

D S B H

Vejledning for diagnostik og behandling af primær immuntrombocytopeni (ITP)

2 0 1 8

**Udarbejdet på vegne af Dansk Studiegruppe for Benign Hæmatologi (DSBH)
en studiegruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab.**

Forfattergruppen udgøres af:

Eva Leinøe, Overlæge, Ph.D.

Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

Henrik Frederiksen, Overlæge, PhD

Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital

Mikkel Helleberg Dorff, Overlæge

Hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde

Sif Gudbrandsdottir, 1.reservelæge, Ph.D

Hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde

Indholdsfortegnelse

1. Formål og anvendelsesområde:.....	3
2. Indledning	3
2.1 Patogenese:.....	3
2.2 Definitioner:	4
2.3 Forekomst og klinik:.....	5
2.4 Blødningsrisiko ved ITP:	6
3. Udredning:	7
3.1 Anamnese og objektiv undersøgelse:.....	9
3.2 Biokemi:	9
3.3 Billeddiagnostik:.....	10
3.4 Knoglemarvsbiopsi:.....	10
4. Behandlingsindikation.....	11
5. Understøttende behandling og forebyggende tiltag	12
5.1 Tranexamsyre.....	12
5.2 Menorrhagi	12
5.3 Jerntilskud	12
5.4 D-vitamin tilskud	12
5.5 Pausering af blodfortyndende medicin	12
6. Primærbehandling	13
6.1 Glukokortikoider.....	13
6.2 Immunglobuliner (IVIg)	14
6.3 Trombocytttransfusion	14
6.4 Rituximab + dexamethason (RTX + DXM).....	15
7. Behandling af persisterende ITP.....	16
7.1 Splenektomi	16
7.2 RTX + DXM (alternativt RTX monoterapi).....	18
7.3 Trombopoietin-receptor agonister (TPO-RA).....	19
7.4 Immunsuppression.....	21
8. Behandling af refraktær og kronisk ITP.	22
8.1 Behandlingsindikation ved refraktær ITP	22
8.2 Behandling af refraktær ITP	22

9. Behandling ved relaps af ITP	24
10. Graviditet	25
Referencer:	27
Bilag 1: ITP Bleeding Score ⁷⁶	34
Bilag 2: Sammenligning af omtrentlige priser for ITP behandlinger.....	35
Bilag 3. Responsrater og tid til respons for ITP behandlingsmodaliteter	36
Bilag 4. Flowchart for udredning og initial behandling af ITP.....	37

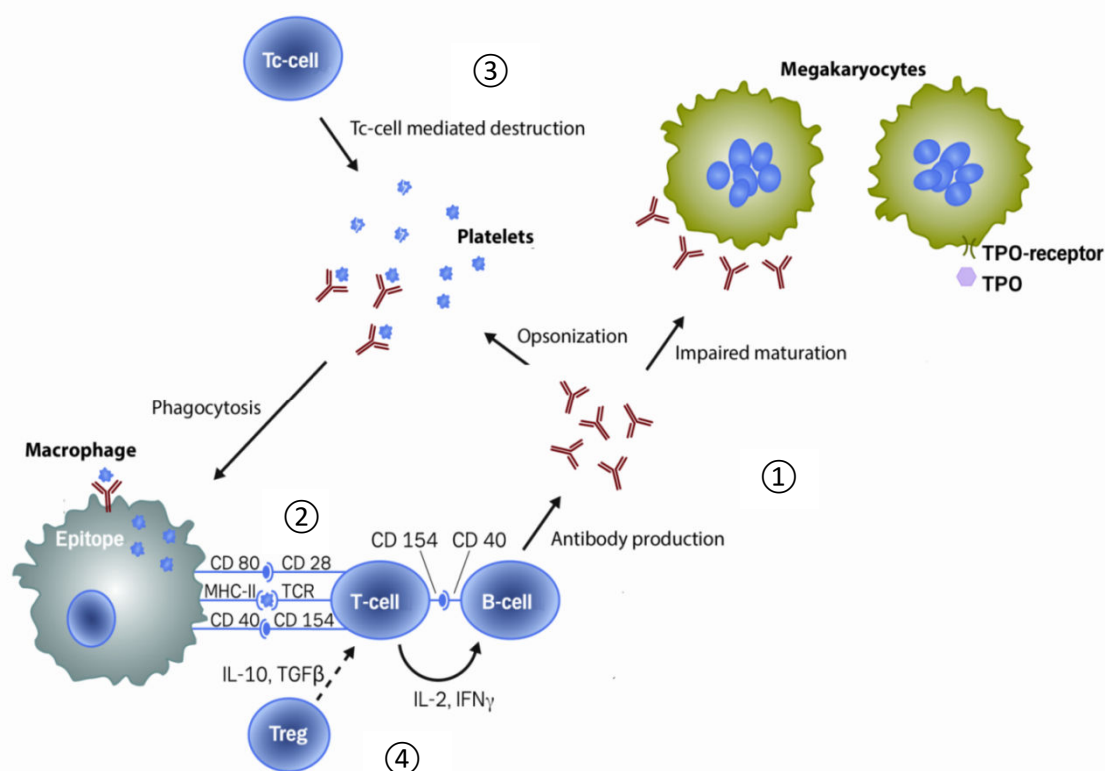
1. Formål og anvendelsesområde:

At sikre systematisk evidensbaseret diagnostik og behandling af voksne patienter med mistænkt ITP.

2. Indledning

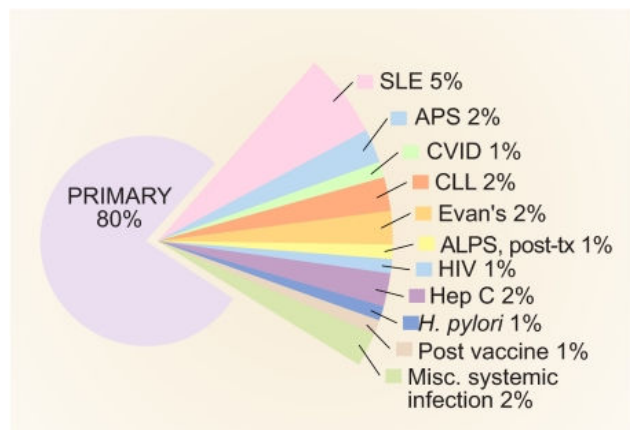
2.1 Patogenese:

Primær immun trombocytopeni (ITP) skyldes en immunmedieret præmatur destruktion af trombocytterne udløst af autoantistoffer, T-celle medieret destruktion samt immunologisk hæmning af megakaryocytterne (fig. 1).¹⁻³ Niveaueet af trombopoietin (TPO) er normalt.⁴ Trombocytopeni opstår dermed af en øget perifer destruktion og mangel på kompensatorisk øget produktion. De mangeartede sygdomsmekanismer forklarer formentlig sygdommens heterogene natur og heterogene behandlingsrespons.⁵ Hos op til 70 % af patienterne kan der påvises specifikke trombocyt-antistoffer, målrettet forskellige glykoproteiner på trombocytternes overflade, herunder GPIIb/IIIa og GP1b/IX/V.^{6,7}



Figur 1: Skematisk fremstilling af patofysiologiske mekanismer ved ITP. (1) Autoantistoffer rettet mod glycoproteiner på overfladen af trombocytter medfører destruktion, autoantistofbinding på megakaryocytterne hæmmer trombocytproduktionen (2) Antigenpræsentation via MHC klasse II og TCR samt co-stimulatoriske signaler medfører øget proliferation af autoreaktive T-celler og yderligere stimulation af B-celle differentiering og antistofproduktion (3) Autoreaktive Tc-celler med direkte cytotoxisk effekt på trombocytter (4) Nedsat andel af regulatoriske T-celler, således mangler hæmning af den immunologiske proces. Adapteret fra Gudbrandsdottir et al, Ugeskrift for Læger 2011⁸

Man taler om sekundær immuntrombocytopeni når trombocytopenien ses samtidig med anden sygdom hvor dette også forekommer, såsom virussygdom, reumatologisk sygdom og visse hæmatologiske cancers (fig. 2).



