



Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 17-10-26 12:09

Initiatiefnemer: NVvH

Autorisatiedatum: 2026-07-18

Geautoriseerd door:

Initiatief: Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) (en hun sub Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek (VHL))

Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen (NVHV)

Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB)

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Elke 3 jaar bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Congenitale trombocytenstoornissen, gedefinieerd als aangeboren afwijkingen in de trombocytenfunctie (trombocytopathie) en/of het trombocytenaantal (trombocytopenie), zijn zeldzame aandoeningen die gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op spontane bloedingen of bloedingen rondom hemostatische uitdagingen zoals menstruatie, partus, chirurgische ingrepen en trauma's. Echter, niet alle trombocytenstoornissen gaan gepaard met een bloedingsneiging. Voor deze richtlijn worden congenitale trombocytopathieën ingedeeld in twee categorieën: ernstige congenitale trombocytopathieën (Glanzmann trombasthenie en Bernard-Soulier syndroom) en milde congenitale trombocytopathieën (overige trombocytopathieën). De congenitale beenmergfalen aandoeningen vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

Voor de diagnostiek van congenitale trombocytenstoornissen is het allereerst van belang om het bloedingspatroon uit te vragen en na te gaan of er sprake is van een verhoogde bloedingsneiging vanaf de vroege jeugd. Daarnaast dient er aandacht te zijn voor afwijkingen die zouden kunnen passen bij een trombocytenstoornis als onderdeel van een onderliggend syndroom. Aangeboren trombocytenstoornissen kunnen namelijk onderdeel zijn van een multisysteemziekte. Hiervoor dient specifiek aandacht te zijn voor aanwezigheid van afwijkingen in skelet, nieren, ogen, gehoor, huid, neurologisch, cardiaal, endocrinologisch en immunologisch of dysmorphe kenmerken. (Freson, 2014).

In uitgangsvraag 1 worden de aanbevelingen t.a.v. diagnostiek per teststap besproken. In uitgangsvraag 2 wordt de behandeling van bloedingsepisoden en de profylactische behandeling rondom ingrepen en bevallingen van congenitale trombocytenstoornissen besproken. Voor deze behandeling zijn hemostatische middelen (DESMOPRESSINE, antifibrinolytica, recombinant geactiveerd factor VII), trombopoëetine receptor agonisten, splenectomie en trombocytentransfusies beschikbaar. Een trombocytentransfusie bestaat in veel gevallen uit een samengesteld trombocytenconcentraat, maar in specifieke situaties kan een indicatie bestaan voor het geven van HLA of HPA gematchte trombocytenconcentraten. Dit wordt verder toegelicht in uitgangsvraag 3.

Doel

Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met de verdenking op een congenitale trombocytenstoornis (trombocytopathie en/of trombocytopenie). Voorafgaand aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd, welke de basis vormen voor de modules van de richtlijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven ter ondersteuning bij het stellen van de diagnose en de behandeling van patiënten met een congenitale trombocytenstoornis. De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgprofessionals betrokken bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met de verdenking op een congenitale trombocytenstoornis, zoals laboratoriumspecialisten, analisten, (kinder)hematologen, internisten-vasculaire geneeskunde en verpleegkundig specialisten en andere behandelaren betrokken bij patiënten met dergelijke aandoeningen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met trombocytenstoornissen. De werkgroepleden zijn door hun (beroeps)vereniging gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 3 jaar aan de totstandkoming van deze richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

- Dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog UMC Utrecht (NVHB) – voorzitter
- R. T. Urbanus, biochemicus UMC Utrecht (NVHB)
- Dr. Y. Henskens, klinisch chemicus Maastricht UMC+ (VHL en NVKC)
- I.C.L. Kremer Hovinga, kinderarts-hematoloog UMC Utrecht (NVHB, tevens namens NVK)
- E.J. Huisman, kinderarts-hematoloog Erasmus MC (NVHB, tevens namens NVB)
- A.B.U. Mäkelburg, internist-hematoloog/transfusiespecialist UMC Groningen (NVHB)
- Dr. E.A.M. Beckers, internist-hematoloog Maastricht UMC+ (NVHB, tevens namens NVvH)
- S. Renes, anesthesioloog Radboud UMC (NVA)
- M.F.C.M. Knapen, gynaecoloog-perinatoloog Erasmus MC (NVOG)

Daarnaast is er een aanzienlijke bijdrage geleverd aan de richtlijn door:

- K.H.G. Rutten, PhD-kandidaat en AIOS interne geneeskunde UMC Utrecht

Belangenverklaringen

De werkgroepsleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
Prof. Dr. R.E.G. Schutgens	Onderzoeksbeurs: Hemab Aps, Bayer, Takeda, NovoNordisk, CSL Behring, Pfizer Adviesraad: Bayer, Sobi, NovoNordisk
Dr. R. T. Urbanus	Fondsen: Trombosestichting Overheidssubsidie: NWA-ORC consortium Symphony Onderzoeksbeurs: Hemab Aps, Synaps B.V.
Prof. Dr. Y. Henskens	Samenwerking met IVD bedrijven i.h.k.v. onderzoek: Siemens, Roche, Stago, Werfen, Nodia
Dr. I.C.L. Kremer Hovinga	Partner werkzaam bij Bristol Meyer Squibb (geen producten relevant voor deze richtlijn)
Drs. E.J. Huisman	Geen
Dr. A.B.U. Mäkelburg	Geen
Prof. Dr. E.A.M. Beckers	Onderzoeksbeurs: Bayer
Dr. S. Renes	Medisch specialistische rapportage Civiel Recht voor anesthesiologie-pijngeneeskunde
Dr. M.F.C.M. Knapen	Geen voor deze richtlijn relevante nevenwerkzaamheden

Methode ontwikkeling en werkwijze

Methode ontwikkeling

Voor de uitgangsvragen is waar mogelijk een systematische literatuursearch verricht. Voor meerdere uitgangsvragen is afgezien van een systematische search vanwege het ontbreken van voldoende gepubliceerde studies of vanwege de beschikbaarheid van internationale evidence-based richtlijnen of systematische reviews.

Werkwijze

Er werd voor afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische database van PubMed, EMBASE en Cochrane Library. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden bij de desbetreffende uitgangsvragen.

Veelgebruikte afkortingen in deze richtlijn

Naam	Afkorting
<i>Ankyrin Repeat Domain' 26</i>	ANKRD26
Bernard-Soulier syndroom	BSS
b-tromboglobuline (bTG	bTG
<i>Corrected count increment</i>	CCI
1-deamino-8-D-argine vasopressine	DDAVP
<i>Familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia</i>	FPD/AML
Foeto-neonatale allo-immuun trombocytopenie	FNAIT
Glanzmann trombasthenie	GT
Hermansky-Pudlak syndroom	HPS
Humaan Leukocyten Antigeen	HLA
<i>Human Platelet Antigen</i>	HPA
<i>Immature platelet fraction</i>	IPF

Immuun trombocytopenie	ITP
Licht transmission aggregometrie	LTA
<i>Mean platelet volume</i>	MPV
<i>Myosin Heavy Chain 9</i>	MYH9
<i>Platelet function analyser</i>	PFA
<i>Platelet factor 4</i>	PF4
Plaatjes rijk plasma	PRP
Post-transfusiepurpura	PTP
Storage pool deficiëntie	SPD
Trombopoëetine	TPO
Geactiveerd recombinant factor VII	rFVIIa
Ziekte van Von Willebrand plaatjes-type	VWD-P
Wiskott-Aldrich syndroom	WAS
X-linked trombocytopenie	XLT

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen.

Samenvatting

Algemeen

Aanleiding

Er is momenteel geen richtlijn beschikbaar voor de diagnostiek en behandeling van congenitale trombocytenstoornissen. De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars heeft daarom het initiatief genomen een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij verdenking op congenitale trombocytenstoornissen.

Overzicht uitgangsvragen

Diagnostiek	
1.	Wat is het diagnostisch traject bij verdenking op een congenitale trombocytenstoornis?
Behandeling	
2.	Wat is de behandeling van een bloeding of bij een ingreep bij een congenitale trombocytenstoornis?
3.	Wat zijn de indicaties voor HLA- of HPA-gematchte trombocytentransfusies bij een congenitale trombocytenstoornis?

Diagnostiek

- Uitgangsvraag 1. Wat is het diagnostisch traject bij een verdenking op een congenitale trombocytenstoornis?



Aanbevelingen

Aanbevelingen (algemeen/per teststap)

1. Pre-analyse

1.1	Volg voor de pre-analytische aspecten van de hier benoemde testen de aanbevelingen volgens de 'Richtlijn Pre-analytische aspecten bij laboratoriumonderzoek m.b.t. analyse bloedingsneiging' van de NVKC.
-----	---

2. Aanvraagpakket en volgorde van testen

2.1	Verricht bij elke patiënt met een verdenking trombocytenstoornis als eerste stap de volgende onderzoeken:
-----	---

	○ Compleet hemocytometrisch bloedonderzoek (compleet bloedbeeld inclusief <i>mean platelet volume</i> (MPV)) ○ Morfologische beoordeling trombocyten in bloeduitstrijk bij trombocytopenie ○ Lichttransmissie aggregometrie (LTA) conform 'Handreiking LTA-VHL' ○ Dense granule onderzoek (ATP-release en/of ADP- en ATP-concentratie in trombocyten en/of ATP/ADP ratio in trombocyten en/of serotonine in trombocyten of serum) ○ Bepaling trombocytengetal met alternatieve meetmethode die ongevoelig is voor grootte/volume van de trombocyten bij macrothrombocytopenie, dit kan een immunologische of fluorescente methode zijn met behulp van trombocyt specifieke markers of een manuele telling met behulp van microscopie.
2.2	Overweeg het volgende vervolgonderzoek ter bevestiging: ○ Herhaal afwijkend basisonderzoek, inclusief LTA, ter bevestiging. ○ Herhaal het onderzoek nogmaals bij discrepantie tussen 1^{ste} en 2^e meting. Een trombocytenfunctiestoornis is mogelijk aanwezig wanneer twee van de drie uitslagen afwijkend zijn. ○ Expressie van glycoproteïne Ib bij verdenking op Bernard-Soulier syndroom (BSS) en αIIbβ3 bij verdenking op Glanzmann trombasthenie (GT)
2.3	Overweeg het volgende vervolgonderzoek bij hoge verdenking op een trombocytenstoornis en het uitblijven van doorslaggevende resultaten na basisonderzoek: ○ Trombocytenfunctietesten met flowcytometrie ○ Platelet function analyser (PFA) mits de ziekte van Von Willebrand uitgesloten is en er geen sprake is van anemie en/of trombocytopenie ○ Onderzoek naar α-granule defecten (P-selectine, βTG, PF4) ○ <i>Immature platelet fraction</i> (IPF) ○ Trombopoëetine spiegels bij trombocytopenie
2.4	Overweeg genetische diagnostiek primaire hemostase ter bevestiging van een congenitale trombocytenstoornis
2.5	Overweeg bij familieleden van patiënten met een bekende congenitale trombocytenstoornis, of waarbij een bekende trombocytenfunctiestoornis werd vastgesteld met een functionele test, direct en gericht functioneel en/of genetisch onderzoek naar deze aandoening.

3. Interpretatie van laboratoriumonderzoek bij trombocytenfunctiestoornissen

3.1	Interpreteer laboratoriumresultaten van onderzoek naar trombocytenstoornissen bij voorkeur in een multidisciplinaire
-----	---

	teamvergadering door personen die ervaring hebben met de gebruikte technieken (bijvoorbeeld laboratoriumspecialisten, vakanalisten, (kinder)hematologen, internisten-vasculaire geneeskunde, verpleegkundig specialist).
--	--

Aanbevelingen (per laboratoriumtest)

4. Compleet bloedbeeld & bloeduitstrijk

4.1	Stel altijd een volledig bloedbeeld inclusief leukocytdifferentiatie en MPV vast.
4.2	Sluit pseudotrombocytopenie uit met een bloeduitstrijk. Indien er aanwijzingen zijn voor pseudotrombocytopenie, dan dienen metingen herhaald te worden in citraatbloed en/of heparinebloed.
4.3	Maak bij een trombocytopenie een bloeduitstrijk voor morfologische beoordeling.
4.4	Overweeg vaststellen van de IPF of % <i>reticulated platelets</i> bij trombocytopenie.
4.5	Overweeg specifieke aandoeningen aan te tonen door analyse van een bloeduitstrijk met behulp van immunofluorescentie (bijv. MYH9-gerelateerde aandoeningen).

5. Trombocytenfunctietesten: lichttransmissie aggregometrie (LTA)

5.1	Verricht altijd een LTA bij patiënten > 1 jaar met verdenking op een trombocytenfunctiestoornis, mits het trombocytengetal toereikend is, namelijk $>80 \times 10^9$ in plaatjes rijk plasma (PRP).
5.2	Gebruik de analytische werkwijze, agonisten, uitvoering, kwaliteitscontroles, referentiewaarden en beoordeling conform de 'Handreiking LTA-VHL t.b.v. analyse bloedingsneiging' en het landelijk standaardisatieonderzoek voor LTA.
5.3	Herhaal een afwijkende LTA-uitslag op een andere dag in een vers bloedmonster en bepaal opnieuw de aggregatie met alle agonisten.

6. Trombocytenfunctietesten: Secretie van α - en δ -granulen in trombocyten (SPD, storage pool deficiëntie)

--	--

6.1	Voer altijd dense-granule onderzoek uit bij verdenking op een trombocytenfunctiestoornis mits het trombocytengetal toereikend is. Uitslagen bij een trombocytengetal $<80 \times 10^9$ in PRP dienen voorzichtig geïnterpreteerd te worden.
6.2	Gebruik hiervoor een andere methode dan LTA zoals High Performance Liquid Chromatograph, lumi-aggregometrie, andere luciferine-luciferase gebaseerde testen, serotonine assays of elektronenmicroscopie.
6.3	Herhaal een afwijkende uitslag op een andere dag in een vers bloedmonster.
6.4	Verricht niet routinematig diagnostiek naar α -granules. Overweeg de meting van α -granule eiwitten met flowcytometrie, ELISA of western blot indien er aanwijzingen zijn voor α -SPD (onder andere "ghost platelets" op een bloeditstrijk).

7. Platelet function analyzer (PFA100®/200®)

Aanbevelingen:

7.1	Gebruik de PFA niet als screeningstest voor het uitsluiten van een congenitale trombocytenstoornis.
7.2	Gebruik de PFA niet bij een trombocytenaantal kleiner dan $100 \times 10^9/L$ en/of hematocriet kleiner dan 0,3.
7.3	Overweeg het gebruik van de PFA bij patiënten zonder afwijkingen in trombocytenfunctietesten met een klinisch relevante bloedingsneiging.

8. Volbloed impedantie aggregometrie

Aanbevelingen:

8.1	Gebruik volbloed impedantie aggregometrie (Multiplate®) niet als screeningstest voor een congenitale trombocytenstoornis.
-----	---

9. Flowcytometrie

Aanbevelingen:

9.1	Overweeg analyse van membraanreceptoren op trombocyten met
-----	--

9.1	Overweeg analyse van membraanreceptoren op trombocyten met behulp van flowcytometrie om specifieke aandoeningen te bevestigen (BSS, GT, GFI1B-gerelateerde aandoeningen).
9.2	Overweeg functietesten met flowcytometrie wanneer functieanalyse met LTA niet mogelijk is (bijvoorbeeld trombocytengetal $< 80 \times 10^9/L$ in PRP, of vanwege grote hoeveelheid citraatbloed nodig voor LTA bij de pediatrische patiënten).

10. Trombopoëetine

10.1	Overweeg trombopoëtinespiegels te meten ter differentiatie tussen perifere destructie en een aanmaakstoornis als oorzaak van trombocytopenie.
------	---

11. Genetische diagnostiek trombocytopathie

11.1	Overweeg alleen genetische analyse bij een bevestigde trombocytenfunctiestoornis of bij een congenitale trombocytopenie.
11.2	Overweeg gerichte genetische diagnostiek bij familieleden van patiënten met een bewezen trombocytenstoornis met een moleculaire diagnose.

Onderbouwing

Inleiding

Dit hoofdstuk heeft als doelstelling een overzicht te geven van de diagnostiek bij verdenking op een congenitale trombocytenstoornis op basis van de beschikbare medische literatuur. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen aandoeningen die leiden tot een trombocytopenie (trombocyten aantal $< 150 \times 10^9 /L$) al dan niet in combinatie met een trombocytopathie, en trombocytopathieën bij een normaal trombocytengetal.

Conclusies

SORT-gradering	Conclusie
Algemeen	
C	Bij de verdenking op een congenitale trombocytenstoornis dient de volgende diagnostiek standaard te worden verricht: compleet bloedbeeld, MPV, morfologische beoordeling bloeduitstrijk, LTA, en dense granule onderzoek. Op indicatie dient ook een CD61 meting plaats te vinden. (Consensus)

Trombocytengetal, MPV en bloeditstrijk	
C	Bij een normaal trombocytengetal is het vaststellen van het trombocytengetal middels impedantie en optische meting beiden betrouwbaar. Echter, het trombocytengetal kan worden onderschat bij een macrotrombocytopenie. (Noris, 1998; Noris, 1998; Noris, 2009; Seri 2003)
C	Bij een trombocytopenie dient pseudotrombocytopenie te worden uitgesloten en dient een morfologische beoordeling plaats te vinden middels een bloeditstrijk. Bij een (macro)trombocytopenie kan een immunologische methode met behulp van trombocyt specifieke markers worden gebruikt voor nauwkeuriger vaststellen van het trombocytengetal. (Consensus)
LTA	
C	LTA is niet gevoelig voor alle congenitale trombocytenstoornissen en is met name matig sensitief voor d-storage pool deficiëntie (d-SPD). (Hayward, 2009; Nieuwenhuis 1987)
C	De waarschijnlijkheid van een trombocytenstoornis wordt groter wanneer twee of meer agonisten afwijkende LTA resultaten geven. (Hayward, 2009)
C	LTA-uitslagen in PRP met een trombocytengetal $<80 \times 10^9/L$ kunnen niet goed geïnterpreteerd worden. (Hayward, 2008)
Secretie van α - en δ granulen in trombocyten	
C	Voor het aantonen/uitsluiten van δ -SPD dient een specifieke test te worden gebruikt om de mate van adenosine difosfaat (ADP), -trifosfaat (ATP), of serotonine secretie en/of hun concentratie in de trombocyt vast te stellen. (Consensus)
C	Voor het aantonen/uitsluiten van α -SPD kunnen platelet factor 4 en b-tromboglobuline worden gemeten. Tevens kan de P-selectine expressie op gestimuleerde trombocyten worden gemeten. (Consensus)
PFA	

C	De PFA is geen geschikte screeningstest voor het uitsluiten van congenitale trombocytenstoornis. (Hayward, 2006; Kaufmann, 2020; Moenen, 2019)
C	Een bij herhaling verlengde PFA bij een verhoogde bleedingsneiging zonder aantoonbare oorzaak in VWF of trombocytenfunctie kan bijdragen aan het stellen van de diagnose BDUC. (Heubel-Moenen, 2022)
Volbloed impedantie aggregometrie/Multiplate	
C	Een normale MEIA sluit met name een milde trombocytenstoornis niet uit en kan daarom niet gebruikt worden ter vervanging van LTA. (Moenen, 2019)
Flowcytometrie	
C	Een functiemeting met flowcytometrie heeft toegevoegde waarde naast LTA. (Jourdi, 2023; Van Asten, 2018)
Genetische diagnostiek	
C	Genetische diagnostiek is zinvol wanneer een congenitale trombocytenfunctiestoornis is aangetoond. De toegevoegde waarde van genetische diagnostiek wanneer een congenitale trombocytenstoornis nog niet is aangetoond is beperkt. (Blaauwgeers, 2020; Downes, 2019)
Trombopoëetine	
C	Bij patiënten met trombocytopenie kunnen trombopoëetine (TPO)-spiegels worden gebruikt om te differentiëren tussen een aanmaakstoornis en perifere destructie van trombocyten. (Al-Samkari, 2018; Makar, 2013; Porcelijn, 1998)

Samenvatting literatuur

Resultaten

1. Pre-analyse

De adviezen rondom de pre-analyse en de bijbehorende onderbouwing worden elders beschreven. (Henskens, 2016; NVCK; 2020)

2. Aanvraagpakket en volgorde van testen

Het aanvraagpakket voor onderzoek naar trombocyten functiestoornissen bestaat uit basis- en vervolgonderzoek. Deze indeling is gebaseerd op een combinatie van literatuur en expert meningen van (inter)nationale experts (laboratoriumspecialisten en (kinder)hematologen). (Gomez, 2021; Gresele, 2014; Gresele, 2015; Hayward, 2008; Mezzano, 2022) De exacte keuze voor de laboratoriumtesten uit het basis- en vervolgonderzoek wordt nader uitgelegd per test in deze onderbouwing en is voorzien van aanbevelingen per laboratoriumtest. Voor de analytische uitvoeringen van sommige testen verwijzen we naar handreikingen opgesteld door de Vereniging Hematologische Laboratoria welke opgesteld werden aan de hand van literatuur, expert meningen en gepubliceerde analytische richtlijnen.

Daarnaast is bekend dat een onbekend, maar groot deel van de mildere, erfelijke bloedplaatjes aandoeningen niet kan worden aangetoond met het huidige pakket aan laboratoriumtesten.

3. Interpretatie van laboratoriumonderzoek bij trombocytenfunctiestoornissen

Laboratoriumresultaten van onderzoek naar trombocytenstoornissen dienen geïnterpreteerd te worden in een multidisciplinaire teamvergadering door personen die ervaring hebben met de gebruikte technieken (laboratoriumspecialisten, vakanalisten, (kinder)hematologen, internist-vasculair geneeskundigen en hemofilieverpleegkundigen).

