

Diplomarbeit

**Neonatale Thrombozytopenie:
Assoziation mit maternalen, perinatalen
und neonatalen Morbiditäten und Konditionen**

eingereicht von

Olesia Hinka

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, den 04.10.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, den 04.10.2016

Olesia Hinka eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, der meine Arbeit betreut hat. Durch kritisches Hinterfragen gaben Sie mir immer wieder wertvolle Hinweise, die einen großen Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben. Vielen Dank für die Geduld und Mühen.

Daneben gilt mein Dank Frau Doktor(in) B. Pertl, welche mich in der Anfangsphase dieser Arbeit kontinuierlich motiviert und moralisch unterstützt hat.

Nicht zuletzt gebührt meinem Ehemann Roman Dank, der während der Anfertigung dieser Arbeit immer mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite stand und viel Zeit in die Korrektur meiner Arbeit investiert hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die neonatale Thrombozytopenie (NT) ist eines der häufigsten hämatologischen Probleme bei Früh- und Reifgeborenen [2,3, 5,9,10]. Diese Studie soll klären, was die häufigsten Ursachen der NT sind. Weiter soll eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und Risikofaktoren untersucht werden und eine Aussage hinsichtlich der Therapienotwendigkeit (Substitutionstherapie), des zeitlichen Ablaufes der Spontan-Normalisierung und allfälliger Komplikationen (i. e. L. Blutungen) der NT getroffen werden.

Methoden: Das Patientenkollektiv umfasst alle Früh- und Reifgeborenen, bei denen eine NT (ICD-10 D69.6) im Zeitraum der Jahre zwischen 1990 bis 2012 an der Univ.-Kinderklinik, Abteilung für Neonatologie diagnostiziert wurde. Die Daten der PatientInnen wurden dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm MEDOCS entnommen. Eine Einteilung des gesamten Studienkollektivs erfolgte in Bezug auf Schweregrad der NT und nach dem Entstehungszeitpunkt der NT.

Für numerische Variablen wurden abhängig von der Verteilung Mittelwert, Standardabweichung bzw. Median berechnet, für kategoriale Variablen wurde die deskriptive Analyse angewendet. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mittels Chi Quadrat Test bzw. Fisher exakt Test berechnet und mit dem p-Wert beschrieben. Statistische Signifikanz wurde ab $p < 0,05$ erreicht. Zusammenhänge zwischen einigen untersuchten Merkmalen wurden anhand der Korrelations-Koeffizienten nach Pearson ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt haben wir 371 Neugeborene in die Studie aufgenommen. Der Median des Gestationsalters dieser Neugeborenen betrug 33 Wochen (Reichweite 23-42). Der Median des Geburtsgewichts betrug 1760 (Reichweite 383-5300) Gramm. Bei 261 (70.4%) Neugeborenen wurde eine milde oder eine mäßig-schwere NT festgestellt. 312 (84%) Neugeborene entwickelten eine early-onset-Thrombozytopenie (EOT). Eine late-onset-Thrombozytopenie (LOT) war bei 59 (12%) Neugeborenen zu beobachten. Es konnte keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und untersuchten perinatalen und maternalen Faktoren bestätigt werden. Die häufigsten kindlichen Diagnosen waren eine Sepsis, Asphyxie und nekrotisierende Enterokolitis. Wir fanden eine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und einer Sepsis ($p=0.003$). Eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und intrakraniellen Blutungen konnte nicht bestätigt werden. Jedoch waren die Hautblutungen signifikant mit höherem Schweregrad der NT assoziiert

($p=0,01$). Die mittlere Thrombozytopeniedauer in unserer Studienpopulation betrug 10,2 (SD \pm 16,4) Tage. Es konnte eine signifikante negative Korrelation (KK=-0.35) zwischen der Dauer der NT und der Thrombozytenanzahl bestätigt werden. 78 (21%) Neugeborene erhielten eine Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentraten. 38 (48.8%) Neugeborene hatten eine Thrombozytenanzahl unter 30.000/L. Unsere Studie zeigt, dass die Dauer der NT bei substituierten Neugeborenen und bei Neugeborenen, die mehrere Thrombozytentransfusionen bekamen, wesentlich länger war.

Wir konnten keine signifikante Assoziation ($p=0,40$) zwischen dem Schweregrad der NT und der Mortalität von 10,8% finden. Eine Assoziation zwischen der Mortalität und Blutungszeichen bei thrombozytopenischen Kindern konnte bestätigt werden. Interessanterweise konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,09$) zwischen der Mortalität und Substitutionstherapie bei Neugeborenen mit IVH \geq II Grades finden. Das heißt, dass eine Substitutionstherapie bei thrombozytopenischen Kindern mit IVH \geq II Grades das „Outcome“ bei Neugeborenen nicht verbessert werden kann.

Schlussfolgerung: Als wichtige Risikofaktoren der NT wurden Unreife, niedriges Geburtsgewicht und begleitende Grunderkrankungen wie Sepsis, NEC und Asphyxie gefunden, wobei die Sepsis mit einem höheren Schweregrad der NT assoziiert war. Wir fanden keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und dem Blutungsrisiko. Aufgrund fehlender Assoziation zwischen der Mortalität und dem Schweregrad der NT und gleichzeitig signifikant hoher Assoziation der Sterblichkeit mit Blutungen und einer Substitutionstherapie sollten die Kriterien zur Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentraten überprüft werden. Um ein bestmögliches Behandlungsmanagement für thrombozythopenische Neugeborene zu gewährleisten, ist es notwendig, randomisierte Studien zu diesem Thema durchzuführen.

Abstract “Neonatal thrombocytopenia”

Background: Neonatal thrombocytopenia (NT) is one of the most common hematological problems in preterm and term neonates. We aimed to find the most frequent causes of NT, associations of severity of NT with certain risk factors, the necessity of substitution therapy. Furthermore, we looked at dynamic spontaneous return to normal and possible hemorrhagic complications of NT.

Methods: We included all preterm and term neonates hospitalized at the Division of Neonatology of the Medical University of Graz between 1992 and 2012 and diagnosis of NT (ICD-10 D69.6). Data were retrieved from the local patient history data base called MEDOCS. Neonates were divided into groups according to severity and onset of the NT.

The numeric data were processed depending on mean, standard deviation, and median, categorical variables were analysed with descriptive statistics. Hypothetical dependencies were tested with Chi Square and Fisher Exact Tests; cut-off value for statistical significance was set at $p < 0,05$. Correlation of certain attributes was measured with Pearson test.

Results: A total of 371 neonates were diagnosed as having NT during the study period. The median gestational age was 33 weeks (range 23-42), the median birth weight was 1760grams (range 383-5300). In 261 cases (84%) we detected mild or moderate NT. 312 (84%) neonates developed early-onset thrombocytopenia (EOT), 59 (16%) late-onset thrombocytopenia (LOT). We found no association of severity of NT with perinatal and maternal factors. The most frequent neonatal diagnoses were sepsis, asphyxia, and necrotizing enterocolitis. We found an association ($p = 0,003$) of severe NT with sepsis and none with intracranial hemorrhage. However, petechial hemorrhages were significantly associated with severe NT ($p = 0,01$).

The mean duration of thrombocytopenia was 10,2 (SD \pm 16,4) days. We found a significant negative correlation (KK= -0,35) of the duration of thrombocytopenia with the number of platelet concentrates.

Substitution therapy with platelet concentrates was found in 78 (21%) neonates and 38 (49%) had platelet counts below 30000/l. We observed longer duration of thrombocytopenia associated with substitution therapy and the number of platelet concentrates.

The mortality was 10,8% with significant association ($p=0,4$) of severity of NT and an association of with increasing number of platelet concentrates ($p<0,05$). Interestingly, we could not found a significant relationship ($p=0,09$) between mortality and substitution therapy in neonates with IVH \geq II grade suggesting that substitution therapy for thrombocytopenic neonates with IVH \geq II grade does not improve outcome.

Conclusions: Prematurity, low birth weight and neonatal diagnoses including sepsis, NEC, and asphyxia were the most important risk factors for NT. We proved sepsis being associated with more severe NT but not neonatal hemorrhages. Criteria for substitution therapy might be in need for redefinition, therefor randomized studies are needed.

Glossar und Abkürzungen

AGA	Appropriate for gestational age
ADP	Adenosindiphosphat
D.h.	Das heißt
ELBW	Extremely low birth weight
EOS	Early-Onset-Sepsis
EOT	Early-Onset-Thrombozytopenie
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HUS	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
i.e.L.	In erster Linie
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IVF	In-Vitro-Fertilisation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	Low birth weight
LGA	Large for gestational age
LOS	Late-Onset-Sepsis
LOT	Late-Onset-Thrombozytopenie
NA	Neonatale Thrombozytopenie
NAIT	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
NA-pH	Nabelarterien pH-Wert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NSAIDs	Nicht-steroidale Entzündungshemmer
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
STORCH	S-Syphilis, T-Toxoplasmose, R-Röteln, C-Cytomegalievirus, Chlamidien, Coxsakie-Virus, H-Herpes simplex, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, HIV, O-andere
VLBW	Very low birth weight

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract “Neonatal thrombocytopenia”	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
Tabellenverzeichnis	XII
Abbildungsverzeichnis	XIV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Inzidenz der neonatalen Thrombozytopenie	1
1.2 Pathogenese der NT	1
1.3 Risikofaktoren.....	3
1.4 Klinisches Erscheinungsbild der NT	3
1.5 Einteilung der NT.....	4
1.6 Therapiemöglichkeiten	4
2 Fragestellung und Zielsetzung	6
3 Material und Methoden	7
3.1 Patientenkollektiv und Herkunft der Daten	7
3.2 Erhobene Merkmale.....	7
3.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung	9
4 Ergebnisse	10
4.1 Studienpopulation	10
4.1.1 Patientenverteilung nach dem Entstehungszeitpunkt der NT	10
4.1.2 Patientenverteilung nach dem Schweregrad der NT	10
4.2 Perinatale Daten	11
4.2.1 Geschlechtsverteilung.....	12

4.2.2	Gestationsalter	13
4.2.3	Geburtsgewicht	15
4.2.4	Small for gestational age (SGA).....	16
4.3	Maternale Daten	17
4.4	Neonatale Daten	17
4.4.1	Diagnoseverteilung in EOT- und LOT-Patientengruppen	18
4.4.2	Verteilung der kindlichen Diagnosen in Bezug auf den Schweregrad der NT	19
4.5	Assoziation zwischen der EOT und LOT und dem Schweregrad der NT	21
4.6	Blutungen	21
4.6.1	Intrakranielle Blutungen	22
4.6.2	Blutungen in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT	22
4.6.3	Blutungen in den Patientengruppen nach dem Entstehungszeitpunkt der NT	23
4.7	Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentrat.....	24
4.7.1	Anzahl der Thrombozytensubstitutionen.....	24
4.7.2	Substitutionstherapie und Blutungen.....	24
4.8	Dauer bis zur Normalisierung der NT	25
4.8.1	Dauer der NT in Bezug auf die Substitutionstherapie.....	26
4.9	Mortalität.....	27
5	Diskussion	30
5.1	Perinatale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT.....	30
5.2	Maternale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT.....	31
5.3	Neonatale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT.....	31
5.4	Blutungen und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT.....	32
5.5	Dauer der NT	33

5.6	Substitutionstherapie.....	33
5.7	Mortalität.....	34
5.8	Early-onset- und Late-onset-Thrombozytopenie bei Neugeborenen	35
6	Schlussfolgerung.....	36
	Literaturverzeichnis.....	37
	Anhang	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfehlungen für Leitlinien zur Indikationsstellung zu einer Thrombozytentransfusion beim Neugeborenen (ohne NAIT, modifiziert nach Roberts u. Murray 2003; Calhoun et al. 2000) [14,17].	5
Tabelle 2:	Angaben zur Patientenverteilung nach dem Entstehungspunkt der NT	10
Tabelle 3:	Angaben zur Patientenverteilung nach dem Schweregrad der NT	11
Tabelle 4:	Perinatale Daten der gesamten Studienpopulation	11
Tabelle 5:	Verteilung des Geburtsmodus in Bezug auf den Schweregrad der NT	12
Tabelle 6:	Geschlechtsverteilung nach dem Schweregrad der NT	13
Tabelle 7:	Verteilung des Gestationsalters nach dem Schweregrad der NT	14
Tabelle 8:	Verteilung des SGAs nach dem Schweregrad der NT	16
Tabelle 9:	Maternale Daten in der gesamten Studienpopulation	17
Tabelle 10:	Kindliche Diagnosen	18
Tabelle 11:	Verteilung der kindlichen Diagnosen bei den Kindern mit EOT und LOT	19
Tabelle 12:	Verteilung der EOT und LOT in Bezug auf den Schweregrad der NT	21
Tabelle 13:	Angaben zu intrakraniellen Blutungen bei den Neugeborenen mit einer NT	22
Tabelle 14:	Verteilung der Blutungen in Bezug auf den Schweregrad der NT	22
Tabelle 15:	Angaben zur Blutungsverteilung bei Neugeborenen mit EOT und LOT	23
Tabelle 16:	Verteilung der Thrombozytentransfusionen in Bezug auf den Schweregrad der NT	24
Tabelle 17:	Verteilung der Blutungszeichen bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen	25
Tabelle 18:	Hirnblutungen bei substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen	25
Tabelle 19:	Dauer der NT	25

Tabelle 20:	Angaben zur Mortalität bei thrombozytopenischen Neugeborenen.....	27
Tabelle 21:	Angaben zur Mortalität in Bezug auf den Schweregrad der NT.....	28
Tabelle 22:	Angaben zur Mortalitäten bei Neugeborenen mit und ohne Blutungszeichen	28
Tabelle 23:	Angaben zur Mortalität bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen	29
Tabelle 24:	Angaben zur Mortalität bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen mit IVH \geq II Grades	29
Tabelle 25:	Angaben zu perinatalen, maternalen und neonatalen Daten in Bezug auf den Schweregrad der NT.....	41

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Thromboporese [54].	2
Abb. 2:	Geschlechtsverteilung der gesamten Population und der Kinder mit EOT und LOT. Angaben in %	12
Abb. 3:	Verteilung des Gestationsalters in den einzelnen Gruppen.....	13
Abb. 4:	Verteilung des Gestationsalters nach dem Schweregrad der NT.	14
Abb. 5:	Angaben zum Geburtsgewicht der gesamten Studienpopulation und der Studiengruppen mit EOT und LOT.	15
Abb. 6:	Verteilung des Geburtsgewichtes in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT	16
Abb. 7:	Verteilung der kindlichen Diagnosen in Bezug auf den Schweregrad der NT.	20
Abb. 8:	Verteilung der Blutungen bei Neugeborenen mit Blutungszeichen.....	21
Abb. 9:	Dauer der NT bei substituierten und nicht substituierten Neugeborenen in einzelnen Gruppen	26
Abb. 10:	Dauer der NT in Abhängigkeit vom Schweregrad der NT bei substituierten und nicht substituierten Neugeborenen.	27

1 Einleitung

1.1 Definition und Inzidenz der neonatalen Thrombozytopenie

Als neonatale Thrombozytopenie (NT) wird die quantitative Verminderung der Thrombozyten unter 150 000 / μl unabhängig vom Gestationsalter (GA) [1-3, 5, 7, 8, 9, 11] bezeichnet. Angaben über die Häufigkeit der NT liegen im Bereich zwischen 1-5 % aller Neugeborenen [2,3,5,9,10]. An neonatalen Intensivstationen tritt die NT wesentlich häufiger auf und wird in der Größenordnung von circa 25% (22-35%) aller Fälle angegeben [2,3,5,7].

