

# Thrombocytopeni

## (version 3, 2011)

### 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 maternal 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 et samarbejde mellem obstetiker, hæmatolog og pædiater.

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 en 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 der er visse data som indikerer, at svær thrombocytopeni  $< 50$  milliarder / l hos moderen på grund af 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 korreleret til moderens thrombocytal eller niveau af thrombocytantistoffer. De mere specifikke vurderinger ved gestationel thrombocytopeni og ITP er belyst i vedlagte bilag. Ved rådgivning forud for graviditet må det generelt frarådes, at kvinder med behandlingsrefraktær ITP og et thrombocytal  $< 10 \times 10^9 / l$  bliver gravide.

## Definition

Thrombocytopeni defineres som : Thrombocytal <  $150 \times 10^9 / l$

Thrombocytopeni opdeles i:	Let thrombocytopeni	$100 - 150 \times 10^9 / l$
	Moderat	$50 - 100 \times 10^9 / l$
	Svær	$< 50 \times 10^9 / l$

### Klinisk vigtigt:

Spontan blødningskomplikation ualmindelig ved thrombocytal >  $10 \times 10^9 / l$

Kirurgisk blødningskomplikation ualmindelig ved thrombocytal >  $50 \times 10^9 / l$

## Forekomst / ætiologi

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

I et prospektivt studie omfattende 15000 graviditeter påvistes trombocytopeni i ca 10 % af graviditeterne (1).

Ætiologien fordelte sig således:

Gestationel thrombocytopeni 74%

Hypertensive graviditets komplikationer: 21%

- præeklamsi
- hellp
- abruptio placentae
- DIC

Immunologiske sygdomme: 4%

- ITP
- SLE

Øvrige.1%

- Leukæmi
- Thrombotisk thrombocytopenisk purpura ( TTP )
- Hæmolytisk uræmisk syndrom ( HUS )
- HIV
- Hepatit
- 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, medikamina, m.v. )

hgb, reticulocytal , haptoglobin, leucocytal, diff.tælling, levertal, væsketal.

Ved specifik diagnose, behandles denne.

Udelukkelsesdiagnose: gestationel thrombocytopeni

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

Rådgivning til mater: obs blødningstendens. Undgå NSAID-præparater.

Forløsning: Sectio kun på obstetrisk indikation.

Neonatalt: Thrombocytal 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 som ved mild thrombocytopeni. Udeluk infektion.

Rådgivning til mater: som ovenfor

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

Visiteres til fødsel på fødeafdeling med neonatal service.

Behandling / kontrol i samarbejde med hæmatolog.

Kontrol thrombocytal x 1 ugentlig, afhængig af niveau.

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

Sectio foretages hvis obstetrisk indikation.

Neonatalt: Kontrol thrombocytal på NS, 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: Thrombocytal  $> 50 \times 10^9 / l$

IVIg 1g / kg iv over 6-8 timer, få bivirkninger, eller:

Prednisolon peroralt, evt i.v., mange mulige bivirkninger.

Hvis behandlingssvigt af de to ovennævnte behandlinger og thrombocytal  $< 10 \times 10^9 / l$

kan splenektomi ultimativt overvejes.

Thrombocyttransfusion: Ved livstruende blødning, eller som præoperativ stabiliserende behandling.

Forløsning: Maters thrombocytal optimeres før fødsel  
Fødsel skal foregå på afdeling med mulighed for neonatal intensiv behandling.  
Caputelektrode, skalpblodprøver og instrumentel forløsning bør undgås.  
Neonatalt: Kontrol af thrombocytal på NS-blod, samt 2. og 5. levedøgn  
( se bilag om ITP ).

## Bilag 1: Gestationel thrombocytopeni

Gestationel thrombocytopeni ( GTP, incidental thrombocytopeni, essentiel thrombocytopeni ) er en hyppig tilstand, 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 thrombocytal hos 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 eksklusionsdiagnose. Den gravide har initialt et normalt thrombocytal og udvikler i løbet af graviditeten let til moderat thrombocytopeni. Thrombocytal 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 (1,5-9). Burrows & Kelton har i et stort prospektivt kohorte studie undersøgt 756 kvinder med GTP. Kun et barn blev født med et thrombocytal  $< 50 \times 10^9 /l$ . 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 (1, 6 - 8). Der findes ingen specifik diagnostisk 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). I et retrospektivt studie fandtes påvisning af thrombocytopeni  $< 100 \times 10^9 /l$  førend 28 graviditetsuge og pladetal  $< 50 \times 10^9 /l$  på diagnosetidspunkt at være uafhængige indikatorer for ITP, og ikke GTP (6).

