die Gabe von Immunsuppressiva sind in der Regel nicht wirksam. Neben der klinischen Konstellation ist für die Diagnose der Nachweis eines plättchenspezifischen Alloantikörpers gegen ein Alloantigen auf dem GP-Komplex Iib/IIIa wegweisend. In 85 Prozent der Fälle ist dies Anti-HPA1a.

Die Ursache dafür, dass es im Rahmen einer sekundären Immunreaktion gegen die transfundierten Thrombozyten, die ein fremdes Alloantigen tragen, auch zu einem Abbau der autologen Thrombozyten kommt, die dieses Alloantigen nicht tragen, ist gegenwärtig immer noch nicht vollständig

geklärt. Vieles spricht dafür, dass die etwa eine Woche nach der sekundären Immunisierung meist hochtitrig nachweisbaren Alloantikörper zeitweilig auch mit den autologen Thrombozyten kreuzreagieren und damit die Thrombozytopenie verursachen.

Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen

Zu einem Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen kommt es bei einem Teil der Patienten, die wegen einer Thrombozytopenie Plättchenkonzentrate transfundiert erhalten. Neben einer Reihe von anderen Ursachen (Splenomegalie, Temperaturanstieg, Verbrauch im Rahmen einer allgemeinen Gerinnungsaktivierung) kann der Refraktärzustand durch Immunisierung des Transfusionsempfängers gegen Alloantigene auf Thrombozyten bedingt sein. Antikörper, die beim Refraktärzustand häufig gefunden werden, reagieren mit HLA-Klasse-I-Antigenen (HLA-A, HLA-B). Bei etwa 20 Prozent der Patienten, die HLA-Alloantikörper gebildet haben, kann zusätzlich ein plättchenspezifischer Alloantikörper festgestellt werden (meist Anti-HPA-5b oder Anti-HPA-1b). Von praktischer Bedeutung sind diese Antikörper insoweit, als es nach Eintritt einer Alloimmunisierung bei einem oft über längere Zeiträume mit Blutpräparaten behandelten Patienten nur durch Auswahl der Thrombozytenspender nach immunologischen Kriterien meist gelingt, wieder ein befriedigendes posttransfusionelles Thrombozyteninkrement zu erzielen.

Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie

Das seltene Phänomen einer akuten medikamenteninduzierten Immunthrombozytopenie (MIT) mit deutlich ausgeprägter Blutungsneigung nach Einnahme von Substanzen, die üblicherweise die Hämatopoese nicht beeinträchtigen, ist schon relativ lange bekannt. Substanzen, die hiermit in Verbindung gebracht werden, sind

Chinin und Chinidin, seltener Cotrimoxazol, Rifampicin, Carbamazepin, Diclofenac, Ibuprofen und Vancomycin. Die durch diese Medikamente in seltenen Fällen induzierten medikamentenabhängigen Antikörper, in der angelsächsischen Literatur als „drug-dependent antibodies“ bezeichnet, reagieren ähnlich wie thrombozytäre Autoantikörper mit den körpereigenen Thrombozyten und mit Testthrombozyten gesunder Spender. Voraussetzung für die Bindung solcher medikamentenabhängigen Antikörper an Thrombozyten ist – anders als bei der Bindung von thrombozytären Autoantikörpern – die Anwesenheit der auslösenden Substanz. Der Nachweis solcher Antikörper kann zum Absetzen der auslösenden Substanz führen. Fast immer kommt es dann rasch zu einer Besserung der oft extrem ausgeprägten Thrombozytopenie. Untersuchungen auf medikamentenabhängige Antikörper werden besonders durch den Umstand erschwert, dass in einer Reihe von Fällen nicht ein Medikament selbst, sondern seine Metaboliten für diese Immunreaktion verantwortlich sind (3). Ein weiterer Typ einer medikamenteninduzierten Immunthrombozytopenie wird durch thrombozytäre Autoantikörper vermittelt. Diese Form einer medikamentös ausgelösten Immunthrombozytopenie wurde bisher vor allem nach Gabe von Goldpräparaten beobachtet.

