

TROMBOCYTOPENIE EN ZWANGERSCHAP

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

Omschrijving van het probleem

Trombocytopenie bij de zwangerschap kan zowel de moeder als het (ongeboren) kind betreffen. Het aantal circulerende trombocyten is dan minder dan $150 \cdot 10^9/l$, wat gepaard kan gaan met een verhoogde bleedingsneiging. Maternale trombocytopenie is een regelmatig voorkomend probleem in de zwangerschap. Bij deze vorm van trombocytopenie ontstaat zelden een probleem bij de neonat. Anders is dat bij de foetale of neonatale allo-immuun-trombocytopenie (FNAIT): deze afwijking komt zelden voor, maar kan voor het kind tot ernstige problemen leiden. Maternale trombocytopenie komt voor in 7-8% van alle zwangerschappen. De obstetricus wordt er regelmatig mee geconfronteerd omdat het aantal circulerende trombocyten routinematig wordt bepaald bij een aangevraagde hemoglobinebepaling.

De meeste zwangeren met trombocytopenie hebben een zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie: een benigne, voorbijgaande aandoening die geen verhoogd bleedingsrisico voor moeder en kind met zich meebrengt. Het kan echter lastig zijn om deze zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie te onderscheiden van idiopathische (auto-immuun) trombocytopenie (ITP). Hierbij kan passage van trombocytenantistoffen over de placenta in zeldzame gevallen leiden tot foetale of neonatale trombocytopenie met bleedingsproblemen. Verder kan trombocytopenie een aanduiding zijn van ernstige zwangerschapscomplicaties zoals pre-eclampsie of HELLP-syndroom. Bij trombocytopenie in de zwangerschap is het belangrijk te denken aan belangrijke secundaire oorzaken en de kans op bleedingen bij moeder en kind af te wegen tegen de risico's van diagnostische en therapeutische interventies.

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Definitie

Maternale trombocytopenie is gedefinieerd als een circulerend trombocytenaantal minder dan $150 \cdot 10^9/l$. Trombocytenaantallen veranderen met de zwangerschapsduur; in de definitie wordt hiermee geen rekening gehouden. In een aantal artikelen worden referentiewaarden gegeven voor trombocytenaantallen tijdens de zwangerschap. In een longitudinale studie bij 102 vrouwen onder tweedelijns controle vonden Steegers et al. een daling van het trombocytenaantal behorend bij de 5e percentiel van $176 \cdot 10^9/l$ preconceptioneel tot $143 \cdot 10^9/l$ bij 32 weken¹. In een prospectieve serie van 15.471 zwangerschappen vond Shehata 1027 trombocytopenische perioden (6,6%, 95%-betrouwbaarheidsinterval 6,2-7)².

(Patho)fysiologie

Trombocyten zijn kernloze circulerende cellen die geproduceerd worden door megakaryocyten in het beenmerg. Trombocyten circuleren 9-10 dagen en worden aan het einde van hun levenscyclus geklaard in het reticulo-endotheliale systeem. Trombocyten zijn essentieel voor het repareren van schade aan de vaatwand. Hun aggregatie wordt geremd door intact endotheel. Bij beschadiging van het endotheel komt uit het subendotheel collageen vrij, hetgeen de binding van Von Willebrandfactor (vWF) op het endotheel aan de glycoproteïne (GP)-Ib-receptor op de trombocyt stimuleert. Dit leidt tot expressie van het GP-IIb-IIIa-complex op de trombocyt, waardoor fibrinogeen uit de circulatie gebonden wordt en een stolsel kan ontstaan. De belangrijkste mechanismen die kunnen leiden tot trombocytopenie zijn een verminderde productie en een verhoogde afbraak. Verminderde trombocytenproductie kan het gevolg zijn van allerlei virale infecties, waaronder HIV, bestraling, chemotherapie, alcoholtoxiciteit, vitamine B12- en foliumzuurdeficiëntie en congenitale of verworven beenmergplasie of -hypoplasie. Verhoogde trombocytenafbraak doet zich voor in verschillende situaties, zoals auto-immuundestructie bij ITP, allo-immuundestructie bij het kind, DIS, trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch uremisch syndroom (HUS), antifosfolipidensyndroom (AFS), pre-eclampsie en HELLP, door bepaalde medicamenten, infecties en een aantal andere zeldzame condities zoals heparine geïndiceerde trombopenie (HIT). Verder kan er nog een trombocytopenie ontstaan door verdunning zoals in de zwangerschap optreedt, of na massale bloedtransfusie of door redistributie van de beschikbare trombocyten, zoals bijvoorbeeld bij splenomegalie. Een pseudotrombocytopenie kan bestaan door artefacten tijdens de laboratoriumbepalingen, zoals inadequate stolling of klontering door EDTA.

