

Thrombocytopeni

Arbejdsgruppens medlemmer:

**Ole Weis Bjerrum, Lisbeth Eriksen, Jens Fuglsang, Jesper Legarth
Lisbeth Jønsson (tovholder)**

Indledning

Thrombocytopeni forekommer i ca. 10% af alle graviditeter.

Det kan være del af en fysiologisk eller patologisk tilstand. Flere af disse er specifikke for graviditet. Den hyppigste forekomst af thrombocytopeni i graviditet er en helt benign forløbende tilstand uden øget maternel eller neonatal morbiditet. Andre sygdomskomplekser er til gengæld ledsaget af betydelig øget risiko for både mor og barn.

For at håndtere graviditet, fødsel og neonatal omsorg optimalt, er det vigtigt at kunne differentiere mellem disse tilstande. Ikke mindst for at undgå overbehandling.

Der foreligger ikke kontrollerede studier hverken omkring kontrol eller behandling af gravide med thrombocytopeni.

I særlige situationer vil forløbene kræve samarbejde mellem obstetriker, hæmatolog og neonatolog.

Det store problem ved thrombocytopeni i graviditeten er en risiko for foetal thrombocytopeni. Det var årsagen til, man tidligere anbefalede elektivt sectio til mødre med ITP og moderat til svær thrombocytopeni.

Den eneste metode at sikre fosterets thrombocytal før forløsning er ved cordocentese. Den nyere litteratur påpeger, at det overvejende er ved den alloimmune thrombocytopeni, der er stor risiko for svær thrombocytopeni hos fosteret. Cordocentese er forbundet med betydelig risiko og anbefales reserveret til disse tilfælde alene.

Har den gravide tidligere født et barn med thrombocytopeni er der øget risiko for gentagelse, og visse data indikerer, at svær thrombocytopeni (< 50 milliarder/l) hos gravide med ITP er en risikofaktor for neonatal thrombocytopeni.

Udover dette er der ikke dokumentation for, hvorledes barnets risiko for thrombocytopeni kan forudsiges. Barnets thrombocytal er ikke strikt korreleret til moderens thrombocytal eller niveau af thrombocytantistoffer.

Ved rådgivning forud for graviditet må det generelt frarådes, at kvinder med behandlingsrefraktær ITP og et thrombocytal $< 10 \times 10^9$ /l bliver gravide.

De mere specifikke vurderinger ved gestationel thrombocytopeni og ITP er belyst i vedlagte bilag.

Vi har i arbejdsgruppen valgt at medtage **neonatal alloimmun thrombocytopeni** i en særskilt guideline.

Definition

Thrombocytopeni defineres som:	Thrombocytal	< 150 x 10 ⁹ / l
Thrombocytopeni opdeles i:	let	100-150 x 10 ⁹ / l
	moderat	50-100 x 10 ⁹ / l
	svær	< 50 x 10 ⁹ / l

Klinisk vigtigt:

Spontan blødningskomplikation ualmindelig ved thrombocytal > 10 x 10⁹ / l

Kirurgisk blødningskomplikation ualmindelig ved thrombocytal > 50 x 10⁹ / l

Forekomst / ætiologi

Thrombocytopeni i graviditeten kan skyldes en nedsat produktion, øget destruktion eller hyppigst formentlig en fysiologisk fortynding.

I et prospektivt studie omfattende 15000 graviditeter påvistes thrombocytopeni i ca. 10% af graviditeterne.

Ætiologien fordelte sig således:

Gestationel thrombocytopeni 74 %

Hypertensive graviditetskomplikationer 21 %

- Præeklamsi
- HELLP
- Abruptio placentae
- DIC

Immunologiske sygdomme 4 %

- ITP
- SLE

Øvrige 1 %

- Leukæmi
- Thrombotisk thrombocytopenisk purpura (TTP)
- Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)
- HIV
- Hepatitis
- Mononucleose
- CMV
- Parvovirus
- Heliobacter
- Medikamentelt

Diagnostik og behandling:

Formålet er at identificere de tilstande, der er forbundet med en øget morbiditet for mor og barn. Dette er forudsætningen for det optimale obstetriske og neonatale forløb. Forhåbentlig vil det også betyde færre "overbehandlinger".

A: Hvis påvist obstetrisk patologi: Behandling og forløsning efter obstetriske guidelines.

