

**NASJONALT HANDLINGSPROGRAM FOR DIAGNOSE OG  
BEHANDLING AV IMMUN TROMBOCYTOPENI (ITP) HOS  
BARN OG VOKSNE**

**Oktober 2011**

**Waleed Ghanima, PhD**

Overlege ved hematologisk seksjon - Medisinsk avdeling

Sykehuset Østfold Fredrikstad

[waleed.ghanima@so-hf.no](mailto:waleed.ghanima@so-hf.no)

**Pål Andre Holme, dr.med**

Overlege, hematologisk avdeling – Oslo universitetssykehus

Rikshospitalet

**Roald Lindås**

Avdelingsoverlege ved hematologisk avdeling – Haukeland Universitetssykehus

[roald.lindas@helse-bergen.no](mailto:roald.lindas@helse-bergen.no)

**Fredrik Schjesvold**

Immunologisk institutt – Oslo Universitetssykehus

Rikshospitalet

[fredrikschjesvold@gmail.com](mailto:fredrikschjesvold@gmail.com)

**Einar Stensvold**

Barne og ungdomsklinikken - Akershus universitetssykehus HF

1478 LØRENSKOG

[Einar.Stensvold@ahus.no](mailto:Einar.Stensvold@ahus.no)

<b>0- Generelt</b> .....	<b>4</b>
Epidemiologi.....	4
Mortalitet, morbiditet, og livskvalitet.....	4
Klassifikasjon og diagnose.....	6
Diagnostikk.....	6
Kriterier for behandlingsrespons.....	8
Behandlingsindikasjon.....	9
<b>I- Førstelinjebehandling</b> .....	<b>10</b>
Kortikosteroider .....	10
<i>Prednisolon</i> .....	10
<i>Deksametason</i> .....	11
<i>Indikasjon dosering og oppfølging</i> .....	12
<b>II- Andrelinjebehandling</b> .....	<b>13</b>
Splenektomi .....	14
<i>Forholdsregler og vaksinasjon</i> .....	15
Rituximab.....	17
<i>Virkningsmekanisme</i> .....	17
<i>Dokumentasjon</i> .....	17
<i>Indikasjon dosering og oppfølging</i> .....	18
Trombopoietinreseptor agonister .....	20
<i>Virkningsmekanisme</i> .....	20
<i>Dokumentasjon</i> .....	21
<i>Indikasjon, dosering og oppfølging</i> .....	22
<b>III- Behandling ved svikt av andrelinjebehandling</b> .....	<b>23</b>
Azatioprin .....	24
Cyklosporin A .....	24
Danazol.....	24
Dapsone .....	24
Mykofenolat Mofetil (MMF) .....	24
Mab Campath.....	25
<b>IV- Behandling ved livstruende blødning</b> .....	<b>25</b>
<b>V- Forbigående behov for forhøyet platetall</b> .....	<b>25</b>
<b>VI- Gravide med ITP</b> .....	<b>26</b>
Graviditet .....	26
Fødsel.....	27
<b>V- Utredning og behandling av ITP hos barn</b> .....	<b>27</b>
Samhandling og behandlingsnivå.....	32
<b>Appendiks 1- blødningscore for ITP</b> .....	<b>38</b>
<b>Appendiks 2- sammenligning mellom romiplostim og eltrombopag</b> .....	<b>39</b>

## 0- Generelt

Immunologisk trombocytopeni (ITP), tidligere idiopatisk trombocytopenisk purpura, er trombocytopeni forårsaket av nedsatt produksjon og immunmediert destruksjon av trombocytene. Trombocytopenien medfører ofte, men ikke alltid økt risiko for blødning. En internasjonal arbeidsgruppe publiserte nylig et forslag til nye definisjoner og diagnostiske kriterier for ITP<sup>1</sup>. Gruppen foreslo også en navneendring; idiopatisk endres til immunologisk og "purpura" fjernes fordi ikke alle pasientene med ITP har blødninger. Man ønsket imidlertid å beholde det godt innarbeidede akronymet ITP som forkortelse for immunologisk trombocytopeni. Den viktigste endringen når det gjelder diagnostikk er at kravet til trombocytopeni skjerpes fra trombocytter <150 til <100 x10<sup>9</sup>/l.

ITP rammer både barn og voksne, og diagnosen bør mistenkes hos pasienter med blodplatetall <100 x 10<sup>9</sup>/l. Blødningsmanifestasjoner sees vanligvis først ved blodplatetall under 30 x 10<sup>9</sup>/l<sup>2</sup>. Det kliniske bildet kan variere fra tilfeldig påvist trombocytopeni hos en asymptomatisk pasient, milde hud- og/eller slimhinneblødninger til mer alvorlige blødninger i gastrointestinal traktus og sentralnervesystemet<sup>3</sup>.

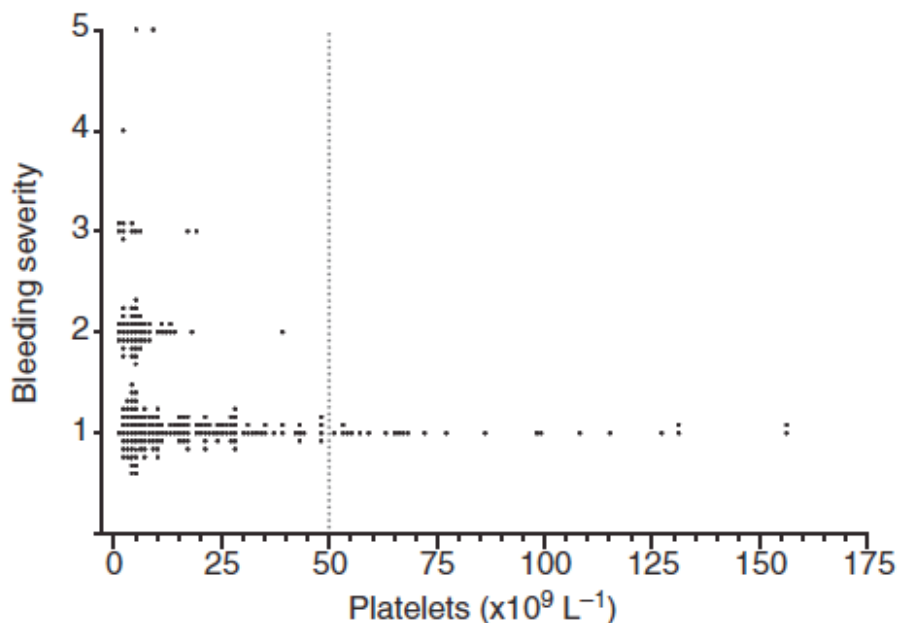
### ***Epidemiologi***

Forekomsten av ITP øker med alderen. Nyere studier i Danmark og Storbritannia viser at hos voksne er gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut 55-60 år. ITP er noe hyppigere hos kvinner enn hos menn. Insidensen av ITP hos voksne vært anslått til mellom 1-4 per 100.000 personer<sup>2,4,5</sup> og prevalensen til 9,5/100 000 personer<sup>6</sup>.