Figur 2: Skønnet fordeling af primær- og sekundær immuntrombocytopeni⁹

2.2 Definitioner:

Tabel 1. Definitioner

Definitioner ^{5,10} :	
Betegnelse:	Definition:
Primær immuntrombocytopeni	Isoleret trombocytopeni (<100) i fravær af andre årsager til trombocytopeni
Sekundær immuntrombocytopeni	Immunmedieret trombocytopeni forårsaget af underliggende sygdom som SLE, APL-ab, virusinfektioner, medikamenter eller visse hæmatologiske cancers typisk CLL (figur 2)
Nydiagnosticeret immuntrombocytopeni	Immutrombocytopeni de første 3 måneder
Persisterende immuntrombocytopeni	Manglende remission eller recidiv indenfor 3 måneder
Kronisk immuntrombocytopeni	Vedvarende immuntrombocytopeni i mere end 12 måneder
Refraktær immuntrombocytopeni	Immutrombocytopeni med manglende respons af splenektomi eller behandlingskrævende recidiv efter splenektomi
Komplet respons (CR)	Trombocyttal > 100 målt 2 gange med 1 uges mellemrum og fravær af blødning
Partielt Respons (PR)	Trombocyttal > 30 og en faktor 2 øgning fra baseline, målt 2 gange med 1 uges mellemrum og fravær af blødning

SLE: systemisk lupus erythematosus; APL-Ab: antiphospholipid-antistofsyndrom; CLL: kronisk lymfatisk leukæmi

2.3 Forekomst og klinik:

ITP opstår hos voksne med en årlig incidensrate på 1,6-4 pr 100.000 og en prævalens på 9,5-23,6 pr 100.000.^{10,11} Incidensen stiger med alderen.^{10,12} Hos yngre individer forekommer ITP hyppigere hos kvinder mens den hos ældre (>65 år) forekommer ligeligt i begge køn.¹⁰ Epidemiologiske undersøgelser indikerer en øget forekomst af arterielle (RR ca. 1,5) og venøse tromboembolier (RR ca. 2) og en øget mortalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen.¹³⁻¹⁵

Klinikken afhænger af trombocytopeniens sværhedsgrad, varighed samt af individuelle faktorer. Det er karakteristisk for sygdommen, at der er en isoleret og ofte udtalt trombocytopeni hos en oftest upåvirket patient, uden tegn på anden sygdom, herunder infektions- eller systemsygdom. Hos majoriteten af voksne er sygdommen præget af et kronisk forløb med høj recidivrisiko, hvorimod spontan remission er beskrevet hos omkring 10 % af patienter som ikke var behandlingskrævende på diagnosetidspunktet.¹⁶

Den kliniske præsentation er meget variabel; fra asymptomatisk til svære livstruende blødninger, der dog er meget sjældne (tabel 2). Ved debut er ca. 25 % asymptomatiske, ca. 60 % har hudblødninger og ca. 15 % har "våde" slimhindeblødninger.¹⁷ Mukokutane blødninger er karakteristiske – i modsætning til de dybe led- og muskelblødninger som ses ved andre koagulopatier. Blødningsrisikoen er markant højere hos ældre individer (>60 år) end yngre individer (<60 år), og hos patienter med tidligere alvorlig blødning.^{12,18}

Trods det nedsatte trombocytaltal har patienter med ITP også øget risiko for arteriel og venøs tromboemboli.¹⁴ Træthed og nedsat livskvalitet er almindelige problemer hos ITP patienter som ofte bedres efter endt behandling.¹⁹⁻²¹

Tabel 2. Kliniske fund

Klinisk fund:	Hyppighed:
Petekkier, purpura, nemt til blå mærker	Almindeligt
Epistaxis, gingival blødning, menorrhagi	Ofte
Gastrointestinal blødning, hæmaturi	Sjældent
Livstruende indre blødning, intrakranielt blødning	Yderst sjældent (2-4 % pr patientår)

2.4 Blødningsrisiko ved ITP:

Blødningsrisikoen ved ITP afhænger af trombocytopeniens sværhedsgrad, udviklingshastighed og af individuelle faktorer, hvoraf individets alder er afgørende. Flere opgørelser har vist øget blødningsrisiko hos ældre > 60 år end hos yngre.²² Risikoen for intrakraniell blødning hos patienter med kronisk ITP er i et dansk epidemiologisk studie vist at være 1,4 % over en 5-års periode - i samme periode var risikoen for anden indlæggelses-krævende blødning 3,6 %.²³ Det er tidligere vist, at blødning og infektion bidrager ligeligt til mortaliteten hos ITP-patienter.¹³

Ved behov for invasive indgreb anses trombocyttniveauer angivet i tabel 3 som sikre²⁴:

Tabel 3. Trombocyttniveauer ved invasive indgreb

Indgreb:	Trombocyttniveau:
Tandbehandling	≥ 10 mia/l
Tandekstration	≥ 30 mia/l
Lumbalpunktur	≥ 40 mia/l
Almindelig kirurgi	≥ 50 mia/l
Avanceret kirurgi (hjerter-, neuro-)	≥ 80 mia/l
Obstetrik	Under graviditet ≥ 20-30 mia/l Fra GA uge 35 eller ved sectio: ≥ 50 mia/l Forløsning med behov for epidural: ≥ 80 mia/l

3. Udredning:

ITP er en eksklusionsdiagnose, der forudsætter at andre årsager til trombocytopeni er udelukket. Diagnosen sandsynliggøres hos en patient med isoleret trombocytopeni hvor anamnese, klinik og biokemisk undersøgelse ikke indikerer anden sygdom, f.eks. infektion, systemsygdom eller indtagelse af medicin, der kan forårsage trombocytopeni.

Differentialdiagnostisk bør særligt lymfoproliferative (forstørrede glandler, lymfocytose) og myeloide sygdomme (bi- eller pancytopeni) udelukkes, og ligeså trombotisk mikroangiopati (TMA) som inkluderer TTP/HUS og er karakteriseret ved samtidig hæmolyse og skizocytose. Tilstande, der bør udelukkes, fremgår af tabel 4.

Almene råd om differentialdiagnoser hos en patient med nydiagnosticeret trombocytopeni:

- Hos en indlagt og påvirket patient bør sepsis (DIC), akut leukæmi, TTP/HUS og lægemiddelinduceret trombocytopeni først udelukkes
- Ved trombocytopeni hos en upåvirket patient bør myelodysplasi, hypersplenisme, alkohol og lægemidler som forklarende årsager overvejes
- Ved en livslang anamnese og familie anamnese bør sjældne tilstande såsom kongenit trombocytopeni overvejes
- Trombocytopeni i graviditeten er oftest godartet "gestationel trombocytopeni", men kan sjældnere være udtryk for alvorligere tilstande såsom eklampsi, HELLP, TTP/HUS eller ITP
- Selv blandt eksperter vil ca. 15 % af de patienter der initielt klassificeres som ITP med tiden demaskere anden tilgrundliggende forklaring end ITP. Diagnosen skal derfor revurderes, hvis patienten er refraktær overfor flere behandlingsmodaliteter, eller udvikler andre blodcelle abnormiteter eller organsymptomer.