1.2 Pathogenese der NT

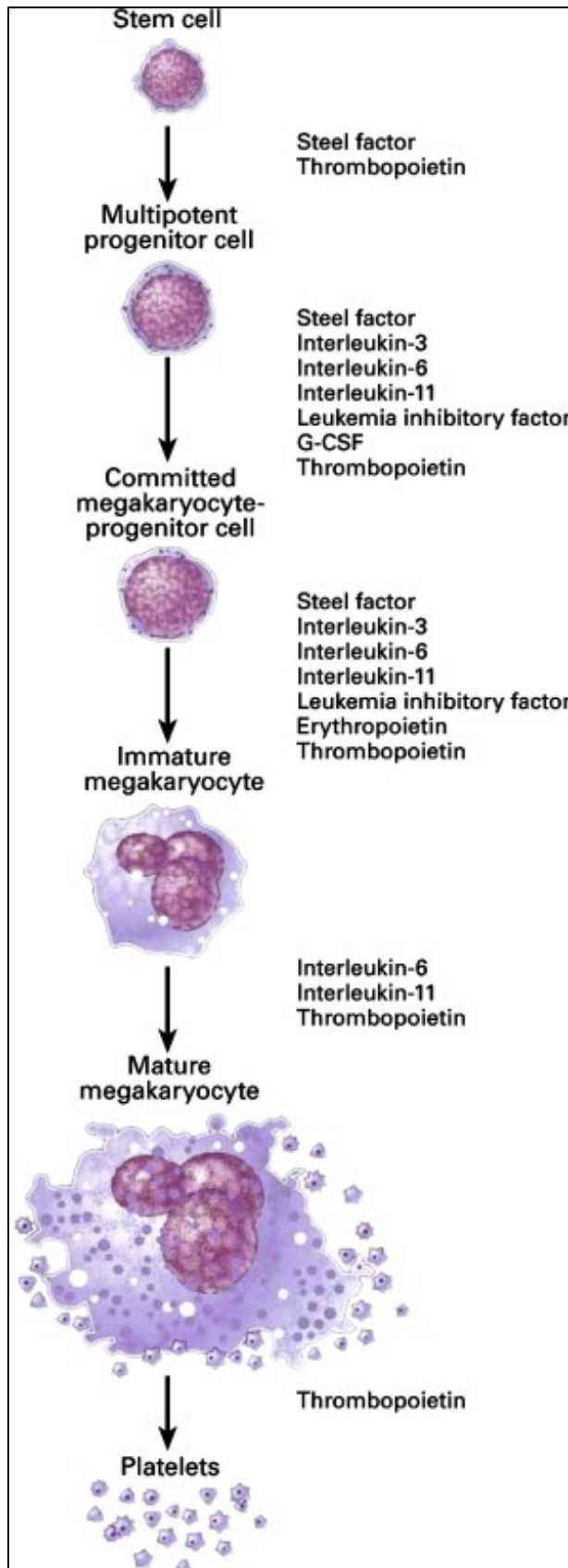
Native, im Blut zirkulierende Thrombozyten sind diskusförmig und haben eine Größe von 2–3,5 x 0,5–0,75 μm [53]. Die Hauptaufgabe der Thrombozyten ist die Bildung von Thromben im Rahmen der physiologischen Blutstillung.

Durch die Thrombozytenadhäsion an eine subendotheliale Basalmembran oder Kollagen werden die Thrombozyten aktiviert. Das führt zur intrazellulären Freisetzung von Adenosindiphosphat (ADP) mit nachfolgender reversibler Verformung und Aggregation der Zelle [53]. Die Ausschüttung von ADP und anderen Mediatoren in den Extrazellularraum bewirkt eine irreversible Plättchen-Aggregation, die Aktivierung der Gerinnungskaskade und eine Vasokonstriktion [53].

Die Thrombozyten werden im roten Knochenmarkt produziert (Abb. 1). Aus einer gemeinsamen pluripotenten Stammzelle und nachfolgend einer myeloischen Progenitorzelle differenziert sich die Megakaryopoese. Hier lassen sich in der Differenzierungsreihe der Megakaryoblast, Promegakaryozyt, Megakaryozyt und schließlich der Thrombozyt unterscheiden [50, 51, 53, 54].

Die zentrale Rolle in der Regulierung der Megakaryozytenmaturation und der Thrombopoese hat das Thrombopoietin [54]. Gemeinsam mit anderen hämatopoetischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wie Stammzellfaktor, Interleukin -3, -6 und -11, Erythropoietin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor und Leukämie-Hemmfaktor fördert das Thrombopoietin die Thrombozytenbildung [54].

Abb. 1: Thrombopoese [54].



Thrombopoese und die Regulation der Thrombozytenproduktion bei Neugeborenen unterscheidet sich von der Thrombozytenbildung bei Erwachsenen [52, 54, 55, 56, 57].

Einige Autoren berichteten, dass die Anzahl von zirkulierenden Megakaryozyten und Megakaryozytenvorläuferzellen bei Neugeborenen und insbesondere bei kranken thrombozytopenischen Frühgeborenen deutlich niedrig ist [50, 52, 54]. Außerdem ist die Aktivität von Thrombopoietin in dieser Altersgruppe geringer als bei Erwachsenen [52, 54, 55, 56]. Castle et al. berichteten über eine vermehrte Thrombozytendestruktion bei Neugeborenen [57].

Thrombozytopenien können bei Feten und Neugeborenen wie bei älteren Kindern und Erwachsenen, durch folgende grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen bedingt sein [1, 14, 15]:

- Durch einen gesteigerten Thrombozytenverbrauch: Austauschtransfusionen, Fragmentierung der Thrombozyten bei einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), Infektionen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Thrombose.
- Durch eine verminderte Thrombozy-

tenproduktion: chronische fetale Hypoxie (Polyzytämie), Morbus haemolyticus, fetale Infektionen, hereditäre Formen.

- Durch eine gesteigerte Thrombozytenabbau: fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT), Lupus erythematodes der Mutter.

Bei thrombozytopenischen gesunden Neugeborenen verringern sich die Thrombozytenwerte typischerweise in den ersten Lebenstagen und steigen am Ende der ersten Woche wieder an [24]. Dieses Phänomen ist noch nicht ausreichend erforscht, mögliche Ursache dafür ist ein erhöhter Verbrauch von Thrombozyten [23]. Als Konsequenz erfolgt in vielen Fällen eine wiederholte Blutabnahme in den ersten Lebenstagen, um die Thrombozytenwerte zu kontrollieren. Einerseits ist die Überwachung der Thrombozytenwerte wichtig, da laut einigen Studien die Thrombozyten zum postnatalen Verschluss des Ductus arteriosus (PDA) beitragen [28]. Außerdem gibt es in der Literatur Angaben darüber, dass die Inzidenz einer Thrombozytopenie ein unabhängiger Prädiktor für einen PDA ist [25] und keine Assoziation zwischen der Thrombozytenanzahl und einem PDA besteht [27].

1.3 Risikofaktoren

Die Entstehung der NT ist oft ein multifaktorielles Geschehen. Unter den zahlreichen ätiologisch verdächtigen und mit NT assoziierten Faktoren sind u.a. Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis, Asphyxie und Hypotension [1,3,9,32]. Zu maternalen Risikofaktoren zählen die mütterliche idiopatische thrombozytopenische Purpura (ITP), der systemische Lupus erythematodes (SLE), die Präeklampsie, mütterliche Hypertension, das HELLP-Syndrom, das hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), und bestimmte Medikamenteneinnahmen (v.a. Heparin, Chinolin-Alkaloide, NSAIDs) [1].

1.4 Klinisches Erscheinungsbild der NT

Zu den klinischen Zeichen der NT gehören petechiale Blutungen, Ekchymosen, Hämatome, Meläna, blutiges Magenaspirat und intrakranielle Blutungen [15, 16]. Das Risiko für Hirnblutungen, die zu akuten lebensbedrohenden Komplikationen und/oder lebenslanger Behinderung in mehr als 15% der Fälle führen können (4,12,23), ist schwer zu bestimmen. Es ist eng mit dem Gestationsalter und dem postnatalen Alter des Neugeborenen sowie der Ursache der Thrombozytopenie und dem Schweregrad begleitender Erkrankungen verbunden [3, 6, 8].

1.5 Einteilung der NT

Klinische Einteilungen nach frühem Beginn - early-onset Thrombozytopenie (Beginn < 72 h postnatal) und spätem Beginn - late-onset Thrombozytopenie (Beginn > 72 h postnatal) sind sowohl für die ätiologische Klärung als auch für die Frage der therapeutischen Relevanz des Geschehens sehr praktisch [2,5,8,11]. Die EOT ist meistens durch maternale und perinatale Faktoren bedingt, hat ein typisches klinisches Bild, verläuft am häufigsten ohne Komplikationen und braucht selten eine Therapie [11]. Im Gegensatz dazu ist die LOT fast immer eine Folge von postnatalen bakteriellen Infektionen und/oder der nekrotisierenden Enterokolitis, die zu einer schweren NT ($<50 \times 10^9/l$) führen können [11].

Der Schweregrad der NT wird anhand der gemessenen Thrombozytenzahlen wie folgt eingeteilt [1]: milde ($100-149 \times 10^9/l$), mäßig schwere ($50-99 \times 10^9/l$), schwere ($30-49 \times 10^9/l$) und sehr schwere ($<30 \times 10^9/l$) NT.

1.6 Therapiemöglichkeiten

Allgemein akzeptierte, evidenzbasierte Richtlinien zur Behandlung der NT sind derzeit nicht verfügbar. In den Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO [30] sind die Indikationen zur sicheren Thrombozytenkonzentratsubstitution bei den Neugeborenen erstaunlicherweise nicht ausreichend diskutiert. Häufig unterscheiden sich die Therapie und Indikationen zur Transfusionstherapie von Klinik zu Klinik.

In der Tabelle 1 sind die Empfehlungen für Leitlinien zur Indikationsstellung zu einer Thrombozytentransfusion beim Neugeborenen (ohne NAIT, modifiziert nach Roberts u. Murray 2003; Calhoun et al.2000) präsentiert [14, 17].

Ein Nutzen prophylaktischer Thrombozytentransfusionen zur Prävention von Blutungen bei thrombozytopenischen Neugeborenen wurde bislang nicht nachgewiesen [14]. Die Indikation zur Thrombozytentransfusion sollte danach ausgerichtet werden, ob die Art und Schwere der NT, allein oder in Kombination mit anderen Faktoren, ein erhöhtes Risiko für Blutungen erwarten lassen [14, 29,31].

Tabelle 1: Empfehlungen für Leitlinien zur Indikationsstellung zu einer Thrombozytentransfusion beim Neugeborenen (ohne NAIT, modifiziert nach Roberts u. Murray 2003; Calhoun et al. 2000) [14,17].

Thrombozytenzahl	Keine Blutungszeichen	Blutungszeichen
<30 x 10 ⁹ /l	Nach eindeutiger Diagnostik und Beurteilung der Thrombozytopenie kann bei allen Neugeborenen eine Indikation zur Thrombozytentransfusion gegeben sein.	Thrombozytentransfusion
30-49 x 10 ⁹ /l	Keine generelle Indikation zur Thrombozytentransfusion bei stabilem Kind. Indikation möglicherweise bei: <ul style="list-style-type: none"> ■ Gewicht < 1.000 g und Alter < 1 Woche ■ Klinische Instabilität (kardial, pulmonal, neurologisch) ■ Vorherige Blutung (IVH, Lungenblutung) ■ Blutungsneigung ■ Gleichzeitige Koagulopathie ■ Vor oder nach Operation bzw. Austauschtransfusion 	Thrombozytentransfusion
50-99 x 10 ⁹ /l	Keine Thrombozytentransfusion	Thrombozytentransfusion
100-149 x 10 ⁹ /l	Keine Thrombozytentransfusion	Keine Thrombozytentransfusion

2 Fragestellung und Zielsetzung

Wie bereits beschrieben, ist die NT mit schweren Morbiditäten assoziiert [11] und bildet eine Risikogruppe für „poorer outcomes“ [4, 12]. Jedoch gibt es auch Studien, die über fehlende Korrelation zwischen Mortalität und schwerer NT berichten [8, 13]. Ein Zusammenhang zwischen Blutungen und dem Schweregrad der NT ist auch bis heute nicht sicher nachgewiesen worden [3, 12].