4. Compleet bloedbeeld & bloeduitstrijk

◦ Het trombocytengetal en IPF (Immature platelet fraction)

Het trombocytengetal wordt doorgaans vastgesteld met behulp van een geautomatiseerde hematologie analyzer, die gebruik maakt van impedantie of optische metingen. Hoewel metingen uitgevoerd met beide methoden betrouwbaar zijn bij mensen met een normaal trombocytengetal, zijn er aanwijzingen dat het trombocytengetal wordt onderschat bij mensen met een ernstige macrotrombocytopenie, zoals bij Myosin Heavy Chain 9 (MYH9) gerelateerde aandoeningen of Bernard Soulier Syndroom (BSS). (Noris, 1998; Noris, 1998; Noris, 2009; Seri, 2003) Hierbij wordt een significant lager trombocytengetal gerapporteerd met zowel impedantie als optische meetmethoden dan wanneer een manuele telling wordt toegepast, waarbij de afwijking het grootst is bij impedantiemetingen. Het trombocytengetal van de hematologie-analyzer kan minder betrouwbaar zijn bij een trombocytengetal $<20 \times 10^9/L$ en bij macrotrombocytopenie. Om een accuraat beeld te krijgen van het trombocytengetal dient een alternatieve meetmethode voor het trombocytenaantal te worden gebruikt die ongevoelig is voor de grootte/het volume van de trombocyten. Dit kan een immunologische of fluorescente methode zijn met behulp van trombocyt specifieke markers of een manuele telling met behulp van microscopie. De IPF, ook *reticulated platelets* genoemd afhankelijk van de hematologie analyzer, zijn een maat voor jonge trombocyten. Verschillende studies hebben laten zien dat de IPF verhoogd is wanneer een trombocytopenie is geassocieerd met perifere destructie of klaring, zoals bij immuun trombocytopenie (ITP). (Briggs, 2004; Pons, 2010; Sakuragi, 2015) Echter, een verhoogde IPF-waarde is ook gerapporteerd bij beenmergfalen en tijdens herstel na chemotherapie, waardoor deze waarden voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden. (Cybulska, 2017; Kienast, 1990; Meintker, 2013)

◦ Het trombocytenvolume (MPV)

Het trombocytenvolume, ook *mean platelet volume* (MPV) genoemd, is een maat voor de grootte van de trombocyten en wordt gemeten door alle gangbare hematologie analyzers. De voor MPV gebruikte methodologie varieert echter tussen hematologie analyzers, waardoor normaalwaarden kunnen variëren. (Harrison, 2022) Op dit moment zijn er geen internationale standaarden voor MPV beschikbaar. Normaalwaarden dienen daarom in ieder laboratorium vastgesteld te worden volgens daarvoor geldende richtlijnen. Het MPV van de hematologie-analyzer kan minder betrouwbaar zijn bij een trombocytengetal $<20 \times 10^9/L$. Er is een duidelijke relatie tussen trombocytengrootte en het trombocytengetal, waarbij het totale trombocytenvolume in het bloed min of meer constant is. (Lippi, 2015) Afwijkingen in trombocytenaanmaak kunnen leiden tot een afwijkend MPV. Een verhoogd MPV bij mensen met een trombocytopenie kan passen bij zowel een immunologische oorzaak (ITP) als een congenitale trombocytopenie. Een zeer sterk verhoogd of verlaagd MPV wordt echter

alleen gezien bij specifieke congenitale trombocytenstoornissen. Een multicenter studie naar het vermogen van MPV om congenitale trombocytopenieën (n=113) te onderscheiden van ITP (n=130) liet zien dat een MPV van meer dan 1.5x de bovengrens van de referentiewaarde gebruikt kan worden om een macrotrombocytopenie (MYH9-gerelateerde stoornissen en BSS) te identificeren met een specificiteit van 92% (sensitiviteit 66%, positief voorspellende waarde 74%, negatief voorspellende waarde 88%). (Noris, 2013) Uit dezelfde studie bleek een MPV van >8% beneden de ondergrens van de referentiewaarde een microtrombocytopenie (*Ankyrin Repeat Domain' 26* [ANKRD26] gerelateerde trombocytopenie) te kunnen onderscheiden van ITP met een sensitiviteit van 54% en een specificiteit van 82%. Een alternatief voor het vaststellen van MPV is het meten van de gemiddelde trombocytendiameter op een bloeduitstrijkje. Deze test heeft een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit voor macro- en microtrombocytopenie als een MPV-meting. (Noris, 2013)

- **De bloeduitstrijk**

Een bloeduitstrijkje uit vers afgenomen bloed (<2 uur) gevolgd door een May-Grünwald-Giemsa kleuring of een Wright-Giemsa kleuring is een effectieve methode om trombocytenstoornissen te evalueren. Naast informatie over de grootte en het aantal trombocyten in het bloed, levert deze test informatie over de morfologie van de trombocyt, de aanwezigheid van alfa-granules in de trombocyt en de aan- of afwezigheid van Döhle-inclusielichaampjes in neutrofielen. Gezien de matige betrouwbaarheid van het trombocytengetal bij mensen met een macrotrombocytopenie, dient ernstige trombocytopenie altijd bevestigd te worden in een bloeduitstrijkje. Pseudotrombocytopenie door afname in EDTA dient altijd te worden uitgesloten. Aanwijzingen voor pseudotrombocytopenie op het bloeduitstrijkje zijn een indicatie voor een her-evaluatie van het trombocytengetal in heparine- of citraatbloed.

Tevens is het mogelijk om immunofluorescentie uit te voeren op een bloeduitstrijkje, waarmee trombocytenstoornissen opgespoord kunnen worden. Een grote multicenter studie onder 3217 patiënten met een verdenking op een congenitale trombocytenstoornis liet toegevoegde waarde zien van immunofluorescentie op een conventioneel bloeduitstrijkje. Hierin werd gekeken naar markers voor verschillende congenitale trombocytenstoornissen, waaronder BSS en Glanzmann trombasthenie (GT), d storage pool deficiëntie (d-SPD) en verschillende andere aandoeningen. Bij 877/3217 (27%) van de geïncubeerde mensen kon een diagnose worden gesteld op basis van het bloeduitstrijkje. (Greinacher, 2017) Hierbij moet worden aangetekend dat 743/877 (85%) van deze mensen een MYH9-gerelateerde stoornis had. Een latere studie onder 40 families met een congenitale trombocytenstoornis bevestigde de effectiviteit van deze methode. (Zaninetti, 2023)

5. Lichttransmissie aggregometrie (LTA)

Lichttransmissie aggregometrie (LTA), ook wel Born aggregatie genoemd, is de meest gebruikte test voor de analyse van trombocytenfunctie. De test is niet gevoelig voor alle congenitale trombocytenstoornissen en is matig sensitief voor d- SPD. (Hayward, 2009; Nieuwenhuis, 1987) Gebruik van trombocytenaggregatieremmers, inclusief NSAID's, dient te worden uitgesloten voordat analyse van trombocytenfunctie plaatsvindt. LTA vindt plaats in plaatjesrijk plasma (PRP), waarbij het niet nodig is om het trombocytengetal in het PRP bij te stellen naar een standaardgetal met plaatjesarm plasma. (Castilloux, 2011) Indien het PRP-volume ontoereikend is voor de analyse, kan bijstellen van het PRP-volume met plaatjesarm plasma worden overwogen, waarbij het trombocytengetal $>150 \times 10^9/L$ dient te blijven. Tijdens trombocytenaggregatie scheiden geactiveerde trombocyten tromboxaan A2 en adenosine-difosfaat (ADP) uit, wat zorgt voor paracrine activatie van trombocyten en de aggregatiereactie versterkt. Bij een te laag trombocytengetal is de concentratie van deze uitgescheiden stoffen ontoereikend, wat kan leiden tot foutief verminderde aggregatie. Resultaten in PRP met een trombocytengetal $<150 \times 10^9/L$ moeten daarom voorzichtig geïnterpreteerd worden. De hierbij gehanteerde ondergrens van het trombocytengetal is afhankelijk van de agonist en de concentratie van de agonist. (Hayward, 2008) LTA-uitslagen in PRP met een trombocytengetal $<80 \times 10^9/L$ kunnen niet goed geïnterpreteerd worden, hoewel deze beperking minder toepasbaar lijkt bij de ristocetine-geïnduceerde trombocytenaggregatie (RIPA) die gebruikt wordt voor de analyse van type 2b Von Willebrandziekte (lage concentratie ristocetine) of BSS (hoge concentratie ristocetine). (Hayward, 2008)

Door de agonist te variëren, kunnen stoornissen in verschillende activatieroutes in de trombocyt worden opgespoord. Eén studie onder niet geselecteerde patiënten met een verdenking congenitale trombocytenstoornis heeft laten zien dat de waarschijnlijkheid van een trombocytenstoornis groter wordt wanneer 2 of meer agonisten afwijkende resultaten geven. (Hayward, 2009) De Scientific Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) heeft op basis van expert consensus een voorstel gedaan voor een agonistenpanel met bijbehorende concentraties dat in ieder geval meegenomen moet worden bij de evaluatie van trombocytenfunctiestoornissen. (Gresle

concentraties dat in ieder geval meegenomen moet worden bij de evaluatie van trombocytenfunctiestoornissen.(Gresele, 2015) Deze agonisten zijn: ADP, collageen, type I (fibrillair), ristocetine, trombinereceptor agonistpeptide SFLLRN (TRAP), tromboxaan-receptor agonist U46619, arachidonzuur en adrenaline. Referentiewaarden dienen door ieder laboratorium vastgesteld te worden op basis van ten minste 40 gezonde personen, waarbij een non-parametrische analyse voor afkapwaarden wordt gehanteerd.(Gomez, 2021) Gezien het gebrek aan sensitiviteit van metingen met lage agonistconcentraties voor trombocytenfunctiestoornissen lijkt het niet nuttig lage concentraties mee te nemen in de diagnostische evaluatie van trombocytenfunctie.(Munnix, 2021) Het is daarom aanbevolen concentraties te gebruiken die leiden tot ten minste 50% maximale aggregatie bij 95% van de gezonde vrijwilligers.(Gomez, 2021) Uitslagen dienen te worden gerapporteerd als een kwantitatieve maat van aggregatie, waarbij tevens een beschrijving van de vorm van de aggregatiecurve gerapporteerd wordt.

De VHL heeft de richtlijnen van de ISTH-SSC bewerkt tot een handreiking voor de diagnostische laboratoria t.b.v. de uitvoering van de LTA (Henskens, 2016) en daarnaast een onderzoek uitgevoerd naar de vergelijkbaarheid van de uitslagen van verschillende laboratoria. (Munnix, 2021)

De resultaten van een internationaal multicenter onderzoek onder 28 laboratoria naar variabiliteit in LTA-uitslagen op basis van agonistherkomst en -concentratie lieten zien dat er voor sommige agonisten een aanzienlijke interindividuele variatie in respons is onder gezonde vrijwilligers.(Alessi et al., 2023) Hierdoor is het onderscheid tussen een normale of abnormale LTA-respons bij lage agonistconcentraties vrijwel onmogelijk. De interindividuele variatie is klein bij het gebruik van hoge agonistconcentraties.

6. Secretie van α - en δ -granulen in trombocyten

De term SPD omvat een verzameling congenitale aandoeningen waarbij er een defect is in de aanleg of secretie van opslaggranulen in de trombocyten. Waar α -granulen dienen als opslag van eiwitten, waaronder cytokinen, bevatten δ -granulen (dense granulen) vooral nucleotiden en serotonine. Er bestaan geïsoleerde afwijkingen van α -granulen (α -SPD) en δ -granulen (δ -SPD), evenals gecombineerde α/δ -granule afwijkingen α/δ -SPD. δ -SPD is een veel voorkomende oorzaak voor een mucocutane bloedingsneiging. (Quiroga, 2007; Van Asten, 2020) LTA is onvoldoende sensitief voor δ -SPD, waardoor specifieke testen voor δ -SPD noodzakelijk zijn. Daarom is het van belang metingen van nucleotiden in trombocyten te verrichten wanneer ook LTA wordt verricht (Mezzano, 2022; Quiroga, 2007; Van Asten, 2020) en met name wanneer de LTA normaal is. Er is momenteel geen consensus over de manier waarop nucleotiden gemeten dienen te worden in trombocyten. (Gresele, 2014) De meest gebruikte test lijkt lumi-aggregometrie, waarbij LTA wordt gecombineerd met een ATP-meting op basis van luminescentie.(Gresele, 2014; Gresele, 2015; Mezzano 2022) Deze test is echter niet in staat een secretiedefect te onderscheiden van de afwezigheid van δ -granulen in de trombocyt en is niet bij iedere patiënt met δ -SPD afwijkend. (Badin, 2016) Metingen van de nucleotiden ADP en adenosine trifosfaat (ATP) in trombocytenlysaat of supernatant van geactiveerde trombocyten met behulp van luminescentie of HPLC zijn een alternatief, waarmee zowel het ADP-gehalte als het ATP-gehalte in de trombocyt vastgesteld kan worden.(Dupuis, 2020; Holmsen, 1989; Mezzano, 2022; Summerfield, 1981; Van Asten, 2020) Tevens is het mogelijk serotonine te bepalen in trombocyten of het supernatant van aggregaarde trombocyten (Aranda, 2023) of in serum. (Korse, 2017) Afwijkende metingen dienen bevestigd te worden in een tweede meting.(Mezzano, 2022) Bij dit onderzoek wordt aanbevolen om per laboratorium met de eigen methode de referentiewaarden vast te stellen bij voorkeur in 120 maar minimaal 40 gezonde vrijwilligers.

Er is geen consensus over de beste manier om secretie van α -granulen te meten. Veel gebruikt lijkt volbloed flowcytometrie, waarbij wordt gekeken naar P-selectine expressie op gestimuleerde trombocyten.(Mezzano, 2022) Er zijn echter aanwijzingen dat P-selectine expressie op geactiveerde trombocyten normaal kan zijn bij patiënten met Gray Platelet Syndroom. (Nurden, 2007) Het is tevens mogelijk om trombocyt-specifieke eiwitten uit α -granules zoals platelet factor 4 (PF4; CXCL4) of b-tromboglobuline (bTG; CXCL7) te meten in het supernatant van gestimuleerde trombocyten, of in trombocytenlysaat.

7. Platelet function analyzer (PFA)

De PFA-100- en -200-apparaten gebruiken citraat volbloed dat wordt opgezogen met hoge afschuifsnelheden (5000-6000/s) middels cartridges die een opening bevatten die is gecoat met collageen en adrenaline of met collageen en ADP. (Kunda, 1995; Mammen, 1995) De PFA is op dit moment de enige CE gemarkeerde trombocytenfunctietest die gebruik maakt van een hoge stroomsnelheid van het bloedmonster. De agonisten (collageen in combinatie met ADP of adrenaline) veroorzaken

trombocytenadhesie, -activering en -aggregatie, wat leidt tot sluiting van de opening. De tijd van start van de meting tot het sluiten van de opening wordt gerapporteerd als sluitingstijd (closure time, CT) in seconden. Hiervoor is per test 0,8 ml citraat volbloed nodig, wat het aantrekkelijk maakt voor pediatrische monsters. Een studie onder 555 patiënten met een verdenking trombocytenstoornis toonde een sensitiviteit van 19.5% met PFA-ADP cartridge (95%CI 12.6, 30.0; specificiteit 86.4%; 95% CI 82.4, 89.8) en sensitiviteit van 44.3% met de PFA-EPI cartridge (95% CI 34.9, 53.9; specificiteit 75.6%; 95% CI 70.8, 79.9) voor een trombocytenstoornis.(Kaufmann, 2020) Een studie onder 97 pediatrische patiënten met een verdenking primaire hemostasestoornis, onder wie 34 met de ziekte van Von Willebrand, 29 met een milde trombocytenstoornis en 34 zonder diagnose, rapporteerde een c-statistic van 0.56 (95% CI 0.44 – 0.69) voor milde trombocytenstoornissen. De PFA was echter consistent verlengd bij GT en Von Willebrandziekte. (Alhaj, 2024).

Daarmee is de test ongeschikt voor gebruik als screeningtest voor trombocytenfunctiestoornissen. (Hayward, 2006; Kaufmann, 2020; Moenen, 2019) Normale testresultaten kunnen ernstige trombocydefecten uitsluiten, maar geen mildere aandoeningen. (Heubel-Moenen, 2022; Moenen, 2019) De PFA is daarnaast gevoelig voor Von Willebrandziekte, waarbij de sensitiviteit en specificiteit van PFA lager was dan metingen van VWF:Ag en VWF:Act. (Ardillon, 2015)

Een verlengde PFA-sluitingstijd bij herhaling kan als enige afwijking voorkomen bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging, hetgeen veroorzaakt kan worden door een flow-afhankelijke afwijking van de trombocyten en/of Von Willebrand factor die niet wordt aangetoond door LTA en/of dense-granule onderzoek.(Heubel-Moenen, 2022) Op dit moment worden deze patiënten, wanneer er ook sprake is van een evidente bloedingsneiging, geclassificeerd als *Bleeding Disorder of Unknown Cause* (BDUC).

8. Volbloed impedantie aggregometrie/Multiplate

Multiple electrode impedantie aggregometrie (MEIA) is een volbloed methode om de trombocytenfunctie vast te stellen. MEIA wordt vooral gebruikt in studies naar de effectiviteit van trombocytenaggregatieremmers en is variabel gevoelig voor trombocytopenie of een congenitale of verworven trombocytenstoornis. Een afwijkende MEIA dient nader onderzocht en bevestigd te worden d.m.v. LTA. Een normale MEIA sluit met name een milde trombocytenstoornis niet uit (Moenen, 2019) en kan daarom niet gebruikt worden ter vervanging van LTA.

9. Flowcytometrie

Expressie van membraanreceptoren op trombocyten met behulp van flowcytometrie kan worden gebruikt voor de identificatie van specifieke trombocytenstoornissen. Deze methode vereist een flowcytometer, technische expertise en CE gemarkeerde reagentia. Te denken valt aan afwezigheid van het glycoproteïne Ib-V-IX complex bij BSS en de fibrinogeenreceptor alllbb3 (GPIIbIIIa) bij GT, of de aanwezigheid van hematopoëtische stamcelmarker CD34 op trombocyten bij mensen met een mutatie in het GF11b gen (Marneth, 2017), zie Tabel 1 vetgedrukt. Daarnaast bestaan er nog zeldzame glycoproteïne-aandoeningen (zie Tabel 1, niet vetgedrukt) die in specifieke gevallen onderzocht kunnen worden.

Flowcytometrie kan daarnaast gebruikt worden voor functieanalyse van trombocyten, zelfs indien er sprake is van ernstige trombocytopenie.(Van Asten, 2018; Vinholt, 2017) Waar functieanalyse met LTA niet mogelijk is bij een trombocytengetal <80 x 10⁹/L, geldt een dergelijke beperking niet voor flowcytometrische bepalingen. Eén studie onder 107 patiënten met een verdenking trombocytenstoornis heeft aangetoond dat een functiemeting met flowcytometrie toegevoegde waarde heeft naast LTA.(Jourdi, 2023; Van Asten, 2018) De methodologie is echter niet gestandaardiseerd en niet overal beschikbaar. De SSC van de ISTH geeft handvatten voor de uitvoer van functietesten met behulp van flowcytometrie bij patiënten met trombocytopenie.(Jourdi, 2023)

Tabel 1: Overzicht van belangrijke receptoren op bloedplaatjes welke aangetoond kunnen worden met flowcytometrie in het kader van trombocytenstoornissen.

CD	Alternatieve naam	Integrine	Ziekte	Binding aan
CD34			GF11B-gerelateerde	

CD34			CD34-gerelateerde aandoeningen	
CD36	GPIV			trombospondine
CD41/61	GPIIb/IIIa	α IIb β 3	GT	fibrinogeen
CD42a	GPIX		BSS	
CD42b	GPIba		BSS	VWF
CD42c	GPV		BSS	
CD42d	GPIb β		BSS	
CD49b/CD29	GPIIa	α 2 β 1		collageen
CD62P	P-selectine		alfa-granules	
CD63	LAMP-3		dense granules	
CD107a	LAMP-1		Lysosomale afwijkingen	
–	GPVI			collageen

BSS: Bernard-Soulier syndroom; GP: glycoproteïne; GT: Glanzmann trombasthenie; VWF: Von Willebrand Factor

10. Genetische diagnostiek

De introductie van next-generation sequencing technieken, waaronder whole exome sequencing en whole genome sequencing, in de diagnostiek heeft geleid tot de identificatie van vele genen die betrokken zijn bij trombocytenaanmaak en -functie. Verschillende studies rapporteerden hoge succespercentages van genetische screening bij patiënten met een bewezen congenitale trombocytenstoornis. (Bastida, 2018; Downes, 2019; Johnson, 2016; Sánchez-Guiu, 2014; Van Laer, 2023) De causale genetische variant werd vaker gevonden bij patiënten met een bewezen congenitale trombocytopenie dan bij patiënten met een bewezen functiestoornis. (Bastida, 2018; Downes, 2019; Van Laer, 2023) Een studie onder 2396 patiënten, van wie 335 met trombocytopenie en 430 met een trombocytenfunctiestoornis, rapporteerde een mogelijk causale genetische variant bij 44% van de patiënten met een trombocytopenie en bij 29% van de patiënten met een trombocytenfunctiestoornis. (Downes, 2019) Het succespercentage voor trombocytopenie in deze studie komt overeen met de resultaten van een andere studie die een verklarende genetische variant vond bij 46% van 55 patiënten met congenitale trombocytopenie. (Johnson, 2016) Een derde studie naar causale genetische varianten bij 160 patiënten met een bewezen trombocytenfunctiestoornis of congenitale trombocytopenie rapporteerde een succespercentage van 55%, waarbij hoofdzakelijk varianten werden gevonden passend bij trombocytopenie, al dan niet gepaard gaand met een functiestoornis.

(Van Laer, 2023) In al deze studies werd genetische diagnostiek laat in het diagnostische traject ingezet, wanneer een congenitale trombocytenstoornis reeds was aangetoond. Het succespercentage ligt echter beduidend lager wanneer genetische diagnostiek eerder in het diagnostische traject wordt uitgevoerd. Bij een studie onder 96 patiënten met een verdenking congenitale trombocytenstoornis werd slechts bij 8% van de patiënten een moleculaire diagnose gesteld. (Blaauwgeers, 2020) Het inzetten van genetische diagnostiek lijkt daarom niet zinvol wanneer een congenitale trombocytenfunctiestoornis nog niet is bewezen en de familieanamnese negatief is. Bij aanwijzingen voor een congenitale trombocytopenie kan genetische diagnostiek daarentegen wel zinvol zijn. Bij verdenking op een ernstige of familiale trombocytenfunctiestoornis bij kinderen < 1 jaar, zeker als het genetisch defect in de familie bekend is, kan genetisch onderzoek overwogen worden, temeer omdat functieanalyse met LTA op deze leeftijd niet mogelijk is.

11. Trombopoëetine (TPO)

Bij patiënten met trombocytopenie kunnen trombopoëetine (TPO)-spiegels worden gebruikt om te differentiëren tussen een aanmaakstoornis en perifere destructie van trombocyten. (Al-Samkari, 2018; Makar, 2013; Porcelijn, 1998) Een studie onder 101 patiënten met ITP, 5 patiënten met een bevestigde amegakaryocytaire trombocytopenie en 76 patiënten met verscheidene aandoeningen al dan niet gepaard gaand met beenmergfalen, liet zien dat TPO-spiegels doorgaans binnen het normale bereik vallen bij ITP, en verhoogd zijn bij verworven of erfelijke vormen van beenmergfalen. (Porcelijn, 1998) Trombopoëtiespiegels zijn verhoogd bij verschillende erfelijke syndromen van beenmergfalen (IBMFS) waarbij trombocytopenie een prominent symptoom is, waaronder congenitale amegakaryocytaire trombocytopenie (CAMT), dyskeratosis congenita, radio-ulnaire synostose met amegakaryocytaire trombocytopenie (CTRUS) en trombocytopenie-afwezige radius-syndroom (TAR). (Germeshausen, 2021) Indien CAMT wordt veroorzaakt door afwijkingen in het gen voor trombopoëetine, dan kunnen trombopoëtiespiegels laag zijn (Pecci, 2018), of normaal. (Dasouki, 2013) Normale TPO-spiegels zijn gerapporteerd bij enkele patiënten met BSS of Wiskott-Aldrich syndroom, die beiden ook gepaard gaan met trombocytopenie. (Cremer, 1999)

Let op: dit onderzoek wordt vaak uitbesteed en dient bij de aanvraag niet verward te worden met antistoffen tegen Thyroid Peroxidase (TPO) om vertraging in het diagnostisch traject te voorkomen.

Referenties

- o Alessi MC, Coxon C, Ibrahim-Kosta M, Bacci M, Voisin S, Rivera J, et al. Multicenter evaluation of light transmission platelet aggregation reagents: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(9):2596–610.
- o Alhaj D, Hagedorn N, Cuntz F, Reschke M, Schuldes J, Ruthenberg J, et al. ISTH bleeding assessment tool and platelet function analyzer in children with mild inherited platelet function disorders. *Eur J Haematol*. 2024;113(1):54–65.
- o Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1501–8.
- o Aranda E, Iha S, Solari S, Rodríguez D, Romero V, Villarroel L, et al. Serotonin secretion by blood platelets: accuracy of high-performance liquid chromatography-electrochemical technique compared with the isotopic test and use in a clinical laboratory. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(5):102156.
- o Ardillon L, Ternisien C, Fouassier M, Sigaud M, Lefrançois A, Pacault M, et al. Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year 'real-world' experience. *Haemophilia*. 2015;21(5):646–52.
- o Badin MS, Graf L, Iyer JK, Moffat KA, Seecharan JL, Hayward CPM. Variability in platelet dense granule adenosine triphosphate release findings amongst patients tested multiple times as part of an assessment for a bleeding disorder. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):648–57.
- o Bastida JM, Lozano ML, Benito R, Janusz K, Palma-Barqueros V, Del Rey M, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2018;103(1):148–62.
- o Blaauwgeers MW, van Asten I, Kruip MJHA, Beckers EAM, Coppens M, Eikenboom J, et al. The limitation of genetic testing in diagnosing patients suspected for congenital platelet defects. *Am J Hematol*. 2020;95(1):E26–8.
- o Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2004;126(1):93–9.
- o Castilloux JF, Moffat KA, Liu Y, Seecharan J, Pai M, Hayward CPM. A prospective cohort study of light transmission platelet aggregometry for bleeding disorders: is testing native platelet-rich plasma non-inferior to testing platelet count adjusted samples?

Thromb Haemost. 2011;106(4):675–82.