Tabel 4. Differentialdiagnoser

Tilstand:	Metode til eksklusion:
Pseudotrombocytopeni	Måling af trombocytaltal i citratglas, evt. perifert udstryk vurderet af patologisk afdeling
Virale infektioner	Negativ HIV, HBV, HCV, CMV, EBV serologi
Medicininduceret trombocytopeni ("DITP")	Kinin, heparin ("HIT"), thiazid, NSAID, tazocin, barbiturater, antiepileptika, clopidogrel, sulfonamider, ASA Komplet liste: www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html Tiltag: pauser, vent 5-14 døgn før effekt
Alkoholbetinget trombocytopeni	Anamnese, biokemi. Bedring under alkoholabstinens f.eks. indlæggelse
Hypersplenisme	UL: Splenomegali, tegn på kronisk leversygdom, portal hypertension
Svangerskabs-associeret trombocytopeni, HELLP, præeklamsi	Graviditetstest (altid i den fertile alder), urinstix for proteinuri
SLE=Systemisk Lupus Erythematosus 5-10 % med SLE debuterer med trombocytopeni, 30 % med diagnosen SLE har trombocytopeni	Anamnese og undersøgelse. ANA er dog positiv hos ca. 20 % af ITP patienter uden samtidig SLE.
Antifosfolipid syndrom	Cardiolipin-antistof måling
DIC, sepsis	Inficeret og påvirket patient. Forhøjede infektionsparametre, PP/INR nedsat.
Trombotisk Mikroangiopati (TMA): TTP/HUS	Sjælden, alment medtaget, mikroangiopatisk hæmolyse, schistocytose, neurologiske symptomer, uræmi
Mangeltilstand	Anæmiprøver. Sjældent isoleret trombocytopeni.
Knoglemarvssygdom (MDS, lymfoproliferativ)	Bi- eller pancytopeni. Sjældne MDS varianter giver isoleret trombocytopeni.
Anden malignitet	Almensymptomer, systemklager, biokemi
Helicobacter pylori	Gastrit gener. Helicobacter breath test eller antigen i fæces.
Kongenitte trombocytopenier	Kan ikke udelukkes på diagnosetidspunktet. Ikke tidligere målt normalt trombocytaltal. Makrotrombocytter. Familie anamnese. Sjældne, ofte yngre patienter. Responderer ikke på behandling. Flere samtidige symptomer fx nyresvigt og hørenedsættelse. Udredning med NGS kan give genetisk diagnose hos 40 – 50 % af tilfældene.

3.1 Anamnese og objektiv undersøgelse:

Ved anamneseoptagelsen bør følgende forhold afklares:

- Fokus på patientens blødningssymptomer, herunder varighed, anatomisk lokalitet, intensitet. Det er afgørende om der er tale om "tør" blødning (hudblødning) eller "våd" blødning (aktiv slimhindeblødning).
- Der er udviklet flere blødningsscores, der beskriver en samlet blødningsrisiko men disse mangler endnu standardisering og validering. I bilag 1 findes oversigt til beregning af ITP Bleeding Score (IBLS-score) score.
- Medicinanamnese (se tabel 4)
- Tidligere eller aktuelle tromboser
- Infektionsanamnese (nylig feber, hududslæt, influenza symptomer, rejseeksposition)
- Reumatologiske symptomer (ledsymptomer, serositis, soleksem m.v.)
- Almene eller hypermetabole symptomer
- Alkohol- og misbrugsanamnese
- Livsstil, arbejde og fritidsinteresser (kontaktsport)

Objektiv undersøgelse:

- Blødningsmanifestationer
- Grundig klinisk vurdering mhp at udelukke organomegali eller lymfadenit

3.2 Biokemi:

Den biokemiske udredning i den primære diagnostik er anført i tabel 5:

Tabel 5. Udredning.

Panel:	Analyser:
Hæmatologi	Hgb, MCV, MCHC, retikulocytal, leukocytal, differentieltælling, trombocytal i citrat og EDTA glas, MPV (mean platelet volume)
Mangelprøver	B12, folat, ferritin, transferrin
Hæmolyseprøver	LDH, bilirubin, haptoglobin, DAT test (positiv hos 22 %, overvej muligt Evans Syndrom, dvs. kombineret hæmolyse og trombocytopeni)
Immunoglobuliner	IgA, IgG, IgM
Koagulation	INR, PP, APTT
Levertal	ALAT, BASP, GGT
Væsketal	Na, K, Crea, urat, Ca^{2+} , glucose
Vira	HIV, HCV, HBV, EBV, CMV
Reumatologisk	CRP, ANA(evt. anti-DNA), cardiolipin IgG& IgM, β_2 glykoprotein IgG& IgM, lupus antikoagulans
Trombocyt-morfologi	Perifert udstryk
Øvrige	TSH, BAC test, HcG hos kvinder i fertile alder, urinstix

Trombocyt-antistoffer har kun sjældent plads i diagnostikken, og aldrig i primærunderøgelsen.

3.3 Billeddiagnostik:

I den primære udredning bør UL-abdomen og rtg thorax gennemføres. Tilstedeværelse af splenomegali indikerer anden sygdom end ITP.

3.4 Knoglemarvsbiopsi:

Anbefales som hovedregel men kan fravælges i oplagte tilfælde hos yngre individer, hvor klinikken entydigt peger på ITP. I internationale guidelines anbefales knoglemarvsbiopsi ikke rutinemæssigt.^{24,25}

Indeværende retningslinjer anbefaler særligt knoglemarvsbiopsi i følgende situationer (hvis ikke allerede foretaget):

- Alder > 60 år
- Manglende respons på primærbehandling
- Tidligere malign sygdom
- Tidligere kemo- eller strålebehandling
- Flere peni'er, betydelig LDH forhøjelse
- Almensymptomer eller malignitetsmistanke
- Ved refraktær sygdom
- Inden splenektomi og TPO-agonist-behandling

Flowcytometri anbefales

Cytogenetik undersøges på patienter > 50 år, her kan også overvejes at supplere med NGS panel for genaberrationer associeret med myeloide sygdomme.

Derudover bør diagnosen og dermed indikationen for fornyet knoglemarvsundersøgelse altid revurderes ved progressiv trombocytopeni, tab af behandlingsrespons mv.

4. Behandlingsindikation

Der findes ikke evidens for hvornår der er indikation for behandling af ITP.

Indikationen for behandling af ITP afhænger af de aktuelle blødningssymptomer og den skønnede aktuelle og fremtidige risiko for alvorlige blødninger. I den sammenhæng indgår følgende:

- Tidligere eller aktuelle blødninger – især slimhindeblødninger.
 - Pågående alvorlige slimhindeblødninger kræver intervention.
 - Hæmaturi er ved flere lejligheder vist at være en indikator for senere alvorligere slimhindeblødning. For andre mindre alvorlige slimhindeblødninger som epistaxis, slimhindeblødning i munden, blodspor på toiletpapiret eller abnorm vaginal blødningstendens er den prædiktive betydning mindre sikker.
 - Det er uafklaret om hudblødninger eller forøget posttraumatisk blødningstendens har prædiktive betydning for senere alvorlig blødning.
- Trombocytallet. Trombocytallet bør altid ses sammen med øvrigt parametre, men kan i sig selv være den faktor, der udløser behandling. Trombocytallet kan især bruges som pejlemærke for, hvornår der ikke er indikation for behandling, under hensyntagen til de øvrige nævnte forhold.
 - Trombocytal ≥ 20 mia /l kræver ofte ingen behandling.
 - Trombocytal < 20 mia/l – her afhænger indikationen af alle de øvrige forhold beskrevet i dette afsnit. Mange vil dog opfatte trombocytal på dette niveau som interventionskrævende, særligt for nydiagnosticerede patienter^{5,24,25}.
- Øvrig medicin og komorbiditet. Særligt for patienter med indikation for trombocytfunktionshæmmende behandling (ASA, clopidogrel mv.), eller AK behandling (VKA, NOAK mv.) kan dette spille betydeligt ind i ITP behandlingsindikationen. Trombocythæmmere og AK behandling vil normalt kræve trombocytal >50 mia /l.^{26,27} Indikationen for alle lægemidler bør selvsagt opvejes mod risiko og gevinst.
- Komorbiditet fx abnorm blødningstendens fra angioektasier eller lignende.
- Andre hæmostatiske udfordringer
- Graviditet – se afsnit herom
- Kirurgi – se afsnit herom
- Ekstraordinære aktiviteter fx kontaktsport, særlige erhverv
- Patientens ønske og bekymring

Hospitalisering er som hovedregel ikke indiceret alene på grund af trombocytallet, men blødning, særlige patient forhold eller intravenøs behandling kan gøre dette nødvendigt.

