

# Immunologisk trombocytopen purpura – vård under graviditet

## VÅRDPROGRAM UTVÄRDERAT I EN SVENSK STUDIE

**Gisela Wegnelius**, överläkare, VO kvinnosjukvård/förlossning, Södersjukhuset  
 ● gisela.wegnelius@sll.se

**Katarina Bremme**, docent, kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset

**Pelle G Lindqvist**, överläkare, lektor, VO kvinnosjukvård/förlossning, Södersjukhuset; institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet, Södersjukhuset; samtliga Stockholm; samtliga medlemmar, Hem-ARG, arbets- och referensgrupp för hemostasfrågor inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG)

**Immunologisk trombocytopen purpura** är en autoimmun sjukdom som vanligen debuterar mellan 15 och 40 års ålder, med en incidens på <math><1/1\,000</math> [1]. Allvarliga spontana blödningar är ovanliga om trombocytantalet är >math>10 \times 10^9</math>/l. Vid operation eller förlossning bör trombocytantalet vara >math>50 \times 10^9</math>/l.

Maternell trombocytopeni föreligger vid 10 procent av alla graviditeter. Vanligast är graviditetsinducerad trombocytopeni med trombocytvärden oftast >math>100-110 \times 10^9</math>/l [1, 2]. Andra orsaker är preeklampsi, vitamin B<sub>12</sub>-brist, disseminerad intravasal koagulation, infektion, systemisk lupus erythematosus, antifosfolipid-syndrom, malignitet och vissa läkemedel. Oklar trombocytopeni <math><80 \times 10^9</math>/l bör utredas.

Vid immunologisk trombocytopen purpura under graviditet kan cirkulerande trombocytantikroppar passera placenta och orsaka neonatal trombocytopeni [3].

### Vårdprogram utarbetat av Hem-ARG

Ett vårdprogram för immunologisk trombocytopen purpura och graviditet har utarbetats av Hem-ARG (arbets- och referensgrupp för hemostasrubbnings) inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) [4]. Vårdprogrammet har legat till grund för en studie som publicerades 2018 i den amerikanska tidskriften Blood Coagulation and Fibrinolysis [5].

Enligt vårdprogrammet ska behandling undvikas om trombocytantalet är >math>\geq 20 \times 10^9</math>/l och inga blödningssymptom uppstått under graviditeten, men med målsättningen att uppnå trombocytnivån >math>100 \times 10^9</math>/l vid förlossningen. Vid behandling under graviditeten eller om trombocytantalet behöver höjas inför förlossningen rekommenderas intravenöst immunglobulin 0,8-1,0 g/kg/dag i 1-2 dagar eller 0,4 g/kg/dag under minst 3 dagar, alternativt prednisolon 1 mg/kg/dag oralt under 7-10 dagar. Behandlingen ska ske i samarbete med hematolog.

Trombocyttransfusion ges vid kraftig blödning eller om trombocytantalet är <math><50 \times 10^9</math>/l vid nära förestående förlossning eller kejsarsnitt. Tranexamsyra rekommenderas vid förlossningen om trombocytvärdet är <math><100 \times 10^9</math>/l.

Förlossningssätt planeras utifrån sedvanliga obstetriska indikationer. Trombocytantalet hos de nyfödda ska följas in minst 3 dagar.

### Svensk studie baserad på 75 graviditeter

Under studietiden 2007-2011 erhöles data från 75 graviditeter i hela Sverige (etiskt tillstånd: Karolinska institutet, nr 2007/2:1). I Medicinska födelseregistret under samma tidsperiod fick 149 av 490 737 förlös-

»Vid immunologisk trombocytopen purpura under graviditet kan cirkulerande trombocytantikroppar passera placenta och orsaka neonatal trombocytopeni.«

ta kvinnor diagnosen immunologisk trombocytopen purpura, drygt 3 fall/10 000 förlossningar.

Trombocythöjande behandling gavs i 39 procent av de 75 graviditeterna. Behandling med intravenöst immunglobulin höjde trombocytvärdet med omkring >math>50 \times 10^9</math>/l efter 3 dagar; behandling med kortikosteroider eller en kombination av intravenöst immunglobulin och kortikosteroider gav samma höjning, men med betydligt längre behandlingstider.