Die schwere NT ist eine klare Indikation für die Thrombozytentransfusion [1, 10]. Es muss betont werden, dass die sicheren und effektiven Grenzwerte für Thrombozytenzahlen hinsichtlich einer prophylaktischen Substitutionstherapie bei Neugeborenen nie in randomisierten Studien überprüft worden sind [4, 14].

Vorhandene Studien zeigen auch eine klare Korrelation zwischen Thrombozytentransfusionen und Risiken für ungünstige Prognosen bei Neugeborenen [6, 12].

Der Studienmangel in diesem Bereich bedingt dringend neue Studien, um die Grenzwerte für eine rationale Substitutionstherapie festzustellen und die Effektivität der prophylaktischen Thrombozytentransfusionen zu überprüfen.

Ziel dieser Studie ist es, alle Neugeborenen, die im Zeitraum 1990 bis 2012 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie hospitalisiert waren und die Diagnose NT hatten, systematisch zu erfassen, die häufigsten Ursachen der NT zu klären und Auswirkungen der NT sowohl auf das früh- als auch auf reifgeborene Kind zu untersuchen. Weiter soll eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und Risikofaktoren untersucht werden und eine Aussage getroffen werden - hinsichtlich der Therapienotwendigkeit (Substitutionstherapie), des zeitlichen Ablaufes der Spontan-Normalisierung und allfälliger Komplikationen (i. e. L. Blutungen) der NT.

3 Material und Methoden

3.1 *Patientenkollektiv und Herkunft der Daten*

Das Patientenkollektiv umfasst alle Früh- und Reifgeborenen, bei denen eine NT (ICD-10 D69.6) im Zeitraum von 1990 bis 2012 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz, diagnostiziert wurde.

Die Daten der PatientInnen wurden dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm MEDOCS entnommen. Das Einholen einer persönlichen Zustimmung (Elterneinwilligung) zur Teilnahme an der Studie war nicht notwendig. Alle Studienteilnehmende wurden mit einer fortlaufenden Nummer und Geburtsdatum codiert (pseudoanonymisiert).

3.2 *Erhobene Merkmale*

Es wurden bei allen Studienteilnehmenden folgende Angaben erhoben:

Maternale Daten:

- Alter der Mutter und bisherige Graviditäten
- Mütterliche Erkrankungen: idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), systemischer Lupus erythematodes (SLE), Malignomen
- Medikation in der Schwangerschaft (Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs), Chinolin-Alkaloide, Heparin)
- schwangerschaftsspezifische Erkrankungen: Hypertension der Schwangeren, Präeklampsie, HELLP-Syndrom

Perinatale Daten: Mehrlingsschwangerschaft, in vitro-Fertilisation (IVF), Geschlecht, Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht (GG), small for gestational age (SGA, GG<10.Perzentile), appropriate for gestational age (AGA, GG 10-90. Perzentile), large for gestational age (LGA, GG >90. Perzentile), intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR), vaskuläre Abnormalitäten und Infarkte der Plazenta, Geburtsmodus, Lageanomalien, Apgarwerte nach 1, 5 und 10 Minuten, Nabelarterien pH-Wert (NA-pH), Mortalität.

Nach WHO-Klassifikation werden Frühgeburten nach GG und GA aufgeschlüsselt (19). Unterschieden werden nach GA extreme Frühgeburt (<28 SSW), sehr frühe Frühgeburt (28

bis <32 SSW), mäßige oder späte Frühgeburt (32 bis <37 SSW). Nach GG werden die Frühgeburten wie folgt eingeteilt: „low birth weight“ (LBW) <2,500g und >1499g, „very low birth weight“ (VLBW) <1500 und ≥ 1000 g, „extremely low birth weight“ (ELBW) <1000g.

Kindliche Daten: Asphyxie, STORCH-Infektionen, early-onset- und late-onset-Sepsis, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie (NAIT), Morbus haemolyticus neonatorum, myeloproliferative, chromosomale und metabolische Erkrankungen.

Für die Diagnose Asphyxie werden in dieser Arbeit folgende Definitionskriterien nach einem Statement von der American Academy of Pediatrics und dem American College of Obstetricians and Gynecologists 2003 genommen: metabolische Azidose (pH von $\leq 7,0$ und Basendefizit ≥ 12 mmol/l im Nabelarterienblut), Apgar5 0 – 3 und klinisch neurologische Komplikationen in der neonatalen Periode [18].

Blutungen: Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) I-III, periventrikuläre Blutung (PVH), pulmonale Blutung, gastrointestinale Blutung, Hauteinblutungen, Blutung aus Nabelgefäßen, Hämaturie.

Die Einteilung der intraventrikulären Hämorrhagie erfolgt nach Lou Ann Papile in Grad I-IV (20): I-subependymale Blutung; II- Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikelerweiterung; III - Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikelerweiterung; IV (PVH) - Ventrikeleinbruchsblutung mit Blutung ins Hirnparenchym.

Da in der medizinischen Dokumentation eine Einteilung der IVH nach Papile meist erfolgte, werden in dieser Arbeit die IVH-Schweregrade nach Papile angegeben.

Laborwerte: niedrigster Thrombozytenwert während des stationären Aufenthaltes.

Auftreten der NT: Nach dem Entstehungszeitpunkt der NT wurden alle Neugeborenen in zwei Gruppen definiert: EOT (Beginn <72 Stunden postnatal) und LOT (Beginn >72 Stunden postnatal).

Dauer bis zur Normalisierung der NT: Anstieg der Thrombozytenanzahl über 150000/ μ l

Anzahl der Thrombozytentransfusionen während des stationären Aufenthaltes.

Nicht alle diese Parameter konnten erhoben werden, was folgend diskutiert wird.

3.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv ausgewertet und statistisch mithilfe von Open Office calc 4.0 analysiert.

Für numerische Variablen wurden abhängig von der Verteilung Mittelwert, Standardabweichung bzw. Median berechnet, für kategoriale Variablen wurde die deskriptive Analyse angewendet.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden mittels Chi Quadrat Test bzw. Fisher exakt Test berechnet und mit dem p-Wert beschrieben. Statistische Signifikanz wurde ab $p < 0,05$ erreicht.

Zusammenhänge zwischen einigen untersuchten Merkmalen wurden anhand der Korrelations-Koeffizienten nach Pearson ausgewertet.

Ausgewertete Daten wurden in den einzelnen Tabellen zusammengefasst und graphisch dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Eine Abfrage der Datenbank der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft mbH. (KAGes) zwischen den Jahren 1.1.1990 und 31.12.2012 ergab 429 Datensätze mit einer NT (Diagnosecode GD005). Ausgeschlossen wurden Neugeborene bei denen ungenügende Informationen zum klinischen Zustand bzw. keine Thrombozytenwerte vorlagen. So konnten 371 Neugeborene in die Studie aufgenommen werden.

4.1.1 Patientenverteilung nach dem Entstehungszeitpunkt der NT

Laut der aktuellen Einteilung der NT wurden alle Neugeborene in zwei Gruppen eingeteilt: EOT und LOT. Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, trat die EOT wesentlich häufiger (84,1%) auf.

Tabelle 2: Angaben zur Patientenverteilung nach dem Entstehungspunkt der NT

Angaben	Anzahl, n	Prozent, %
EOT	312	84.1
LOT	59	15.9

4.1.2 Patientenverteilung nach dem Schweregrad der NT

Nach dem Schweregrad der NT wurden alle Neugeborene in vier Gruppen eingeteilt: milde ($100-149 \times 10^9/l$), mäßig schwere ($50-99 \times 10^9/l$), schwere ($30-49 \times 10^9/l$) und sehr schwere ($<30 \times 10^9/l$) NT. Die erhobenen Daten werden in der Tabelle 3 dargestellt. Es fällt generell auf, dass bei meisten Kindern (70.4%) eine milde oder eine mäßig schwere NT festgestellt wurde.

Tabelle 3: Angaben zur Patientenverteilung nach dem Schweregrad der NT

Schweregrad der NT	Anzahl, n	Prozent, %
Sehr schwer (<30 x 10 ⁹ /l)	58	15.6
Schwer (30-49 x 10 ⁹ /l)	52	14
Mäßig schwer (50-99 x 10 ⁹ /l)	139	37.5
Mild (100-149 x10 ⁹ /l)	122	32.9

4.2 Perinatale Daten

In der Tab. 4. sind perinatale Daten der gesamten Studienpopulation präsentiert.

Tabelle 4: Perinatale Daten der gesamten Studienpopulation

Angaben	Anzahl (%)	Median
Alter der Mutter in Jahren		30 [15-45]
Anzahl der Schwangerschaft		2 [1-10]
Mehrlingsschwangerschaft	65 (17.5)	
Geburtsmodus per Sectio	280 (75.5)	
Lageanomalien	74 (20)	
Vaskuläre Abnormalitäten der Plazenta	129 (34.8)	
Intrauterine Wachstumsretardierung	99 (26.7)	
Apgar score nach 1 Minute		7 [0-9]
Apgar score nach 5 Minuten		9 [0-10]
Apgar score nach 10 Minuten		9 [1-10]
Nabelarterien-ph-Wert		7.26 [6.38-7.94]

Bemerkenswert ist eine hohe Anzahl der Geburten per Sectio, die bei 75,5 % (n=280) aller Kinder lag. Die Tab. 5 veranschaulicht eine Verteilung des Geburtsmodus in Bezug auf den

Schweregrad der NT. Zwischen den untersuchten Faktoren konnte keine Assoziation nachgewiesen werden (p -Wert = 0,46).

Tabelle 5: Verteilung des Geburtsmodus in Bezug auf den Schweregrad der NT

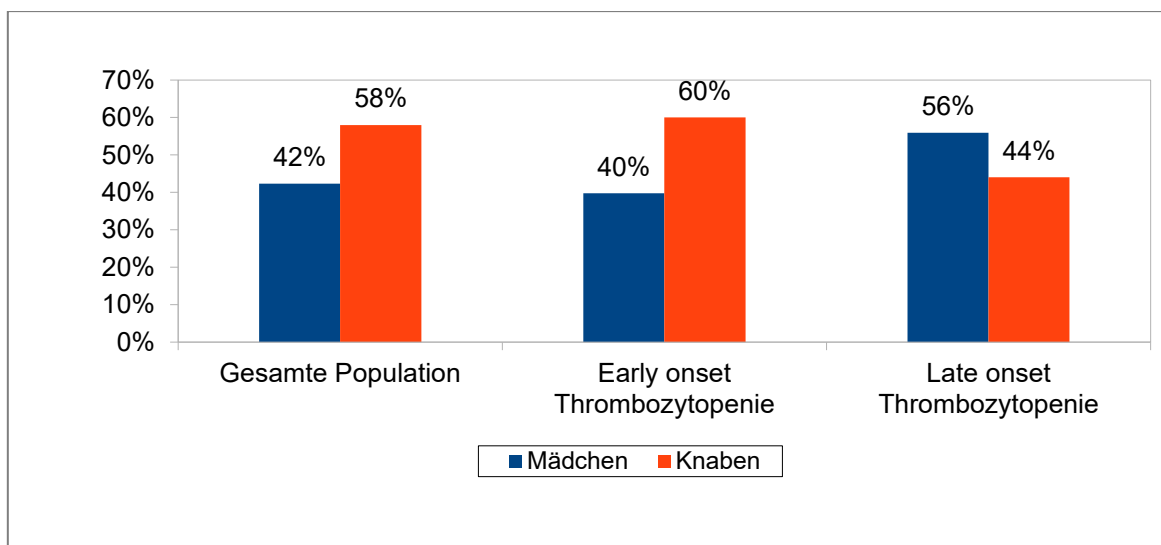
Merkmal	Der Schweregrad der Thrombozytopenie				p-Wert
	Mild	Mäßig schwer	Schwer	Sehr schwer	
Sectio, n (%)	97 (34.2)	108 (38.0)	38 (13.4)	41 (14.4)	0,46

Weitere Angaben zur Verteilung der perinatalen Daten in Bezug auf den Schweregrad der NT sind in der Tabelle 25 (siehe Anhang) zusammengefasst.

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Wie in der Abbildung 2 sichtbar, zeigte sich eine ungleiche Geschlechterverteilung in der gesamten Studienpopulation mit Prädominanz der männlichen Neugeborenen (42:58). In der Gruppe der Kinder mit einer EOT war die Geschlechterverteilung ähnlich verteilt (40:60). Eine LOT wurde öfter bei weiblichen Neugeborenen (56:44) diagnostiziert.

Abb. 2: Geschlechtsverteilung der gesamten Population und der Kinder mit EOT und LOT. Angaben in %



Ähnliche Angaben waren auch bei Kindern mit verschiedenen Schweregraden der NT zu sehen (Tab.6). Eine Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem Schweregrad der NT konnte nicht bestätigt werden ($p=0,24$).