Hvis der persisterer thrombocytopeni efter forløsning, overvej DIC, TTP eller HUS.

B: Obstetrisk patologi udelukket:

-1: Let thrombocytopeni: ($100-150 \times 10^9 / l$)

anamnese (tidligere påvist thrombocytopeni, infektion, medikamenter, m.v.)

hbg, leucocyttal, diff.tælling, levertal, væsketal.

Ved specifik diagnose, behandles denne.

Udelukkelsesdiagnose: gestationel thrombocytopeni

Kontrol thrombocyttal x 2 mdr. (hvis thrombocyttal $< 70 \times 10^9 / l$, overvej diagnosen)

Rådgivning til mater: obs. blødningstendens, undgå NASID-præparater

Forløsning: sectio kun på obstetrisk indikation.

Neonatalt: Thrombocyttal på NS-blod samt kontrol i 2. og 5. levedøgn

(se bilag om gestationel thrombocytopeni)

-2: Moderat thrombocytopeni: ($50-100 \times 10^9 / l$)

Udredning og rådgivning til mater: som ved let thrombocytopeni.

Thrombocyttal $< 70 \times 10^9 / l$: Udredning og behandling i samarbejde med hæmatolog.

Visiteres til fødsel på fødeafdeling med neonatal service.

Behandling / kontrol i samarbejde med hæmatolog.

Kontrol af thrombocyttal x 1 ugentlig, afhængig af niveau.

Forløsning: Bør foregå på specialafdeling med mulighed for neonatal intensiv behandling

Sectio foretages hvis obstetrisk indikation.

Neonatalt: Thrombocyttal på NS-blod samt 2. og 5. levedøgn.

(se bilag om ITP)

-3: Svær Thrombocytopeni: ($< 50 \times 10^9 / l$)

Udredning som tidligere

Behandling centraliseres på 3-4 afdelinger.

Behandlingsmål: Thrombocyttal $> 50 \times 10^9 / l$

IVIg 1g/kg iv over 6-8 timer. (Kostbar behandling, få bivirkninger) eller:

Prednisolon (Billig behandling, mange bivirkninger).

Hvis behandlingssvigt og thrombocyttal $< 10 \times 10^9 / l$, kan splenektomi overvejes.

Thrombocytttransfusion: Ved livstruende blødning eller som præoperativ stabiliserende behandling.

(se bilag om ITP)

Bilag 1: Gestationel thrombocytopeni

Gestationel thrombocytopeni (GTP, incidental thrombocytopeni, essentiel thrombocytopeni) er en hyppig tilstand. Den findes i op til 5% af alle graviditeter (1,2,3) og udgør ca. 75% af alle "graviditets-thrombocytopenierne".

Ætiologien er ukendt. Flere studier har vist et faldende thrombocytaltal hos ca. 10% af raske gravide, med det største fald i 3. trimester. Tilstanden GTP kan muligvis betragtes som en fysiologisk variant. Thrombocytalfaldet menes at være forårsaget af en øget destruktion (3,4,5).

Diagnosen er en udelukkelsesdiagnose.

Den gravide har initialt et normalt thrombocytaltal og udvikler i løbet af graviditeten let til moderat thrombocytopeni. Thrombocytaltal oftest $> 70 \times 10^9 /l$, men en nedre grænse er aldrig defineret (2,3,5). Kvinderne er asymptomatiske, der er ikke beskrevet maternelle, føtale eller neonatale komplikationer (2,5-9).

Burrows har i et stort prospektivt kohorte studie undersøgt 756 kvinder med GTP. Kun et barn blev født med et thrombocytaltal $< 50 \times 10^9 /l$. Barnet fik senere konstateret medfødt knoglemarvsdysfunktion (1).

Lignende studier af Song et al og Samuels et al bekræfter at børn, født af mødre med GTP, ikke har øget risiko for at udvikle thrombocytopeni (5,7,9).

Der er ikke i nogen af studierne beskrevet maternelle komplikationer, hverken koagulationsforstyrrelser eller blødningsepisoder (2,6-8).

Der findes ingen specifikke diagnostiske test. Blodprøver og knoglemarvsundersøgelse er normale (1,5,10). Der kan påvises thrombocytantistoffer hos nogle kvinder med GTP, men disse er helt uspecifikke og kan ikke anvendes diagnostisk (11).