Symptomatologie

Typische klinische kenmerken van trombocytopenie zijn petechiën: 1-2 mm kleine subcutane bloedingen. Ecchymosen en neusbloedingen worden daarnaast als klinische verschijnselen gevonden. Klinische of spontane bloedingen treden meestal niet op totdat het trombocytenaantal daalt onder de $10\text{-}20\cdot 10^9/\text{l}$. Levensbedreigende bloedingen in de tractus digestivus of hersenen zijn zeldzaam en worden zelden gevonden bij een trombocytenaantal hoger dan $10\cdot 10^9/\text{l}$. Wanneer het trombocytenaantal hoger is dan $50\cdot 10^9/\text{l}$ leidt dit doorgaans niet tot problemen bij chirurgische interventies.

Differentiële diagnose

Voor de differentiële diagnose van maternale trombocytopenie zie tabel 1.

Tabel 1: De belangrijkste oorzaken van trombocytopenie in de zwangerschap

zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie	± 75%
pre-eclampsie en HELLP-syndroom	± 20%
overige oorzaken:	± 3-5%
• EDTA pseudotrombocytenfenomeen • auto-immuuntrombocytopenie (idiopathisch (ITP), geneesmiddel-geïnduceerd, systemische lupus erythematoses (SLE), AFS, hiv-gerelateerd) • DIS bij bv. sepsis of abruptio placentae • TTP-HUS • vitaminedeficiëntie (vitamine B12/foliumzuur) • congenitale trombocytenaandoeningen • beenmergziekte • hypersplenisme	

Diagnostische richtlijnen

Bij alle zwangeren met een trombocytopenie moet de mogelijkheid van een hypertensieve zwangerschapscomplicatie worden overwogen.

Screening

Screening op maternale trombocytopenie bij asymptomatische vrouwen is niet zinvol³, maar gezien de automatische tellingen van bloedcellen kan de gynaecoloog bij een hematologische bepaling geconfronteerd worden met een afwijkend trombocytenaantal ($< 150\cdot 10^9/\text{l}$) (bewijskrachtniveau D).

Trombocytenaantal $> 100\cdot 10^9/\text{l}$

Een trombocytenaantal $> 100\cdot 10^9/\text{l}$ behoeft geen verdere evaluatie indien er geen andere symptomen zijn bij een verder gezonde vrouw^{2,3,4} (bewijskrachtniveau D).

Trombocytenaantal tussen 75 en $100\cdot 10^9/\text{l}$

Bij een trombocytenaantal tussen 75 en $100\cdot 10^9/\text{l}$, een blanco anamnese, afwezigheid van klinische verschijnselen, bleedingsneiging of klachten is een hernieuwde telling in een citraatbuis (en eventueel een bloeditstrijk) om een EDTA-pseudotrombocytenfenomeen uit te sluiten, verantwoord (bewijskrachtniveau D). Indien tevens een anemie aanwezig is kan een vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie bestaan. Blijven de trombocyten $> 75\cdot 10^9/\text{l}$ en ontstaan geen klinische verschijnselen, dan is maandelijkse controle van het trombocytenaantal voldoende^{2,3,4} (bewijskrachtniveau D). De waarschijnlijksdiagnose is dan zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie.

Indien er 6 weken post partum een persisterende trombocytopenie is dient de vrouw voor verdere evaluatie naar een hematoloog te worden verwezen (bewijskrachtniveau D).

Trombocytenaantal < 75 10⁹/l

Bij klachten en/of een trombocytenaantal < 75·10⁹/l moet nadere diagnostiek worden verricht. Bij de hypertensieve zwangerschapscomplicaties (pre-eclampsie en het HELLP-syndroom) en acute fatty liver of pregnancy (AFLP) ontwikkelen zich meestal klinische verschijnselen en zijn of komen er microangiopathie en orgaanfunctiestoornissen (zie de NVOG-richtlijn [Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap](#) voor verdere diagnostiek en behandeling).