- Cremer M, Schulze H, Linthorst G, Folman CC, Wehnert S, Strauss G, et al. Serum levels of thrombopoietin, IL-11, and IL-6 in pediatric thrombocytopenias. *Ann Hematol.* 1999;78(9):401–7.
- Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol.* 2017;177(4):612–9.
- Dasouki MJ, Rafi SK, Olm-Shipman AJ, Wilson NR, Abhyankar S, Ganter B, et al. Exome sequencing reveals a thrombopoietin ligand mutation in a Micronesian family with autosomal recessive aplastic anemia. *Blood.* 2013;122(20):3440–9.
- Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, Gebhart J, Hofer S, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2019;134(23):2082–91.
- Dupuis A, Bordet JC, Eckly A, Gachet C. Platelet δ -Storage Pool Disease: An Update. *J Clin Med.* 2020;9(8).
- Freson K, Wijngaerts A, Van Geet C. Update on the causes of platelet disorders and functional consequences. *Int J Lab Hematol.* 2014 Jun;36(3):313–25.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – Not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(2):101286.
- Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, Lowe G, et al. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2021;195(1):46–72.
- Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood.* 2022;140(6):542–55.
- Greinacher A, Pecci A, Kunishima S, Althaus K, Nurden P, Balduini CL, et al. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: a tool to facilitate worldwide diagnosis of platelet disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017;15(7):1511–21.
- Gresele P, Harrison P, Bury L, Falcinelli E, Gachet C, Hayward CP, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014;12(9):1562–9.
- Gresele P, Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015;13(2):314–22.
- Gresele P, Orsini S, Noris P, Falcinelli E, Alessi MC, Bury L, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: A communication from the Platelet Physiology SSC. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(3):732–9.
- Harrison P, Price J, Didembourg M, Johnson A, Baldwin S, Veronneau M, et al. Feasibility of a mean platelet volume standard: an international council for standardization in hematology (ICSH) inter-laboratory study. *Platelets.* 2022;33(8):1159–67.
- Hayward CPM, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(2):312–9.
- Hayward CPM, Pai M, Liu Y, Moffat KA, Seecharan J, Webert KE, et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *Journal of Thrombosis and Hemostasis.* 2009;7(4):676–84.
- Hayward CPM, Moffat KA, Pai M, Liu Y, Seecharan J, McKay H, et al. An evaluation of methods for determining reference intervals for light transmission platelet aggregation tests on samples with normal or reduced platelet counts. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):134–45.
- Henskens Y. https://www.de-vhl.nl/upload/protocollen/hemostase/20220618_Versie-24-1-2016-Word-LTA-Defintieve-aanbeveling-WG-Hemostase-VHL..pdf. 2016. Handreiking LTA-VHL t.b.v. analyse bloedingsneiging (versie 24-1-2016).
- Heubel-Moenen FCJ, Brouns SLN, Herfs L, Boerenkamp LS, Jooss NJ, Wetzels RJH, et al. Multiparameter platelet function analysis of bleeding patients with a prolonged platelet function analyser closure time. *Br J Haematol.* 2022;196(6):1388–400.
- Holmsen H, Dangelmaier CA. Measurement of secretion of adenosine nucleotides. *Methods Enzymol.* 1989;169:195–205.
- International Council for Standardization in Haematology Expert Panel on Cytometry, International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting. Platelet counting by the RBC/platelet ratio method. A reference method. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(3):460–4.
- Johnson B, Lowe GC, Futterer J, Lordkipanidzé M, MacDonald D, Simpson MA, et al. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. *Haematologica.* 2016;101(10):1170–9.
- Jourdi G, Ramström S, Sharma R, Bakchoul T, Lordkipanidzé M, FC-PFT in TP study group. Consensus report on flow cytometry for platelet function testing in thrombocytopenic patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2023;21(10):2941–52.
- Kaufmann J, Adler M, Alberio L, Nagler M. Utility of the Platelet Function Analyzer in Patients with Suspected Platelet Function Disorders: Diagnostic Accuracy Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(4):e427–36.
- Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood.* 1990;75(1):116–21.
- Korse CM, Buning-Kager JCGM, Linders TC, Haijboer AC, van den Broek D, Tesselaar ME, et al. A serum and platelet-rich plasma

- Korte SM, Büding-Kager JCM, Linder IC, Heijboer AC, van den Broek P, Tesselaar MLT, et al. A serum and platelet-rich plasma serotonin assay using liquid chromatography tandem mass spectrometry for monitoring of neuroendocrine tumor patients. *Clinica Chimica Acta*. 2017;469:130–5.
- Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer–PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(Suppl 2):106–12.
- Lambert MP. What to do when you suspect an inherited platelet disorder. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:377–83.
- Lambert MP. Inherited Platelet Disorders: A Modern Approach to Evaluation and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):471–87.
- Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):555–7.
- Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1041–4.
- Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(Suppl 2):113–21.
- Marneth AE, van Heerde WL, Hebeda KM, Laros-van Gorkom BAP, Barteling W, Willemsen B, et al. Platelet CD34 expression and α / δ -granule abnormalities in GFI1B- and RUNX1-related familial bleeding disorders. *Blood*. 2017;129(12):1733–6.
- Meintker L, Ringwald J, Rauh M, Krause SW. Comparison of automated differential blood cell counts from Abbott Sapphire, Siemens Advia 120, Beckman Coulter DxH 800, and Sysmex XE-2100 in normal and pathologic samples. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(5):641–50.
- Mezzano D, Harrison P, Frelinger AL, Mumford AD, Noris P, Lordkipanidzé M, et al. Expert opinion on the use of platelet secretion assay for the diagnosis of inherited platelet function disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(9):2127–35.
- Moenen FCJ, Vries MJA, Nelemans PJ, van Rooy KJM, Vranken JRRA, Verhezen PWM, et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets*. 2019;30(1):81–7.
- Munnix ICA, Van Oerle R, Verhezen P, Kuijper P, Hackeng CM, Hopman-Kerkhoff HJ, et al. Harmonizing light transmission aggregometry in the Netherlands by implementation of the SSC-ISTH guideline. *Platelets*. 2021;32(4):516–23.
- Nieuwenhuis HK, Akkerman JW, Sixma JJ. Patients with a prolonged bleeding time and normal aggregation tests may have storage pool deficiency: studies on one hundred six patients. *Blood*. 1987;70(3):620–3.
- Noris P, Arbustini E, Spedini P, Belletti S, Balduini CL. A new variant of Bernard-Soulier syndrome characterized by dysfunctional glycoprotein (GP) Ib and severely reduced amounts of GPIX and GPV. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1004–13.
- Noris P, Klersy C, Zecca M, Arcaini L, Pecci A, Melazzini F, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2131–6.
- Noris P, Spedini P, Belletti S, Magrini U, Balduini CL. Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May-Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med*. 1998;104(4):355–60.
- Noris P, Klersy C, Gesele P, Giona F, Giordano P, Minuz P, et al. Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia: a multicentric, real life study. *Br J Haematol*. 2013;162(1):112–9.
- Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*. 2007;21(1):21–36.
- NVKC V. Richtlijn Pre-analytische aspecten bij laboratoriumonderzoek m.b.t. analyse bloedingsneiging. 2020.
- Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, Barozzi S, Giangregorio T, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med*. 2018;10(1):63–75.
- Pons I, Monteagudo M, Lucchetti G, Muñoz L, Perea G, Colomina I, et al. Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(2):158–63.
- Porcelijn L, Folman CC, Bossers B, Huiskes E, Overbeeke MA, v d Schoot CE, et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1998;79(6):1101–5.
- Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, Aranda E, Martínez C, Belmont S, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica*. 2007;92(3):357–65.
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):2063–5.
- Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 2015;101(4):369–75.
- Sánchez-Guill I, Antón AI, Padilla J, Velasco F, Lucia JF, Lozano M, et al. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:213.

- Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*. 2003;82(3):203–15.
- Summerfield GP, Keenan JP, Brodie NJ, Bellingham AJ. Bioluminescent assay of adenine nucleotides: rapid analysis of ATP and ADP in red cells and platelets using the LKB luminometer. *Clin Lab Haematol*. 1981;3(3):257–71.
- Sutor AH, Harms A, Kaufmehl K. Acute immune thrombocytopenia (ITP) in childhood: retrospective and prospective survey in Germany. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(3):253–67.
- van Asten I, Blaauwgeers M, Granneman L, Heijnen HFG, Kruip MJHA, Beckers EAM, et al. Flow cytometric mepacrine fluorescence can be used for the exclusion of platelet dense granule deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(3):706–13.
- Van Laer C, Jacquemin M, Baert S, Labarque V, Thys C, Vanassche T, et al. Clinical application of multigene panel testing for bleeding, thrombotic, and platelet disorders: a 3-year Belgian experience. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(4):887–95.
- Vinholt PJ, Frederiksen H, Hvas AM, Sprogøe U, Nielsen C. Measurement of platelet aggregation, independently of patient platelet count: a flow-cytometric approach. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(6):1191–202.
- Zaninetti C, Leinøe E, Lozano ML, Rossing M, Bastida JM, Zetterberg E, et al. Validation of immunofluorescence analysis of blood smears in patients with inherited platelet disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(4):1010–9.
- Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr*. 2005;94(2):178–84.

Bewijskracht literatuur

Level 2, consistent

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag een literatuursearch verricht in Pubmed in de volle breedte, waarna uitsluitend artikelen in de Engelse taal en betreffende mensen gebruikt werden. Zoektermen waren conform de leidraad van de International Society on Thrombosis and Haemostasis en de British Society for Haematology en zijn hieronder weergegeven. De gebruikte zoektermen leverden 947 hits op. Overige relevante publicaties zijn uit de referentielijsten van deze artikelen gehaald.

Zoekverantwoording

Volledige zoekstrategie:

("inherited thrombocytopenia" [tiab] OR "congenital thrombocytopenia" [tiab] OR "hereditary thrombocytopenia" [tiab] OR "platelet dysfunction" [tiab:~0] OR "platelet disorder" [tiab] OR "platelet function disorder" [tiab] OR "congenital platelet function disorder" [tiab] OR "hereditary platelet function disorder" [tiab] OR "inherited platelet function disorder" [tiab] OR storage pool deficiency [MeSH Terms] OR "storage pool disease" [tiab]) AND (diagnosis [MeSH Terms] OR guidelines [MeSH Terms] OR "recommendation" [tiab]) AND (platelet function tests [MeSH Terms] OR genetics [MeSH Terms] OR "flow cytometry" [tiab] OR "verifynow" [tiab] OR "light transmission aggregometry" OR "secretion" [tiab] OR "nucleotide" [tiab] OR "ADP" [tiab] OR "ATP" [tiab] OR "aggregometry" [tiab] OR "lumi-aggregometry" [tiab] OR "lumi*" [tiab] OR "multiplate" [tiab] OR "multiple electrode aggregometry" [tiab] OR "MEA" [tiab] OR "impedance aggregometry" [tiab] OR "NGS" [tiab] OR "next-generation sequencing" [tiab] OR "thrombopoietin" [tiab] OR "PFA*" [tiab] OR "function analysis" [tiab] OR "mean platelet volume" [tiab] OR "MPV" [tiab])

Evidence tabellen

Er zijn geen evidence tabellen voor deze uitgangsvraag opgenomen in de richtlijn.

Overwegingen

Bij trombocytenstoornissen kunnen bloedingssymptomen bestaan uit langdurig bloedverlies bij (kleine) verwondingen, aanhoudende of recidiverende epistaxis, tandvleesbloedingen, gastro-intestinale bloedingen, bloedingen in de tractus urogenitalis, hevig menstrueel bloedverlies, fluxus ante- of postpartum, hersenbloedingen, bloedingen tijdens/na tandextracties en bloedingen na operatieve ingrepen. Gewrichtsbloedingen en spierbloedingen komen minder frequent voor bij trombocytenstoornissen dan bij stoornissen van de secundaire hemostase. Het is van belang om het bloedingspatroon

goed uit te vragen, waarbij zowel de frequentie als de ernst van de bloedingen vastgelegd dient te worden. Hiervoor kan een gestandaardiseerde vragenlijst worden gebruikt, zoals die van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH-BAT).(Rodeghiero, 2010) Deze is recent gevalideerd voor mensen met een congenitale trombocytenstoornis.(Gresele, 2020) De ISTH-BAT is minder geschikt voor het vaststellen van een bloedingsneiging door een milde trombocytenstoornis bij kinderen.(Alhaj, 2024) Bij kinderen wordt het vaststellen van een significante bloedingsgeschiedenis tevens bemoeilijkt door het ontbreken van hemostatische uitdagingen zoals operatieve ingrepen, tandextracties en menstruatie.

De werkgroep adviseert om de keuze om de diagnostische workup van trombopathie in te zetten aan te laten sluiten bij de dagelijkse praktijk, waarbij de ISTH-BAT de leidraad vormt en de standaard afkapwaarden kunnen worden gevolgd (≥ 3 bij kinderen, ≥ 4 bij mannen en ≥ 6 bij vrouwen) en wanneer de ziekte van von Willebrand is uitgesloten. Bij kinderen dient niet alleen te worden gevaren op de ISTH-BAT score. De in ontwikkeling zijnde richtlijn ‘analyse bloedingsneiging’ zal zich focussen op de diagnostische workflow bij bloedingsneiging in het algemeen. De huidige richtlijn ‘congenitale trombopathie/penie’ is meer gericht op het hoe dan op het wanneer. Verwijzing naar een tertiair centrum voor specifieke trombocytenfunctietesten is nodig indien het eigen centrum deze optie zelf niet heeft.

Lichamelijk onderzoek moet bestaan uit het vaststellen van bloedingsmanifestaties, waarbij naast hematomen die ook bij andere stollingsziekten gezien kunnen worden, specifiek voor trombocytenstoornissen moet gelet moet worden op petechiën. Tevens dient er aandacht te zijn voor mogelijke afwijkingen die kunnen passen bij een trombocytenstoornis als onderdeel van een onderliggend syndroom, zoals oculocutaan (partieel) albinisme, nystagmus, gehoorverlies, mentale retardatie, huid-, oog- en gehoorafwijkingen, nefritis, alsmede dysmorfie van het gelaat of bovenste extremiteiten.(Gresele, 2015)

Differentiaal diagnose

Om de diagnose congenitale trombocytenstoornis te kunnen stellen, dienen verworven oorzaken uitgesloten te worden. Een uiting van een congenitale trombocytenstoornis kan een trombocytopenie (met of zonder macrothrombocyten) zijn, al dan niet gepaard gaand met een bloedingsneiging. Op iedere leeftijd is de meest waarschijnlijke oorzaak van een trombocytopenie verworven, door auto-immuunziekte (-immuungemedieerde trombopenie; ITP) perifere destructie van trombocyten, miltpooling, infectie, beenmergonderdrukking of beenmergfalen.(Lambert, 2019; Sutor, 2001; Zeller, 2005) Zeldzame oorzaken zijn hemolytisch uremisch syndroom of trombotische trombocytopenische purpura. Verworven oorzaken voor een trombocytopenie dienen zoveel mogelijk uitgesloten te worden voordat diagnostiek naar een congenitale trombocytenstoornis wordt ingezet. Een trombocytengetal binnen de normale range in het verleden sluit een congenitale trombocytopenie uit. Bij een groot deel van de patiënten met ITP zal het trombocytengetal na 6 tot 12 maanden genormaliseerd zijn.(Grace, 2022) Belangrijke aanwijzingen voor een congenitale oorzaak van de trombocytopenie zijn een bij herhaling verlaagd trombocytengetal (verlaagd in dezelfde range), een positieve familieanamnese en het niet reageren op therapie voor ITP.(Grace, 2022; Lambert, 2011) ITP treedt zelden op voor de leeftijd van 6 maanden. Een trombocytopenie bij kinderen jonger dan 6 maanden kan een aanwijzing zijn voor een congenitale trombocytenstoornis, waarbij foeto-neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT) dient te worden uitgesloten in de eerst drie levensmaanden. Daarnaast dient er aandacht te zijn voor voeding en gebruikte medicatie (trombocytenaggregatieremmers, NSAID's, SSRI's, depakine) aangezien deze van invloed kunnen zijn op de trombocytenfunctie en – aantal.(Gresele, 2015)

De overwegingen per diagnostische stap worden beschreven onder de resultaten sectie van deze uitgangsvraag.

Behandeling

- Uitgangsvraag 2. Wat is de behandeling van een bloeding of bij een ingreep bij een congenitale trombocytenstoornis?



Aanbevelingen

1. Algemene aanbevelingen

1.1	Geef standaard oraal of intraveneus tranexaminezuur bij bloedingen of rondom ingrepen indien dit een grote ingreep of een ingreep in een
-----	--

	reductie ingrepen maken die een grote ingreep of een ingreep in een slijmvliesgebied betreft bij trombocytopathie of trombocytopenie met trombocyten $<50 \times 10^9/L$. Continueer tranexaminezuur minimaal 5 dagen.
1.2	Geef geen tranexaminezuur bij macroscopische hematurie.
1.3	Behandel hevig menstrueel bloedverlies met tranexaminezuur bij adolescenten en vrouwen met een actieve kinderwens. Behandel hevig menstrueel bloedverlies met een hormonale behandeling (combinatiepreparaat, progestageen only pil of levonorgestrel-bevattend intra-uterien device/implantaat) en/of tranexaminezuur bij vrouwen zonder actieve kinderwens of adolescenten met onvoldoende effect van enkel tranexaminezuur.
1.4	Doe periodiek een follow-up met een volledig bloedbeeld met leukocytdifferentiatie bij congenitale trombocytopenieën met een predispositie voor het ontwikkelen van hematologische maligniteiten (bij mutaties in RUNX1, ETV6 of ANKRD26) en overweeg op indicatie aanvullend een beenmergpunctie met aspiraats.
1.5	Geef tromboseprofylaxe bij ingrepen en partus volgens lokale protocollen.

2. Aanbevelingen voor behandeling rondom ingrepen en bloedingsepisoden

Ernstige trombocytopathie (GT en BSS):

2.1	Geef rFVIIa bij niet-ernstige bloedingen of voorafgaand aan ingrepen met een laag bloedingsrisico (toediening bij start ingreep) om een trombocytentransfusie te vermijden en herhaal de behandeling na 2-3 uur afhankelijk van het type ingreep en de duur van de ingreep.
2.2	Geef bij patiënten bekend met iso-antistoffen tegen glycoproteïne IIb/IIIa ($\alpha IIb\beta 3$) of glycoproteïne Ib-IX-V bij ernstige/levensbedreigende bloedingen of voorafgaand aan ingrepen met een hoog bloedingsrisico (toediening bij start ingreep) rFVIIa in plaats van een trombocytentransfusie.
2.3	Geef bij patiënten zonder iso-antistoffen tegen glycoproteïne IIb/IIIa ($\alpha IIb\beta 3$) of glycoproteïne Ib-IX-V 2 trombocytentransfusies bij ernstige/levensbedreigende bloedingen of maximaal 1 uur voorafgaand aan ingrepen met een hoog bloedingsrisico en geef 1 trombocytentransfusie de dag na de bloeding/ingreep.
2.4	Voeg rFVIIa toe aan de behandeling indien geen adequate hemostase

2.4	voeg 11 ml toe aan de behandeling indien geen adequate hemostase kan worden bereikt ondanks trombocytentransfusie.
-----	--

Milde trombocytopathie (overige trombocytopathieën):

2.5	Overweeg bij onvoldoende effect van tranexaminezuur eenmalig desmopressine in standaarddosering bij milde bloedingen of ingrepen met een laag bloedingsrisico.
2.6	Geef 1-2 trombocytentransfusies bij ernstige/levensbedreigende bloedingen.
2.7	Geef desmopressine 1 uur voorafgaand aan ingrepen met een hoog bloedingsrisico. Overweeg 1 profylactische trombocytentransfusie 1 uur voorafgaand aan ingrepen met een hoog bloedingsrisico in individuele gevallen (bij eerder onvoldoende effect desmopressine, ingrepen met zeer hoog bloedingsrisico en patiënten met storage pool disease).

Trombocytopenie zonder trombocytopathie:

2.8	Geef 1 trombocytentransfusie 1 uur voorafgaand aan ingrepen indien het trombocytengetal onder de transfusie trigger is voor die ingreep conform de richtlijn bloedtransfusiebeleid.
2.9	Overweeg een TPO-receptor agonist voor ingrepen in patiënten met een congenitale trombocytopenie om een trombocytentransfusie te vermijden; dit geldt in het bijzonder voor MYH9-RD, WAS en ANKRD26.
2.10	Overweeg in uitzonderlijke gevallen een splenectomie bij patiënten met een ernstige trombocytopenie bij X-linked trombocytopenie door een WAS mutatie (WAS/XLT), maar wees hier wel zeer terughoudend mee gezien de kans op verergering van de immunodeficiëntie.

3. Aanbevelingen voor behandeling rondom bevallingen

Ernstige trombocytopathie (GT en BSS):

3.1	Adviseer begeleiding van de zwangerschap en bevalling in een instelling met een hemofiliebehandelcentrum.
3.2	Overweeg een geplande bevalling voor vrouwen bij wie HLA of HPA gematchte trombocyten besteld moeten worden.

3.3	Screen tijdens en na de zwangerschap op vorming van HLA antistoffen. Bepaal daarnaast bij Glanzmann trombasthenie (GT) iso-antistoffen tegen glycoproteïne IIb/IIIa ($\alpha\text{IIb}\beta 3$) en bij Bernard-Soulier syndroom (BSS) iso-antistoffen tegen glycoproteïne Ib-IX-V.
3.4	Screen de foetus op tekenen van intra-uteriene bloedingen (specifiek intracraniële bloedingen) indien in de zwangerschap antistoffen tegen glycoproteïne IIb/IIIa ($\alpha\text{IIb}\beta 3$) of antistoffen tegen glycoproteïne Ib-IX-V zijn aangetoond en overweeg tweewekelijks immuunglobulinen vanaf 20 weken AD.
3.5	Overweeg invasieve prenatale diagnostiek bij een verhoogde kans op een foetus met een ernstige autosomaal recessieve trombocytopathie. Betrek hierbij een klinisch geneticus.
3.6	Adviseer een atraumatische partus bij een aangedane foetus. Overweeg een atraumatische partus als ouders afzien van invasieve prenatale diagnostiek bij een verhoogde kans op een foetus met een ernstige autosomaal recessief overerfbare trombocytopathie. In alle andere gevallen is geen indicatie voor een atraumatische partus.
3.7	Geef geen neuraxisblokkade voor pijnstilling en/of partus, ook niet na voorafgaande trombocytentransfusie.
3.8	Geef 2 eenheden trombocytentransfusie voorafgaand aan de partus (toediening 1-2 uur voor de verwachte geboorte van het kind) en 1 trombocytentransfusie 24 uur na de partus.
3.9	Voeg bij het optreden van een bloeding ondanks trombocytentransfusie rFVIIa toe aan de behandeling.
3.10	Geef tranexaminezuur direct ná de geboorte van de neonaat totdat het vloeien genormaliseerd is (minimaal 5 dagen).
3.11	In geval van een sectio zijn de adviezen conform deze van een vaginale bevalling.
3.12	Bepaal postpartum altijd het trombocytengetal bij de neonaat (uit navelstrengbloed), ook als er in de zwangerschap geen antistoffen zijn aangetoond.

Milde trombocytopathie (overige trombocytopathieën):

3.13	Adviseer begeleiding van de zwangerschap en bevalling in de 2 ^e of 3 ^e lijn. Verwijs laagdrempelig naar een instelling met een hemofilie behandelcentrum op basis van het fenotype.
3.14	Bij milde trombocytopathieën is er geen indicatie voor een invasieve prenatale diagnostiek of atraumatische partus.
3.15	Maak bij een milde trombocytopathie en indicatie voor een neuraxisblokkade een individuele risico-inschatting op basis van additionele risicofactoren (procedure, patiënt, medicatie). Voer alleen single-shot spinaal anesthesie uit en verricht maximaal drie pogingen.
3.16	Geef bij een milde trombocytopathie tranexaminezuur direct ná de geboorte van de neonaat totdat het vloeien genormaliseerd is (minimaal 5 dagen).
3.17	Bij milde trombocytopathieën (behalve δ -storage pool disease), geef on demand desmopressine bij fluxus >500ml. Bij onvoldoende effect, geef 1 trombocytentransfusie.
3.18	Bij een milde trombocytopathie en een postpartumbloeding in het verleden, geef profylactisch 1 trombocytentransfusie voorafgaand aan de bevalling (toediening 1-2 uur voor de verwachte geboorte van het kind).
3.19	Bij δ -storage pool disease, geef profylactisch desmopressine in standaarddosering na een vaginale partus (bij voorkeur na geboorte van het kind). Bij eerder onvoldoende effect van desmopressine, overweeg dan profylactisch 1 trombocytentransfusie (toediening 1-2 uur voor de verwachte geboorte van het kind).
3.20	In geval van een sectio, geef bij alle milde trombocytopathieën 1 trombocytentransfusie voorafgaand aan de partus (toediening 1-2 uur voor de verwachte geboorte van het kind).
3.21	Laat de neonaat postpartum beoordelen door een kinderarts op tekenen van een bloedingsneiging.

