

Evidence tabellen

Tabel 3: Overzicht van de beschikbare literatuur t.a.v. behandeling van patiënten met een congenitale trombocytenstoornis voorafgaand aan een ingreep of bij een bloedingsepisode

Studie	Aantal patiënten	Gemiddelde leeftijd in jaren (range)	Dosering	Uitkomstmaat	Respons	Conclusie
<u>desmopressine</u>						
Kobrinsky, 1984	17 - 12 trombocyten defect - 5 geïsoleerd verlengde bloedingstijd	9 (3-36)	10 microg/m ² IV	Gemiddelde bloedingstijd in minuten	Trombocyten defect: afname van 16.8 naar 10.0 Geïsoleerd verlengde bloedingstijd: afname van 14.1 naar 6.8	Effect op bloedingstijd
Schulman, 1987	37 - 2 GT - 17 secretiestoornis - 3 COX deficiëntie - 1 alfa-receptor defect - 14 geïsoleerd verlengde bloedingstijd	32 (8-74)	0.2 microg/kg IV	Bloedingstijd	30/37 (81%) afname, 27/37 (73%) normalisatie 8 patiënten geopereerd zonder bloedingen	Effect op bloedingstijd

Nieuwenhuis, 1988	23 SPD	38 (8-71)	0.4 microcg/kg IV	Bloedingstijd	18/23 (78%) afname, 5/23 (22%) geen effect	Beperkt effect op bloedingstijd
Wijermans, 1989	3 HPS	21 (10-36)	0.3 microcg/kg IV	Bloedingstijd	2/3 (66%) afname, 1/3 (33%) geen effect	Beperkt effect op bloedingstijd
Dimichele, 1990	21 (22 metingen) - 15 SPD - 2 BSS - 1 GT - 2 TxA ₂ defect - 1 MYH9-RD	12 (4-32)	0.3 microcg/kg IV	Bloedingstijd	16/22 (73%) afname, 9/22 (43%) normalisatie	Effect op bloedingstijd
Chuansumrit, 1993	8 Trombocytopathie, niet gespecificeerd	10 (2-26)	0.3-0.4 microg/kg IV	Bloedingstijd	3/8 (37.5%) tijdelijke afname	Beperkt effect op bloedingstijd, bloedingstijd geen correlatie met in vitro trombocytenaggregatie
Castaman, 1993	10 SPD	(19-59)	0.3 microg/kg IV	Bloedingstijd	10/10 (100%) afname, 5/10 (50%) normalisatie	Effect op bloedingstijd
Rao, 1995	18 congenitale trombocytopathie - 11 verlengde bloedingstijd	Onbekend	0.3 microg/kg IV	Bloedingstijd (≥5 min verkorting)	9/18 (50%) afname, 8/11 (73%) bij verlengde bloedingstijd, 1/3	Beperkt effect op bloedingstijd, met name bij SPD en TxA ₂ defect

	- 3 TxA ₂ defect - 4 SPD				(33%) bij TxA ₂ defect, 0% respons bij SPD 10 patiënten operatie zonder bloedingen	
Nolan, 2000	22 congenitale trombocytopathie	Onbekend	0.3 microg/kg IV	Bloedingstijd	17/22 (77%) afname	Effect op bloedingstijd
Fuse, 2003	11 congenitale trombocytopathie - 5 TxA ₂ defect - 3 GT - 2 BSS - 1 COX deficiëntie	Onbekend	0.4 microg/kg IV	Bloedingstijd	TxA ₂ : 5/5 (100%) afname COX deficiëntie: 1/1 (100%) afname Geen respons in BSS en GT	Effect op bloedingstijd bij TxA ₂ en COX- defect, niet bij GT en BSS
Koscielny, 2004	18 congenitale trombocytopathie - 16 secretiestoornis - 1 BSS - 1 GT	29 (22-40)	0.3 microg/kg IV	Bloedingstijd en PFA	Bloedingstijd: 10/16 (63%) afname bij secretiestoornis PFA: 15/16 (94%) correctie bij secretiestoornis Geen respons in BSS en GT	Beperkt effect op bloedingstijd, effect op PFA bij patiënten met een secretiestoornis