### ***Mortalitet, morbiditet, og livskvalitet***

I en systematisk gjennomgang som omfattet 17 pasientserier med til sammen 1817 pasienter med blodplater <30 x 10<sup>9</sup>/l var forekomsten av fatal blødning

1,6-3,9/100 pasient-år. Studien viste en klar sammenheng mellom alder og blødningsrisiko. Blødningsrisikoen økte fra 0,4% hos pasienter <40 til 13% hos pasienter >60 år <sup>7</sup>. En studie fra England viste signifikant høyere mortalitet blant ITP-pasienter sammenlignet med aldersmatchede kontroller (HR 1,6) <sup>4</sup>, og en nylig dansk populasjonsbasert studie ga tilsvarende funn (RR 2,3) <sup>8</sup>. Litteraturen er imidlertid ikke entydig når det gjelder risikoen for blødning og blødningsrelatert mortalitet ved ITP <sup>9</sup>. De fleste studiene viser dog at eldre pasienter med alvorlig trombocytopeni er spesielt utsatte for alvorlige og livstruende blødninger. Insidensen og alvorlighetsgraden av blødninger er inverst relatert til trombocytallet. En gjennomgang av fase III studiene for romiplostim viste at majoriteten av alle blødninger skjedde ved TPK <30 x 10<sup>9</sup>/l og alle ≥grad 2 blødninger oppstod ved TPK <20 x 10<sup>9</sup>/l <sup>10</sup> (Figur).



Nye studier viser at pasienter med ITP i tillegg til blødningssymptomer og -risiko også har nedsatt livskvalitet <sup>11,12</sup>. Fatigue, angst, depresjon og søvnløshet er rapportert ved ITP <sup>12,13</sup>.

### ***Klassifikasjon og diagnose***

Diagnosen ITP er en eksklusjonsdiagnose og er definert av isolert trombocytopeni ( $TPK < 100 \times 10^9/l$ ) i fravær av andre årsaker til trombocytopeni<sup>14</sup>. Det er vanlig å inndele ITP i ITP hos voksne, ITP hos barn og ITP hos gravide. ITP hos voksne er vanligvis en kronisk tilstand, mens ITP hos barn har et mer kortvarig forløp.

### **Definisjoner av forskjellige faser av ITP<sup>1</sup>**

- Nylig diagnostisert ITP: Varighet < 3 måneder
- Persisterende ITP: Varighet 3-12 måneder. Pasienter som ikke oppnår spontan remisjon eller remisjon på pågående behandling
- Kronisk ITP: Varighet > 12 måneder
- Alvorlig ITP: Tilstedeværelse av blødningssymptomer
- Refraktær ITP: Refraktær ITP skal oppfylle følgende 2 kriterier:
  - 1: Ingen respons av splenektomi eller residiv etter splenektomi
  - 2: Alvorlig ITP eller risiko for blødninger som krever behandling

### ***Diagnostikk***

- Anamnese: Medikamenter, naturlegemidler, opplysning om evt. arvelige trombocytopenier eller blødningstendenser
- Klinisk undersøkelse: Hud- og/eller mucosablødninger evt. retinalblødning. Se etter kliniske funn som bringer tankene til differensialdiagnoser med trombocytopeni.
- Blodprøver
  - Hos alle:

- Perifer blodtelling med differensialtelling (Mean Platelet Volume – MPV – ofte økt).
- Blodplatetelling i citratblod
- Blodutstryk (trombocyttaggregater, schistocytter og abnorme, trombocytter)
- ANA
- Haptoglobin
- TSH
- Hos utvalgte pasienter:
  - HIV og hepatitt C (risikogrupper).
  - Trombocyttantistoff gjøres ikke rutinemessig. Negativt svar utelukker ikke ITP. Tas kun der et positivt svar vil gjøre en diagnostisk forskjell.
  - Benmargsundersøkelse: Ved atypisk sykdom, hos pasienter over 60 år, ved manglende respons etter første og andrelinje behandling, og før splenektomi. Tas for å se etter differensialdiagnoser.
  - Antifosfolipidantistoff hos pasienter med anamnese på tromboemboli og/eller abort.
  - Helicobacter pylori-pustetest hos behandlingsresistente.
  - Ig-kvantifisering: anbefalles før bruk av rituximab eller splenektomi for å utelukke hypogammaglobulinemi (common variable immune deficiency).

Diff.diagnoser som må ha vært vurdert:

- Pseudotrombocytopeni
- Trombotisk trombocytopenisk purpura(TTP)
- Malign hematologisk sykdom

- ITP sekundært til annen sykdom (f.eks. SLE, HIV, HCV, antifosfolipidantistoffsyndrom, lymfoproliferativ sykdom)
- Medikamentrelatert ITP
- Medfødte/familiære trombocytopenier (Bernard-Soulier, May-Hegglin anomali)
- Hypotyreose

### ***Kriterier for behandlingsrespons***

- Komplet respons (KR):  $> 100 \times 10^9/L$  og fravær av blødningssymptomer
- Respons (R):  $30-100 \times 10^9/L$  og minst dobling av utgangsverdi. Fravær av blødningssymptomer
- Ingen respons (IR):  $TPK < 30 \times 10^9/L$ , eller mindre enn dobling av utgangsverdi
- Betegnelsene "delvis" og "minimal respons" utgår

### ***Patofysiologi***

Den primære utløsende mekanisme for tap av immuntoleranse ved ITP er ennå ikke klarlagt. ITP har tradisjonelt blitt ansett som en autoimmun sykdom som involverer akselerert platedestruksjon hvor IgG antistoffene binder seg til en eller flere glycoproteinpitoper (GPIIb-IIIa eller GPIb-V-IX) på trombocyttoverflaten<sup>3</sup>. Blodplater med antistoffer bundet til overflaten blir plukket opp og destruert av det retikuloendoteliale system<sup>3</sup>. Autoantistoffene kan også binde seg til megakaryocytene og føre til apoptose og modningshemming<sup>15</sup>. IgG autoantistoffer kan dog bare påvises hos 50-60% av pasientene. En alternativ mekanisme som ser ut til å være involvert i platedestruksjonen er autoreaktive



cytotoksiske T-lymfocytter<sup>16</sup>. T-lymfocytene ser ut til å spille en viktig rolle som en potensiell initiator av autoantistoffproduksjon.

Megakaryocytutviklingen og trombocytproduksjonen er kontrollert av endogent trombopoietin (TPO)<sup>17</sup>; TPO-nivåene er høye når blodplatetallet er lavt som for eksempel ved aplastisk anemi. Ved ITP derimot ses normale eller lave TPO-verdier til tross for lavt blodplatetall<sup>18</sup>. ITP kan derfor beskrives som en sykdom av suboptimal trombocytproduksjon og akselerert trombocytdestruksjon.

### ***Behandlingsindikasjon***

Vi foreslår følgende behandlingsindikasjoner:

- alvorlig trombocytopeni (TPK < 10-20 x 10<sup>9</sup>/l).
- moderat trombocytopeni (TPK 10-30 x 10<sup>9</sup>/l) og risikofaktorer for blødning.
- mild trombocytopeni (TPK 30-50 x 10<sup>9</sup>/l) og klinisk relevant blødning eller uttalte risikofaktorer for blødning.