Trombocytopenie zonder trombocytopathie:

3.22	Adviseer een bevalling in de 2 ^e of 3 ^e lijn. Verwijs laagdrempelig naar
------	--

	een instelling met een hemofilie behandelcentrum op basis van het fenotype.
3.23	Bij trombocytopenie is er geen indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek of atraumatische partus.
3.24	Geef bij trombocytopenie profylactisch een trombocytentransfusie voor de partus (toediening 1-2 uur voor de verwachte geboorte van het kind) indien het trombocytengetal $<50 \times 10^9/L$ is
3.25	Geef bij trombocytopenie $<50 \times 10^9/L$ tranexaminezuur direct ná de geboorte van de neonat gedurende een aantal dagen totdat het vloeien minimaal is (minimaal 5 dagen).
3.26	Bepaal postpartum het trombocytengetal bij de neonat (uit navelstrengbloed).
3.27	Verricht geen neuraxisblokkade bij een trombocyten aantal $<50 \times 10^9/L$. Maak bij een trombocytenaantal van $50-80 \times 10^9/L$ een individuele risico-inschatting op basis van additionele risicofactoren (procedure, comorbiditeit, medicatie). Voer bij een trombocytenaantal van $50-80 \times 10^9/L$ alleen single-shot spinaal anesthesie uit en verricht maximaal drie pogingen.

Tabel 2: Samenvatting aanbevelingen voor behandeling rondom ingrepen, bloedingsepisoden en bevallingen

	Ernstige trombocytopathie	Milde trombocytopathie (excl. δ -storage pool disease)	δ -storage pool disease	Trombocytopenie
Niet-ernstige bloedingen/ ingrepen met laag bloedingsrisico	Tranexaminezuur + rFVIIa	Tranexaminezuur Overweeg desmopressine	Tranexaminezuur Overweeg desmopressine	Tranexaminezuur + trombocytentransfusie [^] Evt. eltrombopag
Ernstige bloedingen/ ingrepen met hoog bloedingsrisico	Tranexaminezuur + 2 trombocytentransfusies* ⁺	<u>Ernstige bloedingen:</u> Tranexaminezuur + 1-2 trombocytentransfusies	<u>Ernstige bloedingen:</u> Tranexaminezuur + 1-2 trombocytentransfusies	Tranexaminezuur + trombocytentransfusie [^] Evt. eltrombopag

	Dag +1: 1 trombocytenantfusie	<u>Hoog risico ingrepen:</u> Tranexaminezuur + desmopressine [#]	<u>Hoog risico ingrepen:</u> Tranexaminezuur + 1-2 trombocytenantfusies	
Vaginale partus	Tranexaminezuur + 2 trombocytenantfusies* Dag +1: 1 trombocytenantfusie Bij onvoldoende effect: toevoegen rFVIIa	Tranexaminezuur Desmopressine alleen on demand Bij onvoldoende effect: trombocytenantfusie	Tranexaminezuur + desmopressine Bij onvoldoende effect: trombocytenantfusie	Tranexaminezuur + trombocytenantfusie [^] Evt. eltrombopag
Partus middels sectio	Gelijk aan vaginale partus	Tranexaminezuur + 1 trombocytenantfusie	Tranexaminezuur + 1 trombocytenantfusie	Gelijk aan vaginale partus

rFVIIa: recombinant geactiveerd factor VII

* Zorg dat er altijd minimaal 1 extra trombocytenantfusie beschikbaar is voor het geval de bloeding persisteert.

⁺ Geef bij aanwezigheid van iso-antistoffen rFVIIa in plaats van een trombocytenantfusie.

[#] Overweeg bij eerder onvoldoende effect van desmopressine of bij ingrepen met een zeer hoog bleedingsrisico om een trombocytenantfusie te geven i.p.v. desmopressine.

[^] Volgens transfusietrigger benoemd in richtlijn bloedtransfusiebeleid.

Onderbouwing

Inleiding

Patiënten met een congenitale trombocytenstoornis hebben een verhoogd risico op bloedingen rondom hemostatische uitdagingen zoals menstruatie, partus, chirurgische ingrepen en trauma's. De doelstelling van dit hoofdstuk is om op basis van de beschikbare literatuur aanbevelingen te doen voor de behandeling van congenitale trombocytenstoornissen in de dagelijkse praktijk.

Conclusies

SORT- gradering	Conclusie
--------------------	-----------

C	Behandeling van patiënten met een congenitale trombocytenstoornis met desmopressine voorafgaand aan een operatieve ingreep is effectief in een subgroep met milde congenitale trombocytopathieën die een kleine ingreep ondergaat.(Orsini, 2017)
B	Lokaal gebruik van antifibrinolytica is effectief.(Eshghi, 2014; Hussain, 2024) Het effect van systemische antifibrinolytica bij congenitale trombocytenstoornissen is niet goed onderzocht.
B	Het effect van rFVIIa is vooral onderzocht in patiënten met GT en lijkt ook het meest effectief in deze patiëntengroep, al is de effectiviteit ook aangetoond bij patiënten met andere congenitale trombocytopathieën. - o rFVIIa bij GT is effectief in het behandelen van bloedingsepisoden in 67-93%.(Di Minno, 2015; Lak, 2008; Poon, 2004; Poon, 1999; Rajpurkar, 2014) - o rFVIIa bij GT is effectief in het voorkomen van postoperatieve bloedingen in 94-100%.(Ganapule, 2017; Poon, 2015) - o rFVIIa bij congenitale trombocytopathieën (GT, BSS, SPD) is effectief in het behandelen van bloedingsepisoden in 36-75%. (Almeida, 2003; Kaleelrahman, 2004) - o rFVIIa bij congenitale trombocytopathieën (GT, BSS, SPD) is effectief in het voorkomen van postoperatieve bloedingen in 81.5-100%.(Almeida, 2003; Orsini, 2017)
C	Het effect van trombocytentransfusies ter profylaxe van postoperatieve bloedingen en de behandeling van bloedingsepisoden is wisselend. De effectiviteit varieert van 68.9%-100%.(Borhany, 2012; Orsini, 2017; Poon, 2015) Omdat deze behandeling vaak wordt toepast bij de patiëntengroep met het hoogste bloedingsrisico, is de vergelijking met andere behandelingen lastig. Er zijn geen studies gedaan naar de optimale hoeveelheid trombocytentransfusies voorafgaand aan een ingreep of bij de behandeling van een bloedingsepisode.
B	Behandeling met trombopoëetine receptor agonisten zoals eltrombopag en romiplostim is met name onderzocht bij MYH9-RD, XLT/WAS en ANKRD26 en leidt tot een stijging van het trombocytengetal.(Gerrits, 2015; Khoreva, 2021; Ogneva 2025; Pecci, 2010; Pecci, 2018; Zaninetti, 2019; Zaninetti, 2020) Voor eltrombopag lijkt er ook een effect te zijn op de bloedingsneiging.(Gerrits, 2015; Pecci, 2010; Zaninetti, 2019; Zaninetti, 2020)
C	Splenectomie leidt bij patiënten met XLT/WAS tot een stijging van het trombocytengetal.(Albert, 2010; Corash, 1985; Litzman, 1996; Lum,

	1980; Mullen, 1993; Rivers, 2019) Het effect op de bloedingsneiging is onduidelijk.(Albert, 2010; Mullen, 1993)
C	Postpartumbloedingen komen minder voor bij patiënten met een congenitale trombocytopathie/-penie die een profylactische behandeling krijgen met antifibrinolytica, rFVIIa, desmopressine en/of trombocytentransfusies.(Punt, 2020) De effectiviteit per behandeling is niet goed onderzocht.
C	Tromboseprofylaxe heeft aantoonbare meerwaarde in patiënten met verworven trombopenie of trombocytopathie (Tufano, 2024). In patiënten met congenitale trombopenie/-pathie is dit specifiek niet onderzocht.

Samenvatting literatuur

Resultaten

Ingrepen en bloedingsepisoden

Hemostatische middelen

1-deamino-8-D-argine vasopressine (DDAVP/desmopressine)

Er zijn meerdere studies verricht naar het effect van desmopressine op de bloedingstijd (Castaman, 1993; Chuansumrit, 1993; Cordova, 2005; Dimichele, 1990; Fuse, 2003; Kobrinsky, 1984; Nieuwenhuis, 1988; Nolan, 2000; Rao, 1995; Schulman, 1987; Wijermans, 1989) en op het verkorten van de sluitingstijd van de *platelet function analyser* (Hanebutt, 2008; Koscielny, 2004; Tauer, 2011) bij patiënten met een congenitale trombocytopathie, welke zijn samengevat in evidence tabel 3. Echter, deze uitkomsten correleren niet per definitie met de bloedingsneiging en klinische eindpunten ontbreken. Het klinische effect van desmopressine wordt wel beschreven in een retrospectieve studie van de *European Hematology Association – Scientific Working Group* (EHA-SWG). In deze studie wordt de behandeling van 423 patiënten met verschillende vormen van trombocytenstoornissen rondom 829 operatieve ingrepen beschreven.(Orsini, 2017) De incidentie van postoperatieve bloedingen is het laagst bij de patiënten behandeld met desmopressine, namelijk 8.1% (odds ratio 0.13; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.04-0.45 vergeleken met geen behandeling) gevolgd door desmopressine in combinatie met antifibrinolytica (8.3%, odds ratio 0.13; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.04-0.46). Deze behandelingen werd met name toegepast bij patiënten met milde trombocytopathieën en bij kleine chirurgische ingrepen. De bevindingen van de EHA-SWG studie zijn samengevat in evidence tabel 4.

In een Cochrane review over het effect van desmopressine op het minimaliseren van perioperatief bloedverlies zijn patiënten met een erfelijke stollingsziekte geëxcludeerd. (Desborough, 2017) In de subgroep patiënten met een verworven trombocytopathie door het gebruik van trombocytenaggregatieremmers was het aantal eenheden getransfundeerde erythrocyten significant lager bij patiënten die waren behandeld met desmopressine vergeleken met placebo (gemiddeld -0.65 eenheden, [-1.16, -0.13]). Tevens was het volume bloedverlies lager (-253.93 ml [-408.01, -99.85]) alsook het aantal benodigde re-operaties i.v.m. een nabloeding (8/202 versus 20/202; odds ratio 0.39 [0.18-0.84]). Het aantal patiënten dat een transfusie nodig had was gelijk in beide groepen, net als het aantal trombo-embolische complicaties. Bij patiënten met trombocytenaggregatieremmers lijkt er dus een voordeel te bestaan van preoperatief gebruik van desmopressine. Dit zou mogelijk geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met een congenitale trombocytopathie met een stoornis in de arachidonzuuraggregatie of de TxA_2 en P_2Y_{12} stimulatie.

In een retrospectief cohort bleek het instellen van een vochtbeperking effectief voor de preventie van het ontstaan van een hyponatriëmie bij kinderen met aangeboren bloedingsziekten na gebruik van desmopressine.(Mason, 2016)

Antifibrinolytica

Een tweetal kleine studies onderzocht het effect van lokale antifibrinolytica. Gebruik van fibrinelijm bij gingivale bloedingen leidde tot een kortere mediane behandelduur (1 tegenover 3 dagen, $p < 0.001$) vergeleken met placebo bij patiënten met Glanzmann trombasthenie (GT). (Hussain, 2024) In een andere studie werd het effect van neustampons gedrenkt in tranexaminezuur, cellulose en chitostan vergeleken bij patiënten met een stollingsziekte en epistaxis. (Eshghi, 2014) In deze patiëntengroep had 77.5% van de patiënten GT of Bernard-Soulier Syndroom (BSS). Bij gebruik van de chitostan tampon was 80% van de bloedingen binnen 10 minuten gestelpt, in vergelijking met 21% en 41% bij de tranexaminezuur en cellulose tampon. Deze twee studies zijn samengevat in evidence tabel 3. In een kleine studie is het effect van tranexaminezuur om bloedingen te voorkomen niet aangetoond bij drie kinderen met GT. (Eghbali, 2016). Verder is er geen literatuur beschikbaar over de effectiviteit van systemische antifibrinolytica bij patiënten met congenitale trombocytenstoornissen.

Recent is de richtlijn Haemorrhagia PostPartum (HPP) gepubliceerd (Richtlijndatabase). Hierbij wordt aanbevolen om te overwegen preventief tranexaminezuur te geven aan vrouwen met een verhoogd risico op HPP op basis van meerdere risicofactoren. Uit de bijgevoegde Fluxus Implementatie Strategie blijkt dat het hebben van een trombopathie/penie wordt gezien als verhoogd risico.

Recombinant actief Factor FVII

Het gebruik van recombinant actief Factor VII (rFVIIa) is uitgebreid onderzocht bij patiënten met GT. Voorafgaand aan de registratie van rFVIIa voor patiënten met GT is in 1999 een kleine klinische trial verricht bij vier kinderen. (Poon, 1999) In totaal werden 24 bloedingsepisoden behandeld met rFVIIa na falen van lokale behandeling. In 16/24 (67%) stopte de bloeding binnen 6 uur na start rFVIIa en bij 7/24 (29%) binnen 6-24 uur. Eén gastro-intestinale bloeding stopte niet ondanks 24 rFVIIa injecties. In twee gevallen was sprake van een recidief bloeding. Een review uit 2014 beschrijft in totaal 172 bloedingsepisoden en 62 operatieve ingrepen bij patiënten met GT waarbij rFVIIa is toegediend vanuit één internationale survey, één open label studie en 40 case reports. (Rajpurkar, 2014) De internationale survey beschrijft het gebruik van rFVIIa bij 34 operatieve/invasieve ingrepen en 108 bloedingsepisoden bij 59 patiënten met GT. (Poon, 2004) Deze behandeling was effectief in 29/31 (94%) evalueerbare procedures en in 77/103 (75%) evalueerbare bloedingsepisoden. De effectiviteit was groter bij ernstigere bloedingsepisoden waarbij een strikter doseerregime werd aangehouden. De open-label studie beschrijft 28 patiënten met elk één bloedingsepisode die behandeld werd met rFVIIa, waarvan 26 (93%) met goede respons. (Lak, 2008) De case reports lieten een respons op rFVIIa van 25/36 (69%) bij bloedingsepisoden en 27/28 (96%) bij operaties zien. Een case series beschrijft zes patiënten met GT die negen operatieve ingrepen ondergingen. (Ganapule, 2017) Alle patiënten werden behandeld met trombocytentransfusies en vijf patiënten die een grote ingreep ondergingen, kregen daarnaast rFVIIa. In deze groep zijn geen bloedingscomplicaties opgetreden. Bovengenoemde studies zijn samengevat in evidence tabel 3.

In 2015 zijn de resultaten van de prospectieve internationale GT registratie gepubliceerd. In totaal zijn 218 patiënten met GT in deze studie geïncludeerd. Er werden 206 chirurgische ingrepen bij 96 patiënten geanalyseerd waarbij onderscheid werd gemaakt tussen kleine en grote chirurgische ingrepen. (Poon, 2015) Voor kleine chirurgische ingrepen bleek behandeling met rFVIIa (94.6%) of rFVIIa in combinatie met antifibrinolytica (90.6%) het meest effectief in de preventie van postoperatieve bloedingen. Voor grote chirurgische ingrepen bleek zowel behandeling met rFVIIa, antifibrinolytica als antifibrinolytica gecombineerd met trombocytentransfusie in 100% effectief. Vanuit hetzelfde register werden ook 829 niet-chirurgische bloedingsepisoden geanalyseerd. (Di Minno, 2015) Ook hier was de behandeling met rFVIIa het meest effectief met een effectiviteit van 91.0%. De bevindingen van deze twee studies zijn samengevat in evidence tabel 5A. De studie van de EHA-SWG beschrijft een postoperatieve bloedingsincidentie van 18.5% (odds ratio 0.33, [0.11-0.95]) na behandeling met rFVIIa. Deze behandeling is nagenoeg alleen toegepast bij patiënten met GT. (Orsini, 2017)

In de eerder genoemde review uit 2014, die in totaal 234 behandelingsepisoden met rFVIIa beschrijft, werden in totaal 26 complicaties beschreven bij 19 patiënten met GT, waaronder vijf trombo-embolische complicaties in twee patiënten die mogelijk een relatie hebben met rFVIIa. (Rajpurkar, 2014) In 2018 is een review verschenen over de veiligheid van rFVIIa voor alle indicaties. In een groep van totaal 314 GT patiënten zijn in totaal vijftien trombo-embolische events in elf GT patiënten gerapporteerd, waarvan er twee fataal waren. (Neufeld, 2018)

Naast bij patiënten met GT is het effect van rFVIIa ook beschreven bij andere trombocytopathieën in een aantal kleine studies. Een studie bij zeven kinderen met een aangeboren trombocytopathie, waaronder naast GT ook BSS en storage pool deficiëntie (SPD) onderzocht het effect van rFVIIa bij in totaal 28 acute bloedingen en vijf chirurgische interventies (intra-articulaire injectie, tandextracties en intestinaal biopt). (Almeida, 2003) De behandeling met rFVIIa werd gecombineerd met

antifibrinolytica en was succesvol in 10/28 (36%) van de acute bloedingen, al werd een nabloeding beschreven in twee van deze gevallen. Na de operatieve ingrepen traden geen bloedingscomplicaties op. Het gebruik van rFVIIa bleek echter niet te leiden tot een afname van het aantal trombocytentransfusies (8.1/kind/jaar naar 6.0/kind/jaar; niet significant). Een andere studie onderzocht het effect van rFVIIa bij in totaal acht bloedingsepisoden in vier patiënten met GT en BSS. (Kaleelrahman, 2004). Bij 6/8 (75%) is sprake van een goede respons, waarbij wel één patiënt een nabloeding kreeg. Deze twee studies zijn samengevat in evidence tabel 3.

Trombocytentransfusie

De effectiviteit van trombocytentransfusies is nooit in een gerandomiseerd onderzoek onderzocht. In de retrospectieve studie van de EHA-SWG leidde de behandeling met enkel een trombocytentransfusie voorafgaand aan een ingreep bij patiënten met een trombocytenstoornis niet tot een lagere bloedingsfrequentie; bloedingen traden op in 31.1%. (Orsini, 2017) Hier moet bij worden vermeld dat deze behandeling met name werd toegepast bij patiënten met een hoge WHO-gradering, patiënten die een grote operatie ondergingen en bij patiënten met een ernstige trombocytopathie. Een studie van de *National Institute of Blood Disease & Bone Transplantation* (NIBD) beschrijft 173 bloedingsepisoden bij 43 GT patiënten. (Borhany, 2012) De meeste patiënten werden behandeld met antifibrinolytica in combinatie met een trombocytentransfusie, met in deze studie wel een goede respons van 89.4%. De bevindingen uit deze studie zijn samengevat in evidence tabel 5B. Ook bij patiënten met SPD zijn verschillende profylactische behandelingen voorafgaand aan een ingreep met elkaar vergeleken. In een studie werden 35 patiënten met SPD geanalyseerd die 54 procedures ondergingen. (Lundy, 2023) Bloedingen werden vaker gerapporteerd in de patiëntengroep behandeld met hemostatische middelen zoals antifibrinolytica en/of desmopressine (17.2%) vergeleken met de groep behandeld met trombocytentransfusies (8%), al was dit verschil niet significant ($p=0.43$). Het percentage ernstige bloedingen was nagenoeg gelijk in beide groepen (8% en 6.9%). In verhouding kregen patiënten die een laag risico ingreep ondergingen vaker hemostatische middelen en patiënten die een intermediair risico ingreep ondergingen vaker een trombocytentransfusie. Deze studie is samengevat in evidence tabel 3.

Er is geen literatuur beschikbaar die de optimale hoeveelheid trombocytentransfusies beschrijft voorafgaand aan een ingreep of bij de behandeling van een bloedingsepisode. Wel zijn er een aantal studies verricht bij patiënten met GT die hebben aangetoond dat trombocyten van patiënten met GT interfereren met de gezonde trombocyten die worden toegediend bij een transfusie en daaruit concluderen dat de transfusiebehoefte mogelijk hoger is bij deze patiëntengroep. (Al-Battat, 2018; Jennings, 1991). Een recent onderzoek heeft echter aangetoond dat trombocytenfunctietesten (door middel van een LTA) niet veranderen na een trombocytentransfusie in GT ondanks wel een klinisch effect. Daarmee is het niet zinvol om trombocytenfunctietesten te gebruiken als monitor voor effectiviteit van de transfusie. (Rutten, 2026)

Trombopoëetine receptor agonisten

Een tweetal kleine studies heeft aangetoond dat behandeling met eltrombopag gedurende 3-6 weken leidt tot een stijging van de trombocytenwaarde bij patiënten met *Myosin Heavy Chain 9* (MYH9) gerelateerde ziekte. In de eerste studie leidde behandeling van twaalf patiënten bij 92% tot tenminste een verdubbeling van de trombocytenwaarde en bij 80% van de patiënten verdween de bloedingsneiging. (Pecci, 2010) In de tweede studie leidde de behandeling van vijf patiënten tot een zodanige stijging van de trombocytenwaarde ($>100 \times 10^9/l$ of verdrievoudiging) dat er geen trombocytentransfusie nodig was rondom de ingreep. (Zaninetti, 2019) Ook bij andere ziektebeelden is het effect van eltrombopag onderzocht. Een studie beschrijft 23 patiënten met vijf verschillende vormen van congenitale trombocytopenie; namelijk MYH9-gerelateerde ziekte, *Ankyrin Repeat Domain 26* (ANKRD26) gerelateerde trombocytopenie, X-linked trombocytopenie (XLT), Wiskott-Aldrich syndroom (WAS), BSS en GT. (Zaninetti, 2020) Bij 91% verdubbelde de trombocytenwaarde. In een subgroep met klinisch ernstige spontane bloedingen werden vier patiënten gedurende vier maanden behandeld die allen een verbetering van de bloedingsscore hadden, ongeacht de trombocytenwaarden. Bij een groep van 8 patiënten met XLT/WAS is langdurig gebruik van eltrombopag tot 209 weken beschreven, met een verdubbeling trombocyten bij 63% en bij 75% tevens een verminderde bloedingsneiging. (Gerrits, 2015)

Naast eltrombopag is ook behandeling met de trombopoëetine receptor agonist romiplostim retrospectief onderzocht. In een studie met in 67 kinderen met WAS steeg de trombocytenwaarde tot $>100 \times 10^9/l$ bij 22/67 (33%) en minimaal $30 \times 10^9/l$ t.o.v. de uitgangswaarde bij 18/67 (27%). (Khoreva, 2021) Een recentere studie heeft het effect van eltrombopag en romiplostim bij 28 kinderen met WAS vergeleken: gebruik van romiplostim leidde bij 73% tot een trombocytenstijging van $>30 \times 10^9$, terwijl dit

bij eltrombopag 43% was. (Ogneva, 2025) Behandeling met romiplostim is ook effectief gebleken in een groep van 5 kinderen met congenitale amegakaryocytaire trombocytopenie. (Pecci, 2018)

In 2021 is een review verschenen over het gebruik van trombopoëtiene receptor agonisten bij congenitale trombocytopathieën/-penieën. (Bastida, 2021) Naast bovenstaande studies worden negentien case reports beschreven en na verschijnen van de review zijn nog eens zes case reports gepubliceerd. Tien case reports beschrijven het gebruik van eltrombopag of romiplostim voorafgaand aan electieve operaties of invasieve ingrepen. (Bastida, 2021; Mori, 2022; Nakamura, 2023) In 4/10 (40%) wordt een complete respons (trombocyten $>100 \times 10^9/L$) en in 6/10 (60%) wordt een partiële respons (trombocyten $>30 \times 10^9/L$ of verdubbeling van trombocyten) waargenomen. Vijftien case reports over negentien patiënten beschrijven het gebruik van eltrombopag, romiplostim of avatrombopag in speciale situaties zoals voorafgaand aan chemotherapie, ter overbrugging tot stamceltransplantatie, maar ook een aantal malen vanwege het initieel stellen van een onjuiste diagnose (namelijk idiopathische trombocytopenie). (Arif, 2022; Arslan, 2024; Bastida, 2021; Lassandro, 2022; Pang, 2023) In deze groep leidde de behandeling met een trombopoëtiene receptor agonist in 10/19 (53%) tot een complete respons, in 4/19 (21%) tot een partiële respons en in 5/19 (26%) wordt geen respons waargenomen. Het overgrote deel van de patiënten heeft MYH9-gerelateerde ziekte, maar er worden ook een aantal patiënten met WAS, ANKRD26-gerelateerde trombocytopenie en *diaphanous related formin 1* gerelateerde ziekte beschreven. Bovenstaande studies zijn samengevat in evidence tabel 3.