Förlossningssätt och blodförluster avvek inte från en stor referenspopulation. Under studietiden krävdes att trombocytvärdet skulle vara >math>100 \times 10^9</math>/l för epiduralanestesi, som gavs vid 17 procent av de vaginala förlossningarna. Data om graviditeterna och förlossningarna redovisas i Tabell 1.

Tre barn hade trombocytnivå <math><50 \times 10^9</math>/l direkt efter födelsen, men inget barn hade tecken på blöd-

### HUVUDBUDSKAP

- För behandling av gravida kvinnor med immunologisk trombocytopen purpura rekommenderas intravenöst immunglobulin eller kortikosteroider vid trombocytvärdet <math><20 \times 10^9</math>/l under graviditeten och med målsättning >math>100 \times 10^9</math>/l vid förlossningen.
- Trombocytantal >math>75 \times 10^9</math>/l krävs för epiduralanestesi.
- Barn till kvinnor som tidigare fött barn med trombocytopeni och till kvinnor med mycket låga trombocytvärden under graviditeten löper hög risk för neonatal trombocytopeni. Risken är störst några dagar efter födelsen. Monitoreringen bör startas vid födelsen med prov från navelsträngen.
- Multidisciplinärt omhändertagande där obstetriker, hematolog och neonatolog samverkar rekommenderas.

**TABELL 1.** Blödningskomplikationer och förlossningssätt vid immunologisk trombocytopen purpura (75 graviditeter).

	Immunologisk trombocytopen purpura		Referenspopulation <sup>1</sup>
	Antal, n = 75	Procent	
● Splenektomerade	20	27	
<b>Blödningskomplikationer under graviditeten</b>			
● Slemhinneblödning	8	11	
● Vaginal blödning	5	7	
● Petekier	2	3	
● Näsbldning, behandlingskrävande	2	3	
● Hematom	1	1	
● Inga rapporterade blödningar	57	77	
<b>Blödningskomplikationer under förlossningen</b>			
● Blödning >1 000 ml	8	11	9 procent, ns
● Blödning, medel (ml)	436		411 fall, ns
<b>Trombocytvärde (<math>\times 10^9/l</math>) vid förlossningen</b>			
● <50	5	7	
● 50-100	30	40	
● >100	34	45	
● Data saknas	6	8	
<b>Förlossningssätt</b>			
● Vaginal	59	79	81 procent, ns
Epiduralanestesi	10	17	39 procent, P < 0,001
● Kejsarsnitt	16	21	19 procent
Spinalanestesi	10	63	
Generell anestesi	6	37	

<sup>1</sup> Kvinnor förlösta på Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, 2004–2011.

ning. Totalt fick 23 procent av barnen trombocytvärden  $<50 \times 10^9/l$ , med lägsta värden dag 2–4. Barnläkare beslutade om trombocythöjande behandling, och 9 procent av barnen fick behandling med intravenöst immunglobulin eller kortikosteroider. Vid trombocytvärden  $<20 \times 10^9/l$  hos kvinnan under graviditeten fick 40 procent av barnen neonatal trombocytopeni. Barn till kvinnor som tidigare fått barn med trombocytopeni löpte 63 procent risk för neonatal trombocytopeni.

Maternell splenektomi ökade inte risken för neonatal trombocytopeni i denna studie.

### Slutsatser av studien

Totalt följdes 75 gravida kvinnor med immunologisk trombocytopen purpura, och trombocythöjande behandling gavs till 39 procent. Som jämförelse finns en studie med behandlingsgräns på trombocytvärde  $<30 \times 10^9/l$  under graviditeten följt av intensifierad behandling närmare förlossningen; behandling gavs där till 49 procent av 118 gravida kvinnor [6]. Med den lägre gränsen för behandling, trombocytantal  $<20 \times 10^9/l$ , har sannolikt några behandlingar kunnat undvikas i vår studie.

I andra studier har behandlingsfrekvenser på 42

och 43 procent rapporterats, men behandlingsgränsen var inte angiven [7, 8]. Med ett mål för trombocytantal vid förlossning på  $50 \times 10^9/l$  har något ökad risk för blödning rapporterats [6]. Med målvärdet för trombocytantal på  $100 \times 10^9/l$  var blödningsmängden vid förlossning inte högre än i en normalpopulation. Behandling med intravenöst immunglobulin gav snabbare höjning av trombocytvärdet än med kortikosteroider.