5. Understøttende behandling og forebyggende tiltag

5.1 Tranexamsyre

Tranexamsyre (TXS) kan anvendes i vægtbaserede doser indtil trombocytallet er steget sufficient af anden behandling. Dosisreduceres ved nedsat nyrefunktion. Kan også benyttes som eneste blødningsreducerende behandling hos kronisk trombocytopeniske patienter med blødningstendens. Anvendes med forsigtighed hos personer med øget trombooserisiko, men den absolutte trombooserisiko ved TXS er minimal.²⁸ TXS kan medføre koageldannelse i urinen ved hæmaturi, som igen kan medføre urinretention, samt koagler i menstruationsblodet som kan medføre ve-lignende smerter ved kvittering. Større doser medfører gastrointestinalt ubehag / diarre.

Lokale hæmostatika; Ved blødning fra tilgængelige overflader fx sår og næseslimhinde, kan hæmostase bedres med lokalt anvendt tranexamsyre.

5.2 Menorrhagi

P-piller eller hormonspiral kan nedsætte blødningerne. TXS kan også anvendes.

5.3 Jerntilskud

Patienter med trombocytopeni har ofte et vist blodtab typisk fra mave-tarmslimhinden og kan udvikle jernmangelanæmi. Anæmi hos ITP patienter er oftest blødningsudløst og et jerntilskud er derfor ofte indiceret.

5.4 D-vitamin tilskud

En væsentlig del af ITP patienter har vitamin D-mangel.²⁹ Betydningen for patogenesen er endnu ikke afklaret, men D-vitamin tilskud anbefales til patienter med lav vitamin D.

5.5 Pausering af blodfortyndende medicin

Ved $trc < 50$ mia/L overvejes pausering af blodfortyndende medicin under hensyntagen til patientens risiko for trombose. Overvej om evt. trombocytfunctions hæmmer skal erstattes med LMWH. Ved kardiell stent bør pausering af antitrombotisk behandling altid drøftes med kardiolog. Trombocythæmmer kan kun erstattes med LMWH profylakse ved trombocytal mellem 30-50. Der henvises til DSTH rapport om "Cancer og Trombose" vedrørende LMWH dosering til trombocytopeniske patienter.

6. Primærbehandling

6.1 Glukokortikoider

Glukokortikoider (prednisolon og dexamethason) er hjørnestenen i primærbehandling af ITP. Den høje responsrate på 80-85 %, den hurtige effekt, den lave pris og den lange erfaring gør disse præparater til førstevalg. Bivirkningerne er velkendte og udtalte og gør, at disse præparater bør anvendes i en kortere periode (typisk 8-12 uger), men for udvalgte patienter kan det være acceptabelt med længerevarende glukokortikoidbehandling i en lav dosering.³⁰

Prednisolon eller dexamethason?

Nyere kliniske randomiserede undersøgelser og senest en meta-analyse tyder på, at DXM har hurtigere indsættende effekt idet flere har respons ved 2 uger (DXM: 80 %, PRDN 70 %), men ved 6 mdr. er der ingen forskel i den andel (ca. 40 % i begge grupper) der har respons af PRDN eller DXM.^{31,32} Der er i studierne ikke taget højde for forskelle i de ækvipotente steroiddoser som de to behandlingsregimer medfører, ligesom der ikke har været ensartet aftrapning af PRDN. Til ældre eller psykisk skrøbelige patienter foretrækkes PRDN med langsom udtrapning, hvorimod man til yngre eller 'fit' ældre kan vælge DXM grundet den korte behandlingstid. Diabetikere vil af samme årsag ofte med fordel kunne behandles med DXM. Såfremt der vælges prednisolon skal der sikres monitorering af blodsukker både under indlæggelse og i hjemmet.

6.1.1 Prednisolon (PRDN)

- Prednisolon 1-2 mg/kg/dag med langsom aftrapning

Traditionelt har været anvendt PRDN i en initial høj dosering. Ved respons søges PRDN aftrappet i løbet af 2-3 mdr. og der stiles mod at aftrappe PRDN helt, men som anført kan 5-7,5(10) mg være acceptabelt som vedvarende behandling i udvalgte situationer. Langvarig behandling medfører risiko for binyrebarkinsufficiens, ved klinisk mistanke udføres synacthentest. Ved non-respons bør PRDN stoppes hurtigere typisk indenfor 4 uger. Kun ca. 25 % vil bevare respons ved aftrapning, men i nogle kliniske studier er det helt op mod 40 %.³¹⁻³³ Faldende trombocytaltal under steroidaftrapningen er således forventeligt, men hos langt de fleste bør prednisolon søges aftrappet helt upåagtet, at trombocytallet falder herunder. Afhængig af alvorligheden af blødningssymptomer, komorbiditet mv. kan faldende trombocytaltal under steroidaftrapning i sig selv være indikation for behandlingsskift.

6.1.2 Dexamethason (DXM)

- Dexamethason 40 mg dagligt i 4 dage, evt. repeterede kure med 2 ugers interval

DXM gentages kun hvis der har været partielt eller kortvarigt initielt respons ved første kur

6.1.3 Methylprednisolon

- Højdosis (HD) methylprednisolon 15-30mg/kg i 3-7 dage

Højdosis (HD) methylprednisolon medfører ligesom HD DXM nok en lidt højere initial responsrate end traditionel prednisolonbehandling men direkte sammenligning er ikke foretaget. Der er ikke tegn på at det langsigtede respons ved HD methylprednisolon er højere end traditionel PRDN behandling.³⁴

6.2 Immunglobuliner (IVIg)

- IVIg 1g/kg som engangsdosering, evt. gentaget dag 3

IVIg medfører en hurtig, men forbigående stigning i trombocytallet. Responsraten er som kortikosteroider, men tid til effekt er kortere.³⁴ Effekten varer imidlertid typisk et par uger, og behandlingen er derfor velegnet ved akutte situationer, alvorlige blødninger eller andre situationer med behov for prompte stigning af trombocytallet. Endelig bruges IVIg ofte også forud for kirurgi og fødsler hos kronisk trombocytopeniske patienter. Der har været anvendt forskellige behandlingsregimer med 0,4g/kg/dag i 5 dage, 0,7g/kg/dag i 3 dage, 1g/kg/dag i 2 dage og 1g/kg som engangsdosering. Sidstnævnte dosering anbefales i RADS-rapporten om IVIg til ITP (<http://www.rads.dk/media/2528/immunglobuliner-baggrundsnotat-ny.pdf>). IVIg er en oftest veltolereret, men omkostningstung behandling (bilag 2). Bivirkninger til IVIg er især infusionsreaktioner, udtalt hovedpine (25 %), aseptisk meningitis (1-3 %), venøse tromboser (1 %) og arterielle tromboser (0,5 %).³⁵⁻³⁷ Akut nyresvigt er særdeles sjældent. På grund af (sjældne) bivirkninger, pris og det faktum at effekten typisk kan evalueres prompte anbefales 1g/kg som engangsdosering.²⁵ Denne kan gentages fx dag 3 ved utilstrækkelig effekt målt i trombocytallet dag 2. Hovedpine skulle kunne forebygges med 25 mg prednisolon og antihistamin. Selektiv IgA mangel kan give risiko for alvorlig infusionsreaktion