Eine häufiger zu beobachtende medikamenteninduzierte Immunreaktion gegen Thrombozyten, die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), führt durch eine massive Aktivierung des primären Hämostasesystems und einer dadurch ausgelösten Thrombinaktivierung besonders häufig zu thromboembolischen Komplikationen (14). Da es dabei infolge eines Verbrauchs der Thrombozyten zu einer Senkung der Thrombozytenzahl kommt, ist meist auch eine Verminderung der Thrombozytenzahl zu beobachten, was aber nicht zu falschen therapeutischen Konsequenzen verleiten darf. So sind Thrombozytentransfusionen bei der HIT in der Regel kontraindiziert. Zur Labordiagnose wird meist ein Enzymimmuntest, der Antikörper ge-

gen PF4-Heparin-Komplexe nachweist und ein funktioneller Test (HIPA) eingesetzt (2). Bei Patienten, bei denen es circa eine Woche postoperativ zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie kommt, müssen gelegentlich HIT und PTP durch die immunologische Untersuchung voneinander abgegrenzt werden.

Immunologisch bedingte Thrombozytopenien nach Transplantationen

Bei einer Transplantation solider Organe oder hämatopoetischer Stammzellen können B-Zellen durch das Transplantat übertragen werden, die Antikörper gegen Alloantigene auf Blutzellen bilden. Wenn Blutzellen des Empfängers das korrespondierende Alloantigen tragen, kommt es zu einem zeitlich meist limitierten immunologisch bedingten Abbau der Empfängerzellen beim Transplantatempfänger. Hämolysen infolge einer Übertragung von „passenger lymphocytes“ werden nicht selten beobachtet, sie spielen sich häufig im Zusammenhang mit Antikörpern gegen AB-Merkmale ab. Im Falle eines gegen thrombozytäre Alloantigene immunisierten Spenders kann es zu einer schweren Thrombozytopenie bei Organempfängern nach Übertragung von B-Zellen über transplantierte Organe kommen (16).

Die Aufklärung von Immunthrombozytopenien bei transplantierten Patienten, die auf anderen Mechanismen beruhen, kann im Einzelfall schwierig sein.

Labordiagnostik

Bei der abschließenden Bewertung der Möglichkeiten thrombozytenimmunologischer Untersuchungen sollen nur die Untersuchungsverfahren berücksichtigt werden, die bisher in systematischen, publizierten Untersuchungen auf ihre Eignung für die Diagnostik überprüft wurden (Tabelle 2). Bei den durch plättchenspezifische Alloantikörper verursachten Thrombozytopenien trägt die immunologische Labordiagnostik stets entschei-

Tabelle 2

Stellenwert thrombozytenimmunologischer Untersuchungen für die Diagnostik und Therapieplanung bei Patienten mit Thrombozytopenien

Klinische Fragestellung	Nutzen immunologischer Untersuchungen für die Diagnosestellung	Anforderungen an das thrombozytenimmunologische Labor
Autoimmunthrombozytopenie (AITP)	Bestimmungen von GP-PAIgG und freien Autoantikörpern vor allem bei sekundärer AITP und zur Sicherung der Diagnose vor eingreifenden therapeutischen Maßnahmen (z. B. Splenektomie) empfehlenswert	Bestimmung von GP-PAIgG aufgrund der oft niedrigen Thrombozytenzahl technisch schwierig
Alloimmunisierung bei langzeitsubstituierten Patienten mit Entwicklung eines Refraktärzustands gegenüber Thrombozytentransfusionen	Nachweis und Spezifizierung von leukozytären (HLA) und plättchenspezifischen Alloantikörpern ist bei antikörperbedingtem Refraktärzustand Voraussetzung für eine effektive Thrombozytensubstitution.	Bei Verfügbarkeit gut etablierter GP-spezifischer Tests relativ problemlos
Medikamentinduzierte Immunthrombozytopenie (MIT)	Positiver Antikörpernachweis (medikamentabhängige Antikörper) spezifisch für die MIT, Rate falschnegativer Befunde unbekannt	Extrem aufwendig und bei unsachgemäßer Durchführung fehleranfällig, problematisch bei Patienten, die gegen Metaboliten immunisiert wurden
Posttransfusionelle Purpura (PTP)	Hochtitrige plättchenspezifische Alloantikörper (GP IIb/IIIa) bei entsprechender klinischer Konstellation beweisend	Bei Vorhandensein GP-spezifischer Tests ist Nachweis oft relativ einfach, da Antikörperkonzentration meist hoch
Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)	Nachweis mütterlicher Alloantikörper unentbehrlich zur Sicherung der Diagnose „NAIT“	Hoch: plättchenspezifische Alloantikörper können auch in niedriger Konzentration wirksam sein, deren zuverlässiger Nachweis ist auch in Seren mit HLA-Antikörpern erforderlich. Falschnegative Befunde können für die Einschätzung des Risikos von Folgeschwangerschaften gravierend sein.
Immunthrombozytopenie nach Transplantationen	Suche nach immunologischer Ursache für Immunthrombozytopenie bei auffälliger Verzögerung der Rückkehr von Thrombozytenzahlen zu Normalwerten (bei Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) oder bei unerwarteten Thrombozytopenien nach Transplantation solider Organe indiziert	Methoden zum zuverlässigen Nachweis von Autoimmun- und Alloimmunreaktionen gegen Thrombozyten erforderlich, gelegentlich ist zur endgültigen Klärung ein Rückgriff auf Proben des Spenders und des Empfängers vor Transplantation erforderlich