Zwangerschapsgelateerde HUS komt voor bij ongeveer 1:25.000 zwangerschappen⁵. Het ontstaat vaak in het peripartum en wordt gekenmerkt door acuut nierfalen en microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie. HUS gaat vaak gepaard met een infectie met enterohemorragische *E.coli*. Het is vaak moeilijk deze aandoening te onderscheiden van pre-eclampsie/HELLP^{2 3 4 6}. De belangrijkste verschillen zijn de afwezigheid van DIS bij HUS en het feit dat bij pre-eclampsie, anders dan bij HUS, in het algemeen verbetering optreedt binnen enkele dagen post partum.

TTP is een zeldzame, ernstige multisysteemziekte die in 10-25% van de gevallen ontstaat tijdens of direct na een zwangerschap. TTP manifesteert zich vaak voor het eerst in een zwangerschap. Op de voorgrond staan trombocytopenie, neurologische symptomen en microangiopathische hemolytische anemie, maar soms ook een verslechterde nierfunctie. Het ziektebeeld is vaak niet te onderscheiden van HUS. In de pathofysiologie van TTP speelt het vWF-knippende protease ADAMTS-13 een centrale rol. Deficiëntie of onvoldoende functie van dit protease leidt ertoe dat grote vWF-multimeren die vrijkomen uit het endotheel, niet opgeruimd kunnen worden en door hun persisterende aanwezigheid in de circulatie leiden tot het ontstaan van plaatjestrampi in de microcirculatie. Een ADAMTS-13-activiteit van < 5% van normaal is een specifieke bevinding bij acute klassieke TTP. De gerapporteerde sensitiviteit is lager, variërend tussen de 33 en 100%⁷. In tegenstelling tot de situatie bij pre-eclampsie kunnen vWF-multimeren in de perifere bloeditstrijk worden aangetroffen bij patiënten met TTP. Bij twijfel over de diagnose dient overleg met de hematoloog te worden gepleegd omdat TTP zonder specifieke behandeling een hoge maternale en foetale mortaliteit heeft (bewijskrachtniveau D). Infectieuze (vaak virale) oorzaken kunnen serologisch aangetoond cq uitgesloten worden.

Trombocytopenie in het kader van een DIS is een ernstig maternale klinisch beeld bij bv. sepsis en vruchtwaterembolie. Hierbij zijn de vitale functies bedreigd.

Van de door medicatie veroorzaakte trombocytopenieën is de heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) het meest bekend. Ook bij gebruik van cocaïne, waarvan afbraakproducten in de urine kunnen worden gevonden, kan trombocytopenie voorkomen. Andere in de zwangerschap regelmatig gebruikte medicamenten die trombocytopenie kunnen geven zijn methyl dopa, nifedipine, carbamazepine en furantoïne.

Systemische lupus erythematoses (SLE) en AFS hebben een specifieke anamnese en serologie. Hiervoor wordt verwezen naar de NVOG-richtlijnen [SLE en zwangerschap](#) en [Antifosfolipidensyndroom](#).

Idiopathische trombocytopenische purpura

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is de meest frequente vorm van immunologisch gemedieerde trombocytopenie in de zwangerschap. Het onderscheid tussen zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie en ITP is vaak niet te maken. Soms is in retrospectie de diagnose te stellen. Zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie treedt vaak pas laat in de zwangerschap op, waarbij de trombocytopenie vaak niet ernstig is, zich direct post partum herstelt en het neonatale trombocytenaantal normaal is. ITP treedt vaak eerder in de zwangerschap op (het bestond preconceptioneel, de ziekte van Werlhof) en het trombocytenaantal is vaak erg laag (< 50·10⁹/l). Het vinden van antitrombocyten-autoantistoffen post partum (80% van de patiënten) is een aanwijzing voor ITP. De diagnose ITP wordt echter gesteld door uitsluiting van andere mogelijke oorzaken. Persisterende trombocytopenie, een beenmergaspiraats met voldoende megakaryocyten en uitsluiten van medicamenteuze en infectieuze oorzaken bepalen de diagnose. Bij 5-10% van de kinderen van moeders met ITP treedt een ernstige neonatale trombocytopenie op⁸. Het maternale trombocytenaantal heeft geen voorspellende waarde t.a.v. het foetale c.q. neonatale aantal (bewijskrachtniveau C). Peripartum-diagnostiek van het trombocytenaantal bij het kind is technisch lastig en risicovol en beïnvloedt het obstetrische beleid meestal niet^{4 9} (bewijskrachtniveau C). Trombocytenaantallen bij opeenvolgende kinderen bij ITP komen vrij aardig overeen.

