

## **N3 aanbeveling 2020 Trombocytopenie**

De aanbeveling werd ontwikkeld door: Prof. dr. E. Lopriore, kinderarts-neonatoloog in het Willem-Alexander Kinderziekenhuis te Leiden in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Deze herziene versie bevat aanvullingen geaccordeerd per maart 2021.

Betrokken NICU verpleegkundige: Henriette van Zanten (LUMC).

### **Doelgroep**

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten opgenomen op de NICU met trombocytopenie.

### **Disclaimer**

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

## Samenvatting

- Bij de behandeling van trombocytopenie middels transfusie worden de volgende transfusie grenzen aangehouden:

Transfusie grens	Transfusie indicatie
<25x10 <sup>9</sup> /l	Altijd
<50x10 <sup>9</sup> /l	Bij manifeste bloeding <sup>a</sup> Bij chirurgische ingrepen en invasieve c.q. hoog-risico procedures (zoals intubatie, lumbaalpunctie) Indien direct na een wisseltransfusie
<100x10 <sup>9</sup> /l	Indien bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege transfusie geven

<sup>a</sup> gedefinieerd als IVH ≥ graad 3, intracraniële bloeding met midline shift/compressie, longbloeding of gastro-intestinale bloeding.

NB: gestelde grenzen niet per se bedoeld voor kinderen aan ECMO

NB: Bij medicatiegebruik zoals ibuprofen worden dezelfde transfusiegrenzen aangehouden als

hierboven beschreven.

- De transfusie dosering is afhankelijk van het gekozen product: bij trombocyten in PAS is de aanbevolen dosering **10 ml/kg in 30 min**; bij hyperconcentraat **4 ml/kg (≈20x10<sup>9</sup>/kg) in 30 min**.
- Bij ernstige trombocytopenie (< 50x10<sup>9</sup>/l) worden preventieve maatregelen (o.a. axillair temperaturen, vermijden invasieve procedures) geadviseerd.
- In geval van verdenking op FNAIT dient met de keuze van het trombocytenproduct, mits het geen acute situatie betreft, rekening gehouden te worden met de aanwezige humane plaatjes antigenen (HPA) in het trombocytenproduct. In geval van een acute situatie (bij een ernstige bloeding) zal men zo snel mogelijk random trombocyten willen transfunderen.

## Definities

Definitie trombocytopenie: Trombocyten  $< 150 \times 10^9/l$

Gradatie: de ernst van de trombocytopenie wordt onderverdeeld in mild ( $< 150 \times 10^9/l$ ), matig ( $< 100 \times 10^9/l$ ), ernstig ( $< 50 \times 10^9/l$ ) en zeer ernstig ( $< 25 \times 10^9/l$ ).

## Epidemiologie

Trombocytopenie ( $< 150 \times 10^9/l$ ) komt voor bij ongeveer 1-5% van alle pasgeborenen.<sup>1-3</sup> De incidentie is het hoogst (20-35%) bij ernstig zieke pasgeborenen.<sup>1,2</sup> Ongeveer 5-10% van de neonaten met een trombocytopenie heeft al een ernstige trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) direct na de geboorte.<sup>1-3</sup>