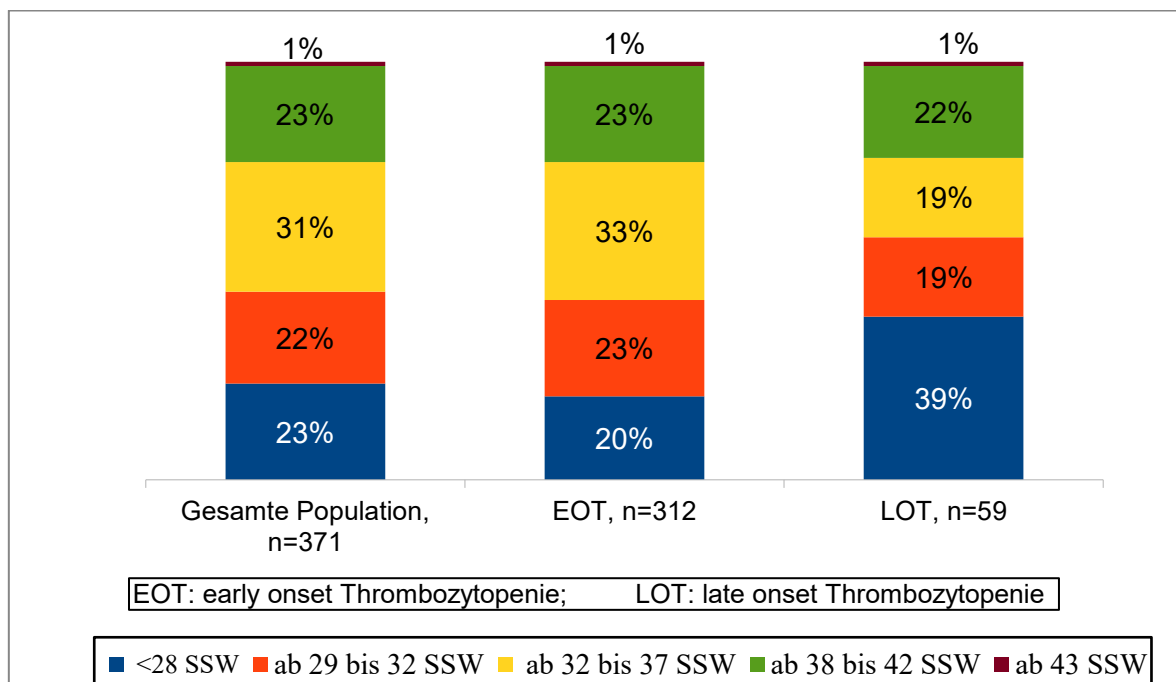
Tabelle 6: Geschlechtsverteilung nach dem Schweregrad der NT

Schweregrad der NT	Mädchen, n (%)	Knaben, n (%)
Sehr schwer	24 (41)	34 (59)
Schwer	27 (52)	25 (48)
Mäßig schwer	62 (45)	77 (55)
Mild	44 (36)	78 (64)

4.2.2 Gestationsalter

Das mediane GA der Studienpopulation lag bei 33 [Bereich 23-42] Wochen. In der Abbildung 3 ist eine Verteilung des GAs der gesamten Studienpopulation und bei den Kindern mit EOT und LOT dargestellt. Deutlich erkennbar ist, dass NT in allen drei Gruppen meist bei Frühgeborenen auftrat. Die Anzahl der extrem früh Frühgeborenen war wesentlich höher bei den Neugeborenen mit der LOT.

Abb. 3: Verteilung des Gestationsalters in den einzelnen Gruppen



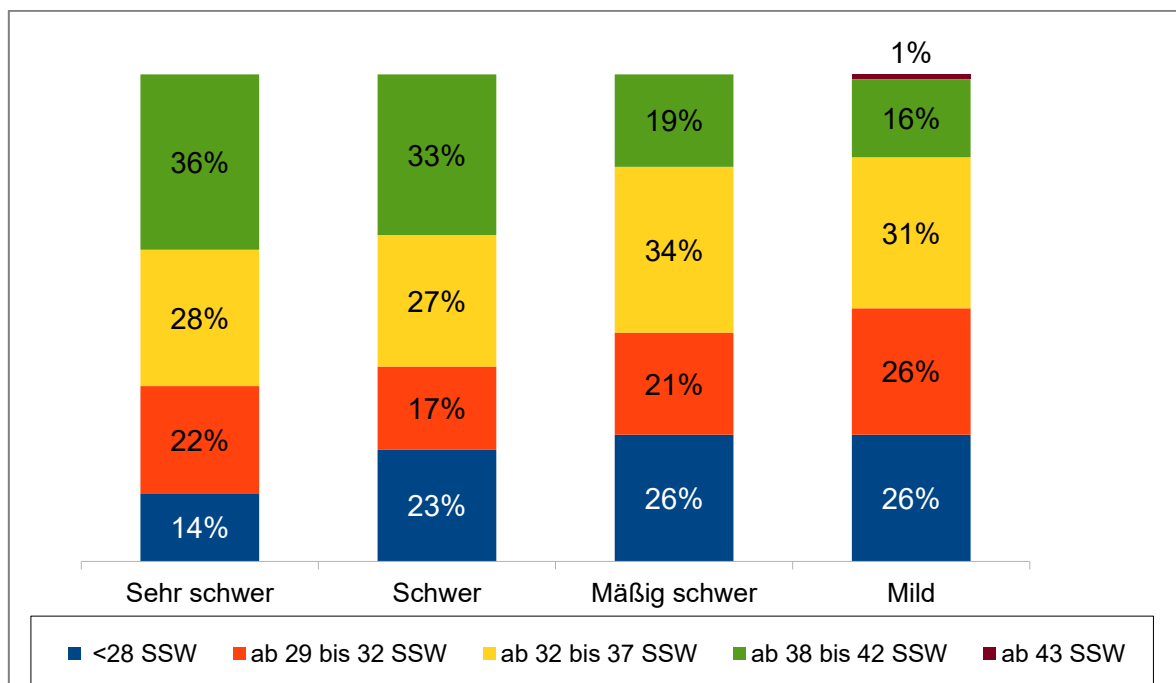
Eine Auskunft über die Gestationsalterverteilung nach dem Schweregrad der NT gibt uns die Tabelle 7 und Abb. 4. Es fand sich eine fehlende Assoziation zwischen dem GA und dem Schweregrad der NT ($p=0,14$) (Tab.7).

Tabelle 7: Verteilung des Gestationsalters nach dem Schweregrad der NT

Perinatale Daten	Schweregrad der neonatalen Thrombozytopenie				p-Wert
	Mild	Mäßig Schwer	Schwer	Sehr schwer	
Gestationsalter *	32.2 ± 4,8	33.2 ± 5,0	34.2 ± 5,1	35.2 ± 4,8	0,14

* Daten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben

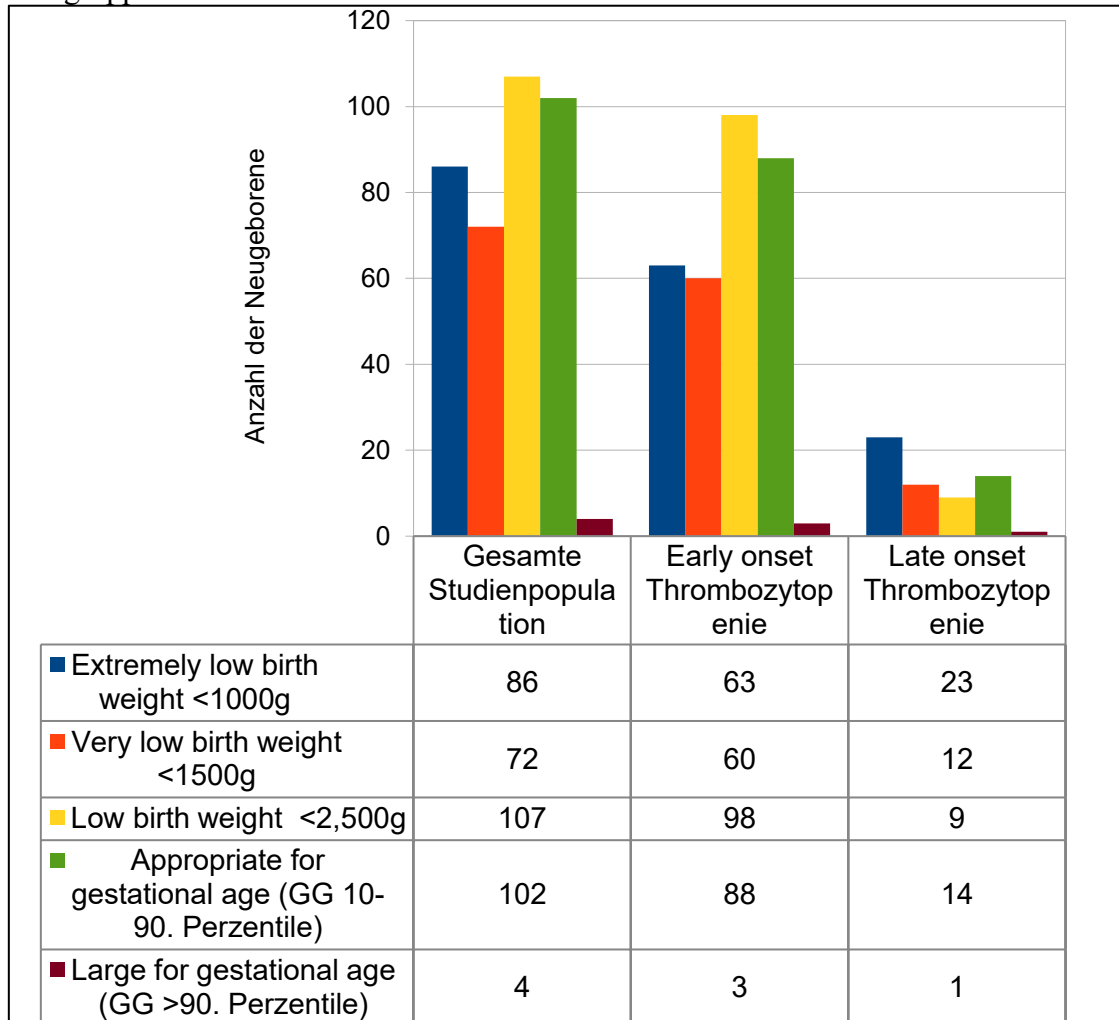
Abb. 4: Verteilung des Gestationsalters nach dem Schweregrad der NT.



4.2.3 Geburtsgewicht

Das mediane GG aller Studienteilnehmenden betrug 1760 [Bereich 383-5300] Gramm.

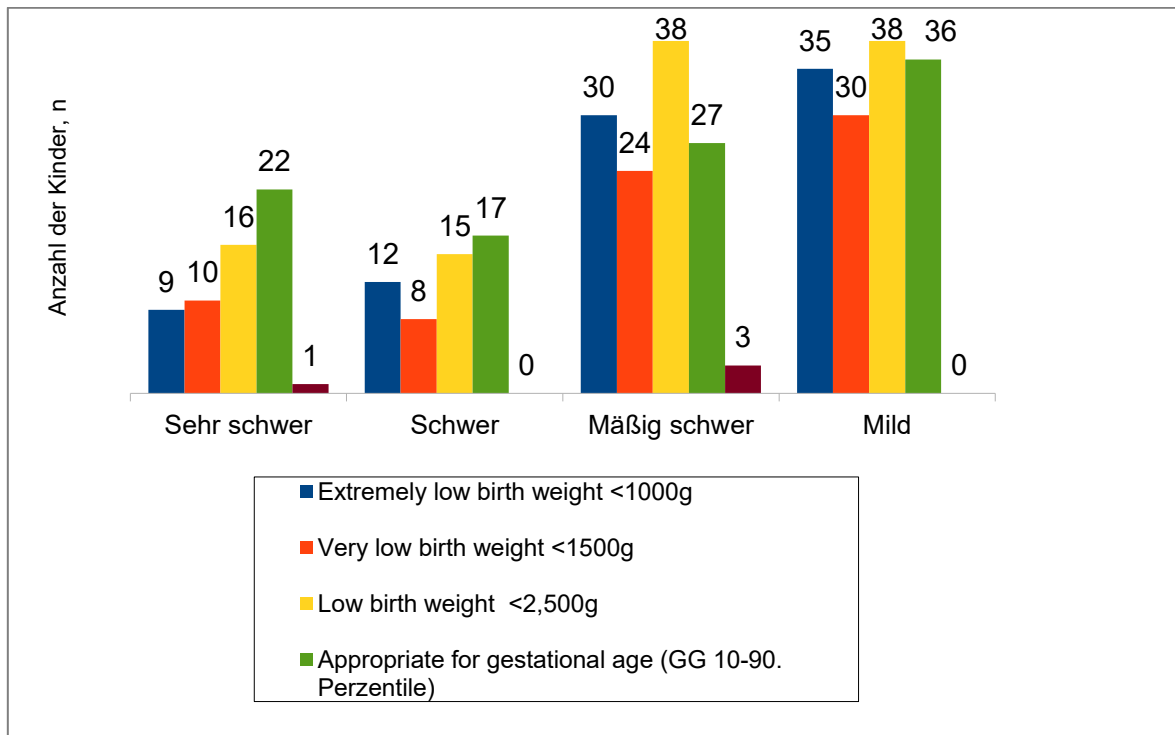
Abb. 5: Angaben zum Geburtsgewicht der gesamten Studienpopulation und der Studiengruppen mit EOT und LOT.



Wie Abb.5 zu entnehmen, trat die NT in allen Gruppen, überwiegend bei den Kindern mit dem erniedrigten GG auf. Im Vergleich zu EOT kam eine LOT bei den Kindern mit einem extrem niedrigen GG häufiger vor.

Die Angaben zur Verteilung des GGs in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT, wurden in der Abb. 6 angegeben. Die Datenanalyse konnte keine Assoziation zwischen dem GG und dem Schweregrad der NT finden ($p= 0,46$).

Abb. 6: Verteilung des Geburtsgewichtes in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT



4.2.4 Small for gestational age (SGA)

111 (30%) Kinder waren SGA. In der Gruppe der Kinder mit der EOT trat SGA bei 92 (29%) Kindern auf. Fast die gleiche Angabe, nämlich 19 (32%) Neugeborene, waren in der Gruppe der Kinder mit LOT zu beobachten. Die Tab. 8 zeigt die Häufigkeit des SGAs aufgeteilt nach dem Schweregrad der NT.

Tabelle 8: Verteilung des SGAs nach dem Schweregrad der NT

Merkmal	Der Schweregrad der NT				p-Wert
	Mild	Mäßig schwer	Schwer	Sehr schwer	
SGA, n (%)	30 (27.0)	44 (39.6)	20 (18.0)	17 (15,3)	0,3

Der Schweregrad der NT war nicht mit SGA assoziiert ($p=0,3$).

