

Davydova I.<sup>1</sup>, Limanskaya A.<sup>1</sup>, Klimenko S.<sup>2</sup>,  
Mokrik A.<sup>1</sup>, Butenko L.<sup>1</sup>, Ogorodnyk A.<sup>1</sup>

# Modern approaches for management of the refractory immune thrombocytopenia in pregnancy

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Ukrainian Center of Radiation Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.3(67):94-97; doi 10.15574/PP.2016.67.94

**Background.** Thrombocytopenia *per se* is one of the hematological diseases, which demands the repeated thrombocytes infusion. The last tendencies in the management of this disease show the enhanced amount of the necessary thrombocytes doses for treatment and the worldwide trend for the declining of donors. Considerably to these facts the new approaches for the thrombocytopenia treatment have been organized within last two decades. One of them is the finding of the safe, appropriate and effective growth factor for platelets, which could significantly improve the level of thrombocytes.

The article describes the case of refractory ITP management in pregnancy. ITP diagnosed at 26 weeks of gestation, the platelet number at the time of diagnostics 20000. The other bone marrow disorders excluded by bone marrow biopsy. The in-patient of the High Risk Pregnancy Department (Obstetric Issues of the Extragenital Pathology) from the 28 weeks of pregnancy. Modern approaches for treatment of ITP was describe in the article. Pregnant received therapy according to the latest guidelines. Delivery in term of 33–34 weeks. Integrated treatment of thrombocytopenia.

**Conclusions.** The refractory ITP is a rare disease and could be occasionally seen during pregnancy, but the hemorrhagic complications could be extremely harmful for both mother and child and demand the preterm pregnancy termination. The management of refractory ITP during pregnancy should be performed according to the International recommendations for the thrombocytopenia treatment with all the reserve of the medications. The positive result of the ITP management and perinatal and obstetric outcomes has been achieved through the use of the entire arsenal of drugs, correct tactics of delivery with hemorrhage prevention be using the 4 T strategy and the adequate doses of the tranexamic acid (sangera) and rhTPO (Emaplug) (Yuriya-Farm, Ukraine). It was the first implementation of the subcutaneous rhTPO in parturient with refractory ITP in Ukraine.

**Key words:** immune thrombocytopenia, pregnancy, treatment of refractory immune thrombocytopenia, Emaplug, Sangera

Immune thrombocytopenia (ITP) *per se* is one of the hematological diseases, which demands the repeated thrombocytes infusion. The last tendencies in the management of this disease show the enhanced amount of the necessary thrombocytes doses for treatment and the worldwide trend for the declining of donors [1,3].

Considerably to these facts the new approaches for the thrombocytopenia treatment have been organized within last two decades. One of them is the finding of the safe, appropriate and effective growth factor for platelets, which could significantly improve the level of thrombocytes [1,2,3].

The thrombopoietin (TPO), the c-Mpl ligand, the primary natural regulator for megakaryocyte and platelets

development was purified in 1994, and since that two recombinant forms rh (TPO) and pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) have passed through the clinical investigation [1,4].

The efficacy of both of them have been proved in different hematological protocols, but showed no benefit in stem cells transplantation and in leukemia chemotherapy [3,4].

There are some serious cautions for platelet infusion therapy (PIT) in pregnancy. We do consider two main protocols for PIT in gestation and postpartum period: acute (after bleedings, PPH, postoperative blood loss) and repeated (in patients with comorbidities- leukemia, SLE, ITP, TTP,

Table 1

The main consequent approaches for ITP management in pregnancy

First line therapy			
	Initial response	Peak response	Level of evidence
Oral corticosteroids	2–14 days	4–28 days	C,D
Intravenous immunoglobulins	1–3 days	2–7 days	C
Second line therapy (for refractory ITP)			
Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins			
Splenectomy (second trimester)			
Third line therapy			
Relatively contraindicated	Anti-D immunoglobulin		C
	Azathioprine		D
Not recommended, but use in pregnancy described	Cyclosporine		A(C)
	Dapsone		C
	Thrombopoietin receptor agonists		C
	Campath-1H		C
	Rituximab		C
Contraindicated	Mycophenolate mofetil		C
	Cyclophosphamide		C
	Vinca alkaloids		D
	Danazol		X

Table 2

Platelet infusion therapy and rhTPO use in treatment of thrombocytopenia during pregnancy