Det er karakteristisk for GTP at thrombocytallet normaliseres efter fødsel, som regel indenfor 3 måneder (5,6-8). 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).

Behandlingen af gravide med GTP er konservativ. De kan følge den almindelige svangreprofylakse suppleret med monitorering af thrombocytal 1-2 x / måned. Fødslen kan foregå vaginalt. Monitorering og indgreb på obstetrisk indikation. Aktuelt thrombocytal bør foreligge ved fødsels start. Epiduralblokade kan anvendes til smertelindring, forudsat et thrombocytal  $> 80$  (1,13-15). Det anbefales at kontrollere thrombocytal på NS-blod (5) samt på barnet 2. og 5. levedøgn.

## Bilag 2:

# Idiopatisk Thrombocytopenisk Purpura hos gravide.

### DEFINITIONER OG AFGRÆNSNINGER.

Blodplader dannes i knoglemarven af megakaryocytterne. Produktionen reguleres af trombopoietin (TPO), som især dannes i lever og nyrer. Idiopatisk thrombocytopenisk Purpura (ITP) er en autoimmun sygdom, ved hvilken antistof dannes mod patientens thrombocytter og medfører øget destruktion eller mod patientens megakaryocytter i knoglemarven, og medfører nedsat produktion.

Autoantistoffet er som regel af IgG- klassen og rettet imod glycoproteiner på blodpladens overflade, medens autoantistof mod megakaryocytten kan hæmme cellens udvikling, produktion af blodplader eller inducere apoptose. Antistoffet afstedkommer destruktion af blodplader i det reticuloendotheliale system ved opsonisering i milten (15). Antistoffet kan passere placenta og da facilitere thrombocytdestruktion hos fosteret ved opsonisering i placenta, eller påvirke megakaryocytterne i knoglemarven hos fosteret. ITP optræder som en separat enhed eller sekundært til andre sygdomme (1,2,10,15,16).

Hos unge optræder ITP ofte efter 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. Der er en hyppigere forekomst hos kvinder, især i aldersgruppen under 60 år. ITP optræder hos ca 1.5 – 2.5 / 100.000 voksne, og prævalensen er meget højere, da sygdommen hos voksne har en kronisk karakter. En typisk patient med ITP er derfor en kvinde i den fertile alder. Graviditet øger ikke risiko for at udvikle ITP. ITP kan hos en gravid indebære risiko for blødnings tendens hos mor og barn og omstændighederne kan indicere behov for behandling af både barn og mor (10,16 - 18).

Symptomerne ved ITP afhænger af graden af thrombocytopeni. Ved ITP vil mange ”unge” og hyperaggregable blodplader optræde i blodet og derved i nogen grad kompensere for det lave thrombocytaltal. Symptomerne kan variere meget fra patient til patient mht blødningsrisiko. 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. Fatale forløb vil især optræde ved intracerebral blødning. Thrombocytaltallet på diagnosetidspunktet er ofte  $< 20$  ved ITP (6,10,14). Eventuelle symptomer hos fosteret vil være vanskelige at vurdere, idet der ikke er entydig korrelation mellem mor og barns thrombocytaltal (1,3,9,18 – 20) og kvantitering af thrombocytter i blodprøve fra navlesnor (cordocentese) eller skalpvener er forbundet med fejlkilder og med øget risiko for komplikation netop ved ITP (2,9,13,20,21). Der er i visse undersøgelser, men ikke alle (18), holdepunkt for, at svær maternel thrombocytopeni – især under 2. trimester (16), og generelt hos mødre med svær

thrombopeni 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 thrombocytopenitilfældene til termin. Den hyppigste årsag, optrædende hos ca. 5 % af alle gravide, og årsagen til thrombocytopeni i 75 % af alle tilfælde af thrombocytopeni under graviditet, er gestationel (essentiell 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 er (10,13,17, 19, 20 – 22):