Cordova, 2005	19 HPS	7 (2-16)	0.3 microg/kg IV	Bloedingstijd	2/19 (11%) afname	Beperkt effect op bloedingstijd in HPS
Hanebutt, 2008	15 trombocytopathie	10 (4-17)	0.3 microg/kg IV	PFA sluitingstijd	14/15 (93%) afname binnen 240 minuten	Effect op PFA
Tauer, 2011	11 congenitale trombocytopathie	7 (3-16)	0.3 microg/kg IV	PFA sluitingstijd	Gemiddeld afname na 120 en 240 minuten	Effect op PFA
<u>Antifibrinolytica</u>						
Eshghi, 2014	31 congenitale bloedingsziekte - 22 GT - 4 vWD - 2 BSS - 2 FVII deficiëntie - 1 SPD	6.5 (2-14)	Neustampon met chitostan, TXA en cellulose	% epistaxis <10 minuten gestelpt	Chitostan: 80% TXA: 21% Cellulose: 41%	Chitostan tampon meest effectief in stelpen epistaxis
Lundy, 2023	35 SPD	(18-74)	Antifibrinolytica, desmopressine en/of trombocytenantfusie	Bloedingen	Hemostatische middelen: 2/25 (8%) Trombocytenantfusie: 5/29 (17.2%)	Preoperatief hemostatische middelen geeft geen hoger bloedingsrisico dan preoperatief trombocytenantfusie
Hussain, 2024	16 GT	Onbekend	Fibrineliem vergeleken met placebo	Mediane behandelduur met	Fibrineliem: 1 dag	Effect op gingivale bloedingen

				trombocytentransfusies	Placebo: 3 dagen	
<u>rFVIIa</u>						
Poon, 1999	4 GT	3 (1-6)	90 microg/kg	Niet optreden/stoppen bloeding	- bloedingen: 16/24 (67%) succesvol binnen 6 uur, 7/24 (29%) succesvol na 6-24u, 1/24 (4%) niet succesvol, 2 maal recidief bloeding - ingrepen: 1/1 (100%) succesvol	Goede respons
Almeida, 2003	7 - 5 GT - 1 BSS - 1 SPD	(2.5-11)	100 microg/kg elke 90 minuten, totaal 3x	Niet optreden/stoppen bloeding	- bloedingen: 10/28 (36%) succesvol - ingrepen: 5/5 (100%) succesvol	Variabele respons bij GT, goede respons bij BSS en SPD. Profylactisch gebruik voor ingrepen in alle gevallen effectief
Poon, 2004	59 GT	mediaan 22 (1-72)	74-150 microg/kg, totaal 4-33	Niet optreden/stoppen bloedingen	- bloedingen: 77/103 (75%) succesvol, waarvan 8/103 recidief bloeding - ingrepen: 29/31 (94%) succesvol	Goede respons
Kaleelrahman, 2004	4 - 2 BSS	12 (1-26)	60-110 microg/kg, totaal 1-4x	Stoppen bloeding	- 6/8 (75%) succesvol	Goede respons

	- 2 GT					
Lak, 2008	28 GT	22 (12-37)	90-100 microg/kg, totaal 2-15x	Stoppen bloeding	- 26/28 (93%) succesvol	Goede respons
Rajpurkar, 2014	49 GT	(1-60)	Variabel	Niet optreden/ stoppen bloeding	- bloedingen: 25/36 (69%) succesvol - ingrepen: 27/28 (96%) succesvol	Goede respons
Ganapule, 2017	6 GT	16 (7-17)	Variabel (rFVIIa in alle gevallen gecombineerd met trombocytentransfusie)	Niet optreden bloeding	- bloedingen: 5/5 (100%) grote ingrepen succesvol	Goede respons
<u>Trombopoëetine receptor agonisten</u>						
Eltrombopag						
Pecci, 2010	12 MYH9	35	Eltrombopag 1dd50mg, duur 3 weken; als trombocyten $>100 \times 10^9/L$: stop als trombocyten $100-150 \times 10^9/L$: nog 3 weken 1dd50mg als trombocyten $<100 \times 10^9/L$: nog 3 weken 1dd75mg	Trombocytenwaarde - major respons ($>100 \times 10^9/L$ or $>3 \times$ baseline) - minor respons ($>2 \times$ baseline)	8 (67%) major respons, 3 (25%) minor respons, 1 (3%) geen respons 8/10 (80%) minder bloedingsneiging	Respons op trombocytenwaarde en bloedingsneiging
Gerrits, 2015	8 WAS/XLT	10 (0-26)	Eltrombopag 1dd20-75mg, duur 4-209 weken	Trombocytenwaarde - respons ($>50 \times 10^9/L$ of $>2 \times$ baseline)	5/8 (63%) respons	Beperkte respons op trombocytenwaarde