Splenectomie

Een splenectomie is als behandeloptie onderzocht bij totaal 144 kinderen met WAS en XLT in een zestal studies. (Albert, 2010; Corash, 1985; Litzman, 1996; Lum, 1980; Mullen, 1993; Rivers, 2019) Bij vrijwel alle patiënten stijgt de trombocytenwaarde na splenectomie, al worden ook recidieven van trombocytopenie vermeld in 56% en 21%. (Litzman, 1996; Rivers, 2019) Slechts twee studies rapporteren over de bloedingsfrequentie: in een studie wordt geen verandering in bloedingsfrequentie vermeld (Albert, 2010), terwijl in de andere studie wordt gerapporteerd dat het aantal bloedingsepisoden daalde van 0.45 naar 0.07 episoden per persoon per jaar. (Mullen, 1993) In twee studies wordt de lange termijn uitkomst na splenectomie vermeld; in een studie waar 16 kinderen met WAS een splenectomie ondergingen stierven in totaal zeven kinderen (44%), waarvan vijf aan een ernstige infectie, en de gemiddelde overleving was slechts 38 maanden. (Lum, 1980) In een andere studie bij vijftien kinderen met WAS die een splenectomie ondergingen, overleden vier kinderen (27%) tijdens follow-up. (Litzman, 1996) Details per studie staan vermeld in evidence tabel 3.

Overige behandelingen

Er zijn nog een aantal overige behandelstrategieën voor de behandeling van bloedingen bij congenitale trombocytopathieën beschreven in de literatuur. Medicijnen die de angiogenese remmen, zijn toegepast bij patiënten met GT met bloedingen vanuit angiodysplasieën: zowel thalidomide (Paciullo, 2021) als bevacizumab is hiervoor succesvol gebruikt. (Barré, 2016; Saladino, 2023)

Screening bij trombocytopathieën met predispositie voor maligniteiten

Bij congenitale trombocytopenieën met een mutatie in ETV6, RUNX1 en ANKRD26 is het risico op het ontwikkelen van hematologische maligniteiten verhoogd. De kans op het ontwikkelen van een myeloïde maligniteit is 30% bij een mutatie in ETV6 en 30-40% bij RUNX1. Bij ANKRD26 mutaties is de kans op het ontwikkelen van een myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie 24 keer verhoogd t.o.v. de normale populatie en ook chronische myeloïde leukemie en chronische lymfatische leukemie komen voor. (Rudelius, 2023)

Trombose profylaxe

In een subanalyse van de retrospectieve SPATA-DVT studie werden 210 ingrepen in 155 patiënten met een congenitale trombocytopathie/penie onderzocht. (Paciullo, 2020) Ingrepen werden ingedeeld op tromboserisico volgens de Caprini score. In totaal kreeg 23.3% tromboseprofylaxe, waarvan 55% mechanisch. Twee trombotische events werden gezien in patiënten die geen tromboseprofylaxe kregen in congenitale ingrepen (4.7%). Er werd geen belangrijke bloedingen gezien tussen patiënten

geen tromboseprothyraxie kregen in hoog risico ingrepen (4.7%). Er werd geen nog hoger bloedingsrisico gezien tussen patienten met of zonder farmacologische tromboseprothylaxe.

Behandelingen zoals genterapie en allogene stamceltransplantatie vallen buiten de scope van deze richtlijn.

Zwangerschap en bevallingen

In twee grote observationele studies worden zwangerschappen van vrouwen met verschillende vormen van congenitale trombocytenstoornissen beschreven. Een studie beschrijft 65 zwangerschappen van 34 vrouwen met vijf vormen van congenitale trombocytopathie, namelijk SPD, GT, Hermansky-Pudlak Syndroom (HPS), P_2Y_{12} defect en TxA_2 defect.

(Civaschi, 2015) Postpartum bloedingen traden op in respectievelijk 13.9%, 50%, 0%, 0% en 100%. Bij de vijf vrouwen met SPD en één vrouw met HPS die een profylactische trombocytentransfusie ontvingen, traden geen postpartum bloedingen op.

Terwijl bij elf vrouwen met GT die preventief een trombocytentransfusie hadden ontvangen, alsnog zes bevallingen werden gecompliceerd door een postpartumbloeding. De drie vrouwen met een TxA_2 defect hadden alle drie geen profylactische

trombocytentransfusie gekregen en hadden allen een milde postpartum bloeding. Er was geen correlatie tussen de bevalmethode (vaginaal of keizersnede) en het optreden van bloedingen. De andere studie beschrijft 339 zwangerschappen bij 181 vrouwen met 12 vormen van congenitale bloedplaatjesziekten: GT, BSS, *familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia* (FPD/AML), ziekte van Von Willebrand plaatjes-type (VWD-P), velocardiofaciaal syndroom, MYH9-gerelateerde ziekte en ANKRD26/ACTN1/FLNA/CYCS gerelateerde trombocytopenie. (Noris, 2014)

Postpartumbloedingen traden op bij 14.2% en bij 6.8% ging dit gepaard met transfusiebehoefte. Profylactische behandeling met trombocytentransfusie werd gegeven bij 15.3% bevallingen. Andere profylactische behandelingen zoals desmopressine, tranexaminezuur en rFVIIa werden gegeven in 2%, 1% en 1%. In totaal trad bij 14.1% een postpartumbloeding op. Het aantal bloedingen is niet uitgesplitst per profylactische behandeling.

Een systematische review uit 2019 beschrijft obstetrisch bloedverlies rondom 90 bevallingen bij 66 vrouwen met congenitale trombocytopathieën. (Punt, 2020) In deze review zijn ook de twee bovenstaande studies meegenomen. Van 80 bevallingen was informatie over het toepassen van een profylactische behandeling rondom de bevalling beschikbaar en dit werd toegepast bij 60 bevallingen (75%): bloedproducten (51/60, 85%), rFVIIa (9/60, 15%), desmopressine (1/60, 1.7%) en andere behandelingen (immuunglobulines, steroïden, oxytocine, antifibrinolytica; 32/60, 53.3%). Van 87 bevallingen was de mate van bloedverlies gerapporteerd. Primaire postpartum bloedingen traden op bij 55/87 (63.2%) bevallingen, waarvan 10/87 (11.5%) ernstige postpartum bloedingen. Primaire postpartum bloedingen kwamen voor bij 14/19 (73.7%) bevallingen zonder profylactische behandeling en bij 32/59 (54.2%) bevallingen met profylactische behandeling (odds ratio 2.36, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.75-7.40, $p=0.14$). De effectiviteit van profylactische behandeling in het voorkomen van een postpartumbloeding is niet opgesplitst per behandeling. In acht gevallen (10%) worden neonatale bloedingscomplicaties beschreven. Deze complicaties variëren van foetale dood door gastro-intestinale bloeding ($n=1$), intracraniale bloeding ($n=1$) of hemolytische ziekte ($n=1$) en hematomen/petechiën/ecchymosen ($n=4$).

In 2024 is een systematische review verschenen over het gebruik van desmopressine tijdens de zwangerschap bij vrouwen met stollingsstoornissen in het algemeen. (Al Arashi, 2024) In totaal werden 53 studies over in totaal 273 zwangerschappen beschreven. Het betrof voornamelijk vrouwen met VWD. Er werd geconcludeerd dat gebruik van desmopressine tijdens de zwangerschap en de bevalling veilig is voor zowel moeder als kind. Zowel een ernstige hyponatriëmie bij de moeder als een verlaagde Apgar score bij het kind werd gerapporteerd in slechts 1%. Echter, door de slechte studieopzetten en beperkte rapportage van klinische uitkomsten is het niet aan te bevelen om dit primair te adviseren.

Ernstige trombocytopathie

Een systematische review uit 2011 beschrijft 40 bevallingen van 35 vrouwen met GT. (Siddiq, 2011) Van 37 bevallingen was informatie beschikbaar over de profylactische behandeling voor het voorkomen van postpartumbloedingen, wat was toegepast bij 29 bevallingen (78%). Deze behandeling bestond in de meeste gevallen uit een trombocytentransfusie (70%) en het aantal en de duur van de trombocytentransfusies was zeer variabel. Bij 11/29 bevallingen (38%) trad een postpartum bloeding op ondanks profylactische behandeling. In de gehele groep had 34% een primaire postpartumbloeding en 24% een secundaire postpartumbloeding. Deze bloedingen waren meestal ernstig en traden op tot 20 dagen postpartum. Er was geen relatie tussen de bevalmethode en het bloedingsrisico. Maternale antistofvorming was gedocumenteerd voor 22 zwangerschappen en bij 16/22 (73%) zwangerschappen werd tenminste één allo-antistof gedetecteerd. De neonatale

uitkomst was gerapporteerd voor alle 41 neonaten, waarvan 34 (83%) neonaten gezond waren. 3 (7%) neonaten had een trombocytopenie en daarnaast werden 2 (5%) foetale overlijdens door intracraniale bloeding, 1 (2%) vroege miskraam en 1 (2%) neonataal overlijden na spoedkeizersnede vermeld. In alle zwangerschappen waar een foetaal of neonataal overlijden was gedocumenteerd, waren maternale antistoffen aangetoond.

Naast dit systematische review zijn zes cohortstudies gepubliceerd die in totaal 56 zwangerschappen bij GT beschrijven. (Barg, 2018; George, 1990; Santoro, 2010; Tarawah, 2023; Toogeh, 2004; Rutten, 2025) Een postpartumbloeding trad op bij 27/50 bevallingen (54%) waarbij de mate van postpartum bloedverlies was geëvalueerd. Ook in deze studies werden trombocytentransfusies, rFVIIa, antifibrinolytica of een combinatie daarvan toegepast als profylactische behandeling. De verdeling vaginale bevalling en keizersnede was vergelijkbaar met in het systematische review, respectievelijk 58% en 42%, en er werd geen spinale of epidurale anesthesie toegepast.

Een recent onderzoek rapporteerde 141 zwangerschappen (53% vaginale geboorten). (Rutten, 2025) In de meerderheid van de gevallen (73%) werd profylactische behandeling gegeven om PPH te voorkomen, waarbij bloedplaatjestransfusie werd gegeven in 37 (64%) zwangerschappen. De gemiddelde hoeveelheid getransfundeerde bloedplaatjes was 3,4 eenheden. PPH kwam voor bij 84 van de 145 bevallingen (60%), wat veel hoger is dan in de algemene bevolking (6,4%). Vanwege de heterogeniteit van de gepubliceerde gevallen kan de optimale strategie om PPH te voorkomen niet worden vastgesteld.

In 2010 is een systematische review verschenen dat 30 zwangerschappen van 18 vrouwen met BSS beschrijft. (Peitsidis, 2010) Meer recent is een systematische review verschenen waarin in totaal 51 zwangerschappen van 37 vrouwen met BSS worden beschreven. (Sarldogan, 2022) Postpartum bloedingen werden beschreven bij 27/51 (52.9%) van de bevallingen; primaire postpartumbloedingen in 31.4% en secundaire postpartumbloedingen in 35.3%. Bij 36/51 (70.6%) werd profylactische behandeling gegeven rondom de bevalling ter preventie van bloedingen: trombocytentransfusie (21 patiënten), tranexaminezuur (7 patiënten), rFVIIa (3 patiënten) en desmopressine (1 patiënt). Postpartumbloedingen werden minder vaak gezien bij vrouwen die profylactisch waren behandeld ter voorkoming van bloedingen: primaire postpartumbloeding in 16/36 (44.4%) van de vrouwen met bloedingsprofylaxe tegenover 10/13 (76.9%) zonder bloedingsprofylaxe ($p=0.044$). Een retrospectieve studie uit Iran die niet in deze reviews was opgenomen beschrijft 49 vrouwen met BSS, waaronder vier zwangerschappen. Twee vaginale bevallingen werden gecompliceerd door bloedingen waarvoor een hysterectomie nodig was. De andere twee zwangerschappen eindigden in een spontane abortus. (Toogeh, 2010)

In een review artikel worden adviezen gegeven bij aanwezigheid van $\alpha\text{IIb}\beta 3$ antistoffen tijdens de zwangerschap bij vrouwen met GT. Bij een hoge titer of een eerdere zwangerschap van een neonaat met trombocytopenie gerelateerd aan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ antistoffen die nog aanwezig zijn, kan behandeling met IVIG en/of steroïden worden overwogen vanaf 20-22 weken zwangerschap. Bij een eerdere zwangerschap van een neonaat met intracraniale bloeding gerelateerd aan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ antistoffen wordt geadviseerd om te behandelen met IVIG met/zonder steroïden vanaf 12-16 weken zwangerschap. In beide gevallen dient ook vanaf 20-22 weken zwangerschap maandelijkse echografie te worden verricht om te screenen op aanwezigheid van foetale intracraniale bloeding. (Fiore, 2022) In de literatuur is naast IVIG en steroïden ook succesvolle verwijdering van antistoffen middels plasmaferese beschreven. (Ito, 1991) Voor BSS is geen literatuur beschikbaar.

Milde trombocytopathie

In 2021 is er een systematische review verschenen over de uitkomsten van zwangerschappen van vrouwen met HPS. (Obeng-Tuudah, 2021) In totaal worden er 29 zwangerschappen bij 15 vrouwen beschreven. Slechts 9/15 (60%) vrouwen waren al gediagnosticeerd met HPS voorafgaand aan de zwangerschap, de overige vrouwen werden pas tijdens of na de bevalling gediagnosticeerd. De bevalmethode was bekend bij 23 bevallingen: 13 (57%) vaginaal en 10 (43%) middels keizersnede. Van twaalf bevallingen was informatie beschikbaar over de methode van anesthesie: epidurale anesthesie is toegepast bij één bevalling bij een patiënte die op dat moment nog niet gediagnosticeerd was met HPS, bij de overige vrouwen werd dit vermeden. Primaire postpartumbloedingen werden gerapporteerd in 12 (44%) van de bevallingen, waarvan zes ernstige bloedingen (>1000ml bloedverlies). Van de 20 zwangerschappen waarbij de diagnose HPS vooraf was gesteld, werd profylactische behandeling ter preventie van bloedingen gegeven in 17/20 (85%): 9/17 (53%) desmopressine, 8/17 (47%) trombocytentransfusie en in twee gevallen werd daarnaast tranexaminezuur toegediend. Ernstige postpartumbloedingen werden gerapporteerd in 3/9 (33%) van de vrouwen behandeld met desmopressine tegenover nul vrouwen behandeld met trombocytentransfusie. Van de drie vrouwen die geen profylactische behandeling kregen, had slechts één een postpartumbloeding. De twee vrouwen die geen postpartum bloeding hadden, waren bekend met een mild bloedinasfenotvne.

Een kleine studie beschrijft behandelingen en uitkomsten van bevallingen van vrouwen met congenitale bloedingsziekten, waaronder zeven vrouwen met een trombocytopathie (zes SPD, één trombocytenaggregatie ziekte). Alle vrouwen ontvingen profylactische behandeling met tranexaminezuur en trombocytentransfusies, het mediane bloedverlies was 400ml (range 100-1000ml).(Chi, 2009)

In een cohort van 38 patiënten met δ -SPD worden zestien bevallingen beschreven. Van de tien vaginale bevallingen kregen slechts vier patiënten een profylactische behandeling ter preventie van postpartumbloedingen; bloedingen traden op in 90%. Alle zes patiënten die een keizersnede ondergingen kregen een profylactische trombocytentransfusie. In deze laatste groep traden geen postpartumbloedingen op.(Van Heerwaarde, 2025)

Er zijn geen cohortstudies gevonden die de behandeling en uitkomst van vrouwen met andere vormen van milde trombocytopathie beschrijven.

Trombocytopenie

Een systematische review beschrijft 75 zwangerschappen bij 40 vrouwen met May-Hegglin anomalie (een vorm van MYH9-gerelateerde ziekte). (Hussein, 2013) Er werd een profylactische behandeling ter preventie van postpartum bloedingen toegediend bij 11/75 bevallingen (15%). Deze behandeling bestond uit trombocytentransfusies (9/75; 12%), desmopressine (1/75; 1%) of 'fresh frozen plasma' (1/75; 1%). Bij het overgrote deel werd geen profylaxe gegeven. Primaire postpartumbloeding werd beschreven in 3/75 (4%) en secundaire postpartumbloeding in 1/75 (1%). In één geval was sprake van een massale bloeding, waarbij acht erythrocytentransfusies nodig waren. De toediening van eltrombopag aan vrouwen met MYH9-gerelateerde ziekte tijdens de zwangerschap is een aantal malen beschreven in case reports, met goed resultaat. (Favier, 2022; Favier, 2013)

In 2017 is een review van de literatuur van bevallingen bij patiënten met het TAR syndroom verschenen.(Diep, 2017) In totaal worden 10 patiënten beschreven. Op één na ontvingen alle patiënten een trombocytentransfusie rondom de partus; één van deze tien had een bloedingscomplicatie. Details in de review over bloedplaatjes getallen of aantal transfusies ontbreken.

Evidence tabel 6 bevat een samenvatting van de beschikbare literatuur betreffende behandeling van patiënten met congenitale trombocytenstoornissen tijdens de zwangerschap en rondom de bevalling.

Referenties

- Al Arashi W, Romano LGR, Leebeek FWG, Kruip MJHA, Van Galen KPM, et al. Desmopressin to prevent and treat bleeding in pregnant women with an inherited bleeding disorder: a systematic literature review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024;22(1):126-139.
- Al-Battat S, Rand ML, Bouskill V, Lau W, Blanchette VS, Kahr WHA, et al. Glanzmann thrombasthenia platelets compete with transfused platelets, reducing the haemostatic impact of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2018;181(3):410-3.
- Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 2010;115(16):3231-8.
- Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol*. 2003;121(3):477-81.
- Arif AR, Zhao M, Chen W, Xue M, Luo S, Wang Y. Avatrombopag improves thrombocytopenia in MYH9-related disorder following eltrombopag treatment failure. *Platelets*. 2022;33(8):1307-11.
- Arslan Davulcu E, Karaca E, Akad Soyer N. A Case of Myosin Heavy Chain 9-Related Disorder Following Splenectomy Due to Misdiagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 2024;16(2):e55064.
- Barg AA, Hauschner H, Luboshitz J, Livnat T, Straus T, Levy-Mendelovich S, et al. From thrombasthenia to next generation thrombocytopenia: Neonatal alloimmune thrombocytopenia induced by maternal Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12).
- Barré A, Dréanic J, Flaujac C, Roussel-Robert V, Stieltjes N, Combe-Marzelle S, et al. Is there a role for antiangiogenic therapy, bevacizumab, in the treatment of recurrent digestive bleeding due to angiodysplasia in Glanzmann's thrombasthenia? *Haemophilia*. 2016;22(4):e347-8.
- Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Rivera J, Lozano ML. Role of thrombopoietin receptor agonists in inherited thrombocytopenia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4330.

- Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2012;18(6):e399–425.
- Castaman G, Rodeghiero F. Consistency of responses to separate desmopressin infusion in patients with storage pool disease and isolate prolonged bleeding time. *Thromb Res*. 1993;69:407–12.
- Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2009;101(6):1104–11.
- Chuansumrit A, Hathirat P, Pintadit P, Isarangkura P. Respons of patients with bleeding disorders to desmopressine administration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24(Suppl 1):174–9.
- Civaschi E, Klersy C, Melazzini F, Pujol-Moix N, Santoro C, Cattaneo M, et al. Analysis of 65 pregnancies in 34 women with five different forms of inherited platelet function disorders. *Br J Haematol*. 2015;170(4):559–63.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. NovoSeven – Samenvatting van de productkenmerken.
- Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clinical Immunology*. 2003;109(3):272–7.
- Corash L, Shafer B, Michael R, Wiskott-Aldrich B. Platelet-Associated Immunoglobulin, Platelet Size, and the Effect of Splenectomy in the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Blood*. 1985;65(6):1439–43.
- Cordova A, Barrios NJ, Ortiz I, Rivera E, Cadilla C, Santiago-Borrero PJ. Poor response to desmopressin acetate (DDAVP) in children with Hermansky-Pudlak syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):51–4.
- Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, Bennett S, Doree C, Trivella M, et al. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(7).
- Di Minno G, Zotz RB, D'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MND, Poon MC. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann Thrombasthenia. *Haematologica*. 2015;100(8):1031–7.
- Diep RT, Arcasoy MO. Pregnancy in patients with thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Ann Hematol*. 2017;96(9):1589–90.
- Dimichele DM, Hathaway WE. Use of desmopressine in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol*. 1990;33(1):39–45.
- Eghbali A, Melikof L, Taheramhadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. *Haemophilia* (2016); 22: e423-426.
- Eshghi P, Jenabzade A, Habibpanah B. A self-controlled comparative clinical trial to explore the effectiveness of three topical hemostatic agents for stopping severe epistaxis in pediatrics with inherited coagulopathies. *Hematology*. 2014;19(6):361–4.
- Favier R, De Carne C, Elefant E, Rigouzzo A. A promising treatment to optimize delivery management in a pregnant woman with inherited thrombocytopenia: thrombopoietin receptor agonist administration. *Int J Obstet Anesth*. 2022;50:e103541.
- Favier R, Ferial J, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA. First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2013;132(3).
- Fiore M, Lentilhes L, d'Oiron R. How I manage pregnancy in women with Glanzmann Thrombasthenia. *Blood*. 2022;139(17):2632–41.
- Fuse I, Higuchi W, Mito M, Aizawa Y. desmopressine normalized the bleeding time in patients with congenital platelet TxA2 receptor abnormality. *Transfusion (Paris)*. 2003 May 1;43(5):563–7.
- Ganapule A, Jain P, Abubacker FN, Korula A, Abraham A, Mammen J, et al. Surgical procedures in patients with Glanzmanns thrombasthenia: Case series and literature review. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2017;28(2):171–5.
- Gebetsberger J, Streif W, Dame C. Update on the Use of Thrombopoietin-Receptor Agonists in Pediatrics. *Hamostaseologie*. 2023.
- George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's Thrombasthenia: The Spectrum of Clinical Disease. *The Journal of The American Society of Hematology*. 1990;75(7):1383–95.
- Gerrits AJ, Leven EA, Iii ALF, Brigstocke SL, Berny-Lang MA, Mitchell WB, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2015;126(11):1367–78.
- Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*. 2018;182(5):621–32.
- Hanebutt FL, Rolf N, Loesel A, Kuhlisch E, Siegert G, Knoefler R. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14(3):524–30.
-
- Hussain S, Zaidi SAA, Sawani S, Moiz B. Fibrin glue in managing intractable gingival bleeding in patients with inherited bleeding disorders –a quasi-experimental pilot study. *J Pak Med Assoc*. 2024;74(2):378–83.
- Hussein BA, Gomez K, Kadir RA. May-Hegglin anomaly and pregnancy: A systematic review. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2013;24(5):554–61.