- \* graviditets-uafhængige: hæmatologisk sygdom ( f.eks. malignt lymfom, leukæmi ), kollagenose ( f.eks. systemisk lupus erythematosus evt. med ITP ), antifosfolipid syndrom (se særskilt instruks) eller infektiøs genese (f.eks. HIV, CMV, EBV, kronisk aktiv hepatitis ).
- \* graviditets-relaterede: præeklampsi, eklampsi, HELLP syndrom, thrombocytopenisk purpura [TTP], hæmolytisk uræmisk syndrom [HUS], dissemineret intravaskulær koagulation [DIC] og folinsyre-mangel.

## 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 blødnings-tendens tidligere. Påvises tilfældigt, ofte efter 4. måned i graviditeten, og thrombocytallet er som regel ikke lavere end 70 og vil ikke falde yderligere under graviditeten. Purpura er derfor ualmindeligt. GTP kan optræde ved gentagen graviditet, men thrombocytallet normaliseres oftest spontant 1 – 12 uger efter fødslen (2,5,6,7,8,bilag1).

Thrombocytallet ved ITP vil typisk være under 100 allerede i første trimester og faldende under graviditeten (6). Thrombocytopeni ved ITP normaliseres ikke hos moderen efter fødslen (2), men pladetallet stiger hos mange til tidligere niveau. Diagnosen kan yderligere begrundes ved vurdering af et udstryk af perifert blod i lysmikroskop. Hermed udelukkes samtidigt pseudothrombopeni – et artefakt, som følger af sammenklumpning af blodplader, hvilket ses som thrombocyttagreater. Samtidig kan differentialdiagnoser som TTP og DIC vurderes (tilstedeværelse af iturevne erythrocytter: schizocytter) eller leukæmi (påvisning af abnormt hvidt blodbillede) (2,10,20). Det er

muligt at kvantitere trombocytantistoffer 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 trombocytopeni, 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 trombopeni hos gravide. Opfølgning postpartum bør omfatte knoglemarvsundersøgelse som led i udredning, specielt for at udelukke leukæmi eller lymfom eller anden knoglemarvs sygdom (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. ), immunglobulin ( i.v. );
- \* reduktion af destruktion: splenektomi;
- \* immunsupprimerende: azathioprin, cyklosporin-A, alfa-interferon, cyklofosamid, vincaalkaloid, anti-CD20 antistof behandling (rituximab);
- \* uspecifik virkningsmekanisme: danazol, danocrine, og evt. Heliobacter eradication;
- \* stimulation af trombocyttdannelse: trombopietin (TPO) analoger (nplate, eltrombopaque)
- \* trombocyttransfusion.

Behandling med anti-Rhesus D er ikke tilgængeligt i Danmark.

Samme medicinske behandlinger anvendes til patienter med ITP efter splenektomi, men der er minimal evidens for effekten af behandlingen (3,25,26). Azathioprin anvendes til nogle få pt. som vedligeholdelsesbehandling, men er ofte måneder om at vise virkning, hvorfor det kun undtagelsesvist kan ventes at have en plads ved behandlingskrævende ITP hos gravide. Fostrets lever har ikke det enzym, som omdanner azathioprin til den aktive form, hvorfor præparatet kan anvendes (13,20).

Immunmodulerende terapi eller splenektomi kan anvendes ved ITP hos gravide, og azathioprin (imurel) indledt før graviditet kan fortsættes under graviditeten. De øvrige behandlingsmuligheder er kontraindiceret under på grund af bivirkninger, inkl. de ny TPO analoger (27), og kvinder frarådes graviditet i min 12 uger efter anvendelse af rituximab (28).

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 blødnings symptomer (2,10,13,20-22).

Ved ITP må blodpladetallet anbefales kontrolleret med kort interval, f.eks. hver uge eller 14. dag, da thrombocytallet kan falde pludseligt. Kontrollen må skærpes overfor gravide med stærkt faldende thrombocytaltal gennem graviditeten, med kortere intervaller mod termin og gravide med thrombocytaltal under 20, f.eks. med daglige pladetsmålinger. Hospitalisering anbefales generelt for gravide med thrombocytaltal < 20 og betydende slimhindeblødning 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 på blodpladetallet hos fosteret (3, 19 - 21). Det er tidligere fremført, at fosteret kunne udvikle hæmorrhagisk diatase in utero og under fødsel, hvis thrombocyt-antistofferne 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 thrombocytopeni har øget risiko herfor ved ny graviditet (2,16,18, 23), men forsøg på kvantitering af fosterets thrombocytaltal kan ikke anbefales ved ITP (19 - 21). Det kan eventuelt inddrages i overvejelserne om forløsning, at en opgørelse har vist en sammenhæng mellem thrombocytopeni hos barnet (uanset årsag) med lav fødselsvægt (under 1500 gram) og øget risiko for intrakraniell blødning ved vaginal forløsning (29).

Bivirkninger ved peroral glucocorticoid-behandling (prednisolon) er hyppige. De udgør for moderen: hypertension, hyperglykæmi, osteoporose, vægtøgning på grund af ødem, akne og psykiske gener. Cirka 90 % af en dosis prednisolon metaboliseres i placenta, 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). Indledes behandling med prednisolon tidligt i graviditeten må overvejes tillæg af kalk og D-vitamin som forebyggelse mod osteoporose (30).

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

Bivirkningsspektret ved splenektomi indebærer, at før et elektivt indgreb skal patienten pneumokok-vaccineres og efterfølgende livslangt have antibiotika tilgængeligt ved feber, samt være bekendt med regelmæssig kontrol af pneumokok-antistoffer og behov for revaccination. Indgrebet indebærer – især på indikation ITP en – blødningsrisiko, samt generelle risici ved operativt indgreb hos gravide. Der foreligger mange rapporter om vellykket laparoskopisk splenektomi hos gravide med ITP (3, 21). Med procedurens større udbredelse kan flere gravide formentligt tilbydes denne teknik, hvis splenektomi findes indiceret og være lige så sikker som konventionel splenektomi i graviditeten (31). Ved normalisering af thrombocytaltal efter splenektomi sløres ITP tilstanden hos moderen, idet antistoffer fortsat kan / vil være til stede, og i så fald stadig indebære en risiko for thrombopeni 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 thrombocytantal. Infusionshastighed øget efter vejledning herfor. Gentaget 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 efter initial effekt til værdier under 50 må behandling overvejes gentaget ved hver kontrol, fordi thrombocytallet pludselig kan falde hurtigt, og er i hvert tilfælde indiceret ved blødningssymptomer fra slimhinder. Virkning af IVIG anses for hurtigere indsættende end anvendelse af prednisolon.
- 1b IVIG 0,4 g/kg dagligt (vægt før graviditet) i.v. dagligt i (3 -) 5 dage efter samme princip.
2. Prednisolon, initialt 1 mg/kg dagligt, fordelt på én morgendosis, eller kl. 8 og 12, med aftrapning når thrombocytallet er steget. Dette svarer til standard behandling af ikke gravide med 0.5–2 mg/kg/d. Seneste konsensus konference har imidlertid anbefalet at lavdosis prednisolon 10-20 mg/d kan anvendes initialt til gravide (20). Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser herfor, og dosering af prednisolon må derfor afhænge af et individuelt skøn, herunder evt. erfaring fra tidligere behandling af kvinden, udvikling i blodpladetallet og risiko for bivirkninger. Højere dosis giver formentligt større sikkerhed for hurtigere effekt. Behandlingsmål er thrombocytantal > 50 uden blødningstendens fra slimhinder. Behandlingen er specielt indiceret, hvis kvinden har IgA mangel, ikke responderer tilstrækkeligt på eller har uacceptable bivirkninger ved IVIG. Glucocorticoid og IVIG behandling kan kombineres. Kombinationsbehandling kan give virkning hos patienter, som ikke responderer behandling med binyrebark eller IVIG separat.
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 gevinst 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. behandlet, anvendelse af thrombocyttransfusion (se senere) overvejes under forløbet. Screening for alloimmune thrombocytantistoffer kan tilrådes hos denne gruppe refraktære patienter, for at påvise en vigtig risikofaktor for komplikation hos fosteret (1,19). For de patienter, som viser et blot temporært respons på en behandling for ITP, kan det overvejes at planlægge fødsel under dække heraf og med adgang til thrombocyttransfusion et par uger før forventet termin. Hermed forkortes risikoperioden med thrombocytopeni, dette skal dog afvejes med den øgede risiko for obstetriske indgreb, der er ved inducerede fødsler. For helt refraktære patienter kan plasmaferese overvejes (2,15, 20 - 22).

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

Procedurer under fødslen, som kan øge blødningsrisiko (caputelektrode, skalpblodprøve, instrumentel forløsning) bør undgås.

### **Anden behandling af gravide kvinder med ITP:**

- sikre information og compliance, jævnfør senere afsnit;
- undgå salicylsyreholdig medicin, samt undlade anvendelse af præparater, som kan medføre medikamentelt induceret thrombocytopeni;
- overveje protonpumpe-inhibitor (omeprazol) behandling ved tidligere ulcusanamnese og dyspeptiske gener;
- optimere hæmoglobin-koncentrationen, f.eks. ved jernbehandling;
- kontrollere INR og APTT;
- udføre TEG, trombocyt elastografi, især i dagene op til fødsel. Blodprøven udtrykker virkning af koagulationsfaktorer hhv. trombocytter. Herved kan man optimere anvendelse af blodplade transfusion og/eller frisk frossent plasma. Metoden udføres på de fleste sygehuse, men blodprøve kan sendes til undersøgelse, hvis ikke tilgængeligt lokalt, indenfor maks. 1 time efter aftale med laboratoriet, men er ikke valideret i prospektive studier under graviditet (32).
- kontrollere S-IgA hvis IVIG forventes anvendt;
- tilråde hospitalisering ved thrombocytal  $< 10 - 20$ , og altid ved blødningssymptomer, fraset petekkier (17);
- trombocyttransfusion (blodpladeprodukt, fra 4 – 6 donorer / batch ), bør kun gives ved blødningssymptomer, fraset petekkier, principielt uafhængigt af thrombocytallet. Transfusion kan være indiceret i profylaktisk eller terapeutisk øjemed i forbindelse med fødslen. Profylaktisk trombocyttransfusion ved termin kan anbefales ved thrombocytal  $< 10$  hos moderen ved kejsersnit og ved enhver grad af purpura, og til moderen med thrombocytal  $< 10$  og slimhindeblødningssymptomer ved vaginal fødsel (13,19,20 - 22).

Thrombocytttransfusion giver forventeligt kun en forbigående stigning i thrombocytal på 10 (-20), og effekten er kortvarig (timevarende), fordi de givne thrombocytter nedbrydes af antistoffet. Ved utilstrækkelig effekt, klinisk og paraklinisk, må overvejes konfereret med blodbank om at anvende HLA-forligelige thrombocytter (udvalgte donorer). Denne proces forudsætter tidskrævende identifikation af donorer. Ved blødningssymptomer er behandlingen i øvrigt symptomatisk: f.eks. is, spongostan og el-koagulation ved epistaxis, evt. cyklocapron lokalt ved gingivalblødning, protonpumpehæmmer ved ventrikel- eller duodenalulcus, og evt. eradikationsbehandling. TEG analyse kan anvendes vejledende for effekt af thrombocytttransfusion (32);

- valget mellem vaginal fødsel eller sectio bør afgøres på obstetrisk indikation, hvis der ikke foreligger tælling af fosterets thrombocytal ved termin. Rutinemæssigt kejsersnit hos mødre med ITP har ikke vist at påvirke forløbet for barnet, og vaginal forløsning kan vælges, hvis der ikke er obstetrisk kontraindikation herfor (2,10,13, 18 - 21);
- ved anvendelse af epidural/spinal anæstesi skal tilstræbes thrombocytal > (50 -) 80 (2,13,14,18).

## **INFORMATION TIL PATIENTEN.**

Informationen 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, som kan mindske blodets størknevne, afhængigt af graden af thrombocytopeni;
- ved thrombocytal > 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 (tilsyn);
- 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 titrer);
- videre information om behandling og konsekvens afhængigt af årsagen.