Pecci, 2018	3 CAMT	17 (2-42)	Romiplostim 4ug/kg/maand	Trombocytenwaarde	Stijging trombocyten van 43 naar 94 $\times 10^9/L$, 28 naar 86 $100 \times 10^9/L$ en 20 naar 65 $100 \times 10^9/L$	Verdubbeling trombocytenwaarde
Khoreva, 2021	67 WAS	mediaan 1.3 (0-14.9)	Romiplostim 9 ug/kg/week	Trombocytenwaarde - major respons ($>100 \times 10^9/L$) - minor respons (stijging $>30 \times 10^9/L$)	22/67 (33%) major respons 18/67 (27%) minor respons	Effect op trombocytenwaarde
Ogneva, 2025	28 WAS	1 (0.2-15.2)	Romiplostim 9.4 ug/kg/week Eltrombopag 1dd2.9 mg/kg	Trombocytenwaarde - complete respons ($>100 \times 10^9/L$) - partiele respons (stijging $>30 \times 10^9/L$) - overall respons (CR+PR)	Romiplostim: 11/14 (79%) overall respons 7/14 (50%) complete respons Eltrombopag 7/14 (50%) overall respons 5/14 (36%) complete respons	Cumulatieve effectiviteit in het verhogen van de trombocyten van TPO-RA was 87%
<u>Splenectomie</u>						
Lum, 1980	16 WAS	4 (1-10)	Splenectomie	Trombocytenwaarde	- Gemiddelde stijging trombocyten van	Stijging trombocyten

					20x10 ⁹ /L naar 262x10 ⁹ /L	
Mullen, 1993	39 WAS	2.8 (0-24)	Splenectomie	Trombocytenwaarde of bloedingsneiging	- Gemiddelde stijging trombocyten van 27x10 ⁹ /L naar 263x10 ⁹ /L - Daling bloedingsepisoden van 0.45 naar 0.07 episoden p.p./jaar	Stijging trombocyten, minder bloedingsepisoden
Litzman, 1996	15 WAS	(1-4)	Splenectomie	Trombocytenwaarde	-14/15 (93%) geen trombocytopenie meer, 3/15 (20%) recidief	Stijging trombocyten
Albert, 2010	41 XLT	7 (0.8-43)	Splenectomie	Trombocytenwaarde of bloedingsneiging	- Van 13 patiënten trombocytenwaarden bekend: allen stijging trombocyten, bij 7 tot >100x10 ⁹ /L - Frequentie bloedingen niet veranderd (p=0.15)	Stijging trombocyten, maar geen verschil in bloedingsneiging
Rivers, 2019	19 WAS/XLT	Niet gerapporteerd	Splenectomie	Trombocytenwaarde	- WAS: 4/9 (44%) stijging trombocyten - XLT: 10/10 (100%) stijging trombocyten	Stijging trombocyten met name bij XLT

* subanalyse van het Glanzmann register, weergegeven in tabel 3A.

** alleen bij goede respons in deel 1 studie

ANKRD26: 'Ankyrin Repeat Domain 26'; aPTT: 'activated partial-thromboplastin time'; BSS: Berard-Soulier syndroom; CAMT: congenitale amegakaryocytaire trombocytopenie; GT: Glanzmann thrombasthenie; HPS: Hermansky-Pudlak Syndroom; ITGB3: integrine bèta 3; MYH9-RD: 'Myosin Heavy Chain 9 Related Disorder'; PFA: Platelet Function Analyser; PT: protrombinetijd; rFVIIa = recombinant geactiveerd factor VII; SPD: storage pool disease; TxA2: tromboxaan receptor; vWD: von Willebrand Disease; WAS: Wiskott-Aldrich Syndroom; WHO: 'World Health Organisation'; XLT: 'X-linked Thrombocytopenia';

Tabel 4: Profylactische behandeling rondom operatieve ingrepen bij patiënten met congenitale trombocytopathieën en -penieën, studie van de European Hematology Association – Scientific Working Group’ (EHA-SWG)(Orsini, 2017)