PAIgG, plättchenassoziiertes IgG; GP-PAIgG, glykoproteinspezifisches PAIgG

dend dazu bei, die Diagnose zu sichern: In Fällen von neonataler Thrombozytopenie, für die es keine anderen klinisch erkennbaren Ursachen (Sepsis, konnatale Infektionen, hereditäre Thrombozytopenie) gibt, muss wegen der Häufigkeit der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie mit den empfindlichsten verfügbaren Methoden nach plättchenspezifischen Alloantikörpern in mütterlichen Blutproben gesucht werden. Beobachtungen des Autors weisen darauf hin, dass mütterliche Alloantikörper auch dann biologisch wirksam sein können, wenn ihre Konzentration relativ gering ist. Das Übersehen der immunologischen Genese einer neonatalen Thrombozytopenie kann spätere Schwangerschaften eines Paares gefährden.

Auch bei der seltenen posttransfusionellen Purpura wird der Weg zu einer effektiven Therapie durch die immunologische Diagnostik gewiesen, bei der die für diese Diagnose typischen Alloantikörper gegen Antigene auf dem Fibrinogenrezeptor im Patientenserum nachgewiesen werden können.

Obwohl die Diagnose einer Autoimmunthrombozytopenie in vielen Fällen mit der Anamnese, der allgemeinen körperlichen Untersuchung und einigen hämatologischen Grunduntersuchungen gestellt werden kann, hat der Stellenwert der immunologischen Untersuchungstechniken zugenommen. Dazu hat die Entwicklung und Evaluierung neuer immunologischer Techniken beigetragen. Vor allem bei sekundären Formen der Autoimmunthrombozytopenien, beispielsweise bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen oder bei anderen Autoimmun-erkrankungen, wie dem systemischen Lupus erythematodes, lässt sich die immunologische Genese häufig nicht ohne ergänzende immunologische Untersuchungen sichern.

Bei Bestimmung von GP-PAIgG kann ein positiver Befund bei 50 bis 60 Prozent aller Patienten erhoben werden. Dabei sind die entsprechenden Antikörper meist gegen die Glykoproteine IIb/IIIa, Ib/IX und das Glykoprotein V gerichtet. Wegen der hohen Spezifität glykoproteinspezifischer Tests von mehr als 95 Pro-

zent in Laboratorien, die über ausreichende Erfahrung in der Anwendung thrombozytenimmunologischer Untersuchungsverfahren verfügen, weisen positive Befunde bei thrombozytopenischen Patienten ein hohes Maß an Beweiskraft auf. Dies setzt jedoch den Einsatz der für diese Fragestellung geeigneten Methode voraus. Die Bestimmung plättchenassoziierter Immunglobuline ohne Zuordnung zu den üblicherweise von Autoantikörpern erkannten Glykoproteinen der Plättchenmembran hat sich, auch wenn sie im modernen Gewand einer durchflusszytometrischen Methodik präsentiert wird, als ungeeignet erwiesen.

Auch bei einer Reihe weiterer Störungen der primären Hämostase, die zunächst gar nicht an eine immunologische Ursache denken lassen, spielen thrombozytenspezifische Antikörper eine Rolle. Dazu gehören durch funktionell wirksame Antikörper (gegen GP IIb/IIIa) ausgelöste erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen, Fälle von Thrombozytopenie nach Transplantationen und schwere Thrombozytopenien nach Anwendung von Medikamenten, die nicht Folge einer toxischen Einwirkung auf die Thrombozytopenie sind.

Manuskript eingereicht: 19. 3. 2003, angenommen: 10. 4. 2003

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 2159–2165 [Heft 33]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit3303 abrufbar ist.