- Anti-D IgG 50-75µg/kg/dag hos Rh positive med milten in-situ

Benyttes traditionelt sjældent

6.3 Trombocyttransfusion

Er kun indiceret ved alvorlig blødning eller umiddelbart forud for invasive procedure eller lignende hos kronisk trombocytopeniske patienter. Effekten er ganske kortvarig – typisk få timer. Ved behov for hurtigt at hæve pladetallet kan trombocyttransfusion gives samtidig eller umiddelbart efter IVIg. Et regime med IVIg 1g/kg givet over 24 timer og trombocyttransfusion hver 8. time startende 1 time efter IVIg har været anvendt med godt resultat.³⁸

6.4 Rituximab + dexamethason (RTX + DXM)

- Rituximab 375 mg/m² x 1 ugentlig i 4 uger (evt. 100 mg, se også 6.4.3) i kombination med
- Dexamethason 40 mg x 1 daglig i 4 dage, evt. repeteret med 2 ugers interval
- Der skal ALTID foreligge hepatitis B-serologi inden behandlingsstart

RTX depleterer B-celler fra blod, lymfe og knoglemarv. Dermed hæmmes produktionen af autoreaktive anti-trombocyt antistoffer og stimulering af autoreaktive Th-celler. To randomiserede studier har vist bedre effekt af RTX+DXM versus DXM monoterapi til nydiagnosticeret ITP. Behandlingen er mere bekostelig end glukokortikoid alene og medfører lidt flere bivirkninger, til gengæld med længerevarende effekt

6.4.1 Bivirkninger

RTX medfører som regel milde og infusionsrelaterede bivirkninger i form af kløe/udslæt, irritation i øjne og hals, kulderystelser, åndenød, hjertebanken, kvalme og opkastning. Evt. feber og hypotension.

RTX kan medføre fald i Immunglobuliner, særligt IgM, i op til to år efter behandling. Der er rapporteret forekomst af øvre luftvejsinfektioner, bronkitis og influenza efter RTX, men i en metaanalyse af 5 randomiserede studier med i alt 463 ITP patienter er der ikke vist øget forekomst af infektioner de første 6 måneder efter RTX sammenlignet med "standard-of-care" eller placebo.

Behandling med RTX kan medføre risiko for reaktivering af latent hepatitis B-infektion. Der er derudover blandt lymfom-patienter i perioden 1997-2008 rapporteret 52 tilfælde af RTX-induceret reaktivering af JC virus og deraf følgende progressiv multifokal leukoencephalopati (PML). Disse patienter var også immunsupprimerede af kemoterapi. I samme opgørelse fandtes et tilfælde af PML hos en RTX-behandlet ITP-patient som tidligere havde fået glukokortikoid, azathioprin, danazol, IVIg og romiplostim.³⁹

6.4.2 Responsrater

RTX + DXM til nydiagnosticeret eller steroid-refraktær ITP er i en meta-analyse af 5 randomiserede studier med i alt 463 patienter vist at give højere og længerevarende responsrater end standard-of-care (SoC: steroid og/eller IVIg)⁴⁰. Efter en median follow-up på 6 mdr. var der således vedvarende komplet respons hos 47 % af patienter behandlet med RTX vs 33 % af patienter behandlet med SoC. To af studierne inkluderede udelukkende nydiagnosticerede ITP-patienter, blandt disse fandtes komplet eller partielt respons efter 6 måneder blandt henholdsvis 58 % og 63 % af de RTX-behandlede patienter vs 37 % og 36 % af de steroid-behandlede patienter.^{41,42} Et senere prospektivt registerstudie af 248 steroid-refraktære ITP patienter viste vedvarende respons blandt 39 % efter median follow-up på 2 år.⁴³ Flere studier har vist 5-års remissionsrater på ca. 20 % for steroid-refraktære/relaps ITP patienter efter RTX.⁴⁴ Der forligger endnu ikke langtidsdata for nydiagnosticerede ITP patienter behandlet up-front med RTX.

6.4.3 Dosis-overvejelser

De fleste studier benytter sig af RTX i standard lymfom-dosis $375 \text{ mg/m}^2 \times 1$ ugentlig i 4 uger. Der er i flere mindre observationsstudier vist initiale responsrater på 60-77 % af rituximab i lavere dosis $100 \text{ mg} \times 1$ ugentlig i 4 uger⁴⁵, hvorimod et enkelt retrospektivt studie viste bedre respons ved standard dosis vs. lavdosis for både det kortsigtede (66 vs. 52 %) og langsigtede respons (41 vs. 24 %).⁴⁶ Et andet studie sammenlignede standard doseringen med rheumatoid artrit-dosis 1 g dag 1+dag 15 og fandt ingen væsentlig forskel mellem de to regimer.⁴³ Alle studier kombinerer RTX med steroid. Der foreligger ikke gode undersøgelser af den optimale dosis af RTX, ligesom der ikke foreligger kliniske data for effekt af subkutan vs intravenøs RTX ved ITP.

7. Behandling af persisterende ITP

Ved manglende effekt eller hurtigt recidiv efter primærbehandling anbefales splenektomi, rituximab, andre immunsuppressiva eller TPO agonist, baseret på et favorabelt terapeutisk indeks og rimelig god evidens. Der er ikke evidensgrundlag for at anbefale en modalitet fremfor en anden, behandlingsforslagene betragtes som ligeværdige.

7.1 Splenektomi

Milten bidrager til både T-celle afhængig og -uafhængig immun respons imod infektioner med især kapselbærende bakterier. Splenektomi er således forbundet med en livslang øget risiko for infektioner, især med streptococcus pneumoniae. Milten spiller også en vigtig rolle i sekvestrering af trombocytter og aldrende erythrocytter, hvilket medfører at splenektomi øger risikoen for VTE tilfælde, især postoperativt, men også livslangt. Dette skyldes formentlig en øget frigivelse af prothrombotiske mikropartikler fra aktiverede trombocytter og beskadigede erythrocyt membraner.⁴⁷ Der er således evidens for at splenektomi medfører øget risiko for venøse tromboembolier, omfattende tromboser i det spleno-portale venøse system, dybe venøse tromboser og lungeembolier, især postoperativt men også på længere sigt.

Splenektomi bør ikke foretages rutinemæssigt indenfor de første 12 mdr. efter diagnose. Ca 10-15 % af patienterne opnår spontan remission op til 12 mdr. efter diagnosen og derfor fraråder alle internationale guidelines dette irreversible indgreb indenfor de første 12 mdr. Hos den behandlingskrævende og svært refraktære pt kan overvejes splenektomi < 12 mdr. fra diagnosetidspunktet. Det er også muligt at anvende TPO-agonister som bridging behandling til splenektomi, således at operation udskydes til >12 mdr efter diagnose.

Efter splenektomi ses tidlig responsrate på 80% af patienterne, som falder til omkring 70% efter 5 år.⁴⁸ Mortaliteten er 0,2 % ved laparoskopisk operation. Ved normal miltstørrelse opereres hovedparten af patienterne laparoskopisk, men operationsteknik afgøres af patientspecifikke og kirurgiske forhold. Hvis trombocytallet er < 50 mia./L bør der inden miltfjernelsen gives IVIg for at inducere en forbigående stigning i trombocytallet til > 50 mia./L. Alternativt kan vælges TPO agonist i 3 uger forud for operationen.

7.1.1 Forebyggelse af alvorlige infektioner hos splenektomerede patienter

Der skal gennemføres pneumokok vaccination inden splenektomi jf. SSIs anbefaling (EPI-NYT 40/2014). Internationale guidelines anbefaler tillige vaccination mod hæmofilus influenza og meningokokker.⁴⁹⁻⁵² Vaccination bør tidligst gives 6 mdr. efter RTX-behandling mhp. at opnå et optimalt antistof respons. Ved akut splenektomi < 6 mdr efter RTX bør pneumokok-ab titre kontrolleres.