### **Risikofaktorer for blødning**

- Traumerisiko utfra alder, yrke og livsstil
- Sykdommer som øker sjansen for infeksjon eller blødning. For eksempel kronisk leversykdom, uremi, kronisk/residiverende GI-blødning.  
Medikamenter som øker sjansen for infeksjon eller blødning
- Alkoholoverforbruk

## I- Førstelinjebehandling

<b>Sammenfatning</b>	<p><b>Prednisolon er standard førstelinjebehandling og gis i doser på 1(-2) mg/kg per dag. Dosen trappes ned avhengig av respons.</b></p> <p><b>Dexamethason 40 mg daglig i 3-4 dager gjentatt 1-3 ganger er et alternativ. Ikke dokumentert bedre enn prednisolon i randomiserte studier.</b></p> <p><b>IVIG 1g/kg i 1-2 dager gir oftest god respons, men med begrenset varighet.</b></p>
----------------------	---

### ***Kortikosteroider***

Kortikosteroider er standard førstelinjebehandling. Behandlingen kan ikke kurere sykdommen, men kan holde platetallet oppe inntil en mulig spontan remisjon inntreffer. Det er per i dag to alternative medikamenter.

### **Prednisolon**

Prednisolon har vært og er standard førstelinjebehandling<sup>14</sup>. 70-80% responderer initialt. Remisjonsrate over tid er noe usikkert, men man estimerer opp mot 15% etter 10 år. Det er variasjoner både i startdose (opptil 2mg/kg) og hvor fort nedtrapping er utført. Vi anbefaler prednisolon i doser på 1-2 mg/kg per dag, og vurdering av effekt etter en og to uker.

- Ved TPK > 100 x 10<sup>9</sup>/l etter en uke, startes nedtrapping av prednisolondosen.
- Ved TPK > 30 -100 x 10<sup>9</sup>/l etter 2-3 uker, startes nedtrapping av prednisolondosen. Nedtrapping gjøres over 4-8 uker.

- Ved  $TPK < 30 \times 10^9/l$  etter 2-3 uker, bør det prøves alternativ behandling hvis det er behandlingsindikasjon. Rask nedtrapping av prednisolon.

### **Deksametason**

Deksametason er prøvd ut som førstelinjebehandling i flere ukontrollerte studier, med til dels gode resultater. I 2003 viste Cheng et al initial respons på 85% av 125 pasienter etter én enkelt 4-dagerssyklus med Deksametason<sup>19</sup>. 50% av pasienter med respons hadde vedvarende respons med en median oppfølgingstid på 30,5 måneder. I 2007 publiserte Mazzucconi et al to prospektive pilotstudier<sup>20</sup> med 4-dagerssykluser med deksametason til voksne ubehandlede ITP-pasienter: En monosenterstudie med 37 pasienter ga behandling med 40 mg daglig i 4 dager hver 28. dag i 6 sykluser. Total respons var 89% initialt og 68% hadde vedvarende respons etter median oppfølging på 26 måneder. Imidlertid droppet halvparten av pasientene ut av studien. En multisenterstudie med 41 voksne pasienter ga den samme behandlingen hver 14. dag i 4 sykluser, fikk en total responsrate på 85%, og 74% hadde fortsatt respons etter median oppfølging på 8 måneder. I motsetning til monosenterstudien fullførte 95% behandlingen. Flertallet av responsene i begge studiene var komplette ( $>150 \times 10^9/l$ ). Enkelte pasienter kan respondere på dexamethason ved ITP refraktær for prednisolon<sup>21</sup>.

### ***Intravenøst immunoglobulin (Kiovig®, Octagam®)***

Det er godt dokumentert at IVIG gir signifikant og klinisk betydningsfull platestigning hos 80-90% av behandlede ITP-pasienter når det gis som førstelinjebehandling<sup>22,23</sup>. Effekten kommer i.l.a. 24-72 timer, men avtar oftest etter 1-2 uker. Pasientene responderer vanligvis på gjentatte doser.

### **Indikasjon dosering og oppfølging**

- 1- Rask heving av blodplatene ved for eksempel livstruende blødning eller forestående operativt inngrep.
- 2- Ved uttalt trombocytopeni med høy risiko for blødning. Khellaf og medarbeidere utviklet en blødningsskår som et hjelpemiddel for å plukke ut hvilke pasienter som kan ha nytte av midlet (appendix). De viste at behandling med intravenøst immunglobulin kan begrenses til pasienter med skår  $> 8$ <sup>24</sup>.
- 3- Medikamentet kan brukes som bro til andrelinjebehandling

Dosering: Kiovig (100 mg/ml) 1g/kg per dag intravenøst i 1 - 2 dager. Alternativt 0,4 mg i 5 dager.

### **Bivirkninger:**

IVIG tolereres vanligvis godt, men bivirkninger som hodepine, allergiske reaksjoner, nyresvikt, hodepine og aseptisk meningitt er rapportert.

## II- Andrelinjebehandling

<b>Sammenfatning</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Splenektomi anbefales som standard andrelinjebehandling. Bør helst ikke utføres før det er gått 6-12 måneder fra diagnosetidspunktet.</b></li><li>• <b>TPO-agonister anbefales ved kontraindikasjon for splenektomi og ved refraktær ITP.</b></li><li>• <b>Rituximab er et lovende alternativ men har ikke godkjent indikasjon for ITP. Kan forsøkes hos pasienter med persisterende ITP dersom splenektomi ikke er aktuelt. Anbefales brukt i kliniske studier.</b></li></ul>
----------------------	---

Pasienter som ikke responderer på kortikosteroider, eller som fortsatt har en klar behandlingsindikasjon når prednisolondosen trappes ned til 7,5 mg daglig, bør vurderes for andrelinjebehandling. De tre mest aktuelle behandlingalternativene pr i dag er splenektomi, trombopoietinagonister og rituximab. Grunnet manglende studier som direkte sammenligner effekten og bivirkninger/komplikasjoner av disse behandlingene, foreligger det ingen internasjonal konsensus om i hvilken rekkefølge disse behandlingalternativene skal anvendes. Våre anbefalinger er basert på erfaringer, litteratur gjennomgang og praksisen i Norge.

## **Splenektomi**

<b>Sammenfatning</b>	<p><b>Splenektomi er eneste kurative behandling ved ITP og anbefales som standard annenlinjebehandling</b></p> <p><b>Splenektomi gir komplett responsrate på 70 %, men skal helst ikke utføres før det er gått 6-12 måneder fra diagnosetidspunkt.</b></p> <p><b><u>Komplikasjoner og forholdsregler:</u></b></p> <p><b>Postoperativ dødelighet og hyppigheten av øvrige komplikasjoner etter laparoskopisk splenektomi er henholdsvis 0,2% og 10%.</b></p> <p><b>Hyppigste komplikasjoner er postoperative blødninger, infeksjoner og tromboser. Pasienten må vaksineres mot pneumokokker minst to uker før prosedyre.</b></p>
----------------------	---

Vi og andre anbefaler splenektomi som standard andrelinjebehandling dersom det ikke foreligger kontraindikasjon mot kirurgi<sup>25,26</sup>.