- Ito K, Yoshida' H, Hatoyama ' H, Matsumoto ' H, Mori ' T, Sugiyama' T, et al. Antibody Removal Therapy Used Successfully at Delivery of a Pregnant Patient with Glanzmann's Thrombasthenia and Multiple Anti-Platelet Antibodies. *S Karger AG*. 1991;61:40–6.
- Jennings LK, Wang WC, Jackson CW, Fox F, Affiliations AB. Hemostasis in Glanzmann's thrombasthenia (GT): GT platelets interfere with the aggregation of normal platelets. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13:84–90.
- Kaleelrahman M, Minford A, Parapia LA. Use of recombinant factor VIIa in inherited platelet disorders. *Br J Haematol*. 2004;125(1):95–6.
- Khoreva A, Abramova I, Deripapa E, Rodina Y, Roppelt A, Pershin D, et al. Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott–Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2021;192(2):366–74.
- Kobrinsky N, Gerrard J, Watson C, Israels E, Cheang M, Bishop A, et al. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders. *The Lancet*. 1984;1145–8.
- Koscielny J, Von Tempelhoff G, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, et al. A Practical Concept for Preoperative Management of Patients With Impaired Primary Hemostasis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2004;20(2):155–66.
- Lak M, Scharling B, Blemings A, Sharifian R, Maleki Z, Daraee A, et al. Evaluation of rFVIIa (NovoSeven) in Glanzmann patients with thromboelastogram. *Haemophilia*. 2008;14(1):103–10.
- Lassandro G, Carriero F, Noviello D, Palladino V, Del Vecchio GC, Faienza MF, et al. Successful Eltrombopag Therapy in a Child with MYH9-Related Inherited Thrombocytopenia. *Children*. 2022;9(12):1839.
- Lee A, Maier CL, Batsuli G. Iron deficiency anemia and bleeding management in pediatric patients with Bernard-Soulier syndrome and Glanzmann Thrombasthenia: A single-institution analysis. *Haemophilia*. 2022;28(4):633–41.
- Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1996;75:436–9.
- Lum L, Tubergen DG, Corash L, Blaese M. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 1980;892–6.
- Lundy KA, Rabatin A, Davidson ER, Li J, Snider MJ, Kraut EH. Experience With Pre-procedural Hemostatic Medications versus Platelet Transfusion in Patients With Platelet Storage Pool Deficiency. *J Pharm Pract*. 2023;36(6):1412–8.
- Mason JA, Robertson JD, McCosker J, Williams BA, Brown SA. Assessment and validation of a defined fluid restriction protocol in the use of subcutaneous desmopressin for children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(5):700–5.
- Mori A, Takeda H, Kobayashi M, Misawa T, Watanabe R, Abe S, et al. Successful cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome during long-term follow-up. *Auris Nasus Larynx*. 2022;49(2):308–12.
- Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM. Splenectomy and/or Bone Marrow Transplantation in the Management of the Wiskott-Aldrich Syndrome: Long-Term Follow-Up of 62 Cases. *Blood*. 1993;82(10):2961–6.
- Nakamura M, Miura K, Shirai Y, Ishizuka K, Nakamura T, Segawa O, et al. Successful administration of eltrombopag in preparation for peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease. *CEN Case Rep*. 2023;12(4):419–22.
- Neufeld EJ, Négrier C, Benchikh el Fegoun S, Cooper DL, Rojas-Rios A, Seremetis S. Recombinant activated factor VII in approved indications: Update on safety. *Haemophilia*. 2018;24(4):e275–7.
- Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. l-Desamino-8-D-arginine Vasopressin (Desmopressin) Shortens the Bleeding Time in Storage Pool Deficiency. *Ann Intern Med [Internet]*. 1988;108(1):65–7.
- Nolan B, White B, Smith J, O'Reily C, McMahon C, Fitzpatrick B, et al. Desmopressin: Therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2000;109(4):865–9.
- Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N, et al. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica*. 2014;99(8):1387–94.
- NVA. Richtlijn neuraxisblokkade en antistolling. 2026. ([Startpagina – Neuraxisblokkade en antistolling – Richtlijn – Richtlijnen database](#)).
- NVHB. Richtlijn Ziekte van von Willebrand. 2024. ([Ziekte van Von Willebrand – MEDonline publisher](#))
- NVOG. Nota Invasieve Prenatale Diagnostiek. 2017. ([Nota-Invasieve-Prenatale-Diagnostiek-1.0-01-06-2017.pdf](#))
- NVOG. Richtlijn Haemorrhagia Postpartum. 2025. ([Startpagina – Haemorrhagia PostPartum \(HPP\) – Richtlijn – Richtlijnen database](#))
- Obeng-Tuudah D, Hussein BA, Hakim A, Gomez K, Abdul Kadir R. The presentation and outcomes of Hermansky-Pudlak syndrome in obstetrics and gynecological settings: A systematic review. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;154(3):412–26.
- Ogneva A, Rodina Y, Pershin D, Voronin Kirill, Prozvetkina A et al. Efficacy and safety of romiplostim and eltrombopag in management of thrombocytopenia in Wiskott-Aldrich syndrome patients. *British Journal of Haematology*. 2025;207(4):1558-1564.
- Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2017;102(7):1192–203.
- Paciullo F, Fierro T, Calcinaro F, Zucca Giucca G, Gresele P, Bury L. Long-term treatment with thalidomide for severe recurrent hemorrhage from intestinal angiodysplasia in Glanzmann Thrombasthenia. *Platelets*. 2021;32(2):288–91.
- Paciullo F, Bury L, Noris P, Falcinelli E, Melazzini F, Orsini S, et al. Antithrombotic prophylaxis for surgery-associated venous thromboembolism risk in patients with inherited platelet disorders. *The SPATA-DVT Study*. *Haematologica*. 2020. Jul;105(7):1948-1956

- thrombocytopenia risk in patients with inherited platelet disorders: The GATA-1 Study. *Haematologica*. 2020 Oct;105(7):1240–1250.
- Pang C, Wu X, Nikuze L, Wei H. Analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in two pediatric cases of ANKRD26-related thrombocytopenia. *Platelets*. 2023;34(1).
 - Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 71 (joint with UKHCDO). *BJOG*. 2017;124(8):e193–263.
 - Pecci A, Balduini CL. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev*. 2021;48:e100784.
 - Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood*. 2010;116(26):5832–7.
 - Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, Barozzi S, Giangregorio T, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med*. 2018;10(1):63–75.
 - Peitsidis, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EGD, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: A systematic review. *Haemophilia*. 2010;16(4):584–91.
 - Poon MC, D'Oiron R, Zotz RB, Bindslev N, Di Minno MND, Di Minno G. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: Treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica*. 2015;100(8):1038–44.
 - Poon M, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2:1096–103.
 - Poon MC, Demers C, Ois Jobin F, Wu JWY. Recombinant Factor VIIa Is Effective for Bleeding and Surgery in Patients With Glanzmann Thrombasthenia. *Blood*. 1999;94(11):3951–3.
 - Poston JN, Kruse-Jarres R. Perioperative hemostasis for patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):586–93.
 - Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects—A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26(2):216–27.
 - Rajpurkar M, Chitlur M, Recht M, Cooper DL. Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: A review of the literature. *Haemophilia*. 2014;20(4):464–71.
 - Rao AK, Ghosh S, Sun L, Yang X, Disa J, Pickens P. Mechanisms of platelet dysfunction and response to desmopressin in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1071–8.
 - Richtlijn antitrombotisch beleid 2025. [Startpagina – Antitrombotisch beleid – Richtlijn – Richtlijnen database](#)
 - Richtlijn bloedtransfusiebeleid 2019. [Startpagina – Bloedtransfusiebeleid – Richtlijn – Richtlijnen database](#)
 - Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. Bleeding and splenectomy in Wiskott-Aldrich syndrome: A single-centre experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(3):1042–1044.
 - Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, Shimamura A, Calvo KR. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):113–30.
 - Rutten KHG, Tsiamita O, Platton S, Fiore M, Urbanus RT, Sivapalaratnam S, Schutgens REG.
 - The use of light transmission aggregometry for monitoring platelet transfusion response in a small case cohort of Glanzmann Thrombasthenia patients: A hypothesis-generating study. *Platelets* 2026, in press
 - Rutten KHG, Tsiamita O, Van Thillo Q, Raheja P, Kaler M, van Galen KPM, et al. Management of pregnancy and childbirth in Glanzmann thrombasthenia: A case series and review. *Br J Haematol*. 2025 Oct;207(4):1702–1708.
 - Saladino A, Gonzalez ML, Chuliber FA, Serra MM. Glanzmann's thrombasthenia associated with gastrointestinal angiodysplasias successfully treated with bevacizumab. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2023;34(8):545–8.
 - Santoro C, Rago A, Biondo F, Conti L, Pulcinelli F, Laurenti L, et al. Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ in Glanzmann Thrombasthenia patients. *Haemophilia*. 2010;16(5):805–12.
 - Sarıdoğan E, Onat T, Arda Düz S, Tuncay G, Abdurahmanova N, Orujova L, et al. Bernard-Soulier Syndrome from the Perspective of the Obstetrician: A Case Report with a Review of the Literature. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2022;227(3):168–78.
 - Schulman S, Johnsson H, Egberg N, Blombäck M. desmopressin-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thromb Res*. 1987;45(2):165–74.
 - Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011;17(5):e858–869.
 - Tarawah R, Tarawah A. Labor And Delivery Outcomes Among Ladies With Glanzmann Thrombasthenia. *J Taibah Univ Med Sci*. 2023;18(6):S21–2.
 - Tauer JT, Gneuß A, Lohse JE, Jürgens T, Knöfler R. Evaluation of desmopressin effect on primary haemostasis in pediatric patients with aspirin-like defect as hereditary thrombocytopathy. *Klin Padiatr*. 2011;223(3):169–72.

- The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800–13.
- Toogeh G, Sharifian R, Lak M, Safaee R, Antoni A, Peyvandi F. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol*. 2004;77(2):198–9.
- Toogeh G, Keyhani M, Sharifian R, Safaee R, Emami A, Dalili H. A study of Bernard-Soulier syndrome in Tehran, Iran. *Arch Iran Med*. 2010;13(6):549–51.
- Valera MC, Kemoun P, Cousty S, Sie P, Payrastre B. Inherited platelet disorders and oral health. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2013;42(2):115–24.
- Van Heerwaarde EM, De Moor AS, Huisman A, Urbanus RT, Kremer Hovinga ICL et al. High bleeding rates in delta-storage pool disease during surgeries and deliveries. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025; 9(8):103239.
- Wijermans P, van Dorp D. Hermansky-Pudlak Syndrome: Correction of Bleeding Time by 1-Desamino-8D-Arginine Vasopressin. *Am J Hematol*. 1989;30:154–7.
- Zaninetti C, Barozzi S, Bozzi V, Gresele P, Balduini CL, Pecci A. Eltrombopag in preparation for surgery in patients with severe MYH9-related thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2019;94(8):e199-201.
- Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, Klersy C, de Candia E, Veneri D, et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: A phase II clinical trial. *Haematologica*. 2020;105(3):820–8.

Bewijskracht literatuur

Level 2, inconsistent

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag een literatuursearch verricht in Pubmed in de volle breedte. De zoekopdracht werd gedaan op 22 juli 2024 en resulteerde in 1781 publicaties. Na titel en abstract screening werden er 354 publicaties geselecteerd en in zijn geheel bestudeerd. Uiteindelijk bleken er 70 artikelen geschikt. De overige artikelen werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de uitgangsvraag (n=19), omdat het volledige artikelen niet beschikbaar was (n=44) of de publicatie niet in het Nederlands of Engels was (n=35). Ook werden case reports (n=131) en reviews (n=55) geëxcludeerd. Er werden 4 richtlijnen toegevoegd en 2 overzichtsartikelen toegevoegd.

Zoekverantwoording

Volledige zoekstrategie:

"thrombasthenia"[MeSH Terms] OR "thrombasthenia"[tiab] OR "Bernard-Soulier"[tiab] OR ("storage*" [tiab] AND "pool*" [tiab] AND ("disease*" [tiab] OR "deficienc*" [tiab])) OR "platelet storage pool deficiency"[MeSH Terms] OR ("platelet*" [tiab] AND "storage*" [tiab] AND "pool*" [tiab] AND "deficienc*" [tiab]) OR "platelet type von willebrand disease" [tiab] OR "pseudo von willebrand disease" [tiab] OR "pseudo VWD" [tiab] OR "PT VWD" [tiab] OR "platelet type VWD" [tiab] OR "Hermansk* Pudlak" [tiab] OR "Hermanski-Pudlak Syndrome" [MESH] OR "Wiskott Aldrich" [tiab] OR "Wiskott-Aldrich Syndrome" [MESH] OR "MYH9*" [tiab] OR "May-Hegglin anomal*" [tiab] OR "Fechtner syndrome" [tiab] OR "Sebastian syndrome" [tiab] OR "Epstein syndrome" [tiab] OR "gray platelet" [tiab] OR "Gray Platelet Syndrome" [MESH] OR "P2Y12 receptor defect" [tiab] OR "APD receptor defect" [tiab] OR "thromboxane A2 receptor defect" [tiab] OR "TxA2 receptor defect" [tiab] OR "ANKRD26" [tiab] OR "ACTN1" [tiab] OR "TUBB1" [tiab] OR "RUNX1" [tiab] OR (("congenital*" [tiab] OR "inherit*" [tiab] OR "hereditar*" [tiab]) AND ("thrombocytopaenia*" [tiab] OR "thrombocytopenia" [MeSH Terms] OR "thrombocytopenia*" [tiab]) OR ("blood platelet disorders" [MeSH Terms] OR ("blood*" [tiab] AND "platelet*" [tiab] AND "disorder*" [tiab])) OR "thrombocytopath*" [tiab]))

AND

"blood transfusion"[MeSH Terms] OR "transfusion*" [tiab] OR "transfuse*" [tiab] OR "transfusing" [tiab] OR "antifibrinolytic drug*" [tiab] OR "tranexamic acid" [MeSH Terms] OR "tranexamic acid*" [tiab] OR "factor viia" [MeSH Terms] OR "factor viia" [tiab] OR "recombinant fviiia" [tiab] OR "novoseven" [tiab] OR "deamino arginine vasopressin" [MeSH Terms] OR "deamino arginine vasopressin" [tiab] OR "ddavp" [tiab] OR "desmopressin*" [tiab] OR "splenectomy" [MESH] OR "splenectom*" [tiab] OR "eltrombopag" [tiab] OR "romiplostim" [tiab] OR "thrombopoietin-receptor agonist*" [tiab]

Een tweede zoekopdracht werd gedaan naar zwangerschap en congenitale trombocytenafwijkingen. Deze zoekopdracht werd gedaan op PubMed op 22 juli 2024 en resulteerde in 1509 publicaties. De resultaten zijn gescreend op titel en

samenvatting, waarna er 158 publicaties overbleven, waarvan er 69 nog niet waren gevonden in de eerste search. Na het lezen van het volledige artikel bleven er 15 publicaties over; 7 artikelen werden geëxcludeerd omdat ze niet in het Nederlands/Engels beschikbaar waren, 9 artikelen omdat ze niet beschikbaar waren in full-text en 13 artikelen omdat er geen patiënten met een congenitale trombocytopenie/-pathie geïnccludeerd waren of de juiste uitkomstmaten niet gerapporteerd werden. Ook werden 1 letters to the editor, 19 reviews en 5 case reports geëxcludeerd.

Volledige zoekstrategie:

"thrombasthenia"[MeSH Terms] OR "thrombasthenia"[tiab] OR "Bernard-Soulier"[tiab] OR ("storage*" [tiab] AND "pool*" [tiab] AND ("disease*" [tiab] OR "deficienc*" [tiab])) OR "platelet storage pool deficiency"[MeSH Terms] OR ("platelet*" [tiab] AND "storage*" [tiab] AND "pool*" [tiab] AND "deficienc*" [tiab]) OR "platelet type von willebrand disease" [tiab] OR "pseudo von willebrand disease" [tiab] OR "pseudo VWD" [tiab] OR "PT VWD" [tiab] OR "platelet type VWD" [tiab] OR "Hermansk* Pudlak" [tiab] OR "Hermanski-Pudlak Syndrome" [MESH] OR "Wiskott Aldrich" [tiab] OR "Wiskott-Aldrich Syndrome" [MESH] OR "MYH9*" [tiab] OR "May-Hegglin anomal*" [tiab] OR "Fechtner syndrome" [tiab] OR "Sebastian syndrome" [tiab] OR "Epstein syndrome" [tiab] OR "gray platelet" [tiab] OR "Gray Platelet Syndrome" [MESH] OR "P2Y12 receptor defect" [tiab] OR "APD receptor defect" [tiab] OR "thromboxane A2 receptor defect" [tiab] OR "TxA2 receptor defect" [tiab] OR "ANKRD26" [tiab] OR "ACTN1" [tiab] OR "TUBB1" [tiab] OR "RUNX1" [tiab] OR (("congenital*" [tiab] OR "inherit*" [tiab] OR "hereditar*" [tiab]) AND ("thrombocytopaenia*" [tiab] OR "thrombocytopenia"[MeSH Terms] OR "thrombocytopenia*" [tiab]) OR ("blood platelet disorders"[MeSH Terms] OR ("blood*" [tiab] AND "platelet*" [tiab] AND "disorder*" [tiab])) OR "thrombocytopath*" [tiab]))

AND

"pregnancy"[MeSH Terms] OR pregnanc* [tiab] OR "delivery"[MESH] OR "deliver*" [tiab] OR "parturition"[MESH] OR "parturition*" [tiab] OR "birth*" [tiab]

Evidence tabellen

[Link naar Evidence tabellen](#)

Overwegingen

Mede door de zeldzaamheid en heterogeniteit van congenitale trombocytenstoornissen zijn er geen gerandomiseerde studies verricht naar het klinische effect van de verschillende behandelingen. Het grootste deel van de aanbevelingen is dus gedaan op basis van consensus binnen de werkgroep.

Algemene overwegingen

Leefstijl

Patiënten met een congenitale trombocytenstoornis worden geadviseerd om een kaart met een beschrijving van hun aandoening bij zich te dragen. Ook dient de huisarts te worden ingelicht. Bij ernstige trombocytopathieën zoals GT en BSS wordt het vermijden van hoog risico sporten aanbevolen. (Grainger, Thachil, & Will, 2018) Ook is aandacht nodig voor goede dentale hygiëne om complicaties en daarmee ingrepen aan het gebit te voorkomen. (Valera, Kemoun, Cousty, Sie, & Payrastre, 2013)

Medicatie

Medicijnen die de functie van trombocyten kunnen beïnvloeden en daarmee het risico op bloedingen kunnen vergroten, worden bij voorkeur vermeden bij patiënten met congenitale trombocytenstoornissen. Naast trombocytenaggregatieremmers dienen niet COX-selectieve NSAID's zoals ibuprofen, naproxen en diclofenac te worden vermeden. De voorkeur gaat uit naar COX-2 selectieve NSAID's zoals celecoxib. Ook dient men terughoudend te zijn met antidepressiva zoals SSRI's en tricyclische antidepressiva. (Pecci & Balduini, 2021; Poston & Kruse-Jarres, 2022)

Hevig menstrueel bloedverlies

Het hemoglobine en ijzergehalte dient regelmatig te worden gecontroleerd en er dient laagdrempelig te worden gestart met ijzersuppletie, met name bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. (Lee, Maier, & Batsuli, 2022) Bij adolescenten en vrouwen met een kinderwens heeft behandeling van hevig menstrueel bloedverlies met tranexaminezuur de voorkeur. Bij vrouwen zonder actieve kinderwens of adolescenten met onvoldoende effect van tranexaminezuur wordt een hormonale behandeling aangeraden. Dit is conform de adviezen bij vrouwen met de ziekte van Von Willebrand. (NVHB, 2024) desmopressine of rFVIIa kan in specifieke gevallen overwogen worden bij hevig menstrueel bloedverlies.

Verwijzen bij specifieke bloedingen

De werkgroep adviseert om laagdrempelig te verwijzen naar de KNO-arts bij epistaxis en naar de MDL-arts bij gastro-intestinale bloedingen.

Verwijzen bij complexe casuïstiek

De werkgroep adviseert om laagdrempelig te verwijzen naar een instelling met een hemofiliebehandelcentrum bij complexe casuïstiek. Hieronder vallen bv patiënten met specifieke trombocyten antistoffen, de noodzaak tot het geven van recombinant factor VIIa of intensieve begeleiding rondom zwangerschap.

Screening bij trombocytopenieën met predispositie voor maligniteiten

Bij patiënten met een trombocytopathie met een mutatie in ETV6, RUNX1 of ANKRD26 dient periodiek een volledig bloedbeeld met leukocytdifferentiatie en lichamelijk onderzoek te worden verricht. Een beenmergpunctie met aspiraats en cytogenetische/moleculaire analyse op baseline (mits leeftijd >2 jaar) kan worden overwogen en dient in ieder geval te worden verricht bij significante persistente veranderingen in het bloedbeeld. (The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team, 2016)

Overwegingen t.a.v. ingrepen en bloedingsepisoden

Inschatting laag of hoog bloedingsrisico

Voor de inschatting van het periprocedureel bloedingsrisico wordt verwezen naar tabel 3 van de richtlijn antitrombotisch beleid ([Periprocedureel beleid bij antistolling – Richtlijn – Richtlijnen database](#)).

Hemostatische middelen

De werkgroep adviseert de toediening van systemische antifibrinolytica zoals tranexaminezuur bij alle bloedingen en voorafgaand aan grote ingrepen of ingrepen in een slijmvliesgebied bij zowel milde als ernstige trombocytopathie. Tranexaminezuur kan ook topicaal of oraal worden toegepast. Het gebruik van antifibrinolytica ten tijde van macroscopische hematurie wordt afgeraden vanwege kans op stolselvorming in de urinewegen. Ook is het gebruik gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve trombose, epileptische insulden of ernstige nierinsufficiëntie.

-

In de studie van de EHA-SWG, het grootste retrospectieve cohort dat verschillende behandelingen in een heterogene groep trombocytopathieën/-penieën beschrijft, is de incidentie van postoperatieve bloedingen het laagst in de patiënten behandeld met desmopressine. (Orsini, 2017) Vanwege het observationele karakter van de studie zijn de behandelde populaties niet volledig vergelijkbaar en moeten onderlinge verschillen in effect uitgedrukt in odds ratio's voorzichtig worden geïnterpreteerd. Daarnaast is de profylactische behandeling met een trombocytentransfusie, waar desmopressine mee

vergeleken wordt, in deze studie met name toegepast bij patiënten met *World Health Organization bleeding assessment* schaal gradering ≥ 3 (86.8%), patiënten die een grote operatie ondergingen (68.4%) en patiënten met een ernstige trombocytopathie (57.4% van de GT patiënten en 86.3% van de BSS patiënten ontving een trombocytenantfusie). Op basis van de beschikbare literatuur en klinische ervaring wordt gebruik van desmopressine inderdaad aangeraden bij milde bloedingen of kleine ingrepen bij milde trombocytopathie. Volgens de werkgroep heeft desmopressine echter geen rol in de behandeling van ernstige bloedingen of grote ingrepen bij patiënten met een milde trombocytopathie, aangezien dit vaak onvoldoende effectief is gebleken in de klinische praktijk. Mogelijke bijwerkingen van desmopressine zijn hypotensie, tachycardie, vocht vasthouden en hyponatriëmie. Ook is gebruik van desmopressine gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische of congestief hartfalen, bij jonge kinderen <3 jaar en bij ouderen >70 jaar. (Pecci, 2021) Er wordt een vochtbeperking aangeraden bij het gebruik van desmopressine om een hyponatriëmie te voorkomen.

Profylactische trombocytenantfusies, rFVIIa en trombopoëtiene receptor agonisten

Bij trombocytopathieën is een trombocytenantfusie een zeer effectieve behandeling, al is dit nooit in gerandomiseerd onderzoek aangetoond. Ook is nooit onderzoek gedaan naar het optimale aantal eenheden trombocyten bij transfusie. Op basis van klinische ervaring wordt door de werkgroep geadviseerd om bij een ernstige trombocytopathie bij grote ingrepen of ernstige bloedingen twee eenheden trombocyten (bij kinderen tweemaal 10-20ml/kg) toe te dienen. Bij milde trombocytopathieën volstaat één eenheid trombocyten (bij kinderen eenmaal 10-20ml/kg tot het volume van 1 eenheid is bereikt) bij grote ingrepen of ernstige bloedingen.