Vaccinationer:

1. 13-valent pneumokok vaccine (PCV13-Prevenar) og efter minimum 8 uger gives efterfølgende 23-valent pneumokok vaccine (PPV23-Pneumovax). Revaccination: Alle splenektomerede bør senest 5 år efter deres primære pneumokokvaccination hos praktiserende læge have undersøgt en blodprøve for at vurdere om revaccination skal tilrådes. Til splenektomerede patienter hvor der tidligere er givet PPV23 kan der gives 1 dosis PCV13 efter et interval på minimum 1 år.
2. Hæmophilus influenza B (HiB) hos individer som ikke tidligere er vaccinerede kan overvejes.
3. Meningokokkvaccine hos individer, som ikke tidligere er vaccinerede kan overvejes.

For ovenstående vaccinationer gælder: Ved planlagt splenektomi bør vaccination tilbydes senest 14 dage før operationen. Hvis tidsfristen ikke kan opretholdes og ved akut splenektomi bør der tidligst vaccineres 14 dage efter operationen for at opnå et optimalt antistofrespons. Vacciner kan gives samtidigt og sammen med andre vacciner, fx influenzavaccine, men i separate sprøjter og på forskellige injektionssteder.

Influenzavaccination tilrådes årligt (ved praktiserende læge) for at forebygge sekundære bakterielle infektioner.

7.1.2 Trombose profylakse

Der er ikke tilstrækkelige data fra randomiserede kontrollerede studier til at afgøre om LMWH profylakse reducerer incidensen af symptomatisk VTE og portalvenetromboser.⁵³ Hos patienter med én eller flere risikofaktorer (se tabel 6) kan overvejes at behandle med profylaktisk LMWH i 2 - 4 uger postoperativt. Ved fald i trombocytallet < 50 mia./L pauseres LMWH behandlingen. Patienter uden risikofaktorer iføres TED strømper indtil mobilisering.

Tabel 6. Risikofaktorer for VTE:

Tidligere VTE
Kendt trombofili
BMI > 30
Alder > 40 år
Trombocytose > 1000
Rygning
P-piller
Malignitet
Hæmolyse

7.1.3 Andre forholdsregler

Patienten medgives et kort, hvoraf det fremgår at der er foretaget splenektomi. Patienten informeres om at opstarte phenoxymethyl penicillin 1 mio. IU x 3 daglig ved febrilia (temperatur $\geq 38,0$). Hvis patienten føler sig syg, bliver dårligere eller hvis feberen ikke falder i løbet af et par dage, skal patienten søge læge. Hvis penicillin påbegyndes, skal det gives i 1 uge. Ved penicillinallergi anvendes makrolid. Patienten informeres om øget risiko for alvorlig malaria ved rejser til endemiske områder.

7.2 RTX + DXM (alternativt RTX monoterapi)

Der foreligger god evidens for at benytte RTX + DXM til patienter med persisterende/kronisk og refraktær ITP som ikke tidligere har fået RTX.⁴⁰ Ved udtalt steroid-refraktær ITP kan RTX eventuelt gives som monoterapi.

Patienter som tidligere er velbehandlet med RTX+DXM med remissionsvarighed > 1 år kan evt. gentage behandlingen ved relaps. Bivirkningerne ved gentagne behandlinger med RTX er ikke fuldt belyst, men medfører formentlig en længerevarende immunsuppression idet B-celle-populationen først er fuldt rekonstitueret op til et år efter endt behandling.

Se sektion 6.4 for behandlingsvejledning

7.3 Trombopoietin-receptor agonister (TPO-RA)

- Eltrombopag 25-75 mg per os x 1 dagligt (obs. fødevareinteraktioner) *eller*
- Romiplostim 1-10 µg/kg subkutant x 1 ugentligt
- Se afsnit 7.3.4 for detaljer om dosering

Behandling med TPO-RA er indiceret til patienter med refraktær ITP efter splenektomi eller hvis splenektomi ikke kan gennemføres. Kan også benyttes som 'bridging' til splenektomi som alternativ til IVIG.

Behandling med TPO-RA skal altid forudgås af knoglemarvsbiopsi, hvis en sådan ikke allerede foreligger. Der har været bekymring for at megakaryocytstimulationen af TPO-RA medfører knoglemarvsfibrose. Opfølgende knoglemarvsbiopsi efter > 1 års behandling overvejes, og udføres altid hvis blodprøver giver mistanke om vigende knoglemarvsfunktion.

Tidligere tromboser er en relativ kontraindikation til TPO behandling.

Behandling er potentielt livslang, men der rapporteres tiltagende om patienter som opnår vedvarende CR efter TPO-RA udtrapning^{54,55}. Derfor bør forsøges dosisreduktion og pausering årligt mhp om pt. er i acceptabel remission under hensyntagen til de blødningssymptomer der udløste behandlingen. Ca. 5 % kan i forbindelse med pausering få rebound trombocytopeni – lavere end udgangsværdien - som er selvlimiterende. Hos flertallet vil trombocytallet falde til niveauet før TPO-RA behandling i løbet af 14 dage.

7.3.1 Virkningsmekanisme

TPO-RA binder til mpl-receptoren på megakaryocyterne og aktiverer denne på lige fod med trombopoietin med følgende øget produktion af trombocytter. TPO-RA nedregulerer også makrofagers fagocytose aktivitet og svækker dermed trombocytdestruktionen.⁵⁶

7.3.2 Bivirkninger

TPO-RA tåles almindeligvis godt. Almindelige bivirkninger ved TPO-RA behandling er hovedpine, træthed, abdominalia, influenza-lignende symptomer, øvre luftvejsinfektioner, hudkløe og udslæt.

For eltrombopag er der desuden risiko for forhøjede levertransaminaser og forlænget QT-interval

Særlige bivirkninger:

Tromboembolier: Behandling med TPO-RA øger risiko for tromboemboli⁵⁷. Ved tilstedeværelse af flere risikofaktorer for VT skal behandling med TPO-RA derfor benyttes med forsigtighed.

Knoglemarvsfibrose: TPO-RA stimulerer knoglemarven til øget produktion af trombocytter, men tilførslen af exogen vækstfaktor indebærer en risiko for senere udvikling af knoglemarvsfibrose. Fibrosen er som udgangspunkt reversibel efter ophør med TPO-RA.

7.3.3 Responsrater

I en meta-analyse af 13 studier med i alt 1126 patienter randomiseret mellem TPO-RA og placebo (12 studier) eller standard-of-care (1 studie) fandtes at TPO-RA signifikant øgede sandsynlighed for vedvarende respons defineret som trombocytaltal >50 mia/L i >60 % af målinger under behandling i op til 1 år (RR: 7.52, 95 % CI: 3.94–14.35)⁵⁸. I de større studier som kun inkluderede voksne fandtes vedvarende respons hos 59-92 %.^{59–63} I et af studierne viste sub-gruppeanalyse af splenektomerede patienter respons hos 16/42 patienter (38 %).⁵⁹ 1/3 af patienter med TPO-RA behandling har behov for samtidig immunosuppression (fx T Prednisolon 5-7,5 mg dagligt) for at opnå sufficient respons.

7.3.4 Dosering

For begge lægemidler gælder at når trombocytaltallet har været stabilt 50-100 mia/L på fast dosering i 4 uger i træk kan der overgås til månedlige kontroller.

Eltrombopag:

OBS! Der må ikke indtages calciumholdige fødevarer eller lægemidler 4 timer før og efter eltrombopag idet dette hæmmer optagelsen. Jerntilskud hæmmer også absorptionen hvis det gives samtidig. Vær opmærksom på lægemiddelinteraktioner, fx bør statiner dosisreduceres.