Det er karakteristisk for GTP at thrombocytaltallet normaliseres efter fødsel, som regel indenfor 3 måneder (5,7,8). Ved persisterende thrombocytopeni må diagnosen revurderes, specielt med henblik på autoimmun sygdom.

Der er risiko for recidiv af GTP ved fornyet graviditet. De foreliggende studier tyder på, der ikke er risiko for forværring af thrombocytopenien i kommende graviditeter (5,7,8,12).

Behandling af gravide med GTP er konservativ. De kan følge den almindelige svangreprofylakse suppleret med monitorering af thrombocytaltallet 1-2 x / måned.

Fødslen kan foregå vaginalt. Monitorering og indgreb på obstetrisk indikation. Aktuelt thrombocytaltal bør foreligge ved fødselens start. Epiduralblokade kan anvendes til smertelindring forudsat et thrombocytaltal > 80 (1,13,14).

Det anbefales at kontrollere thrombocytaltal på NS-blod (5) samt på barnet 2. og 5. levedøgn.

Bilag 2:

Idiopatisk Thrombocytopenisk Purpura hos gravide.

Definitioner og afgrænsninger.

Idiopatisk thrombocytopenisk Purpura (ITP) er en autoimmune sygdom, ved hvilken patientens thrombocytter destrueres på grund af antistoffer. Autoantistoffet er som regel af IgG-klassen og rettet imod glycoproteiner på blodpladens overflade. Antistoffet afstedkommer destruktion i det reticuloendotheliale system ved opsonisering i milten (15). Antistoffet kan passere placenta og da facilitere thrombocytdestruktion hos fosteret ved opsonisering i placenta. ITP optræder som en separat enhed eller sekundært til andre sygdomme (1,2,10,15,16).

Hos unge optræder ITP ofte efter en infektion med spontan remission. Hos voksne er spontan remission ualmindelig. Hos voksne kan sygdommen udvikles i alle aldre, men hyppigst i 20-40 års alderen. Cirka 2 af 3 patienter er kvinder. En typisk patient med ITP er derfor en kvinde i den fertile alder. ITP kan hos en gravid indebære en blødningstendens hos mor og barn og omstændighederne kan indicere behov for behandling af både mor og barn (10,16-18).

Symptomerne ved ITP afhænger af graden af thrombocytopeni. Ved ITP vil mange "unge" og hyperaggreable blodplader optræde i blodet og derved i nogen grad kompensere for det lave thrombocytaltal.

Normalt er blodpladetallet 150-400 ($\times 10^9 / l$), og først ved thrombocytaltal under 50 kan tilkomme forskellige symptomer på øget blødningstendens (purpura): petekkier eller ekkymoser i huden eller i mundslimhinden, f. eks fra gingiva ved tandbørstning, samt næseblødning og gastrointestinal-urologisk- eller gynækologisk blødning. Fatalt forløb vil især optræde ved intracerebral blødning. Thrombocytaltallet på diagnosetidspunktet er ofte < 20 ved ITP (14). Eventuelle symptomer hos fosteret vil være vanskelige at vurdere, idet der ikke er en entydig korrelation mellem mor og barns thrombocytaltal (1,3,,9,18-20) og kvantitrering af thrombocytter i blodprøve fra navlesnor (cordocentese) eller skalpvener er forbundet med fejlkilder og med øget risiko for komplikationer netop ved ITP (2,9,13,20,21). Der er i visse undersøgelser, men ikke alle (18), holdepunkt for, at svær maternel thrombocytopeni – især i 2. trimester (16), og generelt hos mødre med svær thrombocytopeni under graviditet efter splenektomi (23) – medfører en øget risiko for neonatal thrombocytopeni.

ITP optræder hos moderen i 1-2 per 1000 levende fødsler (3,19). ITP er dog kun årsag til 3-4 % af thrombocytopenitilfældende til terminen. Den hyppigste årsag, optrædende hos ca. 5 % af alle gravide, og årsagen til thrombocytopeni i 75 % af alle tilfælde af thrombocytopeni under graviditet, er gestational (essentiel eller incidentel) thrombocytopeni (GTP) (2,3,5,10,19 og bilag 1).

Medikamentelt induceret, tidvist udtalt, thrombocytopeni ses sjældent, men kan optræde ved behandling med bl.a. sulfonamid, zidovudin, heparin, thiazid, barbiturater og ved kokain-misbrug.

