

ITP:n diagnostiikka ja hoito

SHY:n infektiot ja immunitaetti -ryhmä

päivitetty 1.4.19

TAUSTA

- Immunologinen trombosytopenia eli ITP on autoimmuunisairaus, jossa verihiutaleiden määrä veressä vähenee aiheuttaen vuototaipumuksen.
- Patogeneesi on monimutkainen ja osittain epäselvä, taustalla mahdollisesti geneettinen alttius ja laukaisemassa ympäristötekijöitä, esim. infektio.
- B-solujen tuottamat vasta-aineet ja T-solujen suora sytotoksisuus johtavat verihiutaleiden ennenaikaisen tuhoutumiseen veressä ja pernassa sekä vähentyneeseen tuotantoon luuytimessä. Trombosyyttien elinikä verenkierrossa lyhenee jopa alle 10 tuntiin.
- Primaarin ITP:n ilmaantuvuus aikuisilla on 1.6-3.3/100000/vuosi ja vallitsevuus 9.5/100000.

Taulukko 1: ITP:n määritelmät taudin keston ja hoitovasteen mukaan

(Primääri) ITP	Trom $< 100 \times 10^9$ /L immunologisesta syystä ilman muuta selittävää sairautta tai tilaa
Sekundaarinen ITP	Muusta syystä johtuva immunologinen trombosytopenia
Akuutti (newly diagnosed)	< 3 kk diagnoosista
Persistoiva (persistent)	3 - 12 kk, ilman spontaania remissiota, hoitovastetta tai jos vaste menetetään
Krooninen (chronic)	> 12 kk, ilman spontaania remissiota, hoitovastetta tai jos vaste menetetään
Vaikea (severe)	Trom $< 50 \times 10^9$ /L JA hoitoa vaativa vuoto-oire
Refraktaari (refractory)	Hoidosta huolimatta Trom $< 30 \times 10^9$ /L tai vaikea ITP splenektomian jälkeen
Vaste (response)	Trom $\geq 30 \times 10^9$ /L (mitattuna kahdesti vähintään 7 vrk välein) ja vähintään kaksinkertaistuminen lähtötasosta sekä vuoto-oireiden puuttuminen
Täydellinen vaste (complete response)	Trom $\geq 100 \times 10^9$ /L mitattuna kahdesti vähintään 7 vrk välein
<i>Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-2393.</i>	



TAUDINKUVA

- ITP on usein oireeton ja todetaan sattumalöydöksenä.
- Primäärihemostaasin häiriön oireet tavallisia, esim. runsaat ja pidentyneet kuukautisvuodot, haavojen tihkuttaminen vammojen tai toimenpiteiden jälkeen. Trombosyyttien laskiessa alle $30 - 50 \times 10^9/l$ myös spontaanit vuoto-oireet mahdollisia, mustelmia, limakalvovuotoja ja petekioita.
- ITP-potilaat sietävät tavallisesti vuodoitta matalampia trombosyyttitasoja kuin potilaat, joiden trombosytopenia johtuu tuotantoheikkoudesta luuytimessä, esimerkiksi akuutin leukemian tai aplastisen anemian takia. Vakavia vuotoja ilmaantuu yleensä vasta trombosyyttien ollessa $< 10 \times 10^9/l$.
- Taudin aktiivisuuteen saattaa liittyä uupumusta, muut yleisoireet, kuten kuumeilu, laihtuminen ja painon lasku viittaavat johonkin muuhun sairauteen.