Bij ITP of TTP in de voorgeschiedenis - en vooral als deze in de zwangerschap opgetreden zijn - dient rekening gehouden te worden met een nieuwe episode. Medebehandeling door de haematoloog is noodzakelijk en er dient een hoge controlefrequentie aangehouden te worden (bewijskrachtniveau D).

Behandeling naar oorzaak

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie

Geen behandeling nodig. Bij kinderen van vrouwen met zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie komt in slechts 0,01% een neonatale trombocytopenie $< 50 \cdot 10^9/l$ direct post partum voor¹⁰.

Hypertensieve complicaties

Zie de NVOG-richtlijn [Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap](#). Zo nodig ondersteunen van de stolling d.m.v. trombocyten (of plasma-)transfusie aan de hand van eventuele bleedingsneiging (zie de NVOG-richtlijn [Basis prenatale zorg](#) over transfusiebeleid en zwangerschap). Bij kinderen van vrouwen met pre-eclampsie heeft 0,35% een neonatale trombocytopenie $< 50 \cdot 10^9/l$ direct post partum¹⁰.

TTP/HUS

De enige therapie voor deze zeer zeldzame maar levensbedreigende aandoeningen is toediening van grote hoeveelheden plasma (ESDEP) in combinatie met plasmaferese en zo nodig dialyse bij nierinsufficiëntie¹¹. Deze behandelingen vallen onder de verantwoordelijkheid van de hematoloog.

SLE/AFS

Zie de NVOG-richtlijnen [SLE en zwangerschap](#) en [Antifosfolipidensyndroom](#).

ITP

Behandeling in samenwerking met hematoloog en klinisch chemicus en in overleg met de kinderarts. Als het trombocytenaantal $> 50 \cdot 10^9/l$ is, is bepaling van de trombocyten eens per 14 dagen voldoende indien er klinisch geen tekenen van verhoogde bleedingsneiging zijn (bewijskrachtniveau D). Zelfs als zich een ernstige trombocytopenie voordoet bij zwangeren met ITP zijn bleedingsproblemen vrijwel altijd mild en kunnen deze effectief behandeld worden¹².

Een bleedingtijd bij de moeder is niet informatief over de stollingsstatus en heeft geen predictieve waarde voor de uitkomst (bewijskrachtniveau D).

Vroeg in de zwangerschap is de behandeling van ITP hetzelfde als bij de niet-zwangere patiënt.

Prednisonbehandeling in een aanvangsdosis van 1-2 mg/kg/dag is aangewezen als initiële behandeling van patiënten bij wie de trombocytenaantallen $< 30 \cdot 10^9/l$ zijn, afhankelijk van de symptomen (bewijskrachtniveau D)⁸. Ook hier zal de hematoloog (mee)behandelen.

Bij een trombocytenaantal $< 10 \cdot 10^9/l$ en/of bleedingsverschijnselen of een trombocytenaantal $< 50 \cdot 10^9/l$ voor de partus of sectio volgt intraveneuze behandeling met gammaglobulinen (IVIG) in bijvoorbeeld een dosering van 0,8 g/kg/dag (bewijskrachtniveau D). De respons hierop kan in 6 uur optreden maar het kan ook 72 uur duren. De responsrate is 80% en de duur van de respons is 2-3 weken. Het is een kostbare behandeling¹³.

Een eventuele splenectomie, uiteindelijk de meest effectieve behandeling van een ernstige symptomatische ITP, wordt in de zwangerschap bij voorkeur vermeden. Indien het toch noodzakelijk is, verdient het de voorkeur de ingreep in het tweede trimester uit te voeren (bewijskrachtniveau D). Patiënten bij wie een splenectomie heeft plaatsgevonden dienen gevaccineerd te worden tegen Haemophilus, pneumokokken en meningokokken.

Trombocytentransfusies (5-10 E) worden alleen als tijdelijke maatregel gebruikt in levensbedreigende situaties (bewijskrachtniveau D).

Zwangere vrouwen met ITP mogen geen NSAID-preparaten gebruiken, ook niet post partum (bewijskrachtniveau D).

Foetale trombocytopenie is zeldzaam. Meer dan 90% van de kinderen van vrouwen met ITP heeft veilige ($> 50 \cdot 10^9/l$) of normale trombocytenaantallen. Bij 8,7% van de kinderen van vrouwen met ITP werd direct na de geboorte een trombocytopenie $< 50 \cdot 10^9/l$ vastgesteld¹⁰, hoewel er ook studies zijn die hogere incidenties beschrijven tot 38% trombocytopenie direct na de geboorte of tijdens de eerste twee levensweken¹⁴. In alle groepen traden echter vrijwel geen klinisch relevante bleedingen op bij deze kinderen.