## Symptomen

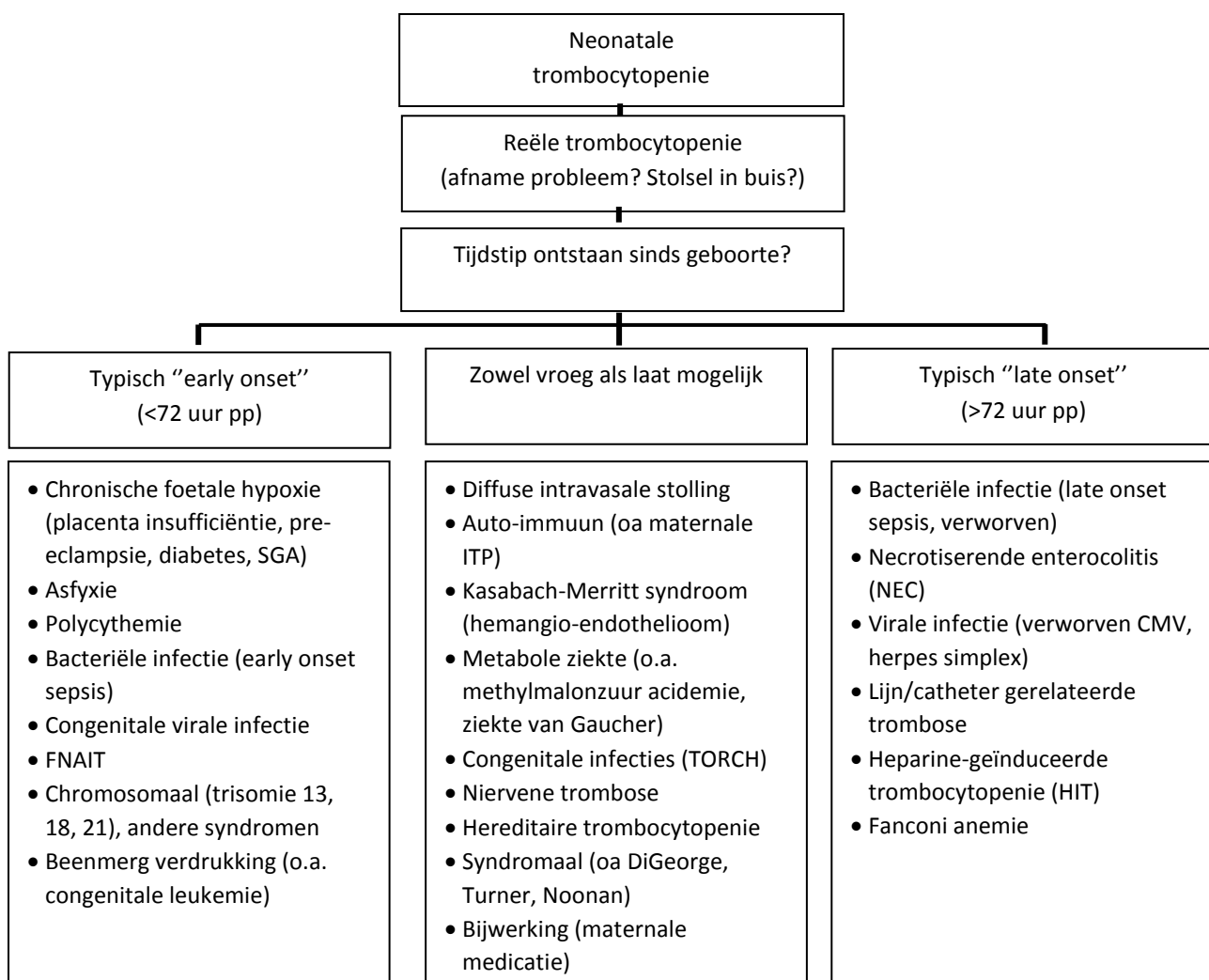
Trombocytopenie bij neonaten treedt vaak op zonder symptomen.<sup>1,2</sup> Indien wel symptomen optreden kunnen deze bestaan uit huidbloedingen (petechiën en purpurae) of langer nabloeden bij invasieve procedures. Soms kunnen ernstige bloedingen optreden als bijvoorbeeld intracraniële, gastro-intestinale of longbloedingen. Het is echter belangrijk om te beseffen dat een afnemend trombocytengetal niet is gecorreleerd met een toenemend bloedingsrisico.<sup>4</sup> Namelijk veel neonaten met een (zeer) ernstige trombocytopenie hebben geen klinische bloedingen.<sup>5,6</sup>

## Pathogenese, oorzaken en differentiaaldiagnose

Trombocytopenie bij een neonaat kan ontstaan door verminderde productie van bloedplaatjes, toename van intravasculaire afbraak danwel verbruik of extravasculair verlies. Regelmatig is er sprake van meerdere factoren. In de differentiaaldiagnose is daarbij ook de **timing** van de trombocytopenie van belang.<sup>1-2</sup> Bij “early onset” neonatale trombocytopenie