4.3 Maternale Daten

Tabelle 9: *Maternale Daten in der gesamten Studienpopulation*

Maternale Daten	Anzahl (%)
Hypertonie der Schwangeren	10 (2.7)
Präeklampsie	35 (9.4)
HELLP-Syndrom	13 (3.5)
Immunthrombozytopenie	12 (3.2)
Systemischer Lupus erythematoses	4 (1.1)
Malignome	1 (0.27)
Medikation in der Schwangerschaft	11 (2.9)
Heparin	7 (1.9)
NSAIDs	3 (0.8)
Chinolin-Alkaloide	1 (0.27)

Die am häufigsten vorkommende maternale Kondition war eine Präeklampsie. Die Häufigkeit betrug 9.4% (n=35) aller Studienfälle. Verglichen mit der Häufigkeit der mütterlichen Präeklampsie bei Neugeborenen mit der EOT und LOT, ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die Präeklampsie kam häufiger bei Neugeborenen mit der EOT 32 (10,2%) vor. Die Kinder mit einer LOT zeigten nur in 5% (n=3) aller Fälle die mütterliche Präeklampsie.

Wegen der kleinen Fallzahl konnte die Assoziation nur zwischen dem Schweregrad der NT und Präeklampsie untersucht werden. Wie sich aus der Anhangstabelle 25 ergibt, fand sich keine Assoziation zwischen den untersuchten Faktoren.

4.4 Neonatale Daten

Fast die Hälfte der Untersuchten, nämlich 175 (47.1%) Neugeborene hatten eine Sepsis. Eine EOS fand sich bei 128 und eine LOS bei 47 Neugeborenen. Weitere häufig vorkommende Diagnosen waren Asphyxie mit 95 (24.9%) und NEC mit 16 (4.3%) Neugeborenen.

Bei 11 Neugeborenen fanden sich zwei oder mehrere Diagnosen, die die NT verursachen konnten. Bei 46 (12%) Neugeborenen ergab sich eine passagere NT ohne Hinweise auf etwaige Ursachen.

Tabelle 10: Kindliche Diagnosen

Diagnose	Anzahl (%)
Neonatale Alloimmunthrombozytopenie	4 (1.0)
Sepsis	175 (47.1)
Early onset Sepsis	128
Late onset Sepsis	47
Nekrotisierende Enterokolitis	16 (4.1)
Asphyxie	95 (24.9)
Chromosomenanomalien	15 (3.9)
Kasabach Merritt Syndrom	2 (0.5)
Morbus haemolyticus neonatorum	9 (2.4)
Metabolische Erkrankungen	2 (0.5)
Myeloproliferative Erkrankungen	6 (1.6)
Thrombose	2 (0.5)
Zytomegalievirus	9 (2.4)
Thrombozytopenie ungeklärter Ursache	47 (12)

4.4.1 Diagnoseverteilung in EOT- und LOT-Patientengruppen

Tab. 11 veranschaulicht eine Diagnoseverteilung in den Patientengruppen mit EOT und LOT. Eine Sepsis war die häufigste vorkommende Diagnose in beiden Studiengruppen. Die Häufigkeit betrug 40,2% (n=122) aller Kinder mit einer EOT und 74,2 % (n=52) aller Kinder mit einer LOT. Bei der weiteren Diagnoseverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. Bei den Kindern mit der EOT wurden bei 88 (28.2%) Neugeborenen eine Asphyxie festgestellt. Im Vergleich zu LOT kam eine passagere

Thrombozytopenie ausschließlich bei den Kindern mit EOT vor und ihre Häufigkeit betrug 14.7% (n = 46) aller Fälle.

Tabelle 11: Verteilung der kindlichen Diagnosen bei den Kindern mit EOT und LOT

Kindliche Diagnosen	Early onset Thrombozytopenie, n (%)	Late onset Thrombozytopenie, n (%)
Neonatale Alloimmunthrombozytopenie	4 (1,3)	0 (0)
Sepsis	123 (40,2)	52 (74,2)
Nekrotisierende Enterokolitis	10 (3.1)	6 (9.1)
Asphyxie	88 (28.2)	7 (10.6)
Chromosomenanomalien	13 (4.1)	2 (3)
Kasabach Merritt Syndrom	1 (0.3)	1 (1.5)
Morbus haemolyticus neonatorum	9 (2.9)	0 (0)
Metabolische Erkrankungen	1 (0.3)	1 (1.5)
Myeloproliferative Erkrankungen	5 (1.6)	1 (1.5)
Thrombose	2 (0.6)	0 (0)
Zytomegalievirus	9 (2.9)	0 (0)
NT ungeklärter Ursache	47 (14.8)	0 (0)

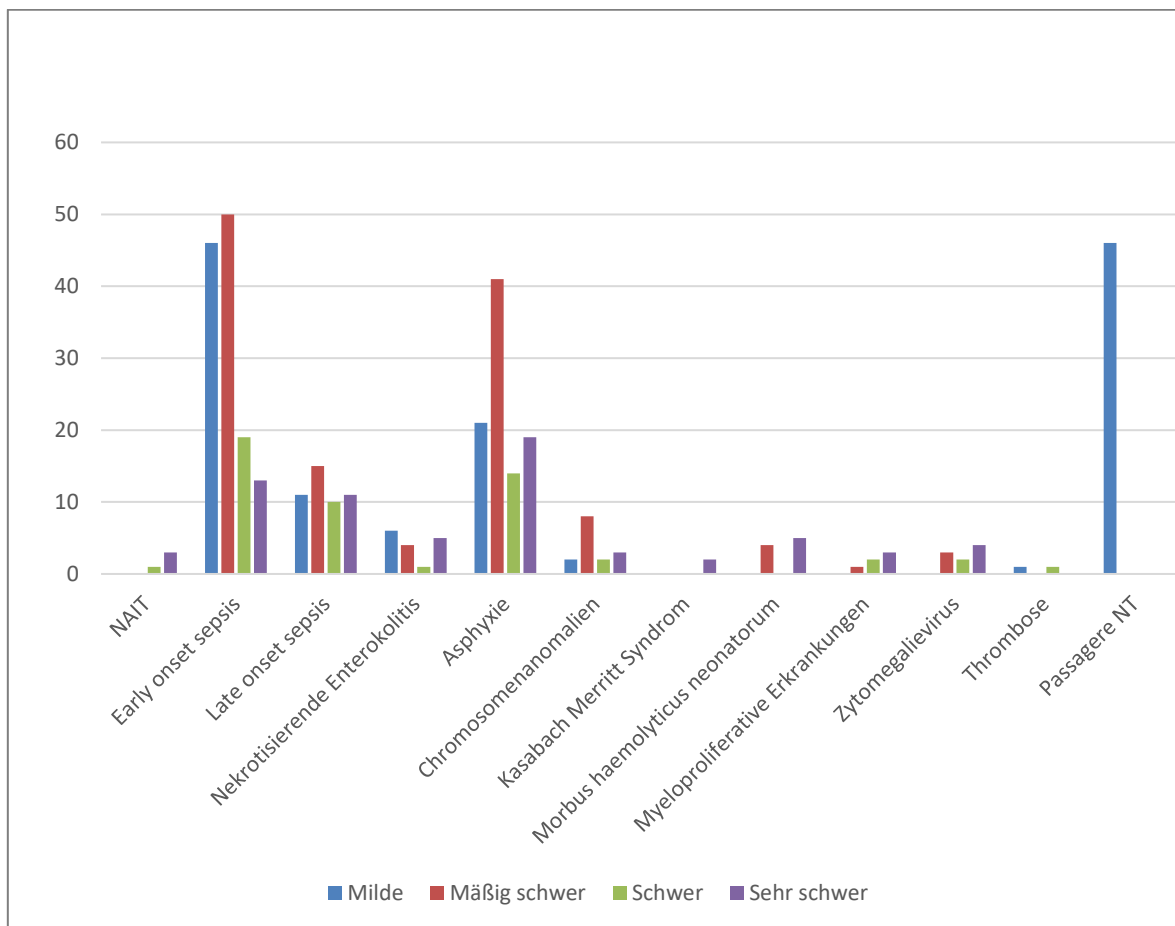
4.4.2 Verteilung der kindlichen Diagnosen in Bezug auf den Schweregrad der NT.

Die absoluten Zahlen und die prozentuelle Häufigkeit der kindlichen Diagnosen in Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT, sind in der Tab.24 (siehe Anhang) zusammengefasst. Bei neun Neugeborenen mit milder NT und bei zehn Neugeborenen mit sehr schwerer NT wurden zwei oder mehr Diagnosen festgestellt, die als eine Ursache der NT gelten könnten. Bei dreizehn Neugeborenen mit mäßig schwerer NT gab es keine neonatalen Morbiditäten, die die NT erklären konnten.

Anhand der Abb.7 ist die Diagnoseverteilung in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT grafisch dargestellt. Sehr deutlich erkennbar ist, dass eine NT ungeklärter Ursache ausschließlich bei den Kindern mit milder NT auftrat.

Es fällt generell auf, dass die bakteriellen Infektionen in jeder Patientengruppen eine bedeutsame Stelle einnehmen. Bei den Neugeborenen mit EOS traten am häufigsten milde und mäßig schwere NT auf. Bei einer LOS wurden öfter schwere und sehr schwere NT diagnostiziert. Eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und einer Sepsis der Neugeborenen wurde in unserer Studie bestätigt ($p=0.003$). Weiters wurde auch eine grenzwertig signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und einer Asphyxie festgestellt ($p=0.05$). Wegen der kleinen Neugeborenenanzahl in den anderen Diagnosegruppen konnte eine Assoziation nicht weiter untersucht werden (Tab.25 im Anhang).

Abb. 7: Verteilung der kindlichen Diagnosen in Bezug auf den Schweregrad der NT.



4.5 Assoziation zwischen der EOT und LOT und dem Schweregrad der NT

Aus der Tab. 11 geht hervor, dass bei den Neugeborenen mit einer milden und mäßig schweren NT häufiger eine EOT vorkam. Es wurde auch eine Assoziation zwischen dem Schweregrad und der Art der NT nach dem Entstehungszeitpunkt untersucht. Mit einem p-Wert von 0.067 konnte keine Assoziation gefunden werden.

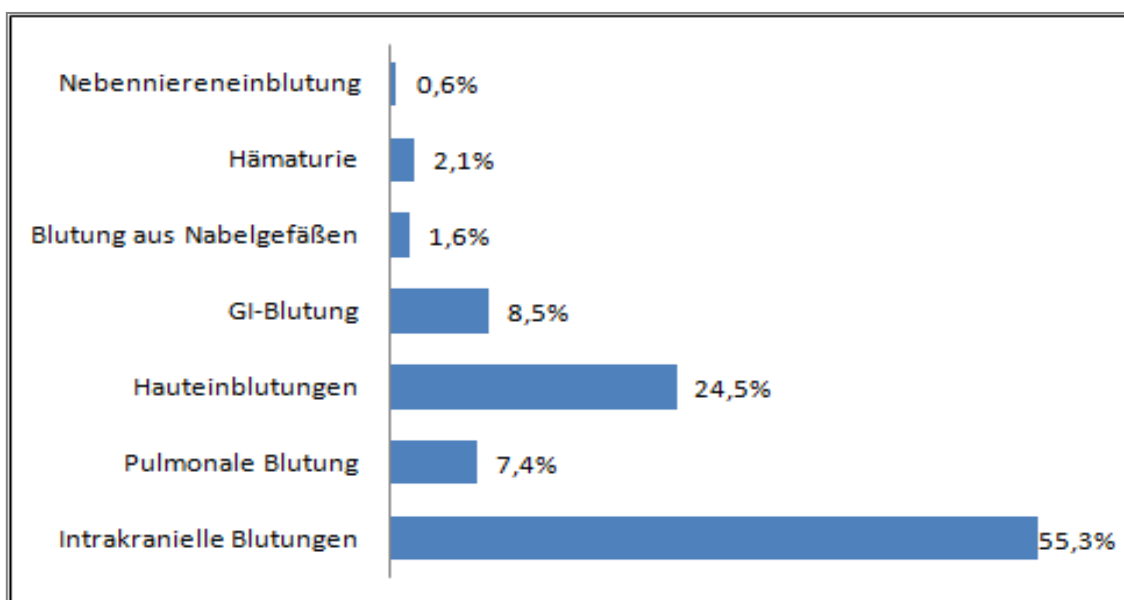
Tabelle 12: Verteilung der EOT und LOT in Bezug auf den Schweregrad der NT

	Mild	Mäßig schwer	Schwer	Sehr schwer	p-Wert
EOT, n (%)	106 (34.2)	120 (38.7)	39 (12.6)	45 (14.5)	0,067
LOT, n (%)	15 (25)	18 (30)	13 (21.7)	14 (23.3)	0,067

4.6 Blutungen

Bei 188 (50,7%) thrombozytopenischen Kindern fanden sich verschiedenartige Hämorrhagien. 104 (55,3%) Neugeborene erlitten Hirnblutungen. Detaillierte Angaben zur Verteilung der Hämorrhagien sind in der Abb. 8 präsentiert.

Abb. 8: Verteilung der Blutungen bei Neugeborenen mit Blutungszeichen.



4.6.1 Intrakranielle Blutungen

Weitere Auskunft über die Verteilung der IVH bei thrombozytopenischen Neugeborenen gibt uns die Tab.13. 28% (104) aller Neugeborenen erlitten eine intrakranielle Blutung. Das Risiko für IVH \geq II Grades in der gesamten Studienpopulation betrug 18,3% (68/371).

Tabelle 13: Angaben zu intrakraniellen Blutungen bei den Neugeborenen mit einer NT

Blutungen	Anzahl (%)
Intraventrikuläre Hämorrhagie I	36 (9,7)
Intraventrikuläre Hämorrhagie II	15 (4,0)
Intraventrikuläre Hämorrhagie III	26 (7,0)
Periventrikuläre Hämorrhagie	27 (7,3)

**Prozentuelle Häufigkeit der intrakraniellen Blutungen in der gesamten Studienpopulation*

4.6.2 Blutungen in den Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT

Tabelle 14: Verteilung der Blutungen in Bezug auf den Schweregrad der NT

Blutungen	Mild	Mäßig schwer	Schwer	Sehr schwer	p-Wert
IVH I, n	12	14	5	5	0,81
IVH II, n	3	8	3	1	*
IVH III, n	11	8	5	2	0,43
PVH, n	12	6	7	2	0,06
Pulmonale Blutungen, n	8	1	4	1	*
Blutung aus Nabelgefäßen, n	0	2	1	0	*
Hautblutungen, n	6	14	6	16	0,006
Gastrointestinale Blutung, n	3	5	1	7	*
Hämaturie, n	1	1	1	1	*
Nebennierenblutung, n	0	1	0	0	*

** - kleine Fallzahl*

Wie aus der Tabelle 14 folgt, fand sich keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und intrakraniellen Blutungen. Auf eine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und den Hautblutungen wies ein p-Wert von 0.006 hin. Die Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und anderen Blutungen konnte wegen der kleinen Fallzahl nicht errechnet werden.