TUTKIMUKSET JA EROTUSDIAGNOSTIIKKA

- Primäärin ITP:n diagnostiikka perustuu pseudotrombosytopenian ja muiden trombosytopenian syiden poissulkuun. Trombosyyttivasta-aineet eivät auta diagnostiikassa.
- Jos trombosyytit ovat $> 100 \times 10^9/l$, ei tutkimuksiin yleensä ole aiheutta ryhtyä, elleivät esim. muut verenkuvanmuutokset niitä edellytä. Raskaana olevista jopa 5 %:lla on trombosytopenia, joka on yleensä lieväasteinen eikä edellytä hoitoa.
- Trombosytopenia tulee varmistaa kaikilta uusilta ITP-potilailta mikroskopoimalla verinäyte (B-Morfo). Pseudotrombosytopeniassa trombosyytit kasautuvat verikoeputkessa, tällä tilalla ei ole kliinistä merkitystä.
- Muiden verisolulinjojen merkittävä poikkeavuus, suurikokoinen perna, imusolmukkeiden suurentuminen tai maksan suureneminen viittaavat muuhun sairauteen ja edellyttävät lisätutkimuksia. Raudanpuuteanemia sekundaarisine verenkuvamuutoksineen on kuitenkin mahdollinen seuraus trombosytopenian aiheuttamasta vuototaipumuksesta.
- Infektiot (erityisesti virushepatiitit ja HIV) on syytä selvittää ennen immunosuppressiivisen tai IVIG-hoidon aloitusta (taudin aktivoitumisen ja diagnostiikan häiriintymisen riski).
- Harvinaiseen perinnölliseen trombosytopeniaan sopivat aiempien normaalien trombosyyttiarvojen puuttuminen, lähisukulaisten trombosytopenia, verihiutaleiden koon tai rakenteen poikkeavuudet morfologisessa tutkimuksessa ja huono hoitovaste ensilinjan hoidoille.

Taulukko 2: ITP:n diagnostiset ja erostusdiagnostiset tutkimukset

<p>Anamneesi</p> <ul style="list-style-type: none">- aikaisempi verihätaletaso- akuutti vuoto-oireisto- vuoto- ja tukoshistoria- muut sairaudet- lääkkeet ja luontaistuotteet- infektiot, rokotukset, matkustelu- alkoholin käyttö- sukuanamneesi	<p>Status</p> <ul style="list-style-type: none">- petekiat- mustelmat- ienvuodot- mustat ulosteet- pernan koko- imusolmukkeet- viitteet esim. maksasairaudesta, infektiosta tai maligniteetista
<p>Laboratoriotutkimukset</p> <p>Kaikilta uusilta ITP-potilailta:</p> <ul style="list-style-type: none">- TVK, Retik, Immunoglobuliinit, E-Coombs, Alat, Afos, Krea, TSH, S-B12-TC2, S-Folaatti.- B-Morfo (tromboottisiin mikroangiopatioihin liittyvän fragmentaation, pseudotrombosytopeniassa tapahtuvan verihiutaleiden in-vitro kasautumisen ja solumorfologisten poikkeavuuksien poissulku)- HIV- ja hepatiittiserologia, helikobakteeriseulonta (kaikki serologiset tutkimukset ennen IVIG:a) <p>Harkinnan mukaan:</p> <ul style="list-style-type: none">- Raskaustesti- CMV-, EBV- ja VZV-NhO, Puumala-virus-va:t, muut kohdennetut infektiotutkimukset- Tuma- ja fosfolipidiva:t, muut kohdennetut autoimmuunisairauksien tutkimukset- P-TT, P-INR, P-APTT (esim. jos vuotoherkkyys suhteeton trombosyyttitasoon nähden)- Perinnöllisten trombosytopenioiden mutaatiotutkimukset (esim. jos poikkeava trombosyyttimorfologia, suvussa trombosytopeniaa, taudinkuva poikkeava tai ei vastetta ensilinjan hoidoille)- Tromboositutkimukset (jos potilaalla tai suvussa merkittävä tukoshistoria)	
<p>Kuvantamistutkimukset</p> <ul style="list-style-type: none">- keuhkokuva- (ylä-)vatsan ultraäänitutkimus (pernan koko, maksa, imusolmukkeet)	
<p>Luuydinnäytteet</p> <ul style="list-style-type: none">- Selkeässä ITP:ssä eivät aina välttämättömiä.- ITP:ssä tavallisesti normaali tai lisääntynyt megakaryopoiesi ilman muita poikkeavuuksia. <p>Indikaatioita luuydinnäytteille:</p> <ul style="list-style-type: none">- muut verenkuvamuutokset trombosytopenian lisäksi- epäselvä kokonaistilanne (epätyypillinen taudinkuva, huono vaste hoidolle)- ikä > 60v (MDS:n suurentunut riski)- splenektomian suunnittelu <p>- biopsia suositellaan yleensä otettavaksi ennen TPO-RA-hoidon aloitusta (luuydinfibroosin arvioiminen)</p>	