### **Følgende argumenter har talt for:**

Splenektomi er en velprøvd og effektiv behandling og den behandlingen som per i dag gir størst mulighet for kurasjon<sup>14</sup>. Splenektomi gir komplett responsrate på 70 %, og responsen vedvarer i minst fem år hos ca 2/3 av pasientene<sup>27</sup>. Fordi spontane remisjoner sees hos inntil 10%, bør splenektomi helst ikke utføres før det er gått 6-12 måneder fra diagnose for å være mest mulig sikker på at spontan remisjon ikke inntreffer. Selv om en dansk populasjonsbasert kohortstudie viste en økt 90-dagers mortalitet etter splenektomi i forhold til den generelle befolkningen, viste studien ingen forskjell i mortaliteten sammenlignet med ikke-splenektomerte ITP-pasienter<sup>28</sup>. En annen artikkel fra det samme materialet har vist at det ikke

er signifikant økt infeksjonsrisiko for splenektomerte i forhold til ikke-splenektomerte pasienter med ITP, utover den perioperative perioden<sup>29</sup>.

### **Følgende argumenter taler mot splenektomi:**

De to hovedargumentene mot splenektomi er kirurgisk komplikasjonsrate og økte infeksjonsrisiko. Den postoperative dødeligheten og hyppigheten av øvrige komplikasjoner etter laparoskopisk splenektomi var i en studie henholdsvis 0,2% og 9,6%<sup>27</sup>. I den danske studien var relativ risiko for infeksjon etter splenektomi 2,6 (95% CI 1.3–5.1) for de 90 påfølgende dagene, dog ikke signifikant forskjellig fra risikoen hos appendektomerte pasienter. Utover dag 90 var det ikke signifikant forskjell i infeksjonsrisiko sammenlignet med ikke-splenektomerte ITP-pasienter<sup>29</sup>. Risikoen hos barn er nok betydelig større<sup>30</sup>. Splenektomi utgjør en liten risiko for VTE, men mindre ved ITP enn ved andre indikasjoner.<sup>31</sup> Dette kan muligens forandres av adekvat tromboseprofylakse.

### **Forholdsregler og vaksinasjon**

Pasientene bør ha TPK > 50 x 10<sup>9</sup>/l når de opereres, og operasjonen bør gjøres laparoskopisk på grunn av lavere komplikasjonsrate. Det er likevel tall som tyder på at laparotomi med moderne kirurgisk praksis ikke er vesentlig mer risikabelt<sup>27</sup>. Pasientene bør få adekvat tromboseprofylakse<sup>32</sup>.

Pneumokokk polysakkaridvaksine 4 uker før splenektomi. Pasienter under 25 år bør få tilbud om meningokokk C-vaksine (Vaksinasjonsboka. [www.fhi.no](http://www.fhi.no)). Pasienter som har fått Rituximab bør vente 6 måneder etter siste dose før vaksinerings. Tre år etter pneumokokkvaksine er det indisert å sjekke antistofftiter for å vurdere revaksinasjon. Prøve sendes Folkehelseinstituttet og problemstilling angis.

Pasienten bør ha antibiotika tilgjengelig med instruksjon for bruk, og mulighet til å kontakte behandlende avdeling ved infeksjon. Pasienten må utstyres med et skriv som inneholder informasjon om at pasienten er splenektomert, når titerkontroller og revaksinasjoner må gjøres, og om gjennomføring av penicillinprofylakse ved feber.



## Rituximab

<b>Sammenfatning</b>	<p>Rituximab er et alternativ men har ikke godkjent indikasjon for ITP. Kan forsøkes hos pasienter med persisterende ITP dersom splenektomi ikke er aktuelt. Anbefales brukt i kliniske studier. Standard dose for rituximab er 375 mg/m<sup>2</sup> ukentlig i 4 uker. Responsraten er ca. 60%, med komplette responser på ca 40%. Langvarige remisjoner sees hos ca 20%. Effekten forventes innen 3-8 uker.</p> <p><u>Bivirkninger og forholdsregler</u></p> <p>Rituximab er kontraindisert hos pasienter med aktiv hepatitt B og C, gravide og ammende. Forbigående infusjonsrelaterte bivirkninger er vanlige.</p>
----------------------	--

### Virkningsmekanisme

Rituximab er et kimært anti-CD20 antistoff som virker hovedsakelig via B-celle deplesjon gjennom direkte antistoffavhengig og komplementavhengig celledestruksjon. Ny forskning indikerer at rituximab påvirker T-cellefunksjonen og fører blant annet til normalisering av T-regulatoriske celler<sup>33</sup>.

### Dokumentasjon

Det har blitt publisert en rekke små studier om rituximab ved ITP de siste 10 årene. Disse studiene er nesten utelukkende små, ikke-randomiserte, enarmete studier og som i stor grad har omfattet pasienter med refraktær ITP.

Responsraten totalt er ca. 60%, med komplette responser på ca 40%.  
Langvarige remisjoner sees hos 15-20% <sup>34</sup>.

Responsen inntreffer vanligvis 3-8 uker etter første infusjon. Ung alder og tidlige behandling (innen det første året etter diagnosen) er assosiert med en høyere responsrate. Tilsvarende responsrate er også vist med lavere dose; 100 mg ukentlig i 4 uker <sup>35,36</sup>.

Godeau et al viste nylig at 20 av 60 pasienter (33%) som var henvist til splenektomi, men i stedet ble behandlet med rituximab, hadde persisterende respons etter 2 år. Splenektomi ble unngått hos 58% <sup>37</sup>. I den eneste randomiserte studie, ble nydiagnostisert ITP med blodplater  $<20 \times 10^9/l$  randomisert til dexametason 40 mg daglig i 4 dager med eller uten rituximab. 63% i den eksperimentelle armen responderte med blodplattetall  $>50$  etter 6 måneder vs. 36 % i dexametasonarmen <sup>38</sup>.

Det er bred enighet om at rituximab er et godt behandlingsalternativ ved refraktær ITP <sup>39,14,40</sup>. Derimot diskuteres det om rituximab bør forsøkes før splenektomi. Det sees økt bruk av rituximab før splenektomi i den vestlige verden, men det er uavklart om rituximab reduserer behovet eller bare utsetter tidspunktet for splenektomi.

### **Indikasjon dosering og oppfølging**

#### Indikasjoner

- a- Persisterende ITP etter svikt av førstelinjebehandling dersom splenektomi ikke er aktuelt p.g.a. kontraindikasjon, og behov for

behandling innen første 6-12 månedene<sup>26</sup>. Rituximab bør primært benyttes innenfor kliniske studier.

#### b- Refraktær ITP

Standard dose for rituximab er 375 mg/m<sup>2</sup> ukentlig i 4 uker. Det foreligger dog en studie som tyder på at langt lavere doser enn dette kan ha lik effekt<sup>35</sup>.

Pasienter som har tidligere respondert kan rebehandles ved tap av respons.

Rituximab er kontraindisert hos pasienter med aktiv hepatitt B og C samt gravide og ammende.