Antepartumbehandeling van de moeder met prednison of IVIG heeft geen effect op de foetale

trombocytenaantallen en dient dus alleen gegeven te worden op maternale indicatie¹⁵.

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 (bewijskrachtniveau D)^{6 16 17}.

Het vooraf bepalen van de foetale trombocytenaantallen d.m.v. navelstrengpunctie of microbloedonderzoek is door de eraan verbonden risico's en onbetrouwbare resultaten niet zinvol^{6 8 18}. Bij het kind zijn de trombocytenaantallen gemiddeld lager dan bij de moeder. Het is belangrijk de trombocytenaantallen bij het kind direct na de geboorte en in de eerste levensdagen goed te controleren, aangezien ernstige trombocytopenie en ernstige bloedingen die behandeling vereisen, zich in de dagen (nadir 3 dagen) na de bevalling kunnen ontwikkelen (bewijskrachtniveau C)^{6 8 9 12 19 20 21}. De trombocytopenie bij het kind kan drie maanden duren.

De ernst van de ITP bij de moeder lijkt te correleren met de kans op trombocytopenie in het kind als de moeder een splenectomie heeft ondergaan²², als de maternale trombocytopenie $<50 \cdot 10^9/l$ is geweest op enig moment tijdens de zwangerschap^{19 20} en als een eerder kind een neonatale trombocytopenie heeft gehad^{12 20}.

Vitamedeficiënties

Meestal vitamine B12- en/of foliumzuurdeficiëntie. Suppletie.

Medicatie

Medicatie veranderen of stopzetten.

Beleid rond de partus

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Bevalling

Een vaginale partus is in principe veilig bij een trombocytenaantal $> 50 \cdot 10^9/l$ indien de stolling verder ongestoord is (bewijskrachtniveau D)⁶. Een trombocytentransfusie wordt voor een vaginale partus aanbevolen bij een trombocytenaantal $< 30 \cdot 10^9/l$ (bewijskrachtniveau D)²³. Hoewel de kans op een klinisch significante trombocytopenie bij de neonaat laag is, zijn er geen klinische of laboratoriumparameters bij de moeder die het optreden van deze afwijking kunnen voorspellen. Gezien het risico op bloedingscomplicaties indien er wel een foetale trombocytopenie is wordt aangeraden het gebruik van schedelelektroden en microbloedonderzoek zoveel mogelijk te vermijden (bewijskrachtniveau D). Indien een vaginale kunstverlossing moet worden verricht is er een voorkeur voor forcipale extractie boven een vacuümextractie (bewijskrachtniveau D). Uiteraard dient overleg ante partum met een neonatoloog te hebben plaatsgevonden en worden post partum trombocytenaantallen bij de neonaat bepaald.

Over het algemeen wordt aangenomen dat regionale anesthesie geen probleem is bij een trombocytenaantal $> 100 \cdot 10^9/l$ ⁶ (bewijskrachtniveau D). Over lagere waarden zijn geen goede gegevens voorhanden. Veel auteurs houden als veilige grens voor lokale anesthesie een trombocytenaantal $> 50 \cdot 10^9/l$ aan, mits er geen trombocytdysfunctie is^{12 23 24}, andere houden de hogere grens van $80 \cdot 10^9/l$ aan⁶. In overleg met de anesthesist dient bij iedere patiënt met trombocytopenie op individuele basis een afweging te worden gemaakt over het te volgen beleid (bewijskrachtniveau D). Spinale anesthesie krijgt vanwege de lagere kans op een epidurale bloeding vaak de voorkeur boven epidurale anesthesie (1:220.000 vs. 1: 150.000)²⁵.

Voor het verrichten van een SC wordt aanbevolen bij een trombocytenaantal $< 50 \cdot 10^9/l$ trombocytentransfusie toe te passen (bewijskrachtniveau D)⁴.

Intramusculaire injecties dienen te worden vermeden bij een trombocytenaantal onder de $50 \cdot 10^9/l$ i.v.m. de kans op bloedingen (bewijskrachtniveau D).