Taulukko 3: Muita trombosytopenian aiheuttajia

Autoimmuuni-taudit	Infektiot	Lääkkeet *	Rokotteet	Maligniteetit	Muut immunologiset	Muihin akuutteihin sairauksiin liittyvät	Muut
SLE	HIV	hepariini (HIT)	MPR	KLL	post-transfuusio-purppura **	DIC	hypersplenismi
fosfolipidivasta-aine-sdr	HCV	hyvin monet antibiootit, mm. penisilliiniryhmä, vankomysiini, sulfa	VZV	lymfoomat	raskaus ***	TTP/HUS	sädehoito
nivelreuma	helikobakteeri	NSAID, parasetamoli	influenssa	metastaattinen syöpä	alloimmuuni ****	massiivinen verenvuoto	alkoholi, orgaaniset liuottimet
Crohnin tauti	sepsis	solunsalpaajat	HBV	akuutit leukemiat			B12-vitamiinin tai foolihapon puute
Evansin sdr	CMV	antikonvulsantit, mm. vaproaatti, karbamatsepiini	HPV	MDS			maksan vajaatoiminta
aplastinen anemia	EBV	diureetit, mm. furosemiidi, tiatsidit					sydämen keinoläppä
	VZV	kulta					TPO:n puutos
	parvovirus	antidepressantit ja antipsykootit, mm. olantsapiini, ketiapiini					syklinen/periytyvä trombosytopenia
		useat biologiset lääkkeet					

*lääkelistat ym.: <http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html> sekä <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935185>

** Harvinainen, n. 1 vko kuluttua verensiirrosta, jos HPA-1a neg. (< 2% väestöstä) saanut HPA-1a-pos verta

*** Raskauden aikana lievää (tromb > 80 x 10⁹ /L) trombosytopeniaa jopa 5 %:lla (gestationaalinen trombosytopenia)

**** Vastasyntyneellä tai verensiirron jälkeen

HOIDON ALOITUS

- Verenvuotoriski on merkittävä erityisesti tuoreessa taudissa, kun Trom <math>< 10 \times 10^9/L</math>, jolloin hoidon aloitus sairaalassa on tarpeen vuoto-oireista riippumatta. Trombosyyttitasolla 20 - 30 x 10E9/l osa potilaista pärjää hyvin, mutta hoidon aloitusta on punnittava yksilöllisesti, yleensä erikoissairaanhoidossa.
- Hoidolla ei yleensä pyritä normaaliin trombosyyttitasoon, vaan ehkäisemään vuodot ja stabiloimaan trombosyyttimäärä riittävän turvalliselle tasolle mahdollisimman vähin haitoin.
- Vakavammat vuodot yleensä trombosyyttitasolla <math>< 10 \times 10^9/l</math>, kallonsisäinen vuoto alle 2 %:lle. Vuotoherkkyys vaihtelee, eikä ole arvioitavissa pelkän trombosyyttiluvun perusteella.
- Huomioi vuoto-oireet ja muut vuodolle altistavat tekijät, erityisesti antitromboottinen tai antikoagulanttilääkitys, tuore ITP, vuotohistoria, yli 60-vuoden ikä, tuoreet pään vammat, muut sairaudet, riskiammatit ja -harrastukset.

Taulukko 4: WHO:n vuotoluokitus

Aste	Määritelmä
0	ei verenvuotoa
1	petekiat
2	kliinisesti merkittävä verenvuoto, ei verensiirtotarvetta
3	verensiirtoa vaativa verenvuoto
4	vammauttava tai kuolemaan johtava, esim. kallonsisäinen tai verkkokalvon, verenvuoto

Taulukko 5: ITP:n hoidon aloituksen viitteelliset trombosyyttirajat ja hoidon tavoitteet

Potilasryhmä	Hoidon aloitus (Trom x 10 ⁹ /l)	Hoidon tavoite (Trom x 10 ⁹ /l)	Huomioitavaa
Ei muuta verenvuotoja tai vuodolle altistavaa tekijää	20	> 30 - 50 eikä vuotoja	
Antikoagulanttihoito (esim. LMWH)	30 - 50	30 - 50	yksilöllinen, riippuen mm. antikoagulantista ja annoksesta, hoito aloitettava tarpeeksi ajoissa
ASA (esim. 100mg x 1)	30 - 40	> 50	
Invasiivinen toimenpide suunnitteilla	50 tai korkeampi	50 tai korkeampi	kts. kohta toimenpiteet
Raskaus (ei erityistä vuotoriskiä)	30	> 30	
Synnytys (ilman sektiota tai epiduraalipuudutusta)	50	> 50	
Synnytys, jossa sektio tai epiduraalipuudutus	80	> 80	
Muu erityinen vuotoriski	50 - 70	> 70	yksilöllinen