(< 72 uur na de geboorte) is er vaker sprake van intra-uteriene groeivertraging, congenitale infecties of maternale oorzaken. “Late onset” trombocytopenie (>72 uur na de geboorte) komt vaker voor als gevolg van sepsis of necrotiserende enterocolitis. Trombocytopenie geassocieerd met sepsis is vaak een eerste teken van infectie en kan al 24 uur voor de sepsis gezien worden. Bij sepsis met gram negatieve bacteriën kan de trombocytopenie ernstiger en langdurig verlopen dan met gram positieve bacteriën.<sup>3</sup>

**Figuur 1:** Flowchart met overzicht van de differentiaaldiagnose.



FNAIT = foetale neonatale alloïmuun trombocytopenie; ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura;

TORCH = Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections

## Diagnostiek

Allereerst dient nagegaan worden of er sprake is van een reële trombocytopenie (geen stolsel in buisje). Indien er sprake is van reële trombocytopenie dient aanvullend onderzoek ingezet te worden op geleide van de conditie van het kind en de ernst en timing van de trombocytopenie, oftewel aan de hand van de verwachte oorzaak.

In veel gevallen zal er een duidelijke verklaring (zoals SGA, asfyxie of sepsis) zijn en is uitgebreid aanvullend onderzoek niet nodig. Is het kind à terme en verder gezond, dan is een immunologische oorzaak (FNAIT) het meest waarschijnlijk. Is het kind ziek, dan staat een verhoogd verbruik tgv sepsis bovenaan.

Bijkomende symptomen zoals intrauteriene groeivertraging, dysmorfieën, een hemangio-endotheloom, lethargie en/of hypotonie en anamnestiche gegevens over de moeder en eerdere zwangerschappen kunnen bijdragen in de differentiaaldiagnose.

## Behandeling

### Preventieve maatregelen

Bij ernstige trombocytopenie  $< 50 \times 10^9/l$ , verpleegkundige instrueren om:

- temperatuur axillair te meten (of via huidprobe)
- geen klysma's te geven
- zo weinig mogelijk te prikken en goed af te drukken na het prikken
- rust en aandacht voor voorkomen laesies
- zo min mogelijk non-invasieve bloeddrukmeting
- vermijden invasieve ingrepen zoals lumbaalpuncties of arteriële puncties, evenals intramusculaire injecties (o.a. geen vaccinaties, Vitamine K oraal geven en niet i.m.)
- NB: geen contra-indicatie voor buidelen

## Welke trombocyten-transfusie grens?

Er is tot op heden geen bewijs dat de ernst van de trombocytopenie noch het geven van trombocytentransfusies enig significant effect heeft op de incidentie van intra-ventriculaire bloedingen.<sup>4</sup> Er is ook grote internationale diversiteit in de keuze voor transfusie grens.<sup>7</sup> Uit een gerandomiseerd klinische trial (Planet-2/Matisse studie) blijkt de uitkomst (mortaliteit of ernstige bloeding) slechter te zijn in de groep met de hogere transfusie grens ( $50 \times 10^9/l$ ) dan in de groep met de lagere grens ( $25 \times 10^9/l$ ), respectievelijk 26% (85/324) versus 19% (61/329) (odds ratio, 1.57; 95% confidence interval [CI], 1.06 to 2.32;  $P=0.02$ ).<sup>6</sup> Op basis van deze studie, is de Nederlandse bloedtransfusie richtlijn in 2020 aangepast en worden de volgende restrictievere transfusie-grenzen aanbevolen<sup>8</sup>:

**Tabel 1:** Transfusie grenzen

Transfusie grens	Transfusie indicatie
$<25 \times 10^9/l$	Altijd
$<50 \times 10^9/l$	Bij manifeste bloeding <sup>a</sup> Bij chirurgische ingrepen en invasieve c.q. hoog-risico procedures (zoals intubatie, lumbaalpunctie) Indien direct na een wisseltransfusie
$<100 \times 10^9/l$	Indien bij aanvang wisseltransfusie, dan halverwege transfusie geven

<sup>a</sup> gedefinieerd als IVH  $\geq$  graad 3, intracraniële bloeding met midline shift/compressie, longbloeding of gastro-intestinale bloeding.