Follow-up post partum en herhalingsrisico

Bij vrouwen met een vastgelegde trombocytopenie tijdens de graviditeit dienen post partum de trombocytenaantallen vervolgd te worden om na te gaan of spontaan herstel optreedt (bewijskrachtniveau D). Er zijn geen grote studies die trombocytenaantallen post partum hebben vervolgd, maar uit kleine studies blijkt

dat het soms maanden duurt voordat de trombocytopenie zich herstelt^{14 26 27}. Indien de trombocytenaantallen zich herstellen en de diagnose dus zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie was, is er een herhalingsrisico voor volgende zwangerschappen van $\pm 14\%$ ²⁶. Of vrouwen na een zwangerschap-geassocieerde trombocytopenie ook een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van een ITP is niet bekend. Ernstige trombocytopenie en klinische bloedingen bij neonaten zijn zo zeldzaam in associatie met maternale ITP dat het verstandig is, indien dit zich voordoet, FNAIT uit te sluiten d.m.v. antigeenbepaling bij moeder en kind. Dit is niet alleen van belang voor de behandeling van de neonat maar ook voor het beleid tijdens volgende zwangerschappen (bewijskrachtniveau D).

Foetale of neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT)

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Oorzaak en voorkomen

FNAIT is een zeldzame aandoening, die voorkomt bij 1 per 1200-5000 zwangerschappen. Tijdens de zwangerschap kan de aanstaande moeder antistoffen maken tegen een of meer paternale trombocytenkenmerken (human platelet alloantigens, HPA) als zij zelf negatief is voor deze kenmerken. Deze circulerende trombocytenantistoffen kunnen worden aangetoond bij de moeder (CLB Amsterdam). Bij Kaukasische patiënten betreft het in 85% van de gevallen antistoffen tegen HPA-1a²⁸. Geschat wordt dat uiteindelijk bij 6% van alle HPA-1a-negatieve moeders met positieve antistoffen een trombocytopenie bij het kind ontstaat. Andere beschreven antigenen zijn Zw^a , Br^a , Bak^a en HPA-2a. Williamson en collega's vonden in een prospectieve studie, met bijna 16.000 zwangeren, dat 44 van de 385 HPA-1a-negatieve vrouwen HPA-1a-antistoffen ontwikkelden (1:350). Bij 18 van deze 44 zwangeren werd neonatale trombocytopenie gevonden, 8 van deze 18 hadden trombocyten $< 50 \cdot 10^9/l$ ^{29 30}. De allo-immunreactie is vergelijkbaar met immunisatie tegen het meer bekende resus-D-antigeen op rode bloedcellen. De IgG-antistoffen in de moederlijke circulatie passeren de placenta en kunnen trombocytopenie bij de foetus veroorzaken. In tegenstelling tot resusimmunisatie treedt FNAIT in 50% van de gevallen onverwacht op in de eerste graviditeit³¹.

FNAIT is de meest voorkomende oorzaak van ernstige trombocytopenie bij de aterm neonat. De afwijking kan symptomeloos verlopen, maar kan ook gepaard gaan met petechiën, hematomen en intracraniele bloedingen (ICH). In het ernstigste geval treedt intra-uteriene sterfte op. Omdat geen standaardonderzoek naar HPA-antistoffen in de zwangerschap wordt verricht, wordt de aandoening vaak pas ontdekt als bij een neonat allo-immuuntrombocytopenie wordt vastgesteld.

Als geen behandeling wordt gegeven, wordt de incidentie van ICH bij FNAIT op 7% geschat, als het vorige kind geen hersenbloeding had. Als een vorig kind wel een ICH had is de herhalingskans zonder behandeling 79% (95%-BI 61-97)³².

Diagnostiek

Bij verdenking op een FNAIT kan de vader getest worden op de aanwezigheid van het betreffende antigeen. Indien de vader heterozygoot is kan in een volgende zwangerschap de foetus in utero op de aanwezigheid van het antigeen worden getest d.m.v. amniocentese en PCR-onderzoek. De ernst van de FNAIT neemt gewoonlijk bij elke zwangerschap toe. Vanwege het risico op boostering is een chorionvillusbiopsie relatief gecontra-indiceerd. Bij ieder kind met verdenking op trombocytopenie worden trombocytenaantallen direct post partum vastgesteld en dient vooraf de neonatoloog in consult te worden gevraagd.