		Platelet infusion therapy	rhTPO
Pregnancy specific causes	Gestational thrombocytopenia	-	-
	HELLP syndrome	+	n.s.
	AFLP	+	n.s.
	Severe preeclampsia	+	n.s.
Non- pregnancy specific causes	Primary ITP	+	+
	Secondary ITP	+	+
and thrombocytopenia associated with systemic disorders	TTP/HUS	+	n.s.
	von Willebrand disease type IIB	+	n.s.
	Systemic lupus erythematosus	+	n.s.
	Antiphospholipid syndrome	-	-
	Viral infections	-	-
	Drug induced thrombocytopenia	-	-
	Bone marrow disorders	+	+
	Splenic sequestration	+	+

Table 3

The management of refractory ITP in pregnancy

Week of gestation	Line of therapy	Dosage	Platelets level	Hemorrhagic signs
28	1 line	prednisone of 1mg/kg daily	20000	-
29	1 line	IVIg 1 g/kg	5000	-
30	2 line	Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins	5000-12000-5000	-
31	2 line	Combined corticosteroids and intravenous immunoglobulins rh TPO (revolade) Tranexamic acid infusions (sangera)	3000-5000	+
32	2 line	rhTPO (revolade) Tranexamic acid infusions (sangera)	2000-single platelets in blood smear	+
33	2 line	rhTPO (revolade) Azathioprine	Single platelets in blood smear	+
Pregnancy termination — elective caesarean section (female 2300 g, 44 sm)				
Prophylactics of hemorrhage (total blood loss 700,0 ml)				
Tonus	Tissue	Thrombin	Trauma	
Carbetocin after the cord clamping	Argon-plasma coagulator	Platelets infusion — 4 doses of afferent PIT Octaplex (according to weight in kg) Octagam (according to weight in kg) Erythrocytes infusion	Low segment incision Extraction of child in the intact amniotic membranes	
Postpartum period				
Therapy	Platelets level	Hemorrhagic signs		
PIT +sangera	Single in blood smear	+ No major bleeding from the wound by caesarean section performed		
Pulse -therapy +sangera	Single in blood smear	+ No major bleeding from the wound by caesarean section performed		
Emaplug s.c. (300 units/kg)+sangera Rituximab (1 per week)	Single in blood smear- absent in blood smear-30000	-		

HUS etc.). In the second situation we have to consider the possible refractoriness and alloimmunization and in both situations we have to assume the possibility of the transmission of the infectious agents (viruses of hepatitis B,C, HIV) and, of course, the transfusion reactions. There is one more important factor for the limitation of platelet infusion - the limited supply of the products and significantly high cost of them. The main consequent approaches for ITP management in pregnancy are represented in the table 1.

In the table 2 we represent the data concerning the PIT and rhTPO usage in pregnancy and postpartum.

The case of refractory ITP management in pregnancy.

Patient Ch., 25 years of age, diagnosed for ITP at 26 weeks of gestation, the platelet number at the time of diagnostics 20000. The other bone marrow disorders excluded by bone marrow biopsy. The in-patient of the High Risk Pregnancy Department (Obstetric Issues of the Extragenital Pathology) from the 28 weeks of pregnancy. The therapy on the regional level started by oral corticosteroids.

The therapy details and platelet response are represented in the Table 3.

### Conclusions

The refractory ITP is a rare disease and could be occasionally seen during pregnancy, but the hemorrhagic complications could be extremely harmful for both mother and child and demand the preterm pregnancy termination. The management of refractory ITP during pregnancy should be performed according to the International recommendations for the thrombocytopenia treatment with all the reserve of the medications. The positive result of the ITP management and perinatal and obstetric outcomes has been achieved through the use of the entire arsenal of drugs, correct tactics of delivery with hemorrhage prevention by using the 4 T strategy and the adequate doses of the tranexamic acid (Sangera) and rhTPO (Emaplug) (Yuriya-Farm, Ukraine). It was the first implementation of the subcutaneous rhTPO in parturient with refractory ITP in Ukraine.

### References

1. Imbach P., Crowther M. 2011. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 365(8): 734-41.
2. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L., Jr, Crowther M.A. 2011. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 117(16): 4190-207.
3. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R. et al. 2010. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 115: 168-186.
4. Xu Zhang, Yajing Zhao, Xiaoqing Li et al. 2016, Feb. 16. Trombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Oncotarget.* 7(7): 7489-7496.

**Современные подходы к лечению рефрактерной иммунной тромбоцитопении при беременности**Давыдова Ю.<sup>1</sup>, Лиманская А.<sup>1</sup>, Клименко С.<sup>2</sup>, Мокрик А.<sup>1</sup>, Бутенко Л. I, Огородник А.<sup>1</sup><sup>1</sup> ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины»<sup>2</sup> ГУ «Украинский центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины»

**Актуальность.** Иммунная тромбоцитопения является гематологическим заболеванием, которое требует повторных инфузий тромбоцитов. Последние тенденции в менеджменте данного заболевания свидетельствуют о большом количестве необходимых доз тромбоцитов для лечения ИТП. В связи с этим в течение последних двух десятилетий определены новые подходы к лечению тромбоцитопении. Одним из них является поиск безопасного и эффективного фактора роста тромбоцитов, который может привести к значительному росту количества тромбоцитов.