Rituximab har en akseptabel bivirkningsprofil. Forbigående infusjonsrelaterte bivirkninger som frysninger, feber, blodtrykksfall og dyspnoe er ganske vanlige. Det har blitt rapportert en del tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) etter bruk av rituximab<sup>41</sup>. De fleste av disse tilfellene har inntruffet hos kreftpasienter som har fått cytostatika i tillegg. I en systematisk oversiktsartikkel fra 2007 så man på i overkant av 300 pasienter behandlet med rituximab. Ingen av studiene var med kontrollgrupper og ingen fylte metodologiske kvalitetskrav. Totalt døde 2,9% innen 4 mnd. I tillegg hadde 3,7% alvorlige eller livstruende komplikasjoner (grad 3-4)<sup>34</sup>.

## **Trombopoietinreseptor agonister**

<b>Sammenfatning</b>	<b><u>Indikasjon</u></b> Ved kontraindikasjon til splenektomi og ved refraktær ITP.
	<b><u>Dosering</u></b> Romiplostim (Nplate) gis som ukentlig s.c injeksjon. Startdose 1µg/kg Eltrombopag (Revolade) gis daglig peroralt. Startdose 50 mg. Tabletten skal tas minst 4 timer før eller etter melkeprodukter, antacida eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer (Calcium, magnesium, jern) For dosejustering, se nedenfor.
	<b><u>Bivirkninger og forholdsregler</u></b> Det anbefales å ta blodutstryk før behandlingsoppstart og deretter en gang pr år og ved avtagende effekt. Benmargsbiopti med farging for retikulin- og kollagenfibre anbefales en gang i året. Jevnlig kontroll av leverprøver anbefales ved bruk av eltrombopag.

### **Virkningsmekanisme**

Trombopoietinreseptoragonister binder seg til og aktiverer trombopoietinreseptoren (c-Mpl) på linje med endogent trombopoietin. c-Mpl uttrykkes på overflaten av stamcellene, megakaryocytene og blodplatene. Aktivering av c-Mpl fører til stimulering og differensiering av megakaryocytprogenitorcellene, økt megakaryocytproduksjon og modning, og dermed økt blodplateproduksjon<sup>42</sup>. Flere trombopoietinreseptoragonister har blitt utviklet. To av disse, romiplostim og eltrombopag har vist god effekt i fase III studier og er blitt registrerte i Norge.

## Dokumentasjon

I en studie med 63 splenektomerte og 62 ikke-splenektomerte pasienter med ITP oppnådde 16 av 42 splenektomerte pasienter (38%) i romiplostimarmen et varig blodplatetall  $>50 \times 10^9/l$ , versus ingen av de 21 pasienter i placebogruppen, og 25 av 41 ikke-splenektomerte pasienter (56%) i romiplostimgruppen versus en av 21 i placebogruppen (5%)<sup>43</sup>. Totalrespons (enten varig eller forbigående trombocytstigning) etter romiplostim var 88% blant ikke-splenektomerte og 79% blant splenektomerte pasienter. Hodepine var vanligste bivirkning og forekom hos en tredjedel av pasientene<sup>43,44</sup>. Alvorlige bivirkninger som trombose, blødning og økt retikulinfibrose i beinmargen er rapportert<sup>45,46</sup>. En studie med 234 ikke-splenektomerte ITP-pasienter randomisert til romiplostim eller standard behandling viste signifikant lavere rate av behandlingssvikt (11% vs 30%) og splenektomi (9% vs 36%) i romiplostim-armen<sup>47</sup>. Pasientene i romiplostim-armen hadde mindre blødninger og transfusjoner samt bedre livskvalitet enn standard behandlingsarmen<sup>47</sup>.

En studie med eltrombopag (25mg, 50mg, og 75 mg) versus placebo viste en responsrate (trombocytter  $>50 \times 10^9/l$  etter 6 ukers behandling) på henholdsvis 28%, 70%, 81% og 11%<sup>48</sup>. I en annen studie hevet eltrombopag (50-75 mg daglig) blodplatetall  $>50 \times 10^9/l$  etter 6 ukers behandling hos 59% av pasientene sammenlignet med 16% i placebogruppen. Kvalme og oppkast var de hyppigst rapporterte bivirkningene<sup>49</sup>. I løpet av seks -måneders behandling med eltrombopag nådde 79% det primære endepunktet (TPK  $50-400 \times 10^9/l$ , versus 28% i placebo-armen (OR 8,2; 99%CI 3,5-18,7;  $p < 0,0001$ )<sup>50</sup>. Lett ALAT- og

bilirubinstigning ble registrert hos 7% og 4% i eltrombopag-armen vs 3% og 0% i placebo-armen.

Romiplostim og eltrombopag ser ut til å ha en gunstig kortsiktig bivirkningsprofil. Risikoen for senbivirkninger er derimot ukjent, og det er uklart hvilken betydning retikulinfibrose i beinmargen vil kunne ha, i likhet med katarakt som er rapportert ved eltrombopag. Tabellen i appendiks 2, viser en sammenligning mellom romiplostim og eltrombopag hva gjelder farmakokinetikk, effekt og bivirkninger

#### **Indikasjon, dosering og oppfølging**

Romiplostim (N-plate) og Eltrombopag (Revolade) er registrert i Norge på følgende indikasjoner:

- a- Behandling av refraktær ITP, d.v.s. etter splenektomi
- b- Alternativ til splenektomi dersom splenektomi er kontraindisert.

Bruk utover overnevnte indikasjonene anbefales kun i kliniske studier.

Startdosen av romiplostim er 1 µg/kg/uke. Sprøytene settes subkutant en gang ukentlig. Dosen økes med 1-2 µg/kg/uke inntil det oppnås et blodplatetall på  $>50 \times 10^9/l$ . Dosen må ikke overstige 10 µg/kg/uke. Pasienten kan selv administrere sprøytene etter å ha nådd stabil dose. Eltrombopag startes med 50 mg po pr dag. Dosen skal justeres i.l.a. 1-3 uker ut i fra respons. Dosen må reduseres dersom blodplatetallet  $> 200 \times 10^9/l$ . Tabletten skal tas minst 4 timer før eller etter melkeprodukter, antacida eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer (calcium, magnesium, jern). Effekt kan sees allerede den første uken.

Selv om romiplostim og eltrombopag ikke har blitt sammenlignet i kliniske studier ansees disse to medikamentene som like effektive<sup>25</sup>. Valget av preparatene må skje i samråd med pasienten. Store svingninger i blodplatetall kan sees fra uke til uke. Det er tilstrekkelig å monitorere platetallet en gang i måneden etter at stabil respons er oppnådd.

Det anbefales å ta blodutstryk før behandlingsoppstart og deretter en gang pr år; oftere ved avtagende effekt og ved forekomst av morfologiske avvik i blodutstryk. Benmargsbiopsi med farging for retikulin / kollagen anbefales en gang i året.

Jevnlig kontroll av leverprøver anbefales ved bruk av eltrombopag. Foreløpig finnes det ingen sikre holdepunkter for kataraktutvikling hos mennesker ved bruk av eltrombopag. Betydelig og alvorlig fall i platetall, såkalt rebound trombocytopeni, kan inntreffe etter seponering av romiplostim.

Trombopoietinreseptoragonister er kontraindisert i svangerskap. Det finnes ingen data hva gjelder utskillelse av disse stoffene i morsmelk. Det pågår flere studier for å teste effekten og sikkerheten hos barn, men inntil videre skal bruken av disse medikamentene begrenses til voksne.