4.6.3 Blutungen in den Patientengruppen nach dem Entstehungszeitpunkt der NT

Aus der Tabelle 15 ergibt sich, dass die prozentuelle Häufigkeit der verschiedenartigen Hämorrhagien sowohl bei Neugeborenen mit EOT als auch bei Neugeborenen mit LOT gleich war. Einige Neugeborene entwickelten gleichzeitig mehrere Hämorrhagien, was auch in der Tabelle 15 illustriert wird. Interessanterweise wurde eine IVH \geq II Grades bei 18,9% der Neugeborenen mit einer EOT diagnostiziert, was signifikant höher ist als bei Neugeborenen mit LOT (15,2%).

Tabelle 15: Angaben zur Blutungsverteilung bei Neugeborenen mit EOT und LOT

Blutung	EOT (n, %)	LOT (n, %)
Blutungszeichen	102 (32,7)	19 (32,2)
Keine Blutungszeichen	210 (67,3)	40 (67,8)
Intraventrikuläre Hämorrhagie I, n	30 (9,6)	6 (10,2)
Intraventrikuläre Hämorrhagie II, n	10 (3,2)	5 (8,5)
Intraventrikuläre Hämorrhagie III, n	23 (7,4)	3 (5,1)
Periventrikuläre Hämorrhagie, n	26 (8,3)	1 (1,7)
Pulmonale Blutungen	14 (4,5)	0 (0)
Blutung aus Nabelgefäßen	3 (0,96)	0 (0)
Hautblutungen	34 (10,9)	8 (13,6)
Gastrointestinale Blutung	11 (3,5)	5 (8,5)
Hämaturie	4 (1,3)	0 (0)
Nebennierenblutung	1 (0,3)	0 (0)

4.7 Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentrat

78 (21%) Neugeborene erhielten eine Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentrat. 48.8% (n=38) aller Substitutionen erfolgten bei den Kindern, deren Thrombozytenwert unter $30 \times 10^9/l$ lag. Bei 16 Neugeborenen (20.5% aller Substitutionen) erfolgte die Substitutionstherapie bei einem Thrombozytenwert zwischen $55 - 99 \times 10^9/l$. 21 Neugeborene mit einer mäßig schweren und drei Neugeborene mit einer milden NT wurden auch substituiert, was 26.9% und 3,8 % aller Substitutionen entspricht.

Tabelle 16: Verteilung der Thrombozytentransfusionen in Bezug auf den Schweregrad der NT

Schweregrad der NT	Anzahl	Prozent
Mild	3	3,8
Mäßig Schwer	21	26,9
Schwer	16	20,5
Sehr schwer	38	48,8
Gesamt	78	100

4.7.1 Anzahl der Thrombozytensubstitutionen

In 64% aller Fälle führte die Verabreichung eines Thrombozytenkonzentrates zur Normalisierung der Thrombozyten. In 28,2 % aller Fälle wurde zwei- oder mehrmals ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht. Bei 10 (7.8%) Neugeborenen konnten keine Angaben über Anzahl der Thrombozytenkonzentrat gewonnen werden.

4.7.2 Substitutionstherapie und Blutungen

Von den insgesamt 371 thrombozytopenischen Neugeborenen erhielten 78 (21%) eine Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentrat. 46,2% der substituierten Neugeborenen hatten Blutungszeichen und nur 13 (36%) von allen substituierten Neugeborenen entwickelten eine IVH \geq II Grades. Bei den nicht substituierten Neugeborenen trat eine IVH \geq II Grades in gleicher prozentueller Häufigkeit (36,5%) auf.

Tabelle 17: Verteilung der Blutungszeichen bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen

Patientengruppe	Substituierte, n (%)	Nicht substituierte, n (%)
Neugeborene mit Blutungen	36 (46,2)	85 (29)
Neugeborene ohne Blutungen	42 (53,8)	208 (71)

Tabelle 18: Hirnblutungen bei substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen

Patientengruppe	Substituierte, n (%)	Nicht substituierte, n (%)
Neugeborene mit IVH \geq II Grad	13 (36%)	31 (36,5%)
Neugeborene mit anderen Blutungen	23 (64%)	54 (63,5%)

4.8 Dauer bis zur Normalisierung der NT

Als eine Normalisierung der NT wurde ein Erreichen einer Thrombozytenanzahl über $150 \times 10^9/l$ definiert. Die Dauer bis zur Normalisierung der NT konnte bei 288 Neugeborenen analysiert werden. In 13 Fällen starben die Kinder, bevor sich die Thrombozyten normalisierten. Bei 70 Neugeborenen konnten keine Daten bzgl. der Dauer der NT erhoben werden. Die mittlere Thrombozytopeniedauer betrug 10,2 (SD \pm 16,4) Tage. In Tab.19 sind mittlere Dauer der NT in den untersuchten Patientengruppen dargestellt.

Tabelle 19: Dauer der NT

Patientengruppe	Tage
EOT	8.9 \pm 15.0
LOT	16.8 \pm 21.2
Milde neonatale Thrombozytopenie	4,0 \pm 3.8
Mäßig schwere neonatale Thrombozytopenie	10,6 \pm 14,3
Schwere neonatale Thrombozytopenie	16.3 \pm 22,0
Sehr schwere neonatale Thrombozytopenie	20.9 \pm 27,3

Daten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben

Der Tab. 19 zu entnehmen dauerte die LOT im Vergleich zu EOT wesentlich länger. Ebenso stieg die Dauer der NT in Bezug auf den Schweregrad der NT.

Es konnte eine signifikante negative Korrelation ($KK=-0.35$) zwischen der Dauer der NT und der Thrombozytenanzahl bestätigt werden, d.h. je schwerer die NT war, umso länger war die Dauer der NT bis zur Normalisierung.

4.8.1 Dauer der NT in Bezug auf die Substitutionstherapie.

Bei Neugeborenen, die keine Thrombozytentransfusion bekamen, betrug die mittlere Dauer der NT 8.5 (SD \pm 12.7) Tage. Bei Neugeborenen, die eine Thrombozytentransfusion erhielten, dauerte die NT durchschnittlich 18.3 (SD \pm 26.4) Tage. Bei der einmaligen Verabreichung betrug die mittlere Thrombozytopeniedauer 16,6 (SD \pm 25,5) Tage, bei der mehrmaligen 28 (SD \pm 31,7) Tage.

Weitere Auskunft über die Dauer der NT in Bezug auf Thrombozytensubstitutions-Therapie in den untersuchten Patientengruppen geben uns die Abb. 9 und 10.

Abb. 9: Dauer der NT bei substituierten und nicht substituierten Neugeborenen in einzelnen Gruppen

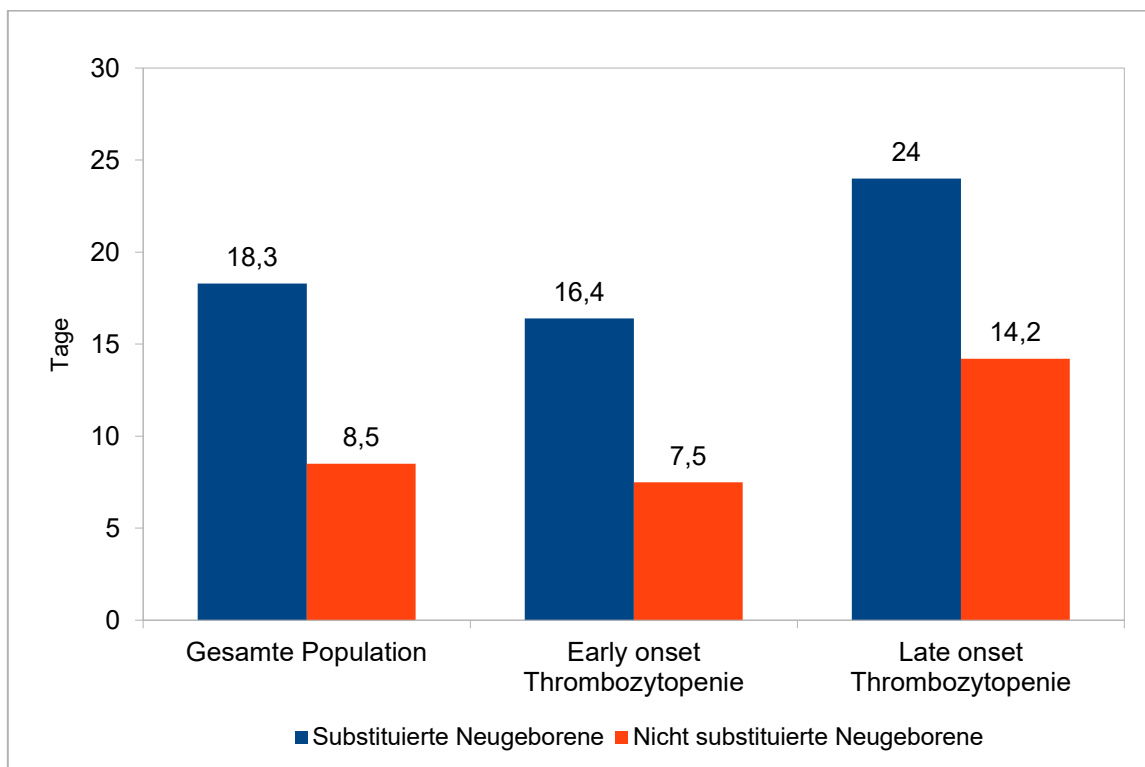
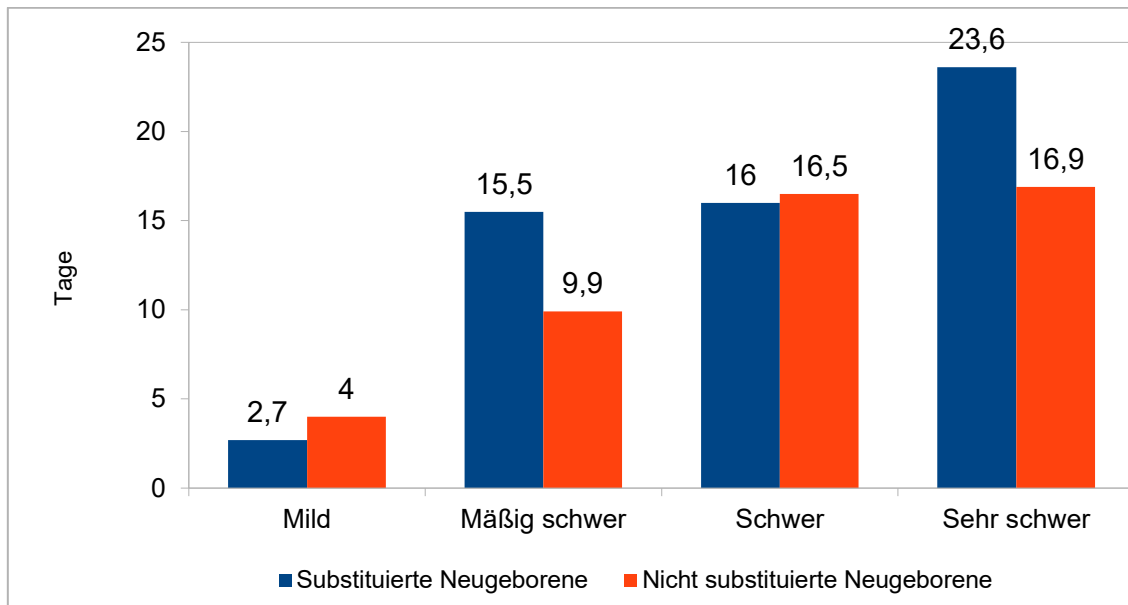


Abb. 10: Dauer der NT in Abhängigkeit vom Schweregrad der NT bei substituierten und nicht substituierten Neugeborenen.



Es fällt deutlich auf, dass die Dauer der NT in Patientengruppen nach dem Schweregrad der NT durch die Substitutionstherapie nicht verkürzt werden konnte.

4.9 Mortalität

Die Angaben zur Mortalität in der gesamten Studienpopulation und bei den Neugeborenen mit EOT und LOT sind in der Tabelle 19 zusammengefasst. Von insgesamt 371 Studienteilnehmenden sind 40 (10,8%) Neugeborenen verstorben. Bei 36 Verstorbenen fand sich eine EOT (11,5% aller Neugeborenen mit einer EOT). Bei vier Verstorbenen fand sich eine LOT (6,7% von allen LOT-Neugeborenen).

Tabelle 20: Angaben zur Mortalität bei thrombozytopenischen Neugeborenen

Patientengruppe	Mortalität, n (%)
Gesamte Population	40 (10,8)
EOT	36 (11,5)
LOT	4 (6,7)

Wir konnten keine signifikante Assoziation ($p=0,40$) zwischen dem Schweregrad der NT und der Mortalität finden. Überraschenderweise ist die prozentuelle Häufigkeit der Sterblichkeit bei Neugeborenen mit mäßig schwerer NT und schwerer NT gleich.