Profylaxe	Totaal aantal bloedingsepisoden		Bloedingsepisoden bij congenitale trombocytopathie		Bloedingsepisoden bij congenitale trombocytopenie	
	Aantal patiënten (%)	Optreden bloedingen in %	Aantal patiënten (%)	Optreden bloedingen in %	Aantal patiënten (%)	Optreden bloedingen in %
Geen profylaxe	355 (42.8)	19.7	88 (19.3)	40.9	267 (71.4)	12.7
Profylaxe	474 (57.2)	19.6	367 (80.7)	20.9	107 (28.6)	14.9
TT	199 (24)	26.3	122 (26.8)	31.4	77 (20.5)	18.2
AF	66 (8)	15.1	51 (11.2)	17.6	15 (4)	6.7
TT+AF	61 (7.4)	16.1	56 (12.3)	17.5	5 (1.3)	0
desmopressine	41 (4.9)	7.3	37 (8.1)	8.1	4 (1.1)	0
desmopressine+ AF	36 (4.3)	8.3	36 (7.9)	8.3	-	-
rFVIIa	27 (3.3)	18.5	27 (5.9)	18.5	-	-
AB	17 (2.1)	35.3	11 (2.4)	45.4	6 (1.6)	16.7
TT+AA+desmopressine	8 (1)	0	8 (1.7)	0	-	-

rFVIIa + AF	7 (0.8)	14.3	7 (1.5)	14.3	-	-
TT+AB	4 (0.5)	50.0	4 (0.9)	50.0	-	-
AF+AB	3 (0.4)	33.3	3 (0.7)	33.3	-	-
TT+desmopressine	2 (0.2)	0	2 (0.4)	-	-	-
rFVIIa+AF+AB	1 (0.1)	0	1 (0.2)	-	-	-
TT+desmopressine+AB	1 (0.1)	0	1 (0.2)	-	-	-
TT+rFVIIa	1 (0.1)	0	1 (0.2)	-	-	-
Totaal	829	19.7	455	24.8	374	13.4

AF: antifibrinolytica; AB: andere behandeling; rFVIIa: recombinant geactiveerd factor VII; TT: trombocytentransfusie

Tabel 5: Profylactische behandeling rondom operatieve ingrepen en behandeling van bloedingsepisoden bij patiënten met Glanzmann trombasthenie

A: Resultaten vanuit het Glanzmann register (Di Minno, 2015; Poon, 2015)

Patiëntengroep	rFVIIa Aantal effectief/totaal aantal (%)	rFVIIa + AF Aantal effectief/totaal aantal (%)	TT +/- AF Aantal effectief/totaal aantal (%)	rFVIIa + TT +/- AF Aantal effectief/totaal aantal (%)	AF Aantal effectief/totaal aantal (%)	Totaal Aantal effectief/totaal aantal (%)
Operatieve ingrepen*						
Kleine ingrepen	53/56 (94.6)	58/64 (90.6)	21/26 (80.8)	11/13 (84.6)	5/9 (55.6)	148/168 (88.1)
Grote ingrepen	6/6 (100)	5/7 (71.4)	7/7 (100)	8/12 (66.7)	3/3 (100)	29/35 (82.9)
Bloedingsepisoden**						
Matige bloeding	111/121 (91.7)	60/69 (87.0)	-	29/34 (85.3)	144/169 (85.2)	509/605 (84.1)
Ernstige bloeding	0/1 (0)	26/35 (74.3)	-	19/32 (59.4)	39/47 (83.0)	164/214 (76.6)

* Van de 206 ingrepen ontbreekt data betreffende de effectiviteit voor 3 ingrepen.