- Startdosis 50 mg x 1 daglig til natten (dog 25 mg daglig til patienter af østasiatisk oprindelse eller med nedsat leverfunktion)

Dosisjustering hver anden uge til max 75 mg i trin:

- Ved trombocytaltal < 50 mia/l øges med 25 mg daglig og trombocytaltal kontrolleres 1-2 gange ugentligt. Ved utilstrækkelig effekt kan evt. suppleres med 5-10 mg prednisolon
- Ved trombocytaltal $> 150 < 250$ mia/l nedsættes dosis med 25 mg daglig.
- Ved trombocytaltal > 250 mia/l pauseres behandlingen og trombocytaltal kontrolleres ugentligt. Når trombocytaltallet er faldet til < 100 mia/L genoptages behandlingen i dosis reduceret med 25 mg.

Romiplostim:

- Startdosis 1 µg/kg s.c. x 1 ugentligt. Ved alvorlige blødninger startes højere.

Dosisjustering ugentligt til max 10 µg/kg i trin:

- Ved trombocytal < 50 mia/L: Den ugentlige dosis øges med 1 µg/kg
- Ved trombocytal > 150 mia/L i 2 uger i træk: Dosis reduceres med 1 µg/kg
- Ved trombocytal > 250 mia/L: Doseringspause; trombocytal kontrolleres ugentligt. Når trombocytallet er faldet til < 150 mia/L genoptages behandlingen i dosis reduceret med 1 µg/kg

Ved udtalt effekt på trombocytal kan dosisintervaller øges fx til 10-14 dage.

Ved utilstrækkelig effekt kan evt. suppleres med 5-10 mg prednisolon eller anden adjuverende behandling. Dosis kan med fordel tilpasses hele vials á hhv 250 eller 500 mikgr/uge.

7.4 Immunsuppression

En række immunsuppressiva som fx mycophenolat mofetil (MMF) og azathioprin kan være et udmærket alternativ i tilfælde hvor splenektomi, rituximab eller TPO-RA ikke skønnes indiceret. Se afsnit 8.3 for nærmere beskrivelser

8. Behandling af refraktær og kronisk ITP.

8.1 Behandlingsindikation ved refraktær ITP

Behandlingsindikationen ved refraktær ITP med lavt trombocytaltal afhænger af effekt og bivirkninger af tidligere behandlinger og som altid af alder, skønnet blødningsrisiko, komorbiditet, risiko for traumer og erhverv mv.

8.2 Behandling af refraktær ITP

Man bør altid revurdere om diagnosen er korrekt. Derfor er knoglemarvsbiopsi og anden diagnostik ofte (re)indiceret ved refraktære patienter. Hvis diagnosen fastholdes er 5 muligheder:

- A. Ingen behandling (Trombocytter > 20-30, ingen blødning, ikke påvirket livskvalitet)
- B. Enkeltstof medikamentel behandling baseret på dosering, respons rater, tid til respons, patient præferencer og bivirkninger. 3. linje behandling omfatter: Dapson, Danazol, MMF, Azathioprin, Ciclosporin A. Behandlingerne er baseret på ringe evidens pga. mangel på større kontrollerede studier
- C. Kombinations behandling (fx TPO + Prednisolon, Imurel, MMF)
- D. Clinical trial
- E. Overvej Helicobacter Pylori breath test/fæces test og eradikationskur hvis denne er positiv

8.2.1 Dapson:

- Dosering: 75 -100 mg dgl. po

Mekanisme: Ukendt, men det antages at Dapson-induceret hæmolyse medfører erythrocyt phagocytose i RES og dermed nedsætter phagocytose af trombocytterne.⁶⁴

Effekten størst forud for splenektomi. Respons rater 40-60 %. Tid til respons er 3-4 uger. G6PD mangel bør udelukkes før opstart af behandling. Dapson er også effektiv ved HIV-associeret sekundær ITP. Udslettet associeret med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) opstår hos 7 % og bør medføre umiddelbar seponering. Der kan opstå dosis afhængig hæmolyse. Kombinationsbehandling med Prednisolon reducerer risiko for udslettet. Methæmoglobin måles altid hos patienter som udvikler cyanose eller dyspnø og bør ligge under 7 %. Kontrol af hæmatologi med differentieltælling mhp. agranulocytose og hæmolyse ca. x 1 mdr., lever og nyretal hver 3. mdr. Methæmoglobin måles ugentligt de første 4 uger. Kan anvendes ved graviditet, men ikke under amning.. Nedsætter absorptionen af Eltrombopag.

8.2.2 Danazol

- Dosering: 200 mg x 3 dgl. po

Mekanisme: Ukendt. Androgen. Nedsætter Fcγ receptor ekspressionen på monocytter og nedsætter dermed muligvis phagocytosen af trombocytter. Immunmodulerende hos mus.

Respons rater 40-70 %. Nedtrappes gradvist ved opnået respons til vedligehold på 200 mg dgl.⁶⁵ Tid til respons er 2-3 mdr. 7 % responderer efter 1 mdr. og op til 60 % responderer efter 6 mdr. Almindelige bivirkninger er leverpåvirkning og virilisering. Bedre respons hos ældre > 45 år. Monitorering af levertal påkrævet. Relativt kontraindiceret hos kvinder og kontraindiceret hos patienter med c. prostata. Øget risiko for tromboser og levercancer. Der er interaktion med statiner og denne kombination bør undgås.

8.2.3 Mycophenolat mofetil (MMF)

- Dosering: 250 mg x 2 den første uge, 500 mg x 2 den anden uge og derefter 1g x 2 dgl.

Mekanisme: Antimetabolit, hæmmer lymfocyt proliferation.

Responsrater 40-80 %. Tid til respons er 2-6 uger. Bivirkninger er gastrointestinale (kvalme, diare, leverpåvirkning) og øget infektionstendens. Ved gastrointestinale bivirkninger kan enterotabletten Myfortic forsøges i stedet. Kontrol af hæmatologi med differentialtælling, levertal og nyretal hver 4. uge.^{66,67}

8.2.4 Azathiophrin

- Dosering: 100-150 mg po dgl.

Mekanisme: Antimetabolit, hæmmer lymfocyt proliferation. Tid til respons er 3-6 mdr.

Responsrater 40 – 60 %. Bivirkninger er kvalme, leverpåvirkning, neutropeni, infektioner, pancreatitis. Der kontrolleres hæmatologi og levertal hver uge i 4-8 uger herefter mindst hver 3. måned. Kan fortsættes under graviditet, se afsnit 10

8.2.5 Ciclosporin A

- Dosering: 2-3 mg/kg/dag po fordelt på 2 doser

Mekanisme: Hæmmer T-lymfocyt medierede immunreaktioner.

Responsrater 30-60 %. Almindelige bivirkninger omfatter træthed, nyrepåvirkning, hypertension, gingival hyperplasi, uønsket hårvækst og neuropati. Kontrol af P-niveau til dalværdi på 100-200 ng/ml. Kontrol af BT og nyretal hver 4. uge.

Der er en del interaktioner bl.a. med statiner og denne kombination bør undgås.

8.2.6 Hydroxychloroquine

- Dosering 200 mg x 2 dgl po.

Den immunmodulerende mekanisme er ukendt. I et retrospektivt mindre studie fandtes en overall response rate på 60 % hos refraktære patienter med stærkt positiv ANA titer.⁶⁸ Kan anvendes under graviditet og amning. Kontraindiceret ved psoriasis, svær hørenedsættelse og retinopati. Nyretal og levertal kontrolleres før opstart af behandlingen og herefter mindst hver 3. mdr.

9. Behandling ved relaps af ITP

Behandling af patienter med relaps af ITP afhænger af typen af tidligere behandlinger samt varigheden af den forudgående remission. Det skal altid overvejes om der er behandlingsindikation eller om patienten blot kan observeres.

Ved relaps < 3 mdr efter medicinsk behandling har patienten persisterende ITP; ved relaps efter eller manglende effekt af splenektomi har patienten refraktær ITP; I disse tilfælde behandles efter de beskrevne retningslinjer.

Ved relaps indenfor 3-12 måneder anbefales at behandle patient som persisterende ITP.