Behandeling tijdens de zwangerschap

De behandeling van FNAIT is gericht op het voorkomen van ernstige trombocytopenie en de daarmee samenhangende kans op hersenbloedingen (ICH). Er is geen onomstreden behandeling³³. De keuze van de behandeling wordt vaak gebaseerd op de ernst van de obstetrische anamnese, vooral op de aan- of afwezigheid van ICH bij een eerder kind (bewijskrachtniveau D). Meestal wordt getracht ICH te voorkomen door intraveneuze toediening van hoge doses immunoglobuline (IVIG) aan de moeder. Tot nu toe heeft geen van de door het LUMC met IVIG behandelde zwangere vrouwen een kind met een ICH gekregen (ruim 70 cases, oktober 2004), hoewel enkele toch een ernstige trombocytopenie hadden. Recent verscheen een studie waarin de langetermijn follow-up van de kinderen geboren na een FNAIT-zwangerschap werd

beschreven. Hieruit bleek dat intra-uteriene blootstelling aan IVIG geen nadelige effecten op het zich ontwikkelende kind heeft, ook niet op de langere termijn³⁴. Bij een zeer ernstige voorgeschiedenis wordt soms nog een diagnostische navelstrengpunctie verricht om bij onvoldoende respons op IVIG intra-uteriene transfusies met donortrombocyten te geven.

Alle behandelingen vereisen derdelijks expertise en vragen zorgvuldige en individuele afweging van voordelen en risico's. Het LUMC is het landelijk referentiecentrum voor FNAIT. De (antenatale) diagnostiek en behandeling van patiënten bekend met FNAIT vindt dan ook bij voorkeur plaats in samenspraak met LUMC (071-5262872). Op de [verloskundepagina](#) van de LUMC website is meer algemene informatie te vinden voor patiënten en zorgverleners over bloedplaatjesantagonisme³⁵. Een overzicht van alle trials is onlangs gepubliceerd³⁶.

Bevalling

Het beleid bij de bevalling is voornamelijk gebaseerd op expertopinie (bewijskrachtniveau D). Bij een milde voorgeschiedenis, d.w.z. een kind met een trombocytopenie $< 100 \cdot 10^9/l$ zonder ICH, wordt een vaginale bevalling nagestreefd. Vanaf 38 weken wordt inleiding van de baring geadviseerd om onnodig lange toediening van IVIG en eventuele onrust bij ongeplande geboorte van het kind te voorkomen.

Kunstverlossingen, schedelelektrodes of microbloedonderzoek worden afgeraden. Een primaire sectio is niet bewezen veiliger dan een vaginale partus. Bij een ernstige voorgeschiedenis en 'blinde behandeling' - d.w.z. zonder diagnostische navelstrengpuncties - wordt een primaire sectio bij ongeveer 36 weken geadviseerd. Bij een ernstige voorgeschiedenis en bekende goede trombocyten aantallen wordt een vaginale bevalling nagestreefd. Reeds bij 32-36 weken wordt inleiding van de baring geadviseerd om onnodig lange toediening van IVIG te voorkomen en het risico op alsnog optreden van ICH te verkleinen. Belangrijk is ook de afweging van het risico van invasieve procedures.

Het ligt voor de hand dat bij de partus een vooraf geïnformeerde kinderarts in de buurt is. Ook de bloedbank wil graag vooraf op de hoogte zijn van een dergelijke bevalling om een eventuele compatibele trombocytentransfusie zo snel mogelijk beschikbaar te hebben. Uit het navelstrengbloed wordt meteen het trombocytenaantal bepaald.

Opname en bewaking van de neonaat met frequente trombocytenbepalingen is gewenst.

Minimale vereiste zorg

1. Nadere diagnostiek naar maternale trombocytopenie dient plaats te vinden bij klinische verschijnselen of een trombocytenaantal lager dan $100 \cdot 10^9/l$ (bewijskrachtniveau D).
2. Bij patiënten met een trombocytopenie moeten wanneer een ingreep wordt overwogen bloedplaatjes en/of stollingsfactoren op korte termijn beschikbaar kunnen zijn (bewijskrachtniveau D).

Kernaanbevelingen

1. De wijze van bevallen bij patiënten met ITP wordt bepaald door obstetrische overwegingen.
2. Screening op maternale en/of foetale trombocytopenie is (nog) niet bewezen zinvol.
3. Bij een trombocytenaantal $> 70 \cdot 10^9/l$ en $< 100 \cdot 10^9/l$ zonder klinische verschijnselen is routine prenatale zorg met maandelijkse trombocytentelling voldoende.
4. Bij maternale trombocytopenie is er een voorkeur voor forcipale extractie wanneer een vaginale kunstverlossing moet worden verricht.