В статье описан клинический случай ведения беременной с впервые возникшей иммунной тромбоцитопенией во время беременности. У беременной, в сроке 26 недель, диагностирована ИТП. На момент поступления в клинику уровень тромбоцитов составил 20000. Путем проведения биопсии костного мозга исключена другая патология. На момент поступления в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии срок беременности составил 28 недель. Беременная получала терапию согласно новейшим рекомендациям. Родоразрешение в сроке 33–34 недели. После родоразрешения проведена комплексная терапия тромбоцитопении.

**Выводы.** Рефрактерная иммунная тромбоцитопения является редким заболеванием и может быть «случайной находкой» во время беременности, но геморрагические осложнения могут нести угрозу как для матери так и для плода. Менеджмент рефрактерной ИТП должен осуществляться согласно Международным рекомендациям с использованием всех доступных препаратов. Положительного результата менеджмента ИТП во время беременности удалось добиться благодаря использования широкого арсенала препаратов, правильной тактики родоразрешения и профилактики кровотечения. Включающей в себя 4 Т стратегию и адекватные дозы транексамовой кислоты (sangera) и rhTPO (Emaplug) (Юрия-Фарм, Украина). Это был первый опыт применения подкожной rhTPO у рожениц с рефрактерной ИТП в Украине.

**Ключевые слова:** иммунная тромбоцитопения, беременность, лечение ИТП, эмплуг, сангера.

**Сучасні підходи до лікування рефрактерної імунної тромбоцитопенії при вагітності**Давидова Ю. <sup>1</sup>, Лиманська А. <sup>1</sup>, Клименко С. <sup>2</sup>, Мокрик О. <sup>1</sup>, Бутенко Л. <sup>1</sup>, Огородник А. <sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»<sup>2</sup> ДУ «Український центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

**Актуальність.** Імунна тромбоцитопенія є гематологічним захворюванням, яке вимагає повторних тромбоінфузій. Останні тенденції в менеджменті даного захворювання свідчать про велику кількість необхідних доз тромбоцитів для лікування ІТП. У зв'язку з цим протягом останніх двох десятиліть визначені нові підходи до лікування тромбоцитопенії. Одним з них є пошук безпечного і ефективного фактора росту тромбоцитів, який може привести до значного зростання кількості тромбоцитів.

У статті описаний клінічний випадок ведення вагітної з тромбоцитопенією, що вперше виявлена під час вагітності. У вагітної, в терміні 26 тижнів, діагностована ІТП. На момент надходження в клініку рівень тромбоцитів склав 20000. Шляхом проведення біопсії кісткового мозку виключена інша гематологічна патологія. На момент надходження до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології термін вагітності склав 28 тижнів. Вагітна отримувала терапію відповідно до новітніх міжнародних рекомендацій. Розродження в терміні 33–34 тижні. Після розродження проведена комплексна терапія тромбоцитопенії.

**Висновки.** Рефрактерна імунна тромбоцитопенія є рідкісним захворюванням і може бути «випадковою знахідкою» під час вагітності, але геморрагічні ускладнення можуть нести загрозу як для матері так і для плода. Менеджмент рефрактерної ІТП повинен здійснюватися відповідно до Міжнародних рекомендацій з використанням всіх доступних препаратів. Позитивного результату менеджменту ІТП під час вагітності вдалося домогтися завдяки використанню широкого арсеналу препаратів, правильної тактики розродження і профілактиці кровотечі, що включає в себе 4 Т стратегію і адекватні дози транексамової кислоти (sangera) і rhTPO (Emaplug) (Юрія-Фарм, Україна). Це був перший досвід застосування підшкірної rhTPO у породіль з рефрактерною ІТП в Україні.

**Ключові слова:** імунна тромбоцитопенія, вагітність, лікування імунної тромбоцитопенії, емплуг, сангера.

**Сведения об авторах:**

**Давыдова Юлия Владимировна** — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Лиманская Алиса Юрьевна** — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Клименко Сергей Викторович** — д. мед. н., проф., зав. отделения медицинской генетики, отдел гематологии и трансплантологии Научного центра радиационной медицины НАМН Украины, гл. гематолог и трансфузиолог Украины. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 53.

**Мокрик А. Н.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Бутенко Л. П.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

**Огородник Артем Александрович** — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 5.11.2016 г.