Vi föreslår att behandling med intravenöst immunglobulin påbörjas 1 vecka före förlossning och att behandling med kortikosteroider startas minst 2 veckor före induktion. Förlossningen bör induceras när öns-

**»Med den lägre gränsen för behandling, trombocytantal  $<20 \times 10^9/l$ , har sannolikt några behandlingar kunnat undvikas i vår studie.«**

kad trombocytnivå har uppnåtts, eftersom trombocytvärdet snabbt kan sjunka igen.

Trombocyttransfusion har snabbast men kortvarig effekt på trombocytnivån och ska vid behov ges nära inpå (ca 1 timme) förlossning eller operation.

Sedan 2019 är trombocytgränsen för epiduralanestesi sänkt till  $>75 \times 10^9/l$  av Svensk förening för obstetrisk anestesi och intensivvård (SFOAI) [9].

Risken för trombocytopeni hos barnet var störst vid några dagars ålder, men den neonatala övervakningen bör initieras med navelsträngsprov direkt efter förlossningen eftersom 4 procent hade trombocytopeni vid födelsen. Både frekvensen av trombocytopeni hos nyfödda ett par dagar efter födelsen och frekvensen behandlade barn överensstämmer väl med andra studier [3, 8, 10, 11].

Den neonatala mortaliteten för barn till mödrar med immunologisk trombocytopen purpura avviker inte från den generella i Sverige.

Vår slutsats är att strategin att undvika behandling av trombocytopeni under graviditeten om trombocytantalet är  $>20 \times 10^9/l$  med målvärdet  $100 \times 10^9/l$  inför förlossningen är säker och utan stora maternella eller neonatala komplikationer. Behandling av trombocytopeni hos både modern och det nyfödda barnet kan bli aktuell, och ett multidisciplinärt omhändertagande där obstetriker, hematolog och neonatolog samverkar är angeläget. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FSWT

## REFERENSER

- McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:397-402.
- Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*. 2000;37(3):275-89.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(13):4306-11.
- Wegnelius G, Bremme K. Trombocytopeni och trombocytos under graviditet. I: *Hemostasrubbnings inom obstetrik och gynekologi*. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), Arbets- och referensgrupp för hemostasrubbnings; 2018. Rapport nr 79. p. 78-85.
- Wegnelius G, Bremme K, Lindqvist PG; Hem-ARG/Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin: a prospective follow-up of suggested practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(2):141-7.
- Loustau V, Debouvierie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol*. 2014;166(6):929-35.
- Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016;128(10):1329-35.
- Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2012;87(1):15-21.
- Svensk förening för obstetrisk anestesi och intensivvård (SFOAI), Svensk förening för anestesi och intensivvård (SFAI). Riktlinje för obstetrisk spinal-/epiduralanestesi vid antikoagulantibehandling och hemostasrubbnings. 2019. <https://sfai.se/wp-content/uploads/2015/02/Riktlinje-Regionalanestesi-och-hemostas-2019-03-19.pdf>
- 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(3):397-401.
- Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res*. 2014;49(4):259-64.

## SUMMARY

### Program for clinical care of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy

A program for care of women with immune thrombocytopenic purpura (ITP) with the recommendation to avoid treatment if platelets were  $>20 \times 10^9/l$  during pregnancy, with the target level  $100 \times 10^9/l$  at delivery, was introduced. Treatment should be given with intravenous immunoglobulin (IVIg) or corticosteroids. Out of 75 pregnancies with ITP, 39 percent were treated and the treatment period was shorter with IVIg. Blood loss at delivery was similar as the reference population. Epidural analgesia was given in only 17 percent of the vaginal deliveries. Twenty-three percent of the infants had platelet counts less than  $50 \times 10^9/l$  during the first days after birth. If the women had prior neonatal thrombocytopenia 63 percent got a child with thrombocytopenia and 40 percent of those with platelets  $<20 \times 10^9/l$  during pregnancy had a child with thrombocytopenia. Multidisciplinary care of pregnant women with ITP including obstetricians, hematologists and neonatologists is recommended.