Øvrige årsager til thrombocytopeni hos gravide kvinder kan være (10,13,17,19-22):

- graviditets-uafhængige: hæmatologisk sygdom (f.eks. malignt lymfom, leukæmi)
kollagenose (f.eks. systemisk lupus erythematosus evt. med ITP), antifosfolipid syndrom eller infektiøs genese (HIV,CMV,EBV, kronisk aktiv hepatitis)
- graviditets-relaterede: præeklampsi, eklampsi, HELLP, thrombocytopenisk purpura (TTP), hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), dissimileret intravasculær koagulation (DIC) og folinsyremangel.

Undersøgelse og behandling.

Principielt er ITP og GTP eksklusionsdiagnoser. Andre årsager til thrombocytopeni hos en gravid kvinde verificeres ved anamnese, objektiv undersøgelse, blod-og urinprøver. Isoleret thrombocytopeni kan være debutsymptom ved HIV, hvorfor HIV-test bør udføres ved mistanke om eksposition. Udførelse af ANA-screentest bør kun udføres ved holdepunkt for kollagenose eller antifosfolipid syndrom (se særskilt instruks), da falsk positive titrer kan forekomme (2,10,13,17,19-21).

GTP adskiller sig fra ITP ved, at kvinden som regel ikke har haft symptomer på øget blødningstendens tidligere. Påvises tilfældigt, ofte efter 4. måned i graviditeten, og thrombocytallet er som regel ikke lavere end 70 og vil ikke falde yderligere i graviditeten. Purpura er derfor ualmindeligt. GTP kan optræde ved gentagen graviditet, men thrombocytallet normaliseres oftest spontant 1 – 12 uger efter fødslen (2,5,7,8,bilag 1).

Thrombocytallet ved ITP vil typisk være under 100 allerede i første trimester og faldende under graviditeten. Thrombocytopeni ved ITP normaliseres ikke hos moderen efter fødslen (2,17). Diagnosen kan yderligere begrundes ved vurdering af et udstryk af perifert blod i et lysmikroskop. Hermed udelukkes samtidig pseudothrombocytopeni – et artefakt, som følge af sammenklumpning af blodplader, hvilket ses som thrombocyttagreater. Samtidig kan differentialdiagnoser som TTP og DIC vurderes (tilstedeværelse af iturevne erythrocytter: schizocytytter) eller leukæmi (påvisning af abnormt hvidt blodbillede) (2,10,20).

Det er muligt at kvantitere thrombocytantistoffer i serum, men aktuelle metoder kan ikke anbefales anvendt ukritisk. Både falsk negative og falsk positive resultater forekommer, hvilket kan medføre en mistolkning af henholdsvis ITP og GTP (3,9,11,21).

Formelt bør knoglemarvs-biopsi og – aspiration udføres for sikkert at udelukke leukæmi eller anden knoglemarvsinvolvering, og samtidig påvise tilstedeværelsen af reaktiv megakaryocytproliferation. Hvis produktionen er øget ved isoleret thrombocytopeni, uden anden årsag, er ITP sandsynliggjort. Knoglemarvsundersøgelse er dog ikke obligatorisk for at sandsynliggøre diagnosen hos gravide kvinder. Et behandlingsrespons vil være værdifuld evidens for arbejdsdiagnosen ITP ved monosymptomatisk thrombopeni.

Opfølgen postpartum bør omfatte knoglemarvsundersøgelse som led i udredning, specielt for at udelukke leukæmi eller lymfom (2,10,11,13,20,21).

Behandling af ITP indebærer terapeutisk intervention overfor både moderen og fosteret. Hensynet hertil medfører en begrænsning i forhold til rationalet i behandling af ikke-gravide personer, hvor følgende modaliteter anvendes i Danmark (15,20,21,24,25):

- * immunmodulerende: glucocorticoid (dagligt eller i pulskure p.o.), immunoglobolin (i.v.);
- * reduktion af destruktion: splenektomi;
- * immunsupprimerende: azathioprin, cyclosporin-A, alfa-inteferon, cyklofosamid; vincaalkaloid, anti-CD20 antistof behandling;
- * uspecifik virkningsmekanisme: danazol, danacrine, og evt. Heliobacter eradikation;
- * trombocyttransfusion.