NB: gestelde grenzen niet per se bedoeld voor kinderen aan ECMO

NB: Bij medicatiegebruik zoals ibuprofen worden dezelfde transfusiegrenzen aangehouden als hierboven beschreven.<sup>9</sup>

## Welk trombocytenproduct?

Er bestaan 2 verschillende trombocytenproducten: trombocyten in een mengsel van plasma en trombocyten-bewaarvloeistof (PAS) en trombocyten hyperconcentraat. Er is geen bewijs dat het ene product beter is dan het andere.<sup>8</sup> Wel verdient bij extreme prematuren en bij

andere kinderen met noodzaak tot volumebeperking hyperconcentraat wellicht de voorkeur (dit is echter maar in beperkt aantal centra verkrijgbaar).

Het trombocyten product dient ABO compatibel en "leukocyten gedepleerd" te zijn. Ter reductie van de donorexpositie wordt geadviseerd trombocyten afkomstig van één donor te gebruiken en geen gepoold trombocytenproduct.

In de volgende gevallen is er ook een indicatie voor **bestraalde trombocytenproducten**:

- Als intra-uteriene bloedtransfusies zijn gegeven
- bij pasgeborenen met een (verdenking op) een cellulaire immuundeficiëntie (vb. 22q11 deletie)
- familiedonaties (1<sup>e</sup> t/m 3<sup>e</sup> graad)

In de volgende gevallen is er ook een indicatie voor een **ParvoB19-veilige trombocytenproduct**:

- Intra-uteriene bloedtransfusies
- Neonaten na intra-uteriene transfusie, tot de leeftijd van 6 maanden na de à terme datum.
- Prematuren (< 32 weken en/of < 1500 gram) tot 6 maanden na à terme datum
- Patiënten met een cellulaire immuundeficiëntie (bijv. 22-q-11 deletie), zonder aantoonbare Parvo-B19 antistoffen
- Patiënten met een aangeboren, dan wel verworven hemolytische anaemie, zonder aantoonbare Parvo-B19 antistoffen

## Dosering en toediening

De aanbevolen dosis wisselt per type product:

- Bij trombocyten in PAS (ca.  $0.8 \times 10^9$ /ml trombocyten): **dosering 10 ml/kg** in 30 min.

- Bij hyperconcentraat (ca.  $5 \times 10^9$ /ml trombocyten): **dosering 4ml/kg ( $\approx 20 \times 10^9$ /kg)** in 30 min.

Toediening dient zo snel mogelijk na binnenkomst van trombocyten-eenheid plaats te vinden.

Overweeg de opbrengst te controleren 1 uur na toediening en 24 uur na toediening (o.a. om te zien of de behandeling zinvol is).

De trombocyten worden bij voorkeur via een perifere infuus geven, niet via een navelvene/centrale lijn. Bij ineffectiviteit van transfusies (i.e. geen/slechte opbrengst na meerdere transfusies) overweeg transfusies te stoppen.

## Complicaties

Trombocytopenie kan geassocieerd worden met een verhoogd risico op bloedingscomplicaties. Daarentegen kunnen transfusies van trombocytenproducten, net als alle andere bloedproducten, ook geassocieerd worden met complicaties zoals transfusiereacties, inflammatie, infecties en mogelijk zelfs verhoogde bloedingsneiging.

## Specifieke situaties

### Foetale-Neonatale Allo-Immuun Trombocytopenie (FNAIT)

**Etiologie:** FNAIT is een trombocytopenie bij de foetus/neonaat als gevolg van maternale IgG allo-antistoffen gericht tegen een paternaal trombocyt-specifiek antigeen (HPA=Human Platelet Antigen). De meeste gevallen van FNAIT bij Kaukasiërs worden veroorzaakt door achtereenvolgens anti-HPA-1a (~ 75%), anti- HPA-5b (~ 10-15%) en anti-HPA-3a of ander antigeen.<sup>10-12</sup>