### **III- Behandling ved svikt av andrelinjebehandling**

Med skisserte første- og andrelinjebehandlinger vil 90-95 % av ITP-pasientene oppnå en tilfredsstillende effekt. Dersom alle andrelinjebehandlinger er blitt forsøkt uten hell, bør pasienten evalueres nøye for andre tilstander som MDS og sekundære ITP-tilstander. Det finnes imidlertid mange medikamenter

tilgjengelige for utvalgte tilfeller med ITP. Eksempler er danazol, dapsone, forskjellige typer cytostatika og immunosuppressiva.

### ***Azatioprin***

Azatioprin (150mg/dag) kan forsøkes ved ITP etter splenektomi. Azatioprin har vist komplett responsrate på 45 % av 53 pasienter hvorav 40 var splenektomerte <sup>51</sup>.

### ***Cyklosporin A***

Cyklosporin A (2,5 mg-3 mg /kg/d) med eller uten prednisolon kan forsøkes ved ITP. Langvarige responser er rapportert. OBS bivirkninger og kontraindikasjoner (nyresvikt) <sup>52</sup>.

### ***Danazol***

Danazol er et svakt peroralt androgent preparat og gis i doser på 200 mg 2-4 ganger daglig (10-15 mg daglig). Rapportert responsrate (TPK>50 i 2 måneder etter splenektomi) på 60 % <sup>53</sup>.

### ***Dapsone***

Dapsone (75-100mg/dag) kan forsøkes ved ITP etter svikt av behandling, <sup>54</sup> men er mindre effektiv hos splenektomerte pasienter.

### ***Mykofenolat Mofetil (MMF)***

MMF (Cellcept) er et immunsupprimerende medikament som kan gis til pasienter med refraktær ITP i doser på 250mg-1000 mg x2 daglig) med en rapportert kortvarig responsrate på 40 % <sup>55</sup>.



### **Mab Campath**

10 mg sc daglig i 3 dager kombinert med rituximab 100 mg ukentlig i 4 uker ga 100 % respons hos 11 pasienter med kronisk eller refraktær ITP<sup>56</sup>.

## **IV- Behandling ved livstruende blødning**

Ved akutte nødssituasjoner anbefales det å kombinere flere modaliteter for å få best og raskest mulig effekt. Vi foreslår at man ved livstruende blødning gir en kombinasjon av platetransfusjoner, høydose metylprednisolon og IVIG.

Forslag til regime<sup>57</sup>:

- Dag 1-2: IVIG 1,0 g/kg i.v., gjentas dagen etter om  $TPK < 50 \times 10^9/l$
- Dag 1-3: Høydose metylprednisolon 1,0 g i.v./dag (ikke ved gastrointestinal blødning)
- Dag 1-2: Trombocyt-transfusjon - 2 enheter trombocytter hver 4–6 time
- Dag 1-3: Cyklokapron 10 mg/kg x 3 i.v. (eller per os 20 mg/kg x 3)

I livstruende situasjoner der man ikke klarer å stabilisere situasjonen kan akutt splenektomi være et siste alternativ.

## **V- Forbigående behov for forhøyet platetall**

Hos pasienter med et platetall under  $> 50 \times 10^9/l$  som skal gjennomgå kirurgi eller andre prosedyrer med økt risiko for blødning, er IVIG i dose som beskrevet under Førstelinjehandling mest velprøvd. Maksimal respons ses fra 3 til 7 dager etter behandling. Ved behov for alternativer anbefales dexamethason 40mg 4 dager på rad en uke før prosedyre.

## VI- Gravide med ITP

### **Graviditet**

ITP sees hos 1/1000 - 1/10000 gravide. Som hos ikke-gravide baseres diagnosen på eksklusjon av andre årsaker til trombocytopeni. Man må spesielt huske på svangerskapstrombocytopeni, preeklampsi, HELLP syndrom, DIC, folatmangel, obstetriske blødninger og antifosfolipidantistoffsyndrom. Trombocytallet er vanligvis om lag 10% lavere hos gravide sammenliknet med ikke-gravide. Dette skyldes en kombinasjon av hemodilusjon og økt plateaktivering med fjernelse. Graviditet medfører ikke forverrelse av tidligere påvist ITP. Selv om gravide kvinner med ITP kan erfare flere maternelle og føtale komplikasjoner, er disse sjeldne selv ved svært lave blodplattetall<sup>58</sup>.

Optimal behandling av gravide med ITP forutsetter et nært samarbeid mellom gynekolog, hematolog og pediater. Behandlingen er i hovedsak basert på risiko for blødning hos den gravide. Gjennom de første 2 trimestre bør behandling initieres dersom symptomatiske blødninger oppstår eller blodplattetallet er  $<30 \times 10^9/L$ . Pasienter med plattetall  $>30 \times 10^9/L$  trenger rutinemessig ingen behandling, men må monitoreres hyppig (hver 2. uke fra uke 28 og ukentlig fra uke 36) frem mot fødsel. Spinal eller epidural anestesi ansees som trygt dersom plattetallet er  $>75 \times 10^9/l$ . Keisersnitt anses trygt ved plattetall  $>50 \times 10^9/l$ .

Initialbehandlingen av gravide med ITP er lik behandlingen av ITP hos andre voksne. Kortikosteroider eventuelt sammen med intravenøst immunoglobulin (IVIg) er førstelinjebehandling. Prednisolon i lave doser (10-20 mg/d) er

anbefalt som initialbehandling med justering til minimumsdose hos nydiagnostiserte gravide pasienter. Man ønsker å minimalisere risiko for forverrelse eller utløsning av svangerskapshypertensjon, hyperglykemi, vektøkning, osteoporose og psykose. Etter fødsel trappes steroiddosen ned langsomt for å unngå hurtig fall i trombocytall. Cytotoksiske medikamenter, rituximab, trombopoietinreseptoragonister og immundempende medikamenter bør unngås. Ved svikt av førstelinjebehandling utføres splenektomi lettest i 2. trimester.

### **Fødsel**

Det er vanligvis tryggere for mor med en ukomplisert vaginal fødsel, og det er ikke holdepunkter for at keisersnitt er sikrere for barnet. Fødselsmåte hos gravide med ITP bør derfor utelukkende baseres på rene obstetriske avveininger<sup>59</sup>. IgG-antistoffer krysser placenta og kan indusere føtal trombocytopeni. 85-90 % av barn født av mødre med ITP har likevel et platetall på  $>50 \times 10^9/l$ , mens 4-5 % har et platetall  $<20 \times 10^9/L$  og  $< 1 \%$  vil få alvorlige intrakranielle blødninger<sup>60,61</sup>. Platetallet hos nyfødte av mødre med ITP er uforutsigbart og korrelerer ikke med platetallet eller behandlingsresponsen hos mor<sup>62</sup>.

## **V- Utredning og behandling av ITP hos barn**

Hos barn er ITP oftest en selvhelbredende tilstand som vanligvis er kortvarig. 67 % har normaliserte platetall etter 1 måned, 75 % etter 6 måneder. De resterende 25 % har per definisjon kronisk ITP (platetall  $< 100 \times 10^9/l$  etter 6 måneder).<sup>63-65</sup>

### ***Naturlig forløp ved kronisk ITP***

Spontan bedring/helbredelse kan inntre selv etter mange år. Kun en meget liten andel av barna har vedvarende veldig lave platetall ( $< 20 \times 10^9/l$ ). I Norge dreier det seg om maksimalt 5 barn per år. Det er disse barna som står for mesteparten av problemene knyttet til ITP og de bør bli vurdert av pediatrik hematolog.