Samme medicinske behandling anvendes til patienter med ITP efter splenektomi, men der er minimal evidens for effekten af behandlingen (3,25,26).

Immunmodulerende terapi eller splenektomi kan anvendes ved IT hos gravide, medens de øvrige behandlingsmuligheder er kontraindiceret på grund af bivirkninger. Indikation for behandling af ITP hos en gravid kvinde afhænger af trombocytaltal og symptomer, idet tiltagende isoleret trombocytaltal under 50 vil øge behovet for at intervenere og være absolut ved trombocytaltal under (10)-20 og/eller ved blødning. Den kliniske gråzone mellem GTP og ITP vil som regel ikke indicere behandlingstiltag, men alene følges med monitorering af trombocytaltal med få ugers interval efter information til kvinden om forholdsregler ved blødningssymptomer (2,10,13,20-22).

Ved ITP må blodpladetallet anbefales kontrolleret med kort interval, f.eks. hver uge eller 14. dag, da trombocytaltallet kan falde pludseligt. Kontrollen skærpes overfor gravide med stærkt faldende trombocytaltal gennem graviditeten, med kortere intervaller mod termin. Gravide med trombocytaltal under 20 følges med daglige pladetal målinger. Hospitalisering anbefales generelt for gravide med trombocytaltal < 20 og betydende slimhindeblødninger ved ITP (19-21).

Rationalet ved behandling er at reducere risiko for blødning under graviditeten og ved fødslen med et minimum af bivirkninger. Der er ingen evidens for, at behandling af moderen giver forebyggende eller terapeutisk effekt af blodpladetallet hos fosteret (3,19-21). Det er tidligere fremført, at fosteret kunne udvikle hæmorrhagisk diatese in utero og under fødsel, hvis trombocytantistofferne havde udløst ITP hos barnet. Opgørelse af store fødselsmaterialer viser, at risiko herfor er begrænset og ikke i sig selv indikerer behandling (1,9,16,18,19). Mødre som tidligere har født børn med trombocytopeni har en øget risiko herfor ved ny graviditet (2,16,18,23), men forsøg på kvantitering af fosterets trombocytaltal ved cordocentese, kan ikke anbefales ved ITP (19-21).

Bivirkninger ved peroral glucocorticoid-behandling (prednisolon) er hyppige. De udgør for moderen: hypertension, hyperglykæmi, osteoporose, vægtøgning på grund af ødem, acne og psykiske gener. Ca. 90% af en dosis prednisolon metaboliseres i placenta (13), og selvom binyrebarksuppression ikke er ventelig, er risiko for bivirkninger hos barnet et kontroversielt emne. Vægtøgning kan være en

bivirkning af betydning for fødslen. Ved effekt stiger thrombocytallet ofte indenfor 10 dage. Glucocorticoid kan principielt gives dagligt eller i pulskure, da i meget høj dosis. Behandlingen er billig (2,10,20).

Bivirkninger ved intravenøs immunoglobulin-behandling (IVIG) er ualmindelige. De omfatter en potentiel risiko for anafylaksi ved medfødt IgA mangel, sjældent hæmolyse. Men udgøres i øvrigt af forbigående, oftest mild hovedpine, kvalme, muskelgener og feber. Risiko for hepatitis eller anden viral smitte er i princippet elimineret efter indførelse af varmebehandlet præparation. Der kendes ikke bivirkninger hos fosteret. Ved effekt stiger thrombocytallet ofte indenfor få dage. Behandlingen er kostbar, 1 g koster 400-450 kr. (2,3,10,13,20-22).

Bivirkningsspektret ved splenektomi indebærer, at patienten skal pneumokok-vaccineres før et elektivt indgreb og efterfølgende livslangt have antibiotika tilgængeligt ved feber. Regelmæssig kontrol af pneumokok-antistoffer anbefales for at vurdere behov for revaccination. Indgrebet indebærer – især på indikationen ITP – en blødningsrisiko, samt generelle risici ved operativt indgreb hos gravide. Der foreligger rapporter om vellykket laparoskopisk splenektomi hos gravide med ITP (3,21). Ved normalisering af thrombocytaltal efter splenektomi sløres ITP tilstanden hos moderen. Antistoffer kan/vil fortsat være til stede og indebære en risiko for thrombocytopeni hos fosteret (2,13,20,22,23).