** Van de 829 bloedingsepisoden ontbreekt data betreffende de effectiviteit voor 10 bloedingsepisoden.

AF: antifibrinolytica; rFVIIa: recombinant geactiveerd FVIIa; TT: trombocytentransfusie

B: Resultaten vanuit de *National Institute of Blood Disease & Bone Transplantation* (Borhany, 2012)

Behandeling	Behandeling gegeven	Respons (%)
TT + AF	123	110 (89.4)
TT + AF + desmopressine	11	19 (90.9)

TT + AF + desmopressine + rFVIIa	1	1 (100)
TT + AF + rFVIIa	3	3 (100)
AF + OA	23	19 (82.6)
TT + AF + OA	12	12 (100)

AF: antifibrinolytica; OA: orale anticonceptiva; rFVIIa: recombinant geactiveerd FVIIa; TT: trombocytentransfusie

Tabel 6: Overzicht van de beschikbare literatuur t.a.v. behandeling van zwangere patiënten met congenitale trombocytopathie/-penie

Ziektebeeld	Aantal patiënten	Zwangerschap/ miskraam	Postpartum bloeding/ aantal geëvalueerd (%)	Profylactische trombocytransfusie/ aantal geëvalueerd (%)	Vaginaal/keizersnede (aantal geëvalueerd)
Trombocytopathie/-penie					
Noris, 2014	181 (339 zwangerschappen)	339/35	42/296 (14%)	46/301 (15%)	187/115 (303)
	- MYH9-RD	- 185/21	- 24/156	- 31/161	
	- ANKRD26-RT	- 48/6	- 5/42	- 4/42	
	- BSS	- 64/4	- 8/60	- 5/63	
	- ACTN1-RT	- 18/1	- 0/17	- 0/0	
	- FPD/AML	- 9/2	- 1/7	- 1/7	
	- GT	- 3/0	- 0/3	- 2/3	
	- VWD-P	- 5/0	- 3/5	- 0/5	
	- GPD	- 3/1	- 1/2	- 2/2	
	- FLNA-RT	- 1/0	- 0/1	- 0/1	
	- TUBB1-RT	- 1/0	- 1/1	- 0/1	
	- VCFS	- 1/0	- 0/1	- 0/1	
	- CYSC-RT	- 1/0	- 0/1	- 0/1	
Civaschi, 2015	34 (65 zwangerschappen)	65/7	6/56 (35%)	17/65 (26%)	41/15 (56)

	- SPD - GT - HPS - P2Y ₁₂ - TxA ₂	- 40/3 - 17/2 - 2/0 - 2/1 - 4/1	- 5/36 - 7/14 - 0/2 - 0/1 - 3/3	- 5/36 - 11/14 - 1/2 - 0/1 - 0/3	
Punt, 2020	66 (90 zwangerschappen)	Onbekend	46/78 (59%)	19/40 (48%)	39/44 (83)
<u>GT</u>					
Siddiq, 2011	35 (40 zwangerschappen)	37/3	Primair: 13/38 (34%) Secundair: 9/38 (24%)	26/37 (70%)	19/16 (35)
<u>BSS</u>					
Peitsidis, 2010	18 (30 zwangerschappen)	Onbekend	Primair: 10/30 (33%) Secundair: 12/30 (40%)	12/30 (40%)	11/16 (27)
Sarldogan, 2022	37 (51 zwangerschappen)	Onbekend	27/51 (53%)	21/51 (41%)	18/33 (51)
<u>MYH9-RD</u>					
Hussein, 2013	40 (75 zwangerschappen)	75/2	Primair: 3/75 (4%) Secundair: 1/75 (1%)	9/75 (12%)	44/29 (73)
<u>TAR</u>					

Diep, 2017	10 zwangerschappen	Onbekend	1/10 (10%)	9/10 (90%)	3/7 (10)
<u>HPS</u>					
Obeng- Tuudah, 2011	15 (29 zwangerschappen)	27/2	12/27 (44%)	8/20 (40%)	13/10 (23)

ACTN1-RT: ACTN1-related thrombocytopathy; ANKRD26-RD: Ankyrin Repeat Domain 26 related thrombocytopathy; BSS: Bernard-Soulier syndroom; CYCS-RT: CYCS related thrombocytopenia; FPD/AML: familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia; FLNA-RT: FLNA related thrombocytopathy; GPD: Gray platelet syndrome; GT: Glanzmann trombasthenie; HPS: Hermansky Pudlak syndroom; MYH9-RD: 'Myosin Heavy Chain 9 Related Disorder'; SPD: 'storage pool disease'; TAR: 'thrombocytopenia with absent radii syndrome'; TUBB1-RT: TUBB1 related thrombocytopathy; TxA2: tromboxaan A2; VCSF: velocardiofaciaal syndroom; VWD-P: Von Willebrand disease platelet-type.