### ***Blødningsrisiko***

Kun ved platetall  $< 20$  er det en liten, men ikke neglisjerbar risiko for spontane alvorlige blødninger. Etter traumer kan blødninger bli alvorlige også ved høyere platetall. Risikoen for intrakranielle blødninger er ved akutt ITP mellom 0,1 og 0,9 % men ligger trolig noe høyere ved kronisk ITP. Foreløpig finnes det ingen metoder for å forutsi hvilke pasienter som har størst risiko for intrakranielle blødninger.<sup>64</sup>

### ***Diagnostikk og utredning av akutt og kronisk ITP***<sup>63</sup>

Nøyaktig anamnese: Blødningssymptomer (menorrhagi), blødningstilstander i familien, medikamentanamnese, økt infeksjonstendens, holdepunkter for autoimmune sykdommer.

Undersøkelse: Se spesielt etter lymfeglandelhevelse, lever- og miltstørrelse, blødningstegn; ta blodtrykk.

Supplerende undersøkelser:

- Full blodstatus inkl. blodutstryk, reticulocytter og MPV (Mean platelet volume, ved ITP ofte økt).
- Virusundersøkelser (CMV, EBV, hvis aktuelt HIV).

- Benmargsundersøkelse mtp. aplastisk tilstand (startfasen av aplastisk anemi, myelodysplastisk syndrom, Fanconi-anemi, kongenitt amegakaryocytær trombocytopeni (CAMT)). Det er viktig å ta prøver til flowcytometri, cytogenetikk og biopsi for å utelukke MDS. Er det mistanke om det, bør utstryk og biopsi sendes til EWOG-MDS referansepatolog Gitte Kerndrup i Danmark, kfr. EWOG-MDS 2006 protokollen.
- Vurdér utredning med tanke på
  - Evans syndrom (samtidig eller tidsforskjøvet opptredende trombocytopeni og autoimmun hemolyse). Direkte antiglobulintest (DAT) (kan være positiv når som helst i forløpet), hemolyseutredning med bilirubin, LD og haptoglobin.
  - Annen autoimmun sykdom som SLE, antifosfolipidantistoffsyndrom, thyroideasykdom (ANA, antifosfolipoidantistoffer, tyreoidaundersøkelser).
  - von Willebrands sykdom type IIb (prøve til koagulasjonslab, spør konkret om denne typen von Willebrand)
  - Wiscott-Aldrich syndrom; innebærer eksem, trombocytopeni og immunsvikt (diagnostiseres vha. lymfocyttundersøkelser, evt. gentest).
  - Medfødte/familiære trombocytopenier (Bernard-Soullier, TAR (Thrombocytopenia with Absent Radii)) hos barn med tidlige symptomer. Det bør tas blodstatus hos begge foreldre.
  - ADAMTS-13 mangel (arvelig TTP/HUS, periodevis/infeksjonsrelatert trombocytopeni). Ved mistanke sendes prøver fra hele familien til Bern/Sveits, [bernhard.laemmle@insel.ch](mailto:bernhard.laemmle@insel.ch).

## ***Behandling og oppfølging***

### *Generelt*

Dette er en kronisk tilstand som må behandles individuelt. Graden av blødningsproblemer, alder og aktivitetsnivå er vel så viktig som platetallet. Noen barn kan leve et komplett normalt liv med svært lave platetall uten behandling. Helt sentralt er god informasjon til foreldrene om sykdommens godartede natur, men også om nødvendighet av raske tiltak ved kraftig blødning og ved sikkert eller mistenkt hodetraume.<sup>64,65</sup> Slik informasjon må også gis til skole/barnehage og familien bør utstyres med informasjonsskriv. Unngå acetylsalicylsyre, NSAIDs og intramuskulære injeksjoner. Ved veldig lave platetall bør man unngå rektal temperaturmåling.

### *Aktivitet*

Ved platetall  $> 50 \times 10^9/l$  vil det vanligvis ikke være nødvendig med restriksjoner. Hjelm benyttes ved ridning, sykling, ski- og snowboardkjøring. De fleste vil si at den individuelle grad av blødningstendensen, sammen med pasientens og foreldrenes evne til å vurdere potensielt farlige situasjoner er viktigst.<sup>64</sup> Oftest vil det være riktig å være forsiktig med traumeutsatt idrett ved platetall  $< 20 \times 10^9/l$ .

### *Indikasjon for medikamentell behandling*

Ved store blødningsproblemer (for eksempel neseblødninger som krever tamponade, blødninger som krever transfusjon, uttalt menorrhagi) eller hos de få barn med svært lave platetall og et sterkt ønske om å fortsette en traumeutsatt idrett kan det være riktig med medikamentell behandling.

### *Medikamentell behandling ved ITP hos barn*

## 1. Førstelinjebehandling

- Intravenøs immunglobulin: IVIG 0,8 g/kg i.v. infusjon, dag 1 og 3.<sup>63</sup>
- Pulsbehandling med steroider: Kan prøves med 3-6 ukers intervall. Prednisolon 3-4 mg/kg/døgn i 4 døgn, så bråseponering.

Dersom pulsbehandlingen er vellykket, kan den gis over 6-12 måneder. Skal ikke brukes over lengre tid. Husk at immunglobulinpulsbehandling er ekstremt kostbart og ikke fri for bivirkninger.

2. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (MabThera). Gir langvarig remisjon (flere måneder) ved kronisk ITP i ca 30-40 % i ukontrollerte studier kan være aktuelt dersom pulsbehandling ikke er effektiv.<sup>66-69</sup> Husk at behandlingen medfører reduksjon av B-celler og dermed en immundepresjon. Bør derfor gjøres ved regionsykehus. Immunglobulinsubstitusjon anbefales ved lave verdier.
3. Trombopoietinreseptoragonister. Se voksenkapittelet. Foreløpig ikke indikasjon hos barn.
4. Splenektomi: Selv om splenektomi kan helbrede en vanskelig kronisk ITP, er den sjelden indisert hos barn, av flere grunner: For det første gir fjerning av milten partiell eller total remisjon i kun 70-80 %.<sup>64,68</sup> Faren for postsplenektomisepsis er ikke neglisjerbar til tross for adekvate infeksjonsforebyggende tiltak. Mange barn kan spontanhelbredes etter opptil flere år med kronisk ITP. Indikasjonsstilling for splenektomi er et regionsansvar. Den bør aldri gjøres før det er gått minst ett år, og helst ikke hos barn < 5 år.

*Forberedelse til splenektomi:* Vaksinasjon mot pneumokokker hos alle.

Uvaksinerte barn < 5 år vaksineres mot HIB. Man vaksinerer også mot meningokokker gruppe A+C, selv om disse er mindre aktuelle i Norge. Husk

titerkontroller mtp. beskyttelse mot pneumokokker, etter retningslinjer fra Folkehelse, vanligvis hvert 3.- 5. år. Se også kapittel III

*Tiltak etter splenektomi:*

Profylakse bør gis de første 1-2 år etter splenektomien, deretter som hos voksne. Se kapittel III.