Tabelle 21: Angaben zur Mortalität in Bezug auf den Schweregrad der NT

Merkmal	Der Schweregrad der NT				p-Wert
	Mild	Mäßig schwer	Schwer	Sehr schwer	
Mortalität, n (%)	6 (4,92)	16 (11,5)	6 (11,5)	9 (15,5)	0,40

12,5 % (23) aller Kinder mit Blutungszeichen sind verstorben. Die Mortalität bei Neugeborenen ohne Blutungszeichen war mit 9,1 % (17) nicht signifikant niedriger. Wie Tabelle 22 zu entnehmen ist, fand sich fast bei der Hälfte aller Verstorbenen, nämlich bei 18 (45%) Kindern eine IVH \geq II Grades. Eine Assoziation zwischen der Mortalität und Blutungszeichen bei thrombozytopenischen Kindern konnte mit einem p-Wert < 0.05 bestätigt werden.

Tabelle 22: Angaben zur Mortalitäten bei Neugeborenen mit und ohne Blutungszeichen

Patientengruppe	Mortalität, n (%)	p-Wert
Neugeborene mit Blutungszeichen	23 (12,5)	< 0.05
Neugeborene ohne Blutungszeichen	17 (9,1)	
Neugeborene mit IVH \geq II Grades	18 (45)	< 0.05

Prozentueller und absoluter Anteil der substituierten Verstorbenen war nicht signifikant höher. Die Daten zur Mortalität bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen sind in der Tabelle 23 präsentiert. Die Assoziation zwischen der Mortalität und Substitutionstherapie war signifikant ($p < 0.05$).

Tabelle 23: Angaben zur Mortalität bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen

Patientengruppe	Mortalität, n (%)	p-Wert
Substituierte Neugeborene	21 (52,5)	< 0,05
Nicht substituierte Neugeborene	19 (47,5)	

10 (55,5%) von allen substituierten Neugeborenen mit IVH \geq II Grades sind verstorben. In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang (p 0,09) zwischen der Mortalität und Substitutionstherapie bei Neugeborenen mit IVH \geq II Grades finden (Tab. 24).

Tabelle 24: Angaben zur Mortalität bei substituierten und nicht substituierten thrombozytopenischen Neugeborenen mit IVH \geq II Grades

Patientengruppe	Mortalität, n (%)	p-Wert
Neugeborene mit IVH \geq II Grades substituiert	8 (44,5)	0,09
Neugeborene mit IVH \geq II Grades nicht substituiert	10 (55,5)	

5 Diskussion

Diese Arbeit ist die erste an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Univ. Klinik Graz, die eine systematische Evaluierung von Kindern mit der Diagnose NT durchgeführt hat.

5.1 Perinatale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT

Diese Studie demonstriert einen deskriptiven Überblick über die perinatalen Risikofaktoren der NT. Es ist deutlich zu erkennen, dass die prozentuelle Häufigkeit der männlichen Neugeborenen (58%), der Frühgeborenen (52,3%) und der Neugeborenen mit erniedrigtem Geburtsgewicht (59,6%) in allen Patientengruppen wesentlich höher war. Mehrere Autoren [2,3,4,5,8,22,35] berichteten, dass die NT mit der Unreife und dem erniedrigten Geburtsgewicht assoziiert ist. Eine Assoziation der NT mit dem Geschlecht ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden.

Als ein bedeutsamer Risikofaktor einer NT wird ein niedriges altersbezogenes Gewicht (SGA) hervorgehoben [3,7]. In der gesamten Studienpopulation unserer Studie wurde SGA bei 30% (111) aller thrombozytopenischen Neugeborenen diagnostiziert. Die SGA-Kinder demonstrierten meist eine milde (27%) bis mäßig schwere (39,6%) NT. Ähnliche Angaben publizierten auch andere Autoren [2,5,9,38]. Die SGA-Verteilung bei EOT- und LOT-Neugeborenen in unserer Studie unterscheidet sich von Ergebnissen von I. Roberts et al. [36]. In unserer Studie wurde SGA öfters bei Neugeborenen mit einer LOT als bei Neugeborenen mit einer EOT festgestellt.

Wir konnten auch keine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und folgenden perinatalen Daten, wie Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, SGA und Geburtsmodus finden. Vergleicht man unsere Resultate mit Ergebnissen von Jeannette S von Lindern et al. [3] zeigte es sich, dass unsere Resultate hinsichtlich der perinatalen Daten der vorliegenden Studie ähneln.

5.2 Maternale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT

Die häufigste mütterliche Diagnose in unserer Studienpopulation war die Präeklampsie, die bei den Neugeborenen mit EOT im Vergleich zu anderen Patientengruppen öfter vorkam. Mario E. Beiner et al. [7] sowie Shuper et al [37] beschrieben eine signifikant hohe Rate der mütterlichen Präeklampsie bei thrombozytopenischen Neugeborenen. Die Assoziation zwischen dem Schweregrad der Thrombozytopenie und mütterlicher Präeklampsie konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

5.3 Neonatale Daten und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT

Der Vergleich unserer Resultate zu kindlichen Diagnosen bei thrombozytopenischen Neugeborenen mit den Studien von E. Ulusoy et al [8] und Jeannette S von Lindern et al [3], zeigte keinen wesentlichen Unterschied. In unserer Studie wurden bei den thrombozytopenischen Neugeborenen am häufigsten eine Sepsis, eine Asphyxie und eine NEC diagnostiziert. Wir konnten auch beweisen, dass eine Sepsis signifikant mit einem höheren Schweregrad der NT assoziiert ist. Wir fanden auch eine grenzwertig signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und einer Asphyxie.

Bei den kindlichen Diagnosen war der Anteil der NT ungeklärter Ursache (12%) in der gesamten Studienpopulation nicht unwesentlich hoch. Die kam ausschließlich bei Neugeborenen mit EOT vor und betrug 17,7% aller EOT-Neugeborenen. Weitere kindliche Diagnosen, die lediglich bei Neugeborenen mit EOT diagnostiziert wurden, waren NAIT, Morbus hämolyticus neonatorum, thrombotisches Geschehen und CMV-Infektion. Eine Erklärung dafür ist, dass oben genannte Erkrankungen außer Thrombose bis zum Alter von 72h Stunden manifestieren.

Drei Viertel aller Neugeborenen mit LOT erkrankten an einer Sepsis und zeigten im Vergleich zu Neugeborenen mit EOT prozentuell häufiger schwere und sehr schwere NT. Jedoch konnte keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und dem Entstehungszeitpunkt der NT gefunden werden.

5.4 Blutungen und ihre Assoziation mit dem Schweregrad der NT

Ein bedeutsames und viel diskutierbares Problem bei thrombozytopenischen Kindern ist das Blutungsrisiko. Das Blutungsrisiko ist eng mit dem Gestationsalter und dem postnatalen Alter des Neugeborenen sowie der Ursache der Thrombozytopenie und dem Schweregrad begleitender Erkrankungen verbunden [1,3,9,32].

Unsere Studie zeigte, dass sich bei 50 % aller thrombozytopenischen Kinder verschiedenartige Hämorrhagien fanden. Die Hälfte der betroffenen Kinder erlitten Hirnblutungen. Das Risiko für IVH \geq II Grades betrug 18,3% der Neugeborenen mit NT. In der Literatur variieren die Angaben zur Blutungshäufigkeit bei thrombozytopenischen Neugeborenen von 22% bis 33% [3,4,33].

Die thrombozytopenischen Neugeborenen mit moderater und milder NT, entwickelten überraschenderweise eine IVH \geq II Grades öfter als die Neugeborene mit schwerer und sehr schwerer NT. Die untersuchte Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und intrakraniellen Blutungen konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Unseres Wissens gibt es einige Studien, die ähnlichen Ergebnisse publizierten [3,6]. Z.B. die Studie von Jeannette S. von Lindern et al [3], zeigte auch keine signifikante Assoziation der intrakraniellen Blutungen mit dem Schweregrad der NT.

Interessanterweise waren die Hautblutungen signifikant mit höherem Schweregrad der NT assoziiert. Die in der Literatur beschriebene Prävalenz bei thrombozytopenischen Neugeborenen erreicht bis 81% [34]. Jedoch konnten wir keine Studien finden, die eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und Hautblutungen untersuchte. Es könnte damit zusammenliegen, dass die Hautblutungen kein großes Interesse darstellen, da diese keinen Einfluss auf die Stabilität des Neugeborenen, lebensbedrohliche Komplikation sowie die Prognose haben.

Die prozentuelle Häufigkeit der Blutungen bei den Neugeborenen mit EOT und LOT war mit 33% in beiden Gruppen gleich. Erstaunlicherweise wurde IVH \geq II Grades bei 18,9% Neugeborenen mit einer EOT diagnostiziert, was etwas höher ist, als bei Neugeborenen mit LOT (15,2%). Slovis et al. [43] berichteten, dass über 50% aller Hirnblutungen in den ersten 24 Lebensstunden und insgesamt 95% aller intra-/periventrikulären Blutungen in den ersten drei Lebenstagen (72h) auftreten. Das könnte ursächlich für eine höhere Häufigkeit der IVH \geq II Grades bei Neugeborenen mit EOT sein.

5.5 Dauer der NT

Die mittlere Thrombozytopeniedauer in unserer Studienpopulation betrug 10,2 (SD \pm 16,4) Tage. Eine LOT dauerte im Vergleich zu EOT wesentlich länger. Eine langsame Normalisierung der LOT wurde auch in anderen Studien [40,41] beschrieben. Ebenso stieg die Dauer der NT in Bezug auf den Schweregrad der NT. Es konnte eine negative Korrelation (KK=-0.35) zwischen der Dauer der NT und der Thrombozytenanzahl bestätigt werden. D.h. je schwerer die NT ist, desto länger dauert sie. Christensen et al. beschrieben eine längere Dauer einer schweren NT bei thrombozytopenischen Neugeborenen mit schwerem SGA (GG < P.1) [32]. Über einen längeren Verlauf einer schweren Thrombozytopenie bei VLBW-Neugeborenen mit Sepsis durch Gramm-positive Kokken berichteten Guida et al. [58].

5.6 Substitutionstherapie

Die Produktion und Verabreichung von Thrombozytenkonzentrat ist eine kostbare, aufwendige und mit potenziellen Risiken verbundene Therapieoption einer NT [44,45,60]. Zu den Risiken und Komplikationen einer Thrombozytensubstitution zählen febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen, allergische Reaktionen, transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz, Dokumentationsfehler und Infektionen [47].

In den deutschsprachigen Quellen konnten wir keine Angaben zur Häufigkeit der Transfusionskomplikationen bei Thrombozytenkonzentratsubstitution bei thrombozytopenischen Neugeborenen finden. Oakley et al. berichteten über eine höhere Inzidenz aller Transfusionsreaktionen bei den Kindern (inkl. Neugeborene) (6,2 Fälle pro 1000 Reaktionen) im Vergleich zu Erwachsenen (2,4 Fälle pro 1000 Bluttransfusionen) [60]. Eine Analyse des United Kingdom's Serious Hazards of Transfusion (SHOT) [46] zeigte, dass eine unverhältnismäßig hohe Anzahl von insgesamt unerwünschten Ereignissen bei substituierten Neugeborenen im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen auftreten. Ning Li et al. [61] publizierten folgende Daten zur Transfusionsreaktionen bei Thrombozytenkonzentratsubstitution bei Kindern. Von 805 substituierten Kindern entwickelten 116 (14,4%) verschiedenartige Transfusionskomplikationen. Und nämlich 54 (45%) transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz, 38 (31,7%) febrile nicht hämolytische Reaktionen, 15 (12,5%) allergische Transfusionsreaktionen, 8 (6,7%) hypotensive Transfusionsreaktionen und 5 (4,2%) Transfusionsreaktionen mit kardialer Überbelastung [61].

In unserer Studie erhielten 78 (21%) Kinder eine Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentrate. Es wurden keine Transfusionskomplikationen beschrieben. In der untersuchten Studienpopulation wurden die Neugeborenen mit einer sehr schweren NT in 48.8% (n=38) aller Fälle substituiert. Wie wir schon berichteten, ist die Dauer der NT signifikant mit höherem Schweregrad der NT assoziiert. Dadurch lässt sich die auffallend längere Dauer der NT bei substituierten Neugeborenen gegenüber nicht substituierten Neugeborenen erklären.

Unsere Studie zeigte auch, dass die Dauer der NT bei Neugeborenen, die mehrere Thrombozytentransfusionen bekamen im Vergleich zur Patientengruppe mit einmaliger Thrombozytenkonzentratsubstitution wesentlich länger war. Also die Dauer der NT konnte durch die mehrmalige Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten nicht verkürzt werden.

Unsere Datenanalyse konnte auch nicht bestätigen, dass das Blutungsrisiko bei substituierten Neugeborenen gegenüber nicht substituierten Neugeborenen geringer ist. Die prozentuelle Häufigkeit der Neugeborenen mit einer IVH \geq II Grades in beiden Patientengruppen unterscheidet sich nicht wesentlich. Ein Zusammenhang zwischen IVH und Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentraten konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

5.7 Mortalität

Die Angaben zur Mortalität in unserer Studie (10,8%) unterscheiden sich von den veröffentlichten Studien nicht wesentlich. [3,5]. Wir konnten keine signifikante Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und der Mortalität finden. Überraschenderweise ist die prozentuelle Häufigkeit der Sterblichkeit bei Neugeborenen mit mäßig schwerer NT und schwerer NT gleich. Die Kinder mit einer sehr schweren Thrombozytopenie starben in 9 von 40 Verstorbenen (15,5 % aller sehr schwer thrombozytopenischen Neugeborenen). Es muss betont werden, dass die schwer thrombozytopenischen Neugeborenen unreifer, niedriger vom Geburtsgewicht und kränker waren.

Wir konnten eine klare Assoziation zwischen der Mortalität sowohl Blutungszeichen, als auch der Substitutionstherapie bei thrombozytopenischen Kindern finden. Über höhere Mortalitätsrate bei substituierten thrombozytopenischen Frühgeborenen gegenüber nicht substituierten berichteten Lea Bonifacio et al [49].

Es fand sich keinen Zusammenhang zwischen der Mortalität und Substitutionstherapie bei thrombozytopenischen Neugeborenen mit einer schweren IVH. Das „Outcome“ der throm-

bozytopenischen Neugeborenen mit einer schweren IVH konnte durch eine Substitutions-therapie nicht verbessert werden.