Colofon

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de **590ste ledenvergadering d.d. 28 maart 2007 te Utrecht**. Deze richtlijn is samengesteld door een werkgroep bestaande uit F. Vandenbussche, G. Oei, M.J. van Wijk onder leiding van J.A. van der Post.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 28 maart 2007

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl

Referenties

1 - Steegers EAP

Steegers EAP, Thomas CMG, De Boo ThM, et al. Hematologische parameters. In: Klinisch-chemische referentiewaarden in de zwangerschap. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999; 72-4.

2 - Shehata N

Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. In: Silver RM, ed. Platelet disorders in pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology 1999; 42, 2: 327-34.

3 - Rouse DJ

Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: an assessment of a technologically driven screening practice. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 573-6.

4 - ACOG

ACOG committee on Practice Bulletins. Thrombocytopenia in pregnancy. ACOG practice bulletin no 6, Sept 1999.

5 - Dashe JS

Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. Obstet Gynecol 1998; 91: 662-8.

6 - Letsky EA

Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1996; 95: 21-6.

7 - Kremer-Hovinga JA

Kremer-Hovinga JA, Studt JD, Lämmle B. The Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Pathophysiol Haemost Thromb 2003/2004; 33: 417-21.

8 - George JN

George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.

9 - Christiaens GCML

Christiaens GCML. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. In: Balliere's Clinical Haematology 1998; 11, 2: 373-80.

10 - Burrows RF

Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. NEJM 1993; 329: 1463-6.

11 - Allford SL

Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al, Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards

in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol 2003; 120: 556-73.

12 - Webert KE

Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2003; 102: 4306-11.

13 - Nicolini U

Nicolini U, Tannirandorn Y, Gonzalez P, et al. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. An J Obstet Gynecol 1990; 163: 1144-6.

14 - Ajzenberg N

Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, et al. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. Blood 1998; 92: 4573-80.

15 - Moise KJ Jr

Moise KJ Jr. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 51-63.

16 - Burrows RF

Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia during pregnancy. In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD, eds. Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynaecology. London: Chapman and Hall, 1992.

17 - Bussel J

Bussel J, Kaplan C, McFarland J. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. The working party on neonatal immune thrombocytopenia of the neonatal hemostasis subcommittee of the scientific and standardization committee of the ISTH. Thromb Haemost 1991; 65: 631-4.

18 - Silver RM

Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 479-82.

19 - Payne SD

Payne SD, Resnik R, Moore TR, et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 149-55.

20 - Valat AS

Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1998; 103: 397-401.

21 - Burrows RF

Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. Obstet Gynecol Surv 1993; 48: 781-8.

22 - Fujimura K

Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. Int J Hematol 2002; 75: 426-33.

23 - Samama CM

Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, et al, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé expert group. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. Can J Anesth 2005; 52: 30-7.

24 - Frenk V

Frenk V, Camann W, Shankar KB. Regional anesthesia in parturients with low platelet counts. Can J Anesth 2005; 52: 114.

25 - Vandermeulen EP

Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994; 79: 1165-77.

26 - Anteby E

Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of $< 100.000/\mu\text{l}$. Am J Hematol 1994; 47: 118.

27 - Ruggeri M

Ruggeri M, Schiavotto C, Castaman G, et al. Gestational thrombocytopenia: a prospective study. Haematologica 1997; 82: 341-2.

28 - Rayment R

Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: CD004226.

29 - Williamson LM

Williamson LM. Screening programs for foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Vox Sang 1998; 74: 385-9.

30 - Williamson LM

Williamson LM, Hackett G, Rennie J, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a as determined by antenatal screening. Blood 1998; 92: 2280-7.

31 - Mueller-Eckhardt C

Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. Lancet 1989; 18: 363-6.

32 - Radder CM

Radder CM, Brand A, Kanhai HHH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? Vox Sang 2003; 84: 318-25.

33 - Kaplan C

Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IvIgG and steroids; more questions than answers. Br J Haematol 1998; 100: 62-5.

34 - Radder CM

Radder CM, De Haan MJ, Brand A, et al. Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. Early Hum Dev 2004; 80: 65-76.

35 - Leids Universitair Medisch Centrum

Protocol behandeling maternale intraveneuze immunoglobulinetherapie (IvIG) bij NAIT. Leiden: Leids Universitair Medisch Centrum 1999.

36 - Berkowitz RL

Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, et al: Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 2006 Jan; 107(1): 91-6.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).