Penicillin: 250 mg x 2. Ved penicillinallergi: Erythromycin 10 mg/kg x 2

***Samhandling og behandlingsnivå***

ITP er en sykdom som behandles ved alle barneavdelinger i Norge. Akutt ITP som ikke spontanhelbredes i løpet av noen uker, samt alle tilfeller av kronisk ITP bør diskuteres med til barnehematolog.



1. 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;113:2386-2393.
2. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122:966-974.
3. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:511-514.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009;145:235-244.
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94:909-913.
6. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-2383.
7. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-1638.
8. Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011.
9. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:535-556.
10. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8:1372-1382.
11. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008;83:150-154.
12. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:13.

13. Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2011;86:420-429.
14. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-186.
15. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103:500-506.
16. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med.* 2003;9:1123-1124.
17. Kaushansky K. Thrombopoietin: accumulating evidence for an important biological effect on the hematopoietic stem cell. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;996:39-43.
18. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99:4-13.
19. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* 2003;349:831-836.
20. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007;109:1401-1407.
21. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1560-1564.
22. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet.* 1983;1:84-87.
23. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:23-29.
24. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica.* 2005;90:829-832.
25. Ghanima W, Bussel JB. Thrombopoietic agents in immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2010;47:258-265.
26. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Curr Opin Hematol.* 2007;14:642-646.
27. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104:2623-2634.
28. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2010;21:12-16.
29. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2009;151:546-555.
30. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr.* 2004;93:638-642.
31. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population

- and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1413-1416.
32. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood.* 2004;104:956-960.
  33. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2007;110:2924-2930.
  34. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146:25-33.
  35. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010;85:329-334.
  36. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* 2007;92:1695-1698.
  37. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112:999-1004.
  38. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:2755-2762.
  39. Ghanima W, Holme PA, Tjonnfjord GE. [Immune thrombocytopenia--pathophysiology and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010;130:2120-2123.
  40. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol.* 2009;146:585-596.
  41. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113:4834-4840.
  42. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010;47:243-248.
  43. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:395-403.
  44. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006;355:1672-1681.
  45. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114:3748-3756.
  46. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009;113:2161-2171.
  47. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010;363:1889-1899.
  48. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357:2237-2247.
  49. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:641-648.

50. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2010.
51. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*. 1990;74:223-228.
52. Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;99:1482-1485.
53. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116:590-594.
54. Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2008;19:489-495.
55. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006;81:19-25.
56. Gomez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010;116:4783-4785.
57. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008;83:122-125.
58. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol*. 2006;85:552-554.
59. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996;95:21-26.
60. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 1993;48:781-788.
61. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:149-155.
62. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, Yvart J, Weill B, Tchernia G. Pregnancy-associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. *Blood*. 1998;92:4573-4580.
63. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:393-420, ix.
64. Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:595-603.
65. Bekker E, Rosthoj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull*. 2011;58:A4252.
66. Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr*. 2007;150:338-344, 344 e331.
67. Andemariam B, Bussel J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:427-431.
68. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112:4003-4008.

69. Takemoto CM. Rituximab for ITP: a long-term fix? *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:155-156.

## Appendiks 1- blødningsscore for ITP.

<b>Alder*</b>	
Alder > 65 år	2
Alder > 75 år	5
<b>Hudblødninger*</b>	
Lokaliserte petekkier	1
Lokaliserte ekkymoser	2
To lokalisasjoner med petekkier	2
Generalisert petekkial blødning	3
Generaliserte ekkymoser	4
<b>Slimhinneblødninger</b>	
Ensidig neseblødning	2
Bilateral neseblødning	3
Hemorragisk blemme og/eller spontan tannkjøttblødning	5
<b>Blødning fra gastrointestinal traktus (GI) *</b>	
GI blødning uten anemi	4
GI blødning med akutt anemi (>2 g fall i Hb/24 timer) og/eller blødningssjokk	15
<b>Blødning fra urinveiene *</b>	
Makroskopisk hematuri uten anemi	4
Makroskopisk hematuri med akutt anemi	10
<b>Blødning fra genital organer *</b>	
Meno/metrorragi uten anemi	4
Meno/metrorragi med akutt anemi	10
<b>Blødning i sentralnervesystemet</b>	
Intrakraniell blødning og/eller livstruende blødning	15
<b>Sum</b>	
<i>*For blødningsskategoriene tas kun høyeste verdi i beregning</i>	

## Appendiks 2- sammenligning mellom romiplostim og eltrombopag

**Table 1. Pharmacological Characteristics, Efficacy, and Safety of Various Thrombopoietic Agents**

	Romiplostim	Eltrombopag	AKR 501
<b>Pharmacological characteristics</b>			
Chemical structure	Peptibody	Small molecule	Small molecule
Route of administration	SC	Oral	Oral
Formulation	Available in vial containing 250 and 500 µg; recommended dose 1–10 µg /kg body weight/wk	Available in capsules of 25, 50 mg; recommended dose 25–75 mg/d	Tablet
Half-life	120 hours	12 hours	16 hours
Licensing status	Approved by FDA and EMEA	Approved by FDA; pending approval of EMEA	Not licensed yet
<b>Efficacy data reported in the randomized controlled phase III trials</b>			
Response as defined by primary end point	50% <sup>a,15</sup>	59% <sup>b,19</sup>	NA <sup>c</sup>
Reduction in bleeding	Significant reduction in bleeding was observed 7 % in romiplostim v 12 % in placebo	Significant reduction in bleeding was observed OR 0.49 (95% CI, 0.26–0.89); <i>P</i> = .021	
Improvement in HRQoL	Improvement was detected in multiple scales in comparison with placebo <sup>d</sup>	No difference was detected in relation to baseline or to placebo <sup>e</sup>	
<b>Safety data reported in the randomized controlled phase III trials</b>			
Adverse events reported in active drug arm ≥5% difference compared to placebo in the RCT	Arthralgia, epistaxis, upper respiratory tract infections, myalgia, pain in extremity, dizziness, insomnia, abdominal pain, headache <sup>f</sup>	Nausea, vomiting	
Other possible adverse events	Increased bone marrow fibrosis, rebound thrombocytopenia	Elevated liver enzymes, cataract	

<sup>a</sup>Average proportion of response in splenectomized and nonsplenectomized patients. Primary endpoint defined as durable platelet response defined as platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$  during 6 or more of the last 8 weeks of treatment.

<sup>b</sup>The primary endpoint was the proportion of responders, defined as patients who had an increase in platelet counts to  $\geq 50 \times 10^9/L$  at day 43 (ie, 6 weeks after the start of treatment).

<sup>c</sup>Phase II RTC has recently been completed. Results are not available yet.

<sup>d</sup>TTP-PAQ scales.

<sup>e</sup>SF36v2 questionnaire was used.

<sup>f</sup>Headache was frequently reported in other studies.<sup>14,17</sup> However, no difference was found with comparison to the placebo arm in the phase III study.<sup>15</sup>

Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; NA, not available; CI, confidence interval; EMEA, European Medicine Agency.