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Volker Kiefel
Abteilung für Transfusionsmedizin
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock
E-Mail: volker.kiefel@med.uni-rostock.de

Weitere Informationen im Internet:
www.tmed.med.uni-rostock.de

Probiotische Therapie zur Prophylaxe der Pouchitis

Referiert

Eine Pouchitis stellt nach totaler Proktokolektomie eine häufige Komplikation dar, die sich in der Regel innerhalb des ersten Jahres nach dem operativen Eingriff manifestiert.

Die Autoren berichten über eine Studie zur Prophylaxe dieser Pouchitis, bei der lyophilisierte Bakterien von vier Stämmen von Lactobazillen, drei Stämmen von Bifidobakterien und ein Stamm *Streptococcus salivarius thermophilus* getestet wurden.

40 konsekutive Patienten, die eine pouch-ale Anastomose bei Colitis ulcerosa erhalten hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Zur Prophylaxe einer Pouchitis bekamen 20 Patienten ein Placebo, 20 Patienten erhielten 900

Millionen Bakterien pro Tag (VSL #3). Die Studie ging über ein Jahr, wobei klinische, endoskopische und histologische Kontrollen nach ein, drei, sechs, neun und zwölf Monaten erfolgten. Bei der Gabe von VSL #3 entwickelten zwei von 20 Patienten (10 Prozent) eine akute Pouchitis, bei der Einnahme des Placebos acht von 20 Patienten (40 Prozent). Der Unterschied war mit $p < 0,05$ signifikant. **w**

Gionchetti P, Rizello F, Helwig U, et al.: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.

Dr. P. Gionchetti, Policlinico S. Orsola, Dipartimento di Medicina Interna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italien, E-Mail: paolo@med.unibo.it

Optimale Dosis von 5-Aminosalicylsäure in Sachets

Referiert

5-Aminosalicylsäure (5-ASA) hat sich als Goldstandard zur Induktion einer Remission bei Patienten mit florider Colitis ulcerosa etabliert. Eine optimale Dosis ist jedoch nicht standardisiert, zumal neue galenische Applikationsformen, wie Mikropellets in Sachets, auf den Markt gekommen sind.

Die Autoren berichten über eine doppelblinde Multicenter-Studie, an der 321 Patienten teilnahmen, die entweder $3 \times 0,5$ g, $3 \times 1,0$ g oder $3 \times 1,5$ g 5-Aminosalicylsäure über einen Zeitraum von acht Wochen erhalten hatten. Die klinische Remissionsrate war bei der Gabe von $3 \times 1,0$ g 5-ASA mit 66 Prozent am höchsten und mit 50 Prozent bei der Verabreichung von $3 \times 0,5$ g 5-ASA, beziehungsweise 55 Prozent bei der Verabreichung von $3 \times 1,5$ g 5-ASA deutlich niedriger. Auch die endoskopische Besserung lag bei der Dosis von $3 \times 1,0$ g 5-Aminosalicylsäure an der Spitze. Der Sicherheitsaspekt unter spezieller Berücksichtigung der Nierenfunktion wurde als exzellent in allen drei Gruppen beurteilt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die optimale Dosis zur Induktion einer Re-

mission $3 \times 0,5$ g 5-Aminosalicylsäure beträgt und dass eine Steigerung auf $3 \times 1,0$ g bei Therapieversagen sinnvoll ist. **w**

Kruis W, Bar-Meir S, Feher J et al.: The optimal dose of 5-Aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: A dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003; 1: 36–43.

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Buchforststraße 2, 51103 Köln, E-Mail: Ansorg@evk.de

Diskussionsbeiträge

Zuschriften zu Beiträgen im medizinisch-wissenschaftlichen Teil – ausgenommen Editorials, Kongressberichte und Zeitschriftenreferate – können grundsätzlich in der Rubrik „Diskussion“ zusammen mit einem dem Autor zustehenden Schlusswort veröffentlicht werden, wenn sie innerhalb vier Wochen nach Erscheinen der betreffenden Publikation bei der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion eingehen und bei einem Umfang von höchstens einer Schreibmaschinen-seite (30 Zeilen mit je 60 Anschlägen, Literaturverzeichnis mit bis zu vier Zitaten) wissenschaftlich begründete Ergänzungen oder Entgegnungen enthalten. Für Leserbriefe anderer Ressorts gelten keine besonderen Regelungen (siehe regelmäßige Hinweise). **DÄ/MWR**