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser for behandling af ITP hos gravide, som dokumenterer det bedste behandlingsvalg. På denne baggrund kan anbefales følgende behandling, i prioriteret rækkefølge (2,10,13,19-22):

- 1a IVIG, 1g/kg (vægt før graviditet) i.v. over 6-8 timer, gentaget efter 2 døgn, hvis ikke sikker stigning i thrombocytaltal. Infusionshastighed øget efter vejledning herfor. Gentages efter 2 – 4 uger afhængig af, hvornår thrombocytallet begynder at falde. Det vil være et individuelt skøn. Ved behandling skal thrombocytallet følges med dages interval. Ved reduktion til værdier under 50 efter initial effekt, må behandling overvejes gentaget ved hver kontrol, da hurtigt fald i thrombocytallet kan forekomme. Behandling er altid indiceret ved blødningssymptomer fra slimhinder.
- 1b IVIG 0,4 g/kg dagligt (vægt før graviditet) i.v. dagligt i (3-) 5 dage efter samme princip.
- 2 Prednisolon, initialt 1mg/kg dagligt, fordelt på én morgendosis, eller kl 8 og 12, med aftrapning, når thrombocytallet er steget. Behandlingsmål er thrombocytaltal > 50 uden blødningstendens fra slimhinder. Behandling er specielt indiceret, hvis kvinden har IgA mangel, ikke responderer tilstrækkeligt på eller har uacceptable bivirkninger ved IVIG. Glucocorticoid og IVIG behandling kan kombineres.
- 3 Splenektomi, evt. udført laparoskopisk, kan ultimativt overvejes udført hos en gravid (bedst i 2. trimester), såfremt behandling med IVIG eller prednisolon ikke har haft effekt. Det er ikke muligt at forudse gevinsten af splenektomi på basis af om glucocorticoid eller IVIG har haft effekt (15,20).

Såfremt behandling med IVIG, glucocorticoid eller kombineret behandling ikke er effektiv, og den gravide ikke kan splenektomeres, er behandlingsmulighederne reelt meget begrænsede. Mulighed for Heliobacter infektion må vurderes – og evt. behandles. Anvendelse af trombocyttransfusion (se senere) overvejes under forløbet. Screening for alloimmune trombocytantistoffer kan tilrådes hos denne gruppe refraktære patienter, for at påvise en vigtig risikofaktor for komplikation hos fosteret (1,19). For de patienter, der viser blot et temporært respons på behandling for ITP, kan det overvejes at planlægge fødsel under dække heraf og med adgang til trombocyttransfusion et par uger før forventet termin. Hermed forkortes risikoperioden med trombocytopeni. Dette skal dog afvejes den øgede risiko, der er for obstetriske indgreb ved inducerede fødsler. For helt refraktære patienter kan plasmaferese overvejes (2,15,20-22).

Ved ITP hos moderen, uanset trombocytallet under graviditeten, skal trombocytallet kontrolleres hos barnet på navlesnorsblod og rutinemæssigt 2. og 5. levedøgn (2,3,13,19). Ved trombocytopeni foretages hyppigere kontrol og evt. behandling efter vurdering af pædiater (18).

Anden behandling af gravide med ITP:

- sikre information og compliance, jævnfør senere afsnit;
- undgå salicylsyreholdig medicin, samt undlade anvendelse af præparater, som kan medføre medikamentelt induceret trombocytopeni;
- overveje protonpumpe-inhibitor (omeprazol) behandling ved tidligere ulcusanamnese og dyspeptiske gener;
- optimere hæmoglobin-koncentrationen, f.eks. ved jernbehandling;
- kontrollere INR og APTT;
- kontrollere S-IgA, hvis IVIG forventes anvendt;
- tilråde hospitalisering ved trombocytaltal $< 10-20$, og altid ved blødningsepisoder, fraset petekkier (20);
- trombocyttransfusion (blodpladeprodukt, fra 4 - 6 donorer/batch). Bør kun gives ved blødningssymptomer, fraset petekkier, principielt uafhængigt af trombocytallet. Transfusion kan være indiceret i profylaktisk eller terapeutisk øjemed i forbindelse med fødsel. Profylaktisk trombocyttransfusion ved termin kan anbefales ved trombocytaltal < 10 hos moderen ved kejsersnit og ved enhver grad af purpura, og til moderen med trombocytaltal < 10 og slimhindeblødning ved vaginal fødsel (13,19-22).
Thrombocyttransfusion giver forventeligt kun en forbigående stigning i trombocytaltal på 10 (-20), og effekten er kortvarig (timevarende), fordi de givne trombocytter nedbrydes af antistoffet. Ved utilstrækkelig effekt, klinisk og paraklinisk, må overvejes konfereret med blodbank at anvende HLA-forligelige trombocytter (udvalgte donorer). Denne proces forudsætter identifikation af donorer.
- Symptomatisk behandling ved blødningsepisoder: f.eks. is, spongostan og el-koagulation ved epistaxis, cyclocapron lokalt ved gingivalblødning, protonpumpehæmmer ved ventrikelduodenalulcus, og evt. eradikationsbehandling;