Bij ernstige trombocytopathieën kan bij kleine ingrepen of milde bloedingen gekozen worden voor behandeling met rFVIIa in plaats van een trombocytenantfusie om antistofvorming te voorkomen. rFVIIa is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met GT met eerdere of huidige ongevoeligheid voor trombocytenantfusie of wanneer trombocyten niet direct beschikbaar zijn. (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) Voor BSS is rFVIIa niet officieel geregistreerd, maar dit wordt wel toegestaan als *ad on* behandeling.

Voor patiënten met een trombocytopenie blijft een trombocytenantfusie de hoeksteen van de behandeling. Er wordt geadviseerd om de trombocyten triggers vermeld in de richtlijn bloedtransfusiebeleid aan te houden voor profylactische trombocytenantfusies voorafgaand aan ingrepen en bij de behandeling van een bloedingsepisode. (NIV, 2020) Dit geldt voor zowel volwassenen als kinderen. Een andere behandeloptie bij trombocytopenieën is een trombopoëtiene receptor agonist, dat naast een stijging van de trombocytenwaarde ook lijkt te leiden tot een verminderde bloedingsneiging. (Gerrits, 2015; Pecci, 2010; Zaninetti, 2019; Zaninetti, 2020) De literatuur ondersteunt met name het gebruik van eltrombopag bij MYH9-RD, maar deze behandeling is ook te overwegen bij andere congenitale trombocytopenieën zoals WAS/XLT of ANKRD26. Trombopoëtiene receptor agonisten kunnen kortdurend gebruikt worden om de trombocytenwaarde te laten stijgen voorafgaand aan een operatieve ingreep, maar ook gebruikt worden ter behandeling van bloedingsepisoden. Er is nog weinig bekend over de optimale duur en dosering. (Gebetsberger, 2023)

Splenectomie

De laatste behandeloptie voor patiënten met een trombocytopenie, en specifiek voor patiënten met XLT/WAS, is een splenectomie. Ondanks het feit dat een splenectomie bij deze patiënten in veel gevallen tot stijging van het trombocytenaantal (Albert, 2010; Litzman, 1996; Lum, 1980; Mullen, 1993; Rivers, 2019) heeft slechts in één studie aangetoond dat dit ook daadwerkelijk leidt tot minder bloedingsepisoden. (Mullen, 1993) Dit in combinatie met het feit dat de kans op complicaties zoals ernstige infecties maakt dat een splenectomie in het algemeen niet wordt aangeraden als behandeling van congenitale trombocytopathieën/-penieën. Deze overweging wordt ondersteund door een internationale survey onder behandelaren van 507 WAS patiënten uit 73 centra in 24 landen. (Conley, 2003) Slechts 9.2% van de behandelaren verricht een splenectomie bij alle patiënten, 59.2% bij enkele patiënten en 26.3% doet nooit een splenectomie.

Tromboseprofylaxe

Voor overwegingen rondom tromboseprofylaxe verwijzen wij naar de Nederlandse richtlijn antitrombotisch beleid. In een review zijn daarnaast data verzameld over tromboseprofylaxe in patiënten met verworven trombocytopathie, zoals levercirrose en patiënten met langdurig antiplaatjes therapie (Tufano, 2024). Er is een retrospectieve analyse gedaan naar tromboseprofylaxe in patiënten met congenitale trombocytopathie (van der ... 2022).

tromboseprophylaxe in patiënten met congenitale trombopathie/-penie. (Paciullo 2020)

Er is een duidelijk gebrek aan gerandomiseerde klinische studies, maar de tendens is om tromboseprofylaxe aan te bevelen, vooral in patiënten die een ingreep ondergaan met een hoog trombose risico volgens de Caprini score. Dit is in lijn met de richtlijn antitrombotisch beleid. De keuze voor farmacologische versus mechanische vormen van profylaxe moet mee worden genomen in de overwegingen.

In lijn met de overwegingen voor volwassenen,

Overwegingen t.a.v. zwangerschap en bevalling

Invasieve prenatale diagnostiek

De meeste ernstige congenitale trombocytopathieën erven autosomaal recessief over. Invasieve prenatale diagnostiek wordt geadviseerd als beide partners bewezen drager zijn van de betreffende aandoening. Bij een verhoogde kans op dragerschap bij niet aangedane partner (denk bijvoorbeeld aan consanguïteit) wordt dragerschapsonderzoek geadviseerd. Alle overige vormen zijn mild en in veel gevallen is de oorzakelijke mutatie vaak niet bekend. Een prenataal gestelde of verworpen diagnose is van belang voor het perinatale beleid (zie ook richtlijnen Von Willebrandziekte en hemofilie). Verwijs de patiënt laagdrempelig naar een klinisch geneticus.

Als een foetus aangedaan is met een ernstige trombocytopathie wordt een atraumatische partus geadviseerd vanwege een verhoogde kans op neonatale bloedingen bij bepaalde obstetrische handelingen (denk aan een vacuümextractie, schedelelectrodeplaatsing en foetaal microbloedonderzoek). Een amniocentese in het derde trimester geeft geen verhoogde kans op een iatrogene vroeggeboorte of intra-uteriene sterfte. (NVOG, 2017). Als regel wordt invasieve prenatale diagnostiek op deze indicatie dan ook in het derde trimester verricht.

Trombocytenwaarde rondom partus.

Er zijn geen specifieke gerandomiseerde trials die de optimale trombocytenwaarde rondom de partus hebben onderzocht. We beschouwen een vaginale partus of sectio gelijk aan een grote operatie. Hiermee wordt de transfusie trigger waardes gelijk gehouden aan die vermeld in de richtlijn bloedtransfusie, namelijk $<50 \times 10^9/L$. (NIV, 2020)

Neuraxisblokkade

Op basis van het beperkte beschikbare bewijs en expert opinion wordt bij ernstige trombocytopathie neuraxisblokkade in alle gevallen ontraden, ook na eventuele voorafgaande trombocytentransfusie.

Maak bij milde trombocytopathie en indicatie voor een keizersnede een individuele risico-inschatting op basis van additionele risicofactoren (procedure, comorbiditeit, medicatie). Verricht neuraxisblokkade bij een stabiel aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/L$ in afwezigheid van overige risicofactoren en klinische bloedingsneiging. Voer in deze situatie alleen single-shot spinaal anesthesie uit en verricht maximaal drie pogingen. Bij milde trombocytopathieën kan dus neuraxisblokkade overwogen worden, maar pas na strikt afwegen van de risico's. Het kan nodig zijn om vooraf een trombocytentransfusie toe te dienen. (Pavord, 2017)

Conform de [richtlijn neuraxisblokkade en antistolling](#) wordt een neuraxisblokkade bij een trombocytenwaarde van $<50 \times 10^9/L$ afgeraden. (NVA, 2026) Maak bij een trombocytenaantal van $50-80 \times 10^9/L$ een individuele risico-inschatting op basis van additionele risicofactoren (procedure, comorbiditeit, medicatie). Voer bij een trombocytenaantal van $50-80 \times 10^9/L$ alleen single-shot spinaal anesthesie uit en verricht maximaal drie pogingen.

Bevalmethode

Er is niet per definitie een contra-indicatie voor een vaginale bevalling, aangezien de bevalmethode niet gerelateerd lijkt aan het bloedingsrisico. (Civaschi, 2015) Bij aanwezigheid van maternale trombocyten antistoffen waarbij het kind kans loopt op ernstige trombocytopenie en gerelateerd daaraan bloedingen kan er wel een voorkeur bestaan voor een sectio boven een

ernstige trombocytopenie en gerelateerd daaraan bloedingen kan er wel een voorkeur bestaan voor een sectio boven een vaginale bevalling. Dit dient binnen een behandelteam besloten te worden.

Behandeling postpartum bloedingen

Er is geen literatuur beschikbaar over het effect van tranexaminezuur ter preventie van postpartum bloedingen bij vrouwen met congenitale trombocytenstoornissen. De richtlijn Haemorrhagia Postpartum adviseert het profylactische gebruik van tranexaminezuur rondom vaginale partus en sectio caesarea te beperken tot vrouwen met een verhoogd risico op een postpartumbloeding op basis van meerdere risicofactoren (Richtlijn Haemorrhagia Postpartum). De werkgroep is van mening dat alle vrouwen met een congenitale trombocytenstoornis en verhoogd risico hebben op een postpartumbloeding en adviseren daarom in alle gevallen profylactisch tranexaminezuur te geven.

Klinische studies over het effect van desmopressine en rFVIIa in het beperken/voorkomen van postpartumbloedingen ontbreken. Bij ernstige trombocytopathie speelt desmopressine geen rol in de behandeling rondom de bevalling. Bij milde congenitale trombocytopathieën kan desmopressine profylactisch of *on demand* worden toegediend. Ook tijdens de zwangerschap/voor de geboorte lijkt het gebruik van desmopressine veilig te zijn, al zijn de studies die dit hebben onderzocht van beperkte kwaliteit. (Al Arashi, 2024) Daarom adviseert de werkgroep om desmopressine bij voorkeur pas na de geboorte te geven. Ook wordt geadviseerd om rFVIIa *on demand* toe te dienen rondom de bevalling bij patiënten met een ernstige congenitale trombocytopathie. Vanwege de korte halfwaardetijd kan het nodig zijn om meerdere giften toe te dienen. Bij milde trombocytopathieën kan een trombocytentransfusie *on demand* worden toegediend bij onvoldoende effect van de ingezette behandeling of bij een postpartumbloeding in de voorgeschiedenis. Bij ernstige trombocytopathieën wordt standaard toediening van trombocytentransfusie rondom de bevalling aangeraden, vanwege het hoge risico op postpartumbloedingen. Bij trombocytopenieën dient de richtlijn bloedtransfusiebeleid te worden aangehouden. (NIV, 2020)

Bij GT en BSS wordt geadviseerd tijdens de zwangerschap te screenen op maternale trombocytenantistoffen en zo nodig behandeling te starten.

Neonatale behandeling

Afname van navelstrengbloed voor bepaling van het trombocytengetal wordt in alle gevallen geadviseerd. Voor neonaten wordt de transfusie trigger beschreven in de richtlijn bloedtransfusiebeleid (Richtlijn Bloedtransfusie 2019) gehandhaafd.

Daarnaast is het advies om het kind ook laagdrempelig te laten beoordelen door de kinderarts op tekenen van bloedingscomplicaties. Als tijdens de zwangerschap HPA-antistoffen (zeker HPA-1, 2, 3 of 5) en/of iso-antistoffen tegen het gehele ontbrekende (bij GT glycoproteïne IIb/IIIa (α IIb β 3), bij BSS glycoproteïne Ib-IX-V) zijn aangetoond, dan dient de foetus prenataal te worden gemonitord op tekenen van (met name intracerebrale) bloedingen. Bij HPA antistoffen, zeker tegen HPA-1 en mogelijk ook bij de andere, moet overwogen worden de zwangere tijdens de zwangerschap te behandelen met IVIG. Verwijs de zwangere altijd naar een perinatologisch centrum met expertise in FNAIT.

Bij zwangere vrouwen met een bewezen HPA-antistof dient een foetale HPA-typing uitgevoerd te worden, gevolgd door overleg met een transfusiespecialist. De zwangerschap moet begeleid worden in een centrum met expertise in prenatale zorg, zodat het beleid optimaal gericht is op het voorkomen van foeto-neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT). Daarnaast is het belangrijk om vroegtijdig contact op te nemen met het expertisecentrum LUMC/Sanquin, zodat vrouwen geadviseerd kunnen worden over een mogelijke (vervolg)zwangerschap, die mogelijk complicaties door FNAIT met zich mee kan brengen, in de vorm van een preconceptieadviesgesprek (PCA). Afhankelijk van het type HPA-antistof, en specifiek bij HPA-1a, de HLA-DRB3*01:01 typering, kan het expertisecentrum een persoonlijk advies opstellen op basis van de klinische relevantie van de HPA-antistoffen en bijbehorende risicoclassificatie. Tijdens de zwangerschap van een patiënt met HPA-antistoffen worden elke 4 weken antistofniveaus gecontroleerd, en in het geval van HPA-1a kunnen de antistoffen worden gekwantificeerd, waarmee een geïndividualiseerd beleid wordt opgesteld voor de start en dosering van IVIG.

- **Uitgangsvraag 3. Wat zijn de indicaties voor HLA- of HPA-gematchte trombocytentransfusies bij een congenitale trombocytenstoornis?**



Aanbevelingen

1. Opbrengst van een trombocytentransfusie bij patiënten met congenitale trombocytenstoornis

1.1	Meet 1 uur en 16-24 uur na een trombocyten transfusie een <i>corrected count increment</i> (CCI) bij alle patiënten met een congenitale trombocytopenie.
1.2	Meet geen CCI bij patiënten met congenitale trombocytopathie zonder trombocytopenie, omdat de CCI als meting voor increment in deze patiëntenpopulatie niet gevalideerd en onbetrouwbaar is.
1.3	Geef samengestelde trombocytenconcentraten bij een CCI die voldoet aan de norm en het ontbreken van een andere indicatie voor het preventief matchen
1.4	Screen bij een te lage CCI (<7.5 na een uur of <4.5 na 16-24 uur) op de mogelijkheid van HLA-antistoffen, zie verder beleid hieromtrent onder aanbeveling 2.

2. Bepaling HLA-klasse 1 antigeentyping

2.1	Bepaal standaard een HLA-klasse 1 antigeentyping bij: ◦ Alle patiënten met een ernstige congenitale trombocytopathie ◦ Patiënten met een milde congenitale trombocytopathie waarbij de verwachting is dat er frequent trombocytentransfusies nodig zullen zijn ◦ Patiënten met een congenitale trombocytopathie in de aanwezigheid van HLA-antistoffen
-----	---

3. Diagnostiek naar vorming van HLA-antistoffen

3.1	Screen op de aanwezigheid van HLA-klasse 1 antistoffen in de volgende situaties: ◦ Transfusiereacties die <24 uur na het geven van trombocytentransfusies optreden en die niet onder transfusie-gemedieerde allergie of anafylaxie vallen ◦ Een lage CCI bij trombocytopenie na een trombocytentransfusie ◦ Bij patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies tijdens verblijf in een land waar leukodepletie van bloedproducten niet routinematig toegepast wordt of familiedonoren worden geselecteerd ◦ Bij gebrek aan klinische effectiviteit (bloeding ondanks transfusie)
3.2	Overweeg bij ernstige trombocytopathie een screening op de aanwezigheid van HLA-klasse 1 antistoffen in de volgende situaties: ◦ Bij diagnose ◦ Na een zwangerschap (4-6 weken na de partus)

3.3	Screen niet op de aanwezigheid van HLA-klasse 1 antistoffen bij kinderen <2 jaar
3.4	Overweeg bij een positieve HLA-antistof screening om een HLA-antistof specificatie in te zetten. Voldoende beschikbaarheid van HLA-gematchte donoren moet hierin worden meegenomen

4. Advies t.a.v. HLA-gematchte trombocytentransfusies

4.1	Geef HLA-gematchte trombocytentransfusie bij aanwezigheid van HLA-antistoffen in de volgende situaties: ◦ Refractairiteit op basis van een lage CCI bij trombocytopenie en/of uitblijven van klinische respons bij een trombocytopathie. ◦ Transfusiereacties
4.2	Geef preventief HLA-gematchte trombocytentransfusie aan patiënten met: ◦ Een moleculair bevestigde Glanzmann trombasthenie (GT) type 1 of 2 ◦ Een moleculair bevestigd Bernard-Soulier syndroom (BSS) type 1 of 2
4.3	Geef geen preventief HLA-gematchte trombocytentransfusie bij patiënten met een milde trombocytopathie.
4.4	Overweeg in een spoedsituatie bij patiënten met een indicatie op HLA-gematchte trombocyten de volgende opties: ◦ Geef alternatieve therapie zoals geactiveerd FVII of tranexaminezuur ◦ Geef alsnog standaard samengesteld trombocytenconcentraat ◦ Bespreek met Sanquin de mogelijkheid voor een cito HLA-gematcht trombocytenconcentraat.

5. Diagnostiek naar vorming van HPA-antistoffen

5.1	Bepaal een <u>cito</u> HPA-antigeen typering en test op de aanwezigheid van HPA-antistoffen bij alle patiënten die klinisch verdacht worden voor post-transfusiepurpura (PTP) 1-14 dagen na een eerdere trombocytentransfusie.
5.2	Bepaal een reguliere HPA-antigeen typering bij alle patiënten met: ◦ Anamnestic doorgeklaarde PTP

	○ HLA-antistoffen waarvoor reeds antigen-matching, maar die refractair zijn (geworden) op HLA-gematchte trombocytentransfusies ○ Bij de diagnose GT of BSS type 1 of 2
5.3	Overweeg een HPA-antigeen typering bij alle patiënten met een GT of BSS type 3 waarbij de bloedplaatjes glycoproteïne Ia/II, of VI niet of <25% van de normaalwaarde aantoonbaar zijn, aangezien deze ook HPA kunnen dragen.

6. Advies t.a.v. HPA-gematchte trombocytentransfusies

6.1	Geef (levenslang) een HPA-gematchte trombocytentransfusie bij bewezen HPA-antistofvorming, dus ook wanneer deze later onder de detectiegrens komen en bij doorgemaakte PTP.
6.2	Geef bij bewezen HPA-antistofvorming geen samengesteld trombocytenconcentraat tenzij er geen andere mogelijkheden zijn en geef bij voorkeur alternatieve therapie zoals rFVIIa of tranexaminezuur. Als toch een samengesteld trombocytenconcentraat wordt toegediend, dan wordt geadviseerd om tot 14 dagen na de transfusie(s) dagelijks het trombocytengetal te meten en reeds pre-emptief een HPA-gematchte trombocyteneenheid te reserveren.
6.3	Overweeg een preventief HPA-gematchte trombocytentransfusie bij ○ Een moleculair bevestigde GT of BSS type 1 of 2 en een HPA-patroon dat predisponert voor de vorming van klinisch relevante HPA-antistoffen. Dit advies geldt het meest uitgesproken bij vrouwelijke patiënten die homozygoot HPA-1bb zijn, <45 jaar en type 1 of 2 GT hebben.

7. Controle van neonaten van moeders met HLA- en/of HPA-antistoffen en een congenitale trombocytenstoornis

7.1	Verricht een trombocyten telling bij elke pasgeboren neonat waarbij de moeder de diagnose congenitale trombocytenstoornis heeft. Dit mag uit het navelstrengbloed worden afgenomen.
7.2	Bij zwangere vrouwen met HLA-antistoffen hoeft geen aanvullende diagnostiek te worden verricht bij de neonat en hoeven geen speciale bloedproducten aan de neonat gegeven te worden.
7.3	Bij zwangere vrouwen met een bewezen HPA-antistof dient een foetale HPA-typering uitgevoerd te worden, gevolgd door overleg met een transfusiespecialist. De zwangerschap moet begeleid worden in een

centrum met expertise in prenatale zorg, zodat het beleid optimaal gericht is op het voorkomen van een mogelijke foeto-neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT).

8. Diagnostiek naar vorming van iso-antistoffen (antistoffen tegen $\alpha\text{IIb}\beta 3$ of GPIb)

8.1	Test voor aanwezigheid van iso-antistoffen bij ernstige trombocytopathie m.b.v. een MAIPA bij ○ Trombocytenrefractairiteit ○ Zwangeren
-----	--

Onderbouwing

Inleiding

Dit hoofdstuk heeft als doel een overzicht te geven van de transfusie adviezen met betrekking tot HLA- en HPA-gematchte trombocyten, de diagnostiek nodig bij een verdenking op allo-immunisatie als ook de behandelopties bij allo-immunisatie. De aanbevelingen zullen waar mogelijk gesteld zijn op basis van beschikbare medische literatuur.

Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen aandoeningen die leiden tot een trombocytopenie (trombocyten aantal $<150 \times 10^9$ /L) al dan niet in combinatie met een trombocytopathie wanneer dat nodig is. Bij aanbevelingen die gelden voor patiënten met een trombocytopenie en trombocytopathie, zal de overkoepelende term trombocytenstoornis worden gebruikt.

Conclusies

SORT-gradering	Conclusie
C	De prevalentie van HLA-antistoffen is 25-30% bij vrouwen na zwangerschap, na bloedtransfusies (met name als deze niet voorbehandeld zijn geweest met een leukocyten-reductiefilter) en na een orgaan- of stamceltransplantatie vergeleken met 1% in de gewone populatie.(Hönger, 2013; Kakaiya, 2010; Middelburg, 2011; Novotny, 1995; Pandey, 2023; Triulzi, 2009)
C	In de groep patiënten waar een transfusiereactie optreedt, is de kans op klinisch relevante HLA-antistoffen 30-60%.(Agarwal, 2014)
C	De prevalentie van HPA antistoffen is 0.1%. Deze prevalentie stijgt na zwangerschappen, na trombocytentransfusies en in de aanwezigheid van HLA-antistoffen.(Agarwal, 2014)
C	FNAIT komt het vaakst voor bij HPA-1, 5 en 3 antistoffen (in die volgorde).(De Vos, 2021; De Vos, 2020)

Samenvatting literatuur en overwegingen

Resultaten

HLA- en/of HPA-antistoffen bij congenitale trombocytenstoornissen

HLA-antistoffen komen spontaan voor in 1-8% van de algemene populatie, maar de prevalentie neemt toe tot 25-30% in de volgende patiëntengroepen (Hönger, 2013; Kakaiya, 2010; Middelburg, 2011; Novotny, 1995; Pandey, 2023; Triulzi, 2009):

- Vrouwen na (meerdere) zwangerschappen
- Patiënten die meerdere transfusieproducten hebben gekregen, met name trombocytentransfusies maar ook erythrocytentransfusies.
- Na een orgaan- of stamceltransplantatie
- Patiënten die buiten Nederland transfusieproducten hebben gekregen die niet voorbehandeld zijn geweest met een leukocyten-reductiefilter

Omgekeerd geldt echter dat in de groep patiënten waar een transfusiereactie optreedt, de kans op klinisch relevante HLA-antistoffen geschat wordt op 30-60%. (Agarwal, 2014)

De prevalentie van HPA-antistoffen is laag en geschat <0,1%, maar er zijn geen goede populatiegetallen bekend. Ook voor HPA-antistoffen geldt dat de prevalentie in de volgende gevallen toeneemt:

- Na zwangerschappen
- Na (meerdere) trombocytentransfusies
- In aanwezigheid van HLA-antistoffen (mogelijk reeds immuunresponder)

Een Europese survey van de EAHAD Glanzmann Working Group toonde aan dat 90% van de respondenten regelmatig screent op de aanwezigheid van anti-HLA antistoffen, maar slechts 48% doet dit voor de aanwezigheid van iso-antistoffen (Fiore, 2025).

Therapeutisch matchen op HPA-antistoffen bij congenitale trombocytenstoornissen

Niet alle HPA-antigenen zijn even immunogeen. HPA-1 is het vaakst betrokken bij ernstige transfusiereacties, gevolgd door HPA-5, en in mindere mate HPA-3, 4, 2 en 15 (in deze volgorde). Zie voor een compleet overzicht het recente artikel in Transfusion. (Huisman, 2024) Los van de negatieve effecten van HPA-antistoffen op de patiënt zelf, kunnen HPA-antistoffen bij vrouwen in een zwangerschap leiden tot een foetale of neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT), waardoor er al soms al vroeg in de zwangerschap of postpartum een diepe trombocytopenie kan ontstaan o.b.v. de maternale antistoffen. Dit is het meest uitgesproken voor HPA-1, 5 en 3 antistoffen (in die volgorde). (De Vos, 2021; De Vos, 2020)

Referenties

- Agarwal N, Chatterjee K, Sen A, Kumar P. Prevalence of platelet reactive antibodies in patient's refractory to platelet transfusions. Asian J Transfus Sci. 2014;8(2):126–7.
- De Vos TW, Porcelijn L, Hofstede-van Egmond S, Pajkrt E, Oepkes D, Lopriore E, et al. Clinical characteristics of human platelet antigen (HPA)-1a and HPA-5b alloimmunised pregnancies and the association between platelet HPA-5b antibodies and symptomatic fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2021;195(4):595–603.
- De Vos T, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfus Apher Sci. 2020;59(1):102704.
- Fiore M, Bayat B, Phuangtham R, Blouin L, Huguenin Y, Bein G, et al. Immunization against α IIb β 3 and α v β 3 in Glanzmann thrombasthenia patients carrying the French Gypsy mutation. J Thromb Haemost. 2021;19(1):255–61.
- Fiore M, Lentilhes L, d'Oiron R. How I manage pregnancy in women with Glanzmann Thrombasthenia. Blood. 2022;139(17):2632–41.
- Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT. Natural history of platelet antibody formation against α IIb β 3 in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients. Haemophilia. 2012;18(3):e201-209.