ENSILINJAN HOITO

- Kortikosteroidi tärkein, ensisijaisesti deksametasoni, vaihtoehtoisesti prednisoloni.
- Ihmisen plasmasta valmistetut iv-immunoglobuliinit (IVIG) vain, jos steroidi kontraindisoitu tai tarvitaan erityisen nopeaa vastetta, esim. vuototilanteessa tai toimenpiteen yhteydessä.
- Infektiot (esim. helikobakteeri) ja muut ITP:n taustalla mahdollisesti olevat tekijät hoidetaan.

Taulukko 6: ITP:n ensilinjan hoito

Lääke	Annostelu	Huomiot
Kortikosteroidit		- Vaste saadaan muutamissa päivissä - Verensokerin seuranta ja hoito - Hoidon pitkittyessä mahansuojälääkitys, opportunisti-infektioiden ehkäisy ja luuston hoito
1. Deksametasoni	40mg x 1 po 4 vrk ajan, tarvittaessa uusitaan 2-3 vkon välein	- Vähemmän haittoja kuin prednisolonilla - Todennäköisesti nopeampi vaste
2. Prednisoloni (prednisoni)	1mg/kg x 1 po, 2 vkon kuluttua laskevin annoksin	- Diabeetikon saattaa olla helpompi säädellä insuliineja hitaiden annosmuutosten vuoksi
IVIG	0,4 g/kg/vrk iv 5 vrk ajan tai 1 g/kg/vrk iv 2 vrk ajan, maksimiannos 2 g/kg	- Vain vuototilanteissa - Vaste 1-2 vrk:ssa - Kortikosteroidin kanssa, jos mahdollista - Huomioitava munuaisten vajaatoiminnan riski - Kallis

VERENVUODON HOITO

- Vuotavalle ITP-potilaalle annetaan trombosyytteja. Vaste trombosyyttilukemaan on tavallisesti huono, mutta verihiutaleet hakeutuvat kuitenkin vuotokohtaan ja ovat yleensä hyödyksi. Trombosyytit annetaan mahdollisuuksien mukaan IVIG:n ja iv-kortisonin jälkeen, jolloin vaste on parempi.
- Tarvittaessa voidaan antaa traneksaamihappoa po tai iv.
- Harkitaan hyytymistekijäkorvausten ja punasolusiirtojen tarve, Hkr-tavoite > 0.30. Lisäksi huomioidaan muut vuotoriskiinkin vaikuttavat tekijät, esim. verenpaine, Ca, Mg, Urea.

Taulukko 7: Verenvuodon hoito ITP-potilaalla

Hoito	Annostelu	Huomiot
Kortikosteroidit		
- Merkittävä vuoto - metyyliiprednisoloni iv	1 g x 1 iv 3 vrk ajan	Kts. edeltä
- Vähäinen vuoto - deksametasoni po - prednisoloni po	40 mg x 1 po 4 vrk ajan 1-1,5 mg/kg/vrk po, esim. 1-2 vkoa ja annoslasku	
IVIG	0,4 g/kg/vrk iv 5 vrk ajan tai 1 g/kg/vrk iv 2 vrk ajan maksimiannos 2 g/kg	- Huomioi munuaisten vajaatoiminnan riski
Trombosyyttisiirrot	Saatetaan tarvita suuria määriä	- Vaikutukset trombosyyttitasoon niukat - Auttavat kuitenkin vuodossa - Vasteet paranevat IVIG:n ja kortisonin jälkeen - Katso ja dokumentoi välitön siirtovaste
Traneksaamihappo	1 g x 3 po tai 10 mg/kg x 2-3 iv	- Ei hematuriassa rakkohematooman riskin vuoksi
Romiplostiimi	500 mikrog sc, toistetaan tarv. viikon kuluttua	- Optio vaikeahoitoisessa verenvuodossa
Pernan poisto		- Korjaa tilanteen yleensä nopeasti - Harvoin tarpeen akuuttivaiheessa