- valget mellem vaginal fødsel eller sectio bør afgøres på obstetrisk indikation, hvis der ikke foreligger tælling af fosterets thrombocyttal ved termin. Rutinemæssigt kejsersnit hos mødre med ITP har ikke påvist at påvirke forløbet for barnet. Dog vil et thrombocyttal hos barnet < 20, hos en splenektomeret kvinde med normalt thrombocyttal tale for at udføre sectio af hensyn til barnet (2,10,13,18-21);
- ved anvendelse af epidural anæstesi skal tilstræbes thrombocyttal > (50-) 80 (2,13,14,18).

INFORMATION TIL PATIENTEN.

Information forudsættes givet individuelt i overensstemmelse med patientens compliance og forudsætninger, så vidt muligt i pårørendes nærvær, med tolk ved behov.

Til gravid kvinde med nyopdaget thrombocytopeni:

- der er påvist en ændring i blodet, der kan mindske blodets størkneevne, afhængig af graden af blodpladetallet;
- ved thrombocyttal > 100, fremhæve, at der kan være tale om en helt godartet tilstand. anamnesen og objektiv undersøgelse ønskes suppleret mhp. differentialdiagnoser, hvilket – når muligt – vurderes i samarbejde med andre afdelinger;
- supplerende blodprøver udføres på begrundet mistanke om årsagssammenhæng;
- findes HIV – titer indiceret skal opnås informeret samtykke;
- svar vil kunne foreligge indenfor 1 – få døgn (f.eks. infektiøse titre);
- videre information om behandling og konsekvens afhængig af årsagen.

Til gravid kvinde med nydiagnosticeret ITP:

- udredning har sandsynliggjort en godartet tilstand og udelukket en række andre, herunder for graviditeten alvorlige, årsager;
- blodets størkneevne er nedsat, hvorfor blødningssymptomer i hud og slimhinder lettere vil opstå, evt. eksemplificeret med patientens symptomer, og sat i forhold til graden af thrombocytopeni;
- tilstanden kan behandles, bedres og oftest normaliseres (hos 50-75%) ved medicinsk behandling. Rationale, indikation og bivirkninger for mor og barn skal omtales afhængigt af behandlingsbehov;
- orientere om forholdsregler mod og ved blødningssymptomer;
- eventuel religiøs holdning med betydning for transfusion skal afklares;
- omtale hvorfor tilstanden kan påvirke barnets blod, men at risiko for, at det medfører alvorlige symptomer er meget lille og vil blive kontrolleret umiddelbart efter fødslen;
- omtale, i hvert fald på forespørgsel, at der kan udføres en blodprøve på barnet før fødsel, men at dette er forbundet med en ikke ubetydelig risiko;
- forholdet medfører, at fødslen må tilrådes at foregå på hospital, uanset normalisering af moderens

- thrombocytal. (barnets thrombocytal er ikke nødvendigvis normalt);
- forholdet kan påvirke omstændighederne ved fødslen, herunder valg af bedøvelse, forberedelse af behandling ved termin, men bestemt ikke udelukker vaginal fødsel. Der kan være specifikke omstændigheder, der betyder at kejsersnit anbefales;
 - behov for opfølgen på afdeling for blodsygdomme efter fødslen.