Ved relaps efter > 1 års remission kan overvejes at gentage primærbehandling med glukokortikoid eller RTX+DXM.

10. Graviditet

Trombocytopeni i graviditeten er hyppigt forekommende idet 6-10 % af alle gravide har subnormale trombocytter.^{69,70} Det er imidlertid en mindre andel hvor pladetallet er < 100 mia /L. 70-80 % af gravide med trombocytopeni har såkaldt gestationel trombocytopeni (GTP), 15-20 % skyldes hypertensive graviditetssyndromer som f.eks. HELLP, mens kun 3-4 % har autoimmun basis som f.eks. ITP, TTP, SLE mv.⁶⁹⁻⁷¹

GTP er en eksklusionsdiagnose og opfattes som et fysiologisk fald i trombocytallet ved en normal graviditet. Årsagen er ukendt. GTP medfører ingen risiko for hverken mor eller barn, og maters trombocytter normaliserer sig 2-12 uger efter graviditeten. Den nyfødte har ikke trombocytopeni ved GTP, men kan have det af anden grund f.eks. infektion.⁷⁰

Distinktion mellem debut af ITP og GTP er vanskelig eller ligefrem umulig, hvis der ikke foreligger tidligere trombocytmålinger.⁷² Følgende kan bidrage til at skelne GTP fra ITP; Trombocytallet er lavere ved ITP end GTP, hvor de sjældent er under 40-70 mia/l. ITP kan debutere på et hvilket som helst tidspunkt i graviditeten, GTP typisk i 3. trimester.⁷² Der er som regel effekt af prednisolon eller IVIg ved ITP, ved GTP virker dette ikke. GTP udviser som regel faldende tal i løbet af graviditeten.

Ved kendt ITP er der ikke indikation for at fraråde graviditet pga. trombocytopenien. I flere retrospektive studier af gravide med ITP blev ITP diagnosen stillet i graviditeten hos 1/3.⁷³ Risikoen for alvorligere blødning i forbindelse med graviditeten er ca. 3 %.⁷³ I forbindelse med fødsel rapporteres ca. 4 % at have haft blødning på mere end 1L uafhængigt af trombocytallet.⁷³ Vaginal fødsel har været gennemført for 75-85 % og sectio bør foregå alene på obstetrisk indikation. Sikkert trombocytter for epidural smertelindring er ukendt, ofte kræves trombocytter > 80 mia /l, men har været gennemført ukompliceret ved lavere tal. Man bør undgå instrumentering (tang, sugkop og skalpelektrode) af fosteret indtil trombocytallet er kendt.

Der er ikke evidens for, at den kliniske tilstand af maters ITP sygdom afficerer gestationsalder ved fødsel, fødselsvægt, medfødte misdannelser eller risikoen for spontan abort eller dødfødsel.⁷⁴ Dog vides corticosteroider at øge risikoen for gestationel diabetes, præ-term fødsel og læbe-ganespalte. Behandling i graviditeten kan gennemføres med corticosteroider og IVIg.

Studier viser at der ikke er sammenhæng mellem maters trombocytter i graviditeten og den nyfødtes.⁷⁴ Splenektomerede mødre med normalt trombocytter kan også føde børn med trombocytopeni da trombocytautoantistofferne sjældent forsvinder ved splenektomi. Ved fødslen har ca. 25 % af de nyfødte trombocytter < 100 mia/l, men kun ved 5 % er det mindre end 20 mia/l.⁷⁴ Nadir ses i løbet af de første ca. 2 uger.⁷³ Kliniske blødninger forekommer hos 5-6 % af de nyfødte i form af hudblødninger, skalphæmatomer og submucøse blødninger i mund og næse.⁷⁴ Intrakranielle blødninger er uhyre sjældne og skyldes oftere andre obstetriske problemer som f.eks. præmaturitet end trombocytopeni som følge af maters ITP.^{73,74}

Retningslinjen anbefaler følgende vedrørende gravide med ITP:

- Hold trombocytaltallet over 20-30 mia/l i graviditeten og over 50 mia /l fra gestationsuge 35
- Der kan benyttes corticosteroider og der anbefales en lav dosis prednisolon op til 20-25mg/dag pga. de beskudne risici ved højere doser
- IVIg er sikkert og kan benyttes
- Azathioprin kan også bruges men bør på grund af den langsomt indsættende effekt foretrækkes til patienter, der allerede er i behandling hermed inden graviditeten
- Ciclosporin og rituximab har været benyttet på andre indikationer end ITP i graviditeten uden væsentlig toxicitet
- For refraktære patienter er splenektomi gennemført i 2. trimester, hvor risikoen ved anæstesi er minimale for barnet og størrelsen af uterus ikke umuliggør operationen.⁷⁵ Risikoen for spontan abort er dog øget, og indgrebet bør om muligt undgås
- Ved ønske om epidural analgesi kan prednisolon umiddelbart før fødslen være indiceret for at hæve trombocytaltallet til >80 mia/l. Da effekten af trombocyttransfusion er uforudsigelig og kortvarig ved ITP kan transfusion ikke benyttes til at øge trombocytaltallet forud for lumbalpunktur.
- Behandling af mater for at sikre sufficient trombocytaltal hos barnet er kontraindiceret.
- Fødselsmåde og monitorering under fødslen afgøres alene af obstetriske forhold.⁷²
- Kvinder med ITP der er afsluttet fra hæmatologisk opfølgning bør uanset trombocytaltal også følges ved hæmatologisk specialafdeling i graviditet. F.eks. vil splenektomerede patienter stadig kunne overføre autoantistoffer til barnet og der er risiko for relaps hos mater i forbindelse med graviditeten.
- Der er ikke indikation for at måle trombocytantistoffer hos mater i graviditeten. Håndtering af graviditet, fødsel, puerperium og barnet er uafhængig af resultatet af en sådan undersøgelse.
- Behandling og opfølgning af nyfødte med trombocytopeni er en pædiatrisk specialistopgave. Det anbefales at der tages blodprøver fra navlesnor ved fødsel og fra barnet dag 3.
- Føtal neonatal trombocytopeni (FNAIT) som følge af alloimmunisering af mater for HPA antigener skal skelnes fra den trombocytopeni som maters ITP kan medføre hos barnet. Ved FNAIT er blødningsrisikoen betydeligt højere og kræver anden håndtering – ej beskrevet i denne retningslinie.

Referencer:

1. Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965 [accessed 2017 Oct 9];124(2):499–542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5214832>
2. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat.Med.* 9(9):1123–1124.
3. Khodadi E, Asnafi AA, Shahrabi S, Shahjehani M, Saki N. Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. *Annals of hematology*. 2016 [accessed 2017 Oct 9];95(11):1765–76. <http://link.springer.com/10.1007/s00277-016-2703-1>
4. Aledort LM, Hayward CPM, Chen M-G, Nichol JL, Bussel J, ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *American Journal of Hematology*. 2004 [accessed 2017 Nov 22];76(3):205–213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224353>
5. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2017 [accessed 2017 Oct 9];177(1):39–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295192>
6. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2014 [accessed 2017 Oct 9];43(4 Pt 2):e49-59. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498214000700>
7. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017 [accessed 2017 Jul 18];129(21):2829–2835. <http://www.bloodjournal.org/content/129/21/2829.long?sso-checked=true>
8. Gudbrandsdottir S, Frederiksen H, Birgens HS, Nielsen CH, Nielsen OJ, Stentoft J, Hasselbalch HC. The pathogenesis of primary immune thrombocytopenia. *Ugeskrift For Laeger*. 2011;173(4):274–277.
9. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511–6521.
10. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94(3):909–913.
11. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European journal of haematology*. 2009 [accessed 2017 Oct 9];83(2):83–9. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x>
12. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 [accessed 2017 Oct 9];124(22):3308–15. <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2014-05-578336>
13. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *British journal of haematology*. 2014 