TOISEN LINJAN HOITO

- Mikäli kortisonihoidolla ei saada vastetta (Trom < 20 x 10⁹/l tai edelleen vuoto-oireita 2-4 vkoa kestäneen ensilinjan hoidon jälkeen), vasteen ylläpitämiseksi joudutaan käyttämään pitkäaikaisesti suuria annoksia kortisonia (esim. prednisoloni n. 15 mg/vrk tai enemmän) tai jos tauti uusi nopeasti (alle 6 kk) ensilinjan hoidon jälkeen.
- Toisen linjan hoitomuotoja ovat laparoskooppinen splenektomia, rituksimabi ja TPO-reseptoriagonistit. Näitä joudutaan usein yhdistelemään keskenään ja ensimmäisen linjan hoitojen kanssa. Hoidon valinta on yksilöllinen, siinä huomioidaan potilaskohtaisesti mm. pitkäaikaisen kortisonihoidon aiheuttamat haitat sekä potilaan ikä ja leikkauskelpoisuus.
- Ellei edellä mainituilla saada riittävää vastetta tai ne eivät sovellu, voidaan kokeilla esim. atsatiopriinia, syklofosfamidia, danatsolia, dapsonia, siklosporiinia tai mykofenolaattia, näyttö näiden tehosta on kuitenkin vajavainen.

Taulukko 8: ITP:n toisen linjan hoito

Hoito	Huomiot
Laparoskooppinen splenektomia	<ul style="list-style-type: none"> - Perinteisesti ensisijainen toisen linjan hoitomuoto - Vaste tulee jo muutamassa päivässä, pitkäaikainen hoitovaste n. 70 %:lle - Ainoa pysyvän paranemisen mahdollistava hoitomuoto - Erityisesti ellei haluta pitkäkestoisia tai usein toistuvia lääkehoitoja - Ohimenevä trombosytoosi tavallinen, perioperatiivinen tromboosiriski, tukosprofylaksia suunnitellaan tapauskohtaisesti - Lisääntynyt elinikäinen bakteeri-infektioiden riski on. Pneumokokki-, hemofilus- ja meningokokkirokotukset vähintään 2 vkoa edeltävästi - Etsi lisäpernaa mikäli hyvä hoitotulos menetetään
Rituksimabi	<ul style="list-style-type: none"> - Esim. spontaania remissiota odotettaessa tai jos splenektomia ei tule kyseeseen - 375 mg/m² iv viikon välein 4 kertaa, voidaan uusia tarvittaessa, myös 100 mg/vko on käytetty, vasteet tulevat useimmille yleensä muutamissa viikoissa - Näyttö pitkäaikaisesta tehosta vaatimaton, nuorilla naisilla saattaa olla parempi mahdollisuus pitkäaikaiseen vasteeseen. - Saattaa olla hyödyllinen, jos ITP liittyy autoimmuunisairauteen (mm. SLE) - Erilaiset infuusioreaktiot, sytopeniat, infektiot ja iho-oireet ovat tavallisia haittoja.
TPO-reseptoriagonistit (romiplostiimi sc, eltrombopagi po)	<ul style="list-style-type: none"> - Aloitusannos: romiplostiimi esim. 5 mikrog/kg kerran viikossa sc, eltrombopagi 50 mg x 1 po, ei selkeää eroa tehossa tai haitoissa - Vaste 65 - 80 %:lle keskimäärin 2 viikossa, yleensä hoitovaste kestää pitkään - Tavoitteena Trom 50 - 150 x 10⁹/l, osalla joudutaan sallimaan korkeammat tasot - Aluksi verenkuva viikoittain, myöhemmin esim. n. kerran kk:ssa - Joskus annetaan lyhytaikaisesti, esim. ennen toimenpidettä. - Pääsääntöisesti hoito on jatkuva. Osalla remissio saattaa säilyä lopettamisen jälkeen ja hyvässä tilanteessa hoito kannattaa yrittää tauotta. - Rooli pitkäaikaiskäytössä on toistaiseksi epäselvä, lisäävät mahdollisesti luuytimen fibrotisoitumista ja siksi luuydinbiopsiaa suositellaan ennen hoidon aloitusta. - Tromboottisten komplikaatioiden riski n. 3-5,5 %/vuosi - Hyödyllisiä erityisesti, mikäli immunosuppressiivisia hoitoja halutaan välttää - Mikäli ei vastetta yhdelle valmisteelle, toista voi kokeilla