Til kvinder i den fødedygtige alder med ITP:

- forudsættes orienteret om sygdommens natur ved kontrol på hæmatologisk afdeling;
- herunder bør patienten være bekendt med risici ved graviditet og risiko for fosteret. Dette må sikres bekendt ved svær og langvarig thrombocytopeni;
- hvis patienten har refraktær thrombocytopeni, men ikke er splenektomeret, må denne behandlingsmulighed overvejes før planlagt graviditet;
- risiko for blødningskomplikationer hos barnet kan være øget, hvis kvinden tidligere har født et barn med thrombocytopeni, hvis kvinden under graviditeten har svær thrombocytopeni. Undersøgelse for specielle antistoffer bør i denne situation udføres;
- hvis patienten har refraktær thrombocytopeni, vil behov for kontrol under graviditeten være større og kvinden skal kende forholdsregler mod og ved blødningssymptomer;
- afhængigt af thrombocytal og symptomer, samt effekt af og bivirkninger ved tidligere behandling, afgøres behandlingsindikation og valg af behandling;
- efter individuel vurdering må graviditet eventuelt frarådes.

Ole Weis Bjerrum og Viggo Jønsson

Revideret 2005

Ole Weis Bjerrum / o.w.bjerrum@rh.dk

Lisbeth Jønsson / lij@cn.stam.dk

VURDERINGER.

Det er et problem ved udformning af guidelines for ITP hos gravide, at randomiserede undersøgelser ikke foreligger. Guidelines baseres derfor på evidens fra ITP hos ikke-gravide patienter samt fra speciallitteraturen for ITP ved graviditet.

- A. vedrørende guidelines for undersøgelse: A – B
- B. vedrørende guidelines for behandling: B – C
- C. vedrørende guidelines for patientinformation: kan ikke vurderes.

Litteraturliste:

- 1) Burrows RF, Kelton JG: Fetal Thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-1466.
- 2) Gill KK, Kelton JG: Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275-289.
- 3) McCrae KR: Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Reviews* 2003; 17: 7-14.
- 4) Verdy E, Bessous V, Dreyfus M et al: Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb haemost* 1997; 77: 806-807.
- 5) Shehata N, Burrows R, Kelton JG: Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 327-334.
- 6) Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, Smith NA: Pregnancy associated thrombocytopenia. *Acta Haematol* 1990; 84: 24-29.
- 7) Song TB, Kim EK: Obstetric prognosis of gestational thrombocytopenia. *Haematologia* 2001; 31: 25-31.
- 8) Anteby E, Shalev O: Clinical relevance of gestational thrombocytopenia < 100000 / microliters. *Am J Hematol* 1994; 47(2): 118-122.
- 9) Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomatski A, Druzin ML, Menutti MT et al: Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990; 323: 229-235.
- 10) Crowther MA, Burrows JB, Ginsberg J, Kelton JG: Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis, pathogenesis and management. *Blood reviews* 1996; 10: 8-16.
- 11) Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG et al : Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1014-1018.
- 12) Ruggeri M, Sciaivotto C, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F: Gestational thrombocytopenia: a prospective study. *Haematologica* 1997; 82: 341-342.
- 13) Letsky EA, Greaves M: Guidelines on investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1966; 95: 21-26.
- 14) Kam PCA, Thompson SA, Liew ACS: Thrombocytopenia in the parturient. *Anaesthesia* 2004; 59: 255-264.
- 15) Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
- 16) Mortensen TB, Jønsson V, Wiik A, Bock JE: Firreogfyre svangerskaber med idiopatisk thrombocytopenisk purpura. *Ugeskrift for Læger* 2002; 164: 3968-3972.
- 17) George JN, Raskob GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: a concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. *Semin Hematol* 1998; 35: 5-8.
- 18) Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG: A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306-4311.
- 19) Kelton JG: Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology* 1999; 490-497.
- 20) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al: Idiopathic thrombocytopenic Purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- 21) British Committee for Standards in Haematology. General Haematology Task Force: Guidelines for the Investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Brit J Haematol* 2003; 120: 574-596.
- 22) Biswas A, Arulkumaran S, Ratnam SS: Disorders of platelets in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 585-594.

- 23) Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, Puech F, Bauters F, Jude B: Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia.
Brit J Haematol 1998; 103: 397-401.
- 24) Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic thrombocytopenic purpura.
Blood 2001; 98: 952-957.
- 25) Treppendahl MB, Nielsen OJ: Kronisk idiopatisk thrombocytopenisk purpura.
Ugeskrift for Læger 2004; 166: 3389-3397.
- 26) Vesely SK, Perdue JJ, Rizvie MA, Terrell DR, George JN: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy.
Ann Intern Med 2004; 140: 112-120.