**Incidentie:** 1:1100 tot 1:5000 neonaten.

**Kliniek:** De frequentie van intracraniale bloeding (ICH) bij FNAIT is 11-25%. De meeste pasgeborenen vertonen geen symptomen of alleen petechiae of bloedingen van



punctieplaatsen. ICH treedt vooral in utero op met name in het derde trimester, incidenteel vóór de 20<sup>ste</sup> week. In tegenstelling tot erythrocyten alloimmunisatie, is bij FNAIT in 50% het 1e kind aangedaan.<sup>10-12</sup>

### **Diagnostiek:**

- Bij een voldragen neonat met matig/ernstige trombocytopenie ( $< 50-100 \times 10^9/l$ ) zonder aanwijzingen voor andere oorzaken (zoals o.a. congenitale afwijkingen, infecties, ITP bij de moeder etc.), dient diagnostiek voor FNAIT te worden ingezet.<sup>10-12</sup> Hierbij wordt zowel bij de ouders als bij het kind bloed afgenomen: bij de moeder 25 ml EDTA-bloed + 10 ml stolbloed; bij de vader: 25 ml EDTA-bloed; bij het kind: 2 - 5 ml EDTA-bloed
- Schedel-echografisch onderzoek verrichten binnen 24 uur p.p. i.v.m. hoog risico op intracranieële bloeding.

### **Behandeling:**

- Bij zeer ernstige trombocytopenie ( $< 25 \times 10^9/l$ ) of bloeding & ernstige trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) dient de neonat met spoed een trombocytentransfusie te krijgen.
- In geval van verdenking op FNAIT dient met de keuze van het trombocytproduct, mits het geen acute situatie betreft, rekening gehouden te worden met de aanwezige humane plaatjes antigenen (HPA) in het trombocytproduct.
- In geval van een acute situatie (bij een ernstige bloeding) zal men zo snel mogelijk trombocytten willen transfunderen. Random trombocytconcentraten zijn veelal direct voorhanden en het is beter om dan niet op getypeerde trombocytten te wachten maar direct de random trombocytconcentraat te geven. Als er wat meer tijd is om op een transfusie te wachten kan het beste gekozen worden voor een HPA-1a-negatieve trombocytten. Deze getypeerde trombocytconcentraat is altijd voorradig en heeft de juiste typering voor minstens 80-85% van de FNAIT neonaten. Bij

bekend worden van de serologische uitslag (vaak 1 dag na insturen materiaal) kan HPA compatibel getransfundeerd worden.

- Bij persisterende zeer ernstige trombocytopenie ( $< 25 \times 10^9/l$ ) ondanks het toedienen van minimaal 2 HPA-compatibele transfusie, start i.v. immunoglobuline (IVIg) (2 g/kg in 2 dagen (2 x 1g/kg) of in 5 dagen (5 x 0,4 g/kg).

#### **Obstetrisch beleid:**

- Er dient zoveel mogelijk een atraumatische partus nagestreefd te worden (geen contra-indicatie voor vaginale partus).
- Een zwangerschap met bekende FNAIT dient bij voorkeur niet-invasief behandeld te worden met wekelijkse IVIg toediening.<sup>10-12</sup>
- Het wordt aanbevolen voor advies over behandelopties bij FNAIT contact op te nemen met het Leids Universitair Medisch Centrum (landelijk centrum voor foetomaternale allo-immuunziekten).<sup>9</sup>

#### **Algemene maatregelen en adviezen bij neonaat met FNAIT:**

- Consult kinderarts
- Opname pasgeborene in principe op kraamafdeling tenzij trombocytopenie.
- Vervolgen trombocytenaantal neonaten.
  - Trombocytengetal minimaal tot 5 dagen postpartum controleren (dieptepunt van de trombocytenwaarde treedt meestal 36 tot 48 uur post partum op) tot trombocytenaantal genormaliseerd is.
  - indien trombocytengetal stijgend is en  $>100$  dan is frequente/dagelijks controle niet nodig en kan een geïndividualiseerd vervolgschema gemaakt worden (bijvoorbeeld om de dag prikken).

## Neonaat van moeder met Auto-Immuun Trombocytopenische Purpurae (ITP)

**Etiologie:** Neonatale trombocytopenie bij de foetus/neonaat bij een moeder met ITP treedt op als gevolg van maternale IgG auto-antistoffen gericht tegen zowel matернаal als foetale/neonatale trombocyten.