5.8 *Early-onset- und Late-onset-Thrombozytopenie bei Neugeborenen*

Unsere Ergebnisse zeigten, dass keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und EOT sowie LOT bestand.

Die Aussage, dass EOT meistens von maternalen und perinatalen Faktoren bedingt ist, ein typisches klinisches Bild hat, am häufigsten ohne Komplikationen verläuft und selten eine Therapie braucht [11, 59], konnte auch in unserer Studie bestätigt werden. Bei Neugeborenen mit EOT war das Erkrankungsspektrum deutlich breiter. Es fanden sich sowohl infektiöse, als auch metabolische und chromosomale Erkrankungen. Im Gegensatz dazu entstand eine LOT meistens infolge einer Sepsis.

Überraschend sind unsere Resultate zur Mortalität bei den EOT- und LOT-Neugeborenen. Wie wir schon berichteten, wurde eine EOT meistens bei Neugeborenen mit einer milden und mäßig schweren NT diagnostiziert und dauerte deutlich kürzer. Auch das Blutungsrisiko unterschied sich gegenüber den Neugeborenen mit LOT nicht wesentlich. Dabei lag die Mortalität bei EOT-Neugeborenen mit 11, 5% deutlich über der von LOT-Neugeborenen (6,7%). Möglicherweise hängt dies mit einer bei der EOT öfter diagnostizierten IVH \geq II Grades zusammen.

6 Schlussfolgerung

Die NT stellt ein wichtiges hämatologisches Problem in der Neonatologie dar. Glücklicherweise verläuft sie meistens als milde und mäßig schwere Form und ist eher selten behandlungsbedürftig. Als wichtige Risikofaktoren der NT wurden Unreife, niedriges Geburtsgewicht und begleitende Grunderkrankungen, wie Sepsis, NEC und Asphyxie definiert.

Wir fanden keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der NT und dem Blutungsrisiko. Daraus folgt, dass nicht nur die Thrombozytenanzahl als Standardparameter für die Einschätzung des Hämorrhagierisikos bei Neugeborenen gelten soll, da das Blutungsrisiko bei thrombozytopenischen Neugeborenen meist multifaktoriell bedingt ist.

Im Vergleich zu anderen Problematiken in der Neonatologie liegen erstaunlich wenig Studien zur NT, insbesondere zur Richtlinien einer Substitutionstherapie bei thrombozytopenischen Neugeborenen, vor. Heutzutage beschäftigen sich viele Autoren [4, 10, 11, 41, 48] mit Kriterien zur optimalen Transfusionstherapie einer NT, mit deren Hilfe die Indikation zur Substitutionstherapie besser evaluiert wird, die unnötigen Laborkontrolle insbesondere bei Frühgeborenen minimiert werden und die Transfusionsrisiken bei Neugeborenen reduziert werden. Aufgrund fehlender Assoziation zwischen der Mortalität und dem Schweregrad der NT und gleichzeitig signifikant hoher Assoziation der Sterblichkeit mit Blutungen und einer Substitutionstherapie müssen die Kriterien zur Substitutionstherapie mit Thrombozytenkonzentraten neu überprüft werden. Um ein bestmögliches Behandlungsmanagement für thrombozytopenische Neugeborene zu gewährleisten, ist es notwendig, weitere randomisierte Studien zu diesem Thema durchzuführen.

Literaturverzeichnis

- [1] Pedro A. de Alarcón et al.: Neonatal Hematology. Cambridge University Press 2005; S.199.
- [2] Sola-Visner M., Saxonhouse MA., Brown RE.: Neonatal Thrombopenia: What we do and do not know. *Early Hum Dev* 2008, 84:499-506.
- [3] Von Lindern J., Van den Bruele T., Lopriore E., Walther F.: Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2011 11:16.
- [4] Venkatesh V., Curley AE., Clarke P., Watts T., Stanworth SJ.: Do we know when to treat neonatal thrombocytopenia? *Archives of Disease in Childhood / Fetal and Neonatal* 2013; 98:5 F380-F382.
- [5] Roberts I., Murray NA.: Neonatal Thrombocytopenia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2008 Aug;13(4):256-64.
- [6] Stanworth SJ., Clarke P., Watts T., Ballard S., Choo L., Morris T., Murphy MF. and Roberts I.: Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe Thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009; 124; e826.
- [7] Beiner ME., Simchen MJ., Sivan E., Chetrit A., Kuint J. and Schiff E.: Risk Factors for Neonatal Thrombocytopenia in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2003 Jan; 20(1):49-54.
- [8] Ulusoy E., Tüfekci Ö., Duman N., Kumral A., Irken G., Ören H: Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes *Annals of Hematology* 2013 Jul;92(7):961-7.
- [9] Roberts I., Stanworth S., Murray NA.: Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008, 22: 173-186.
- [10] Murray NA., Howarth LJ., McCloy MP., et al.: Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002; 12:35-41.
- [11] Charkravorty S., Roberts I.: How I manage neonatal thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 2011, 156, 155-162.
- [12] Baer VL., Lambert DK., Henry E. et al.: Do platelet transfusion in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2007; 27:790-6.
- [13] Christensen RD., Henry E., Del Vecchio A.: Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:15-17.
- [14] British Committee for Standards in Haematology. Gibson BES. (Chair), Todd A., Roberts I. et al.: Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br. J. Haematol* 2004; 124:433-53.

-
- [15] Kiefel V.: Immunologische Diagnostik bei Thrombozytopenie. Dtsch Arztebl 2003; 100 (33).
- [16] Maier R., Obladen M.: Neugeborenen Intensivmedizin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011 S. 436.
- [17] Girelli G. et al.: Recommendations for transfusion therapy in neonatology. Blood Transfus. 2015 Jul; 13(3): 484–497.
- [18] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: executive summary. Obstet Gynecol 2004; 103(4):780–1.
- [19] WHO Statistical Information Systems (WHOSIS). 2011.
<http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html>.
- [20] Ehlen M.: Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.: Thieme; 2014.p.
- [21] Bhat YR, Cherian CS : Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. Indian J. Pediatr. 2008; 75:571-573.
- [22] Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. : Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. Br J Haematol 2004; 126:93–9.
- [23] Cremer M.: The immature platelet fraction (IPF) in neonates. Diagnostic Perspectives Vol. 16.1. 2012; 6: 36-42.
- [24] Cremer M., Weimann A., Schmalisch G., Hammer H., Buhner C., Dame C.: Immature platelet values indicate impaired megakaryopoietic activity in neonatal early-onset thrombocytopenia. Thromb Haemost 2010; 103 :1016–21.
- [25] Echtler K., Stark K., Lorenz M., Kerstan S., Walch A., Jennen L., Rudelius M., Seidl S., Kremmer E., Emambokus NR., von Bruehl ML., Frampton J., Isermann B., Genzel-Boroviczeny O., Schreiber C., Mehilli J., Kastrati A., Schwaiger M., Shivdasani RA., Massberg S.: Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med 2010; 16: 75–82.
- [26] Cremer M. et al.: Low immature platelet fraction suggests decreased megakaryopoiesis in neonates with sepsis or necrotizing enterocolitis. J Perinatol. 2013 Aug;33(8):622-6.
- [27] Olukman O. et al. Is there a relationship between platelet parameters and patency of ductus arteriosus in preterm infants? Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Jan 28.
- [28] Alyamac D. et al.: Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. Early Hum Dev. 2012 Oct;88(10):813-6.
- [29] Andrew M. et al. :A randomized controlled trial of platelet transfusion in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr. 1993; 123 (2):285-291.

-
- [30] Greinacher A.: Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 2006; 33:528–543.
- [31] Bolar F. et al The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Nov;29(8):710-20.
- [32] Christensens RD. et al.: Thrombocytopenia in Small-for-Gestational-Age Infants. *Pediatrics.* 2015 Aug;136(2): e361-70.
- [33] Mehta P., Vasa R., Neumann L., Karpatkin M.: Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J. Pediatr* 1980; 97: 791-794.
- [34] Deaver J. et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J. Perinatol* 1986; 3: 127-131.
- [35] Eslami Z. et al.: Thrombocytopenia and Associated Factors in Neonates Admitted to NICU during Years 2010_2011 Iran *J Ped Hematol Oncol.* 2013; 3(1): 205–215.
- [36] Roberts I., Murray NA.: Review: Neonatal thrombocytopenia: causes and management *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88: F359–F364.
- [37] Shuper A. et al.: Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72:139-140.
- [38] Fustolo-Gunnink SF., Vlug RD., SmitsWintjens VEJ., Heckman EJ., te Pas AB., Fijnvandraat K. et al.: Early-Onset Thrombocytopenia in Small-For-Gestational-Age Neonates: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 11(5): e0154853.
- [39] Christensen RD. et al. :Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology* (2006) 26, 348–353.
- [40] Murray NA., Roberts IA.: Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996; 40:112e9.
- [41] Chakravorty S., Murray N., Roberts I.: Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2005; 81:35e41.
- [42] Muthukumar P. et al: Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions *Transfus Med.* 2012 Oct;22(5):338-43.
- [43] Slovis TL., Shankaran S.: Ultrasound in the evaluation of hypoxic-ischemic injury and intracranial hemorrhage in neonates: the state of art. *Pediatric Radiology* 1984; 14: 67-75.
- [44] Kleinman S., Chan P., and Robillard P.: Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev* 2013; 17:120–162.
- [45] Slonim AD., Joseph JG., and Turenne WM. Sharangpani A and Luban NLC. Blood transfusions in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008; 48:73–80.

-
- [46] Stainsby D., Jones H., Wells AW., Gibson B., and Cohen H.: SHOT Steering Group. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol* 2008; 141:73–79.
- [47] Zimmermann R.: Pool-TK versus Aphaese-TK Wissenschaftliches Gutachten vom 07.10.2011 BDT-Gutachten-ATK-vs-PTK-20111007.
- [48] Curley A. et al.: Platelets for neonatal transfusion - study 2: a randomised controlled trial to compare two different platelet count thresholds for prophylactic platelet transfusion to preterm neonates *Neonatology*. 2014;106(2):102-6.
- [49] Bonifacio L. et al.: Thrombocytopenia Related Neonatal Outcome in Preterms, *Indian Journal of Pediatrics*, Volume-74, March 2007.
- [50] Kaushansky K.: Thrombopoiesis, *Seminars in Hematology*, Volume-52, January 2015:4-11.
- [51] Drachman J.: Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP, *Blood* 2004 103:390-398.
- [52] Murray NA und Roberts IAG (1996): Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 40: 112-119.
- [53] Volker K. et al.: *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen-Therapie-Methodik* 2010: 30-31.
- [54] Kaushansky K.: Thrombopoietin. *N Engl J Med*. 1998 Sep 10;339(11):746-54
- [55] Sirota L.: Thrombopoietic Activity in preterm newborns und infants, *Disease in Childhood* 1986; 61: 585-588.
- [56] Kalagiri R. et al.: Neonatal Thrombocytopenia as a Consequence of Maternal Preeclampsia, *Perinatol. Rep.* 2016; 6: e42-e47.
- [57] Castle et al.: Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia, *Pediatr.* 1986 May; 108: 749-55.
- [58] Guida JD et al.: Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003 Juni; 111-(6):1411-5.
- [59] Dame C. Thrombozytopenien des Neugeborenen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer Verlag, Heidelberg; 2006; 290-302.
- [60] Oakley FD et al. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction typ, and associated products: *Transfusion* 2015 Mar; 55(3) : 563-70.
- [61] Ning Li et al. Incidence of acute transfusion reactions of platelets in hospitalized pediatric patients based on the US hemovigilance reporting system: *Transfusion* 2014; 54:1666 -1672.

Anhang

Tabelle 25: Angaben zu perinatalen, maternalen und neonatalen Daten in Bezug auf den Schweregrad der NT

Perinatale Daten	Schweregrad der neonatalen Thrombozytopenie				p-Wert
	Mild	Mäßig Schwer	Schwer	Sehr schwer	
Gestationsalter **	32.2 ± 4,8	33.2 ± 5,0	34.2 ± 5,1	35.2 ± 4,8	0,14
Geburtsgewicht in Gramm **	1870 ± 1050	1810 ± 973	1992 ± 1010	2172 ± 1033	0,46
Mehrlingsschwangerschaft, n (%)	29 (44,6)	23 (35,4)	7 (10,8)	6 (9,2)	0,11
Vaskuläre Abnormalitäten der Plazenta, n (%)	37 (28,7)	55 (42,6)	20 (15,5)	17 (13,2)	0,3
Maternale Daten					
Hypertension, n (%)	2 (20)	6 (60)	1 (10)	1 (10)	*
Präeklampsie, n (%)	14 (40)	13 (37,1)	6 (17,1)	2 (15,7)	0,35
HELLP-Syndrom, n (%)	4 (30,8)	9 (69,2)	0 (0)	0 (0)	*
ITP, n (%)	4 (33,3)	3 (25)	2 (16,7)	3 (25)	*
SLE, n (%)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	*
Kindliche Diagnosen					
NAIT, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	*
Sepsis					0,003
Early onset Sepsis, n (%)	46 (35,9)	19 (4,8)	50 (39)	13 (10,3)	
Late onset Sepsis, n (%)	11 (23,4)	15 (31,9)	10 (21,3)	11 (23,4)	
Nekrotisierende Enterokolitis, n (%)	6 (37,5)	4 (25)	1 (6,3)	5 (31,3)	*
Asphyxie, n (%)	21 (22,1)	41 (43,2)	14 (14,7)	19 (20)	0,05
Chromosomale Abnormalitäten, n (%)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	3 (20)	*
Kasabach Meritt Syndrom, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	*
Rhesus-Inkompatibilität, n (%)	0 (0)	4 (44,4)	0 (0)	5 (55,6)	*
Malignome, n (%)	0 (0)	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)	*
Zytomegalievirus, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	2 (22,2)	4 (44,4)	*

ITP: Idiopathische trombozytopenische Purpura

SLE: Systemischer Lupus erythematoses

NAIT: Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

** kleine Fahlzahl*

*** Daten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben*