

Onderwerp

Richtlijn trombopenie / ITP

Trombopenie = verworven geïsoleerde trombocytopenie $<100 \times 10^9/L$ bloed

Epidemiologie

DD:

Pseudotrombopenie

HIT

Splenomegalie

Myelodysplasie

Trombocytenverbruik

- Grote bloeding
- DIS
- TTP/TMA
-

Posttransfusie purpura

Verworven amegakaryocytaire aplasie

Congenitale trombopenie

- Giant platelet syndrome
- May-Hegglin anomalie
- Syndroom Wiskott-Aldrich, Alport, Fanconi, thrombocytopenia-absent radius (TAR)

Ziekte van Von Willebrand, type 2B

sSyndroom van Bernard-Soulier of Glanzman

Alcoholgebruik

Anamnese

Alarmsymptomen maligniteit, dieet (kinine-houdende producten: tonic / bitter lemon), medicatie, alcoholgebruik, familie-anamnese (AML / MDS / trombopenie)

Lichamelijk onderzoek

Aanwijzingen maligniteit, splenomegalie, hemorragische diathese

Diagnostiek

Aanvullend onderzoek:

- Bloedonderzoek: bloedbeeld, MCV, uitstrijkje perifeer bloed (dysplasie, maligne lymfocyten, fragmentocyten), leverproeven, IgA / IgM/ IgG, hemolyseparameters, aPTT / PT, CRP
- Eerder normaal trombocytentelgetal?
- Serologie HCV, HIV
-

Op indicatie:

- Trombocyten in citraat (bij geen bloedingsneiging)
- Echo milt
- LE- en RA-serologie
- Beenmergonderzoek (inclusief cytogenetica) bij
 - Falen op eerstelijns therapie
 - Twijfel aan diagnose

Dubieus:

- H.pylori-diagnostiek
- HBV, CMV

Therapie

Altijd overwegen:

- Tranexaminezuur: 4dd 1000 mg, contra-indicatie: hematurie
- Lokale applicatie (neusbloeding, mondslijmvliesbloeding)
- Bij menstruerende vrouwen onderdrukken menstruatie middels progestageen, bijv. 1dd 5 mg primolut
- Staken antistolling
- Evt. stress-schema steroïden rond chirurgie
- Behandelen hypertensie
- Obstipatie vermijden
- Geen NSAID's

Gericht beleid:

1. Steroïden: dexamethason 40 mg 4 dagen 1dd, op dag 10 te herhalen bij trombocyten <30 (conform Wei et al. Blood 2016: 269); 80% respons, 30% langdurig. Respons kan tot 3 weken na start optreden en zelden eerder dan 4 dagen na start bij prednison en 2 dagen bij dexamethason. Alternatief is hoge dosis prednison maar dit is toxischer maar niet effectiever (meta-analyse Mithoowani. Lancet Haematol. 2016: e489). Dexamethason heeft ook niet het probleem van afbouwen ("wat te doen als trombo's weer wat dalen als je net prednison verder wilde afbouwen")
2. Splenectomie: laparoscopisch
 - Liefst pas half jaar na diagnose (kans op acute ITP, met name bij jonge patiënt)
 - Liefst tevoren trombocyten >50 middels overbruggings therapie (dexa indien eerder kortdurende Respons steroïden, IVIg, TPO-agonisten)
 - Evt. peroperatieve trombocyten na afklemmen a.lienalis
 - 80% respons, 60% langdurig, recidieven meestal 1e 6 maanden na chirurgie (cave bijmilt)
3. TPO-agonisten, met gezien toedieningsvorm voorkeur voor eltrombopag
 - Responskans >80%
 - Lange termijn-effect onbekend
 - Bij klein deel van de patiënten mogelijk langdurige respons na staken medicatie
4. Rituximab:
 - Tevoren vaccinaties met oog op evt. Splenectomie
 - 60% kans op respons (tot 8 weken na therapie), 40% CR, 20% langdurig
 - LET OP: niet geregistreerd / off-label!
5. in willekeurige volgorde
 - Romiplostim (ook bij geen respons op eltrombopag)
 - Langdurig low-dose steroïden (7,5 mg 1dd of minder)
 - Azathioprine

IVIg:

- Tijdelijke oplossing: duur van de respons is 2-3 weken.
- 1 gr/kg/dag gedurende twee dagen
- Bij chronisch gebruik naast hoge kosten kans op hyperviscositeit
- Respons al mogelijk na 6 uur, gemiddeld na 1-3 dagen, rond de 2-7 dagen ligt piek

Bij levensbedreigende bloedingen:

- Hoge dosis steroïden
- IVIg
- Trombocyten transfusie, liefst tijdens of na inlopen IVIg, dan 1-uurs- en 24-uurs opbrengst bepalen

Zwangerschap en trombopenie

Oorzaken zwangerschap-geassocieerde trombopenie:

- Zwangerschapst trombopenie: >70, derde trimester
- Pre-eclampsie: hypertensie, proteïnurie, derde trimester
- HELLP: leverproefstoornis (verschil met TTP: HELLP geeft vaak afwijkende stollingstijden, geen neurologische klachten anders dan epilepsie bij eclampsie, herstel binnen 3 dagen na partus)
- TTP
- ITP

ITP tijdens de zwangerschap:

- Derhalve IVIg soms noodzakelijk bij geen respons steroiden
- Liever geen rituximab of TPO-agonisten vanwege mogelijk effecten op foetus
- Liever geen splenectomie: kans op vroeggeboorte, lastige procedure bij grote uterus
- Postnatale zorg via kinderarts vanwege kans op neonatale trombocytopenie
- Op maternale gronden / maternale trombocytenwaarde geen reden voor sectio
- Therapie alleen op geleide trombocytengetal moeder
- Trombocytentransfusie bij getal $<10 \times 10^9/l$ tijdens partus, indien 10-30 afhankelijk van bloedingsneiging

Controle

- Trombocytengetal >50 geen consequenties aan diagnose.
- Wel frequent bloedbeeld vervolgen.
- Zonder significante trombopenie à maand.
- Met trombopenie a 14 dagen trombocytencontrole.
Contra-indicatie NSAID's.

Behandeling

In principe dezelfde behandeling als buiten zwangerschap.

Zaken die bij zwangerschap anders zijn:

- Keuze steroidpreparaat
 - Vroeg tijdens zwangerschap: liever prednison, minder foetale expositie
 - Later: dexamethason vanwege betere longrijping.

Bij steroidfalen is in principe IVIg tweedelijns therapie.

In 3e trimester kan zelfs in de eerste lijn voor IVIg gekozen worden.

Splenectomie:

- Liever niet
- Indien toch dan liefst in tweede trimester (in eerste trimester risico op vroeggeboorte, in derde op mechanische problemen).

Rond bevalling

Hoewel een vaginale bevalling al veilig is bij een trombocytengetal van 30, is 50 het minimum bij een sectio.

Derhalve streven naar een trombocytengetal van 50.

Is het trombocytengetal lager: 1 week tevoren: (dexa en/of) IVIg

Bevalling

Tijdens de bevalling bloedingsverschijnselen of <50 en nog geen IVIg gegeven: alsnog IVIg.

Trombocytentransfusie bij een getal $<20 - 30$.

De overweging een sectio te verrichten dient op basis van de reguliere gynecologische overwegingen plaats te vinden.

Forceps- en vacuümextracties zijn relatief gecontraïndiceerd, vacuüm- meer dan forcepsextractie.

Geen foetale schedelelectrode <80

Geen foetale trombocytenmetingen. Deze zijn onbetrouwbaar en risicovol.

Geen bezwaar tegen een epiduraal bij een getal van (50-)80.

Na bevalling:

Er zijn geen bezwaren tegen het geven van borstvoeding.

Neonatale trombopenie

Bij 5-40% van de kinderen van vrouwen met ITP wordt direct na de geboorte een trombocytopenie <50 vastgesteld.

Er treden vrijwel geen klinisch relevante bloedingen op bij deze kinderen.

Antepartumbehandeling van moeder heeft geen effect op foetale trombocytenaantal. Behandeling ITP alleen op maternale indicatie. Bij de pasgeborene na de geboorte trombocytencontroles via kinderarts, in principe meteen na geboorte, na 3-4 dagen én na 9-10 dagen. Een neonatale trombopenie kan tot 3 maanden duren.

De ernst van de ITP bij het kind is gecorreleerd met het ondergaan hebben van splenectomie door de moeder, maternale trombocytopenie <50 tijdens de zwangerschap en als een eerder kind een neonatale trombocytopenie heeft gehad. Omdat een foetale hersenbloeding extreem zeldzaam is ($< 1\%$) en er nooit een studie is geweest die aangetoond heeft dat een sectio bij ITP-patiënten de kans op neonatale hersenbloeding vermindert, wordt de manier van bevallen bij ITP-patiënten bepaald door obstetrische factoren