### **Til kvinde 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 en planlagt graviditet;
- risiko for blødningsskomplikationer hos barnet kan være øget, hvis kvinden tidligere har født et barn med thrombocytopeni, hvis kvinden under graviditet har svær blodplademangel og

måske hvis barnets fødselsvægt skønnes betydeligt nedsat (< 1500 gram). Undersøgelse for specielle antistoffer bør udføres;

- hvis patienten har refraktær thrombocytopeni, vil behov for kontrol under graviditeten være større, og patienten skal kende forholdsregler mod og ved blødningssymptomer;
- afhængigt af thrombocytaltal og symptomer samt effekt af og bivirkning ved tidligere behandling afgøres behandlings-indikation og -valg;
- efter individuel vurdering må graviditet eventuelt frarådes.

### **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 (f.eks. også hos tandlæge);
- eventuel religiøs holdning med betydning for transfusion skal afklares;
- omtale hvorfor tilstanden kan påvirke barnets blod, men at risiko for, det medfører alvorlige symptomer er meget lav og vil blive kontrolleret umiddelbart efter fødslen;
- omtale, i hvert fald på forespørgsel, at der kan udføres blodprøve på barnet, men at dette er forbundet med risiko for barnet;
- forholdet medfører, at fødslen må tilrådes at foregå på hospital, uanset normalisering af moderens thrombocytaltal. (fosterets thrombocytaltal 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, hvis kvinden ønsker dette og andre forhold eller forløbet ikke kontraindicerer det;
- behov for opfølgning på afdeling for blodsygdomme efter fødslen.

Ole Weis Bjerrum og Viggo Jønsson

(Revideret december 2004, O W Bjerrum & Lisbeth Jønsson)

(Revideret december 2010, O W Bjerrum & Lisbeth Jønsson)

## **VURDERINGER**

Det er et problem ved udformning af guidelines for ITP hos gravide at randomiserede undersøgelser ikke foreligger. Der foreligger et Cochrane review, af medikamentel behandling for ITP under graviditet. Konklusionen herpå var, at betametason (celeston) ikke nedsatte risiko for neonatal thrombocytopeni eller neonatal blødning hos børn af kvinder med ITP (33). 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 information til patienten: 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 K R. 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. Kwon JY, Shin JC, Lee JW, Lee JK, Kim SP, Rha JG: Predictors of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women presenting with thrombocytopenia. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 96: 85-88.
7. Song TB, Kim EK: Obstetric prognosis of gestational thrombocytopenia. *Haematologia* 2001; 31: 25-31.
8. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E et al: Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 163-168.
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. Cines DB, McMillan R: Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005; 56: 425-442.
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. Sukunik-Halevy R, Ellis MH, Fejgin MD: Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 2008; 63: 182-188.
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: Fireogfyrrer svangerskaber med idiopatisk thrombocytopenisk purpura. *Ugeskrift for Læger* 2002; 164: 3968-3972.
17. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL: The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511-6521.
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 JD: Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology* 1999; 490 – 497.
20. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette VS, Bolton-Maggs B, Bussel JB et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
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. Gernsheimer T, McCrae KR: Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 574-580.
  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 trombocytopenisk purpura. *Ugeskrift for Læger* 2004; 166: 3389-3397.
  26. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004; 140: 112-120.
  27. Kuter DJ: Thrombopoietin and Thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2009; 60:193-206
  28. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P: Pregnancy outcomes following maternal exposure to rituximab. *Blood* 2010; Nov 23, e-pub ahead of print.
  29. Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH: Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 109-116.
  30. Ravn P, Pedersen AT, Ørtoft G, Fangel-Poulsen E et al: Osteoporose profylakse - hvad er gynækologens rolle? *Hindsgavl guidelines* 2006, dsog.dk .
  31. Oelsner G, Stockheim D, Soriano D, Goldenberg M, Seidman DS et al.: Pregnancy outcome after laparoscopy or laparotomy in pregnancy. *J Amer Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 200-204.
  32. Hunt BJ, Lyons G (pro) and Watson HG (con): Thrombelastography should be available in every labour ward. *Controversies in obstetric anaesthesia. Int J Obstet Anesthesia* 2005; 14: 324-327.
  33. Marti-Carvajal AJ, Pefia-Marti GE, Comunian-Carrasco G: Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; issue 4: art. No. CD007722.