**Incidentie:** ITP is een weinig frequente aandoening (6:100.000). Een anamnese of presentatie van ITP in de zwangerschap treft circa 1 tot 5 per 10.000 zwangeren.<sup>13</sup>

**Kliniek:** In tegenstelling tot FNAITP komt ernstige trombocytopenie en/of ICH bij neonaten met een moeder met ITP minder frequent voor.<sup>13</sup> In 9-15% van de pasgeborenen wordt een neonatale trombocytopenie van  $< 50 \times 10^9/l$  gevonden. Dit is niet gerelateerd aan het moederlijke trombocytengenetal. De kans op ICH is met name tijdens of na de geboorte aanwezig met een risico van 0-1.5%. Na de geboorte daalt bij 30% van de kinderen het trombocytengenetal gedurende de eerste week en daarmee neemt het risico op bloeding toe. De trombocytopenie bij het kind kan soms maanden blijven bestaan.<sup>13</sup>

### Diagnostiek:

- Wanneer de verdenking bestaat op een trombocytopenie op basis van een maternale auto-immuunziekte wordt het trombocytenaantal bij de moeder bepaald.
- Trombocytengenetal dient dagelijks minimaal tot 5 dagen postpartum gecontroleerd te worden (daarna wekelijks tot normalisatie).
- Bij een moeder met een inactieve ITP (d.w.z. al voor de zwangerschap in remissie) kan worden volstaan met 1 trombocyten controle indien deze een normale uitslag oplevert.

### Behandeling:

- Bij zeer ernstige trombocytopenie ( $< 25 \times 10^9/l$ ) of bloeding & ernstige trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) dient de neonaat met spoed een trombocytentransfusie te krijgen, al dan niet in combinatie met IVIG (2g/kg in 2-5 dagen).
- Bij ernstige trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) zonder klinische bloedingsneiging, wordt IVIG als eerste keus aanbevolen; bij persisterende ( $> 1$  wk) ernstige trombocytopenie

al dan niet te combineren met (methyl)prednisolon (start dosis 2 mg/kg/dag). Tevens is een consult (kinder-)hematoloog aanbevolen.

**Obstetrisch beleid:** Er dient zoveel mogelijk een atraumatische partus nagestreefd te worden.

**Algemene maatregelen en adviezen bij neonaat van moeder met ITP:**

- Consult kinderarts
- Opname pasgeborene in principe op kraamafdeling tenzij trombocytopenie.
- Vervolgen trombocytenaantal neonaten.
  - als dag 1 trombo's >150 geen verdere controle meer, maar instructie ouders kind te observeren en contact op te nemen bij ontstaan van blauwe plekken of petechiën in de 1<sup>e</sup> week.
  - als dag 1 trombo's <150, controle dag 2, indien dan stijgend geen verder controles, instructie ouders. Als bij deze patiënten dag 2 trombo's nog <150 individueel vervolgschema maken.
  - als dag 1 trombo's <100 individueel vervolgschema maken afhankelijk van waarde en z.n. behandeling starten.
  - bij moeders met eerder kind met trombocytopenie ook individueel vervolgschema maken (kans op herhaling 66%)
- Borstvoeding geen bezwaar. Bij langdurig aanhoudende neonatale trombopenie kan het echter wel zinvol zijn de borstvoeding te staken aangezien de trombocyten antistoffen ook via de moedermelk passeren.

## Referenties:

1. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008;22:173-86.
2. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(3):387-95.
3. Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185581
4. Fustolo-Gunnink SF, Huisman EJ, van der Bom JG, van Hout FMA, Makineli S, Lopriore E, Fijnvandraat K. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. *Blood Rev.* 2019;36:1-9
5. von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F348-52
6. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, Deary A, Hodge R, Hopkins V, Lopez Santamaria B, Mora A, Llewelyn C, D'Amore A, Khan R, Onland W, Lopriore E, Fijnvandraat K, New H, Clarke P, Watts T; PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med.* 2019;380(3):242-251
7. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo MI, Emory MR et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. *Pediatrics.* 2009;123:278-85.
8. Landelijke Richtlijn Bloedtransfusie, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2020