RASKAANA OLEVAN ITP:N HOITO

- ITP:n ilmaantuvuus on n. 1-2/1000 raskautta. Autovasta-aineet saattavat siirtyä istukan kautta sikiöön ja altistaa myös sikiön verenvuodolle, sikiön trombosytopenian arviointi on vaikeaa ilman invasiivisia toimenpiteitä.
- Gestationaalinen trombosytopenia (GT) on selkeästi tavallisin raskauden aikaisen trombosytopenian syy, mekanismit huonosti tunnettuja, se ei kuitenkaan yleensä aiheuta verenvuodon vaaraa tai vaadi hoitoa. GT:n erottaminen ITP:stä on vaikeaa. Vakaviin raskauskomplikaatioihin (esim. pre-eklampsia, HELLP-syndrooma, TTP, DIC) voi myös liittyä trombosytopenia.
- Raskausajan ITP:ssä hoidon tarve ilmautuu yleensä vasta kun Trom $< 20 - 30 \times 10^9/l$ tai jos synnytys on lähellä, ellei potilas vuoda. Tavoitteena on riittävä, ei normaali trombosyyttitaso.
- Synnytystapa määräytyy obstetrisin perustein. Alatiesynnytyksessä Trom $> 50 \times 10^9/l$ yleensä riittävät, spinaali- ja epiduraalipuudutuksessa sekä sektiossa suuntaa antava tavoite on $> 80 \times 10^9/l$.
- Hoitona ensisijaisesti prednisoloni po, aloitusannos esim. 10 - 20 mg/vrk, pyritään mahdollisimman pieneen annokseen haittojen minimoimiseksi. Deksametasoni läpäisee istukan paremmin eikä ole siksi suositeltava. Tarvittaessa IVIG 1 g/kg.
- Splenektomiaa on aiemmin käytetty vaikeassa ITP:ssä raskauden keskikolmanneksella, nykyisin sitä tarvitaan harvoin. Tehokas hoitomuoto, mutta siihen liittyy sikiön menetyksen vaara.
- Kts. myös Sainio S. *Trombosytopenia ja raskaus. Duodecim 2001;117(7):698-702* ja Fogerty AE. *Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. Transfus Med Rev. 2018 Oct;32(4):225-229.*

TOIMENPITEET

- Toimenpiteiden minimitrombosyyttipitoisuudet vaihtelevat, toimenpiteen tekijän mielipide on viime kädessä ratkaiseva.
- Trombosyyttitason nopea nostattaminen toimenpidettä varten: iv-gammaglobuliinin (0.4 g/kg/vrk 3-5 vrk tai 1 g/kg/vrk 1-2 vrk) ja tarv. kortisoni (prednisoloni 1 mg/kg/vrk po tai metyyliiprednisoloni 1 g/vrk iv ad. 3 vrk). Myös TPO-reseptoriagonistit mahdollisia.
- Mikäli tarvitaan trombosyyttisiirto, annetaan iv-gammaglobuliinia edeltävästi. Kortikosteroidit parantavat myös vastetta, mutta mm. hidastavat haavojen paranemista.
- Limakalvovuotojen estämiseksi esimerkiksi hammastoimenpiteissä traneksaamihappo 1 g x 3 po (tai iv) lyhytaikaisesti edeltävästä päivästä lähtien. Verivirtsaisuus on vasta-aihe.

Taulukko 9: Viitteellisiä vähimmäistrombosyyttitasoja toimenpiteissä

Trombosyyttitaso (x 109/l)	Toimenpide
100	neurokirurgia, silmäkirurgia
80	epiduraali- tai spinaalipuudutus, tavanomainen kirurgia, sektio, ERCP
50	kirurgiset pientoimenpiteet, keskuslaskimokanyylin laittaminen tai poisto, lumbaalipunktio, maksabiopsia, bronkusbiopsia, munuaisbiopsia, askitespunktio, pleurapunktio, maha-suolikanavan biopsia tahystyksessä, hampaan poisto
30	pienet hammastoimenpiteet
20	bronkoskopia + BAL (ilman biopsiaa), gastro- tai kolonoskopia (ilman biopsiaa)
ei ehdotonta alarajaa	luuytimen aspiraatti- ja biopsia (hankalassa biopsiassa > 10)
<i>mm. Ilmakunnas M, Remes K, Hiippala S, Mäkisalo H, Åberg F. Trombosyyttisiirrot verenvuotojen ehkäisyssä. Duodecim 2016;132(11):1041-9.</i>	