- Fiore M, Artoni A, Klamroth R, Mathias M, Schutgens R, d'Oiron R; EAHAD Glanzmann Thrombasthenia Working Group. European Management of Glanzmann's Thrombasthenia: A Survey of Current Clinical Practice. *Haemophilia*. 2025 Nov;31(6):1261-1270.
- Hönger G, Fornaro I, Granado C, Tiercy JM, Hösli I, Schaub S. Frequency and Determinants of Pregnancy-Induced Child-Specific Sensitization. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(3):746-53.
- Huisman EJ, Holle N, Schipperus M, Cnossen MH, de Haas M, Porcelijn L, et al. Should HLA and HPA-matched platelet transfusions for patients with Glanzmann Thrombasthenia or Bernard-Soulier syndrome be standardized care? A Dutch survey and recommendations. *Transfusion (Paris)*. 2024;64(5):824-38.
- Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, Steele WR, Kleinman SH, Busch MP, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(6):1328-34.
- Middelburg RA, Porcelijn L, Lardy N, Briët E, Vrielink H. Prevalence of leucocyte antibodies in the Dutch donor population. *Vox Sang*. 2011;100(3):327-35.
- NIV, NVA, NVKC. Richtlijn Bloedtransfusiebeleid. 2020.
- Novotny VM, van Doorn R, Witvliet MD, Claas FH, Brand A. Occurrence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelets and red blood cells: a prospective study. *Blood*. 1995;85(7):1736-41.
- Pandey P, Pande A, Marik A, Sinha VK, Devra AK, Bhatt AP, et al. A retrospective observational study to estimate the risk of HLA alloimmunization with blood transfusion: Can the risk be reduced by leucodepletion? *Immunobiology*. 2023;228(5):152727.
- Poon MC, D'Oiron R. Alloimmunization in Congenital Deficiencies of Platelet Surface Glycoproteins: Focus on Glanzmann's Thrombasthenia and Bernard-Soulier's Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):604-14.
- Sanquin. HLA/HPA gematchte trombocyten [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/voor-therapeutische-toepassing/hla-hpa-getypeerde-trombocyten>
- Sanquin. Trombocyten [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/bloed-producten/voor-therapeutische-toepassing/standaard-bloedproducten/trombocyten/index>
- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(9):1825-35.
- Versiti. HPA gene database [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 2]. Available from: <https://versiti.org/products-services/human-platelet-antigen-hpa-database/hpa-gene-database>

Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van het recente review artikel in *Transfusion* over de toepassing van HLA- en HPA-gematchte trombocytentransfusies bij GT en BSS, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante recente studies.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing

Evidence tabellen

Er zijn geen evidence tabellen voor deze uitgangsvraag opgenomen in de richtlijn.

Overwegingen

Algemeen

De behandeling van patiënten met een congenitale trombocytenstoornis bestaat onder andere uit het geven van trombocytentransfusies, therapeutisch of in preventieve setting. In de meeste situaties volstaat een 'gewone' trombocytentransfusie van een samengesteld trombocytenconcentraat, in andere situaties kan een indicatie bestaan voor het geven van speciale bloedproducten.

Trombocyten hebben zowel klasse 1 Humaan Leukocyten Antigeen (HLA) als het trombocyt specifieke antigeen *Human Platelet Antigen* (HPA) op hun membraan. Herhaalde toediening van trombocytentransfusies kan daarmee leiden tot allo-

immunisatie tegen HLA of HPA door de mismatch tussen donor en ontvanger en hiermee de vorming van klinisch relevante HLA- en/of HPA-antistoffen. Ook kan een patiënt door bijvoorbeeld een zwangerschap al HLA- of HPA-antistoffen hebben ontwikkeld. In beide gevallen kan dit leiden trombocyten refractairiteit en transfusiereacties. In deze situatie is het medisch nodig om een HLA- en/of HPA-gematcht trombocytentransfusie te geven.

Trombocytentransfusie producten

Behandeling van patiënten met een congenitale trombocytenstoornis bestaat o.a. uit het geven van trombocytentransfusies. Trombocytentransfusies worden gegeven als therapie bij (grote) bloedingen of als preventie van bloedingen. Trombocytentransfusies in Nederland bestaan momenteel uit twee mogelijke producten (Sanquin, 2022):

- Samengevoegde trombocyten, een samengesteld trombocytenproduct voor transfusie samengesteld uit trombocyten van meerdere donoren in een klein volume plasma van één donor met daarbij PAS-E als bewaarmedium.
- Aferese trombocyten, een trombocytenproduct voor transfusie van één donor met daarbij een klein volume plasma en PAS-E als bewaarmedium.

Het samengestelde trombocytenconcentraat is het standaard product voor transfusie voor patiënten >3 maanden oud. Wanneer er echter een indicatie is voor het geven van HLA- of HPA-gematchte trombocyten, dan is een aferese trombocytenproduct nodig.

HLA- en HPA-antistofvorming en de relatie met trombocytentransfusies

Zowel HLA als HPA bevinden zich op de eigen trombocyten en zijn uniek voor elk persoon. Voor trombocyten geldt dat zij alleen HLA klasse 1 dragen. Er zijn meerdere HLA of HPA antigenen in een eigen systeem. Meerder combinaties zijn daardoor mogelijk. Meer achtergrondinformatie is beschikbaar in een recent overzichtsartikel in Transfusion (Huisman, 2024) en de HPA database. (Versiti, 2024)

Wanneer er een HLA- of HPA-mismatch is tussen de antigenen op de donortrombocyten en de antigenen van de ontvanger, bestaat er een kans dat er HLA- of HPA-antistoffen worden gevormd. Deze kunnen soms leiden tot transfusieproblemen.

Refractairiteit

Het eerste probleem is dat er een refractairiteit kan ontstaan tegen donortrombocyten. De gevormde allo-HLA-antistoffen zullen dan binden aan incompatibel donor-HLA-antigeen, waardoor de trombocyten versneld uit de circulatie worden verwijderd. Klinisch is refractairiteit te meten bij patiënten met een congenitale trombocytopenie door een minimale trombocyten stijging 1 uur en 16-24uur na de transfusie en dus een lage *Corrected Count Increment* (CCI).

De CCI wordt als volgt berekend:

$$\text{Post-pretransfusie trombocytengetal (10}^9\text{/L)} \times \text{lichaamsoppervlakte (m}^2\text{)}$$

$$\text{CCI} = \frac{\text{Aantal toegediende trombocyten (10}^{11}\text{)}}{\text{Post-pretransfusie trombocytengetal (10}^9\text{/L)} \times \text{lichaamsoppervlakte (m}^2\text{)}}$$

Voor het berekenen van de CCI kan gebruik worden gemaakt van een tool: [Corrected Count Increment \(CCI\) for Platelet Transfusion](#). De CCI dient zowel één uur als 16-24 uur na toediening van de trombocytentransfusie te worden bepaald. Een CCI <7,5 één uur na transfusie of een CCI <4,5 16-24 uur na transfusie kan duiden op refractairiteit. (NIV, 2020)

Er is geen duidelijke definitie van 'onvoldoende increment' bij patiënten met een normaal trombocytengetal als uitgangswaarde. En aangezien de CCI niet gevalideerd en onbetrouwbaar is bij patiënten met een trombocytopathie, dient de CCI bij deze populatie niet te worden gebruikt voor het bepalen van refractairiteit.

Transfusiereacties

Er worden vaker transfusiereacties gezien bij patiënten die HLA- en HPA antistoffen hebben ontwikkeld. Met name koude

rillingen, koortsreacties en flankpijn komen vaker voor bij HLA-antistoffen. Een zeldzame, maar in potentie ernstige transfusiëreactie, is *transfusion related acute lung injury* (TRALI). Een andere potentiële reactie is het ontwikkelen van posttransfusie purpura (PTP). Deze reactie ontstaat bijna altijd door HPA-antistoffen, en dan vaak specifiek gericht tegen HPA-1a, maar andere varianten zijn mogelijk. Deze transfusiëreactie is in potentie zeer ernstig, aangezien er een dermate diepe trombocytopenie kan ontstaan, dat er ernstige bloedingen kunnen optreden. Men dient bij transfusies altijd bedacht te zijn op een eventuele transfusiëreactie (hemovigilantie). Transfusiëreacties dienen gemeld te worden bij TRIP.

Screening op HLA- en/of HPA-antistoffen bij congenitale trombocytenstoornissen

Screening op de aanwezigheid van HLA-klasse 1 antistoffen dient altijd te gebeuren in de volgende situaties:

- Bij transfusiëreacties <24 uur na het geven van trombocytentransfusies bij zowel trombocytopathie als trombocytopenie
- Bij slechte CCI's 1 uur of 16-24 uur na het geven van bloedplaatjestransfusies bij patiënten met een trombocytopenie

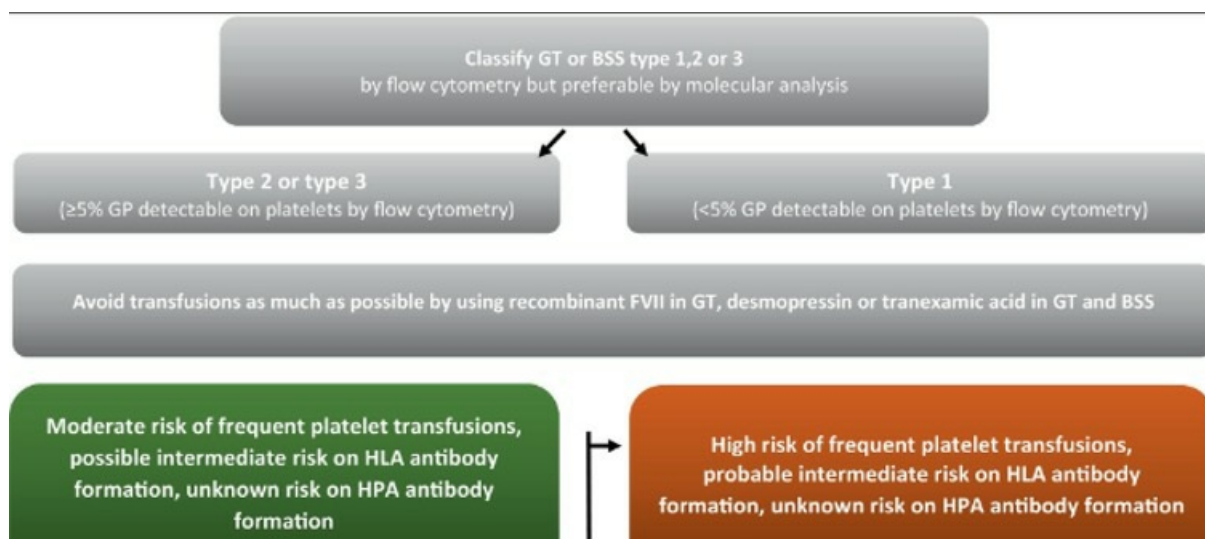
Het hebben van HLA-antistoffen alleen geeft niet altijd aanleiding tot transfusiëproblemen. Het hebben van HPA-antistoffen meestal wel.

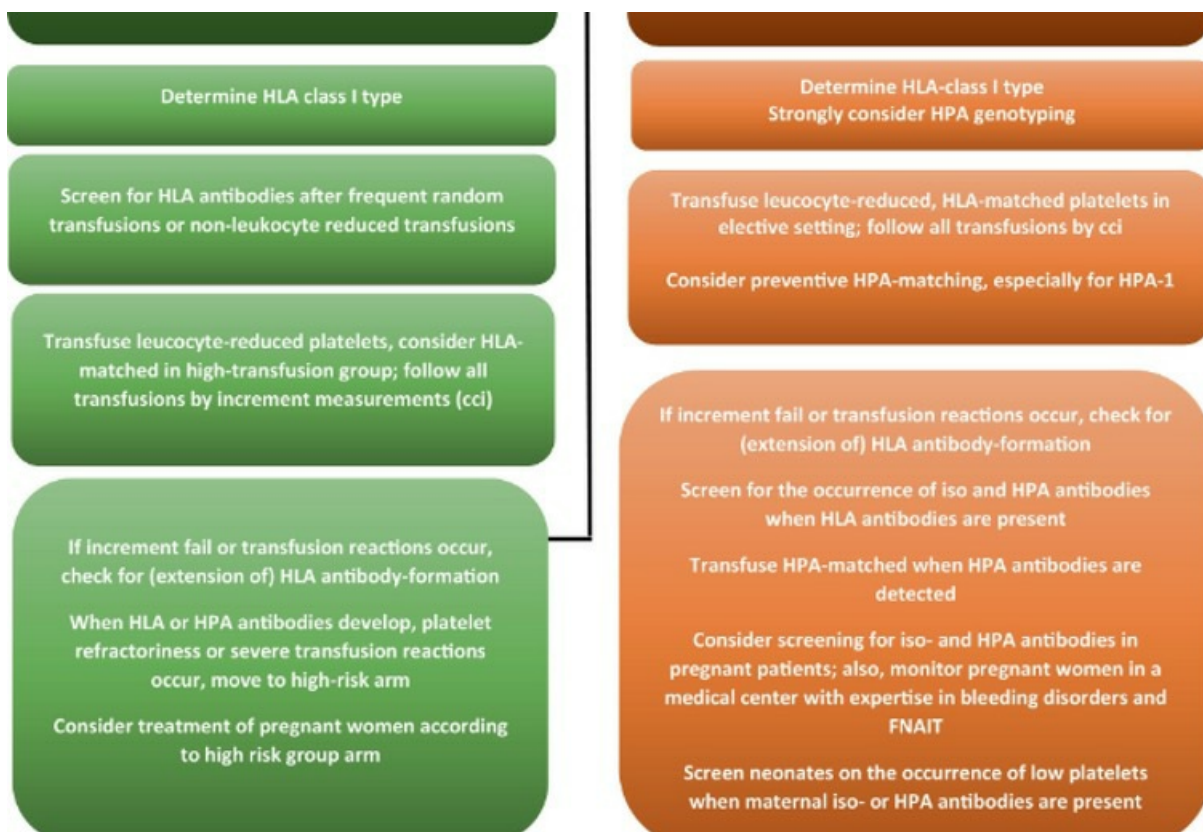
In bepaalde groepen kan vanwege de verhoogde prevalentie van HLA-antistoffen worden overwogen om hierop te screenen. Kinderen <2 jaar maken in de regel nog geen HLA-antistoffen aan en om die reden hoeven jonge kinderen in principe niet gescreend te worden op de aanwezigheid van HLA-antistoffen.

Gebaseerd op de huidige case-reports, de a priori kans op het ontwikkelen van HPA-antistoffen als mede de grote impact die het ontwikkelen van HPA-antistoffen heeft voor de behandeling van patiënt en pasgeborene van een zwangere met een GT of BSS, adviseert de werkgroep een pragmatische aanpak:

- Identificeren van HPA-antistoffen bij:
 - Patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie die refractair zijn op samengestelde trombocyten en waar geen HLA-antistoffen zijn gevonden als verklaring
 - Patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie die refractair zijn op HLA-gematchte trombocyten
 - Patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie die een PTP hebben gehad of doormaken
 - Bij het optreden van een daling van het trombocytengetal t.o.v. baseline waarden optredend 1 – 10 dagen na het geven van bloedplaatjestransfusies
- Periodiek screenen op HPA-antistoffen bij hoog-risico patiënten (alle patiënten met GT, BSS en zwangere patiënten met een hoge trombocytentransfusie frequentie in de voorgeschiedenis) op het ontstaan van HPA-antistoffen na meerdere trombocytentransfusies en tenminste eenmaal in een zwangerschap
- Verrichten van HPA-antigeen typering bij hoog-risico patiënten om in de toekomst preventief HPA te kunnen matchen bij klinisch relevante antigeentyperingen, welke zich met name toespitsen op een homozygoot HPA1bb fenotype (d.w.z. HPA1a negatief).

Hieronder is een flowchart toegevoegd uit het artikel van Huisman et al, welke gebaseerd is op een consensusaanbeveling voor HLA- en HPA-matching in therapeutische en preventieve setting bij BSS en GT (Figuur 1):





Figuur 1 (Huisman, 2024)

Therapeutisch matchen op HLA- en/of HPA-antistoffen bij congenitale trombocytenstoornissen

Bij patiënten met een congenitale trombocytenstoornis is er in zijn algemeenheid een verhoogde kans op het ontwikkelen van HLA-antistoffen bij herhaaldelijk ontvangen van trombocytentransfusies. Er is geen hard afkappunt te geven over wat 'vaker' is, omdat het risico op het ontwikkelen van HLA-antistoffen multifactorieel bepaald wordt door de mismatch tussen donor en ontvanger, waarbij etniciteit en daarmee het voorkomen van bepaalde HLA-haplotypes een rol speelt, als ook de mate waarop een ontvanger immunogeen reageert op een mismatch. Of iemand een immuunresponder is of niet hangt af van het eigen immuunsysteem als ook de conditie waarin trombocytentransfusies gegeven worden. (Fiore, 2022; Huisman, 2024)

Het risico op het ontwikkelen van HPA-antistoffen is in principe laag voor patiënten met een trombocytenstoornis in zijn algemeenheid. Echter, er is in de internationale literatuur extra aandacht voor patiënten met een deletie van een glycoproteïne waarop HPA-antigenen tot expressie komen.

Dit betreft patiënten met:

- GT: hierbij is sprake van een afwezig (type 1), verminderd (type 2) of dysfunctioneel (type 3) glycoproteïne IIb/IIIa. Juist op deze glycoproteïnes zitten de HPA-antigenen 1a en 1b (HPA-1) en HPA-3a en 3b.
- BSS: hierbij is sprake van een afwezig (type 1), verminderd (type 2) of dysfunctioneel (type 3) glycoproteïne Ib/V/IX. Op dit glycoproteïne complex komt HPA-2a en 2b tot expressie. (Huisman et al., 2024)

Preventief matchen op HLA- en/of HPA-antistoffen bij congenitale trombocytenstoornissen

Preventief matchen bij zwangere vrouwen

Internationaal is het advies om aan zwangere vrouwen reeds preventief HLA-gematchte trombocyten te geven. En preventief op HPA te matchen wanneer er een potentieel klinisch relevant HPA-fenotype en een risicofactor is, bijvoorbeeld bij vrouwen die homozygoot HPA-1bb zijn. (Fiore, 2021; Fiore, 2022; Fiore, 2012; Huisman, 2024; Poon, 2018) Er is actueel geen evidence noch een internationale richtlijn voor een eenduidig beleid op het preventief matchen van trombocytentransfusies op HLA en HPA. Adviezen zijn daarom gebaseerd op consensus, risico-inschatting en beschikbaarheid van gematchte eenheden.

Preventief HLA-matchen van trombocytentransfusies

In meerdere internationale richtlijnen wordt verwezen naar een beperkt aantal retrospectieve case-series, die methodologisch diverse tekortkomingen hebben. Zie voor een overzicht van de literatuur het artikel in *Transfusion*. (Huisman, 2024) Maar deze literatuur vormt voor de meeste richtlijnen wel de basis om preventief matchen op HLA te adviseren bij patiënten met GT en BSS. Voor deze patiëntengroepen bestaat vanuit retrospectief onderzoek een matige bewijskracht dat er sprake is van een voorkomende allo-immunisatie. Er is echter geen sluitende bewijslast in de literatuur gevonden dat preventief matchen allo-immunisatie voorkomt. Een survey uit 2022 die gehouden is onder Nederlandse behandelaren toont aan dat het preventief matchen op HLA voor deze twee specifieke patiëntengroepen in de Nederlandse praktijk reeds is overgenomen door de meerderheid van de behandelaren. (Huisman, 2024)

Voor patiënten met een andere vorm van een trombocytenstoornis zijn internationaal noch nationaal adviezen beschikbaar. Er zijn ook geen case-series die aantonen dat er een sterk verhoogde incidentie is van HLA-antistofvorming bij deze algemene groep. Daarom adviseert de werkgroep om bij deze groep patiënten niet preventief te matchen, maar alleen o.b.v. klinisch relevante, aangetoonde HLA-antistoffen.

Preventief HPA-matchen van trombocytentransfusies

Voor het preventief matchen op HPA ontbreken internationale en nationale richtlijnen. Er is één case-series die aantoont dat het ontwikkelen van HPA-1a antistoffen bij patiënten met GT wel degelijk voorkomt en klinisch relevant is (Fiore, 2021) en ook zijn er case-reports van zwangere vrouwen met een HPA-antistof die mogelijk tot FNAIT heeft geleid. (Huisman, 2024) Hier moet echter bij worden opgemerkt dat er bij patiënten met een type 1 GT of BSS ook het risico bestaat op het vormen van antistoffen tegen het gehele ontbrekende glycoproteïne, zogeheten iso-antistoffen. Deze iso-antistoffen kunnen aanleiding geven tot refractairiteit bij de patiënt zelf en leiden tot FNAIT bij een kind van een zwangere. Helaas is op deze iso-antistoffen geen preventief noch therapeutisch transfusiebeleid mogelijk. Daarnaast is het aantonen van HPA-antistoffen niet meer mogelijk bij parallele aanwezigheid van iso-antistoffen, doordat de antistoftest (MAIPA) panpositief wordt in aanwezigheid van iso-antistoffen. In dit geval kan alleen het bepalen van het HPA-antigeen profiel inzicht geven in de mogelijkheid van een patiënt tot het vormen klinisch relevante HPA-antistoffen. Concluderend is voor patiënten met GT en BSS vanuit retrospectief onderzoek een zwakke bewijskracht dat er sprake is van voorkomende allo-immunisatie. Er is echter geen sluitende bewijslast in de literatuur gevonden dat gerapporteerde HPA-antistoffen voldoende gedifferentieerd waren van iso-antistoffen.

Controle van neonaten van moeders met HLA- en/of HPA-antistoffen en een congenitale trombocytenstoornis

De werkgroep adviseert om een trombocyten telling te verrichten bij elke pasgeboren neonaat waarvan de moeder de diagnose congenitale trombocytenstoornis heeft. Interpretatie van de neonatale waarde dient te gebeuren in het licht van maternale voorgeschiedenis. Bij een te lage waarden kan sprake zijn van maternale HPA- of iso-antistoffen, of er kan sprake zijn van dezelfde congenitale trombocytopenie als moeder (controleer overervingsvorm). Bij normale waarden kan er sprake zijn van dezelfde congenitale trombocytopenie als moeder (controleer overervingsvorm), of er is geen afwijking bij de neonaat.

Maternale HLA-antistoffen passeren de placenta niet, maar maternale HPA-antistoffen en iso-antistoffen kunnen de placenta wel passeren.

Bestelprocedure van een HLA- of HPA-gematchte aferese trombocyten product

Bij aanwezigheid van klinisch relevante HLA en/of HPA-antistoffen bestaat de mogelijkheid om HLA- en/of HPA-getypeerde aferese trombocyten te bestellen in overleg met Sanquin. Dit proces duurt enkele dagen.

Het bestellen van HLA- of HPA-getypeerde aferese trombocyten vergt afstemming tussen de aanvrager in de kliniek en Sanquin door het een op een oproepen van een donor als ook door de korte houdbaarheidsduur van trombocyten (7 dagen). In een levensbedreigende situatie is er derhalve geen mogelijkheid om HLA- of HPA-gematchte trombocytentransfusies te

geven. Het geven van samengestelde trombocytenconcentraat ter overbrugging of het op alternatieve wijze ondersteunen van de hemostase is in deze situatie een individuele afweging van de behandelaar. In spoedsituaties waar snelle levering nodig is, wordt in overleg tussen aanvrager en Sanquin bekeken wat de beste optie is. Voor meer gedetailleerde logistiek verwijzen we naar eigen ziekenhuisprotocollen en de website van Sanquin.(Sanquin, 2022)

Bijlagen

 [figuur-huisman](#) (159 KB)  0

 [Evidence-tabellen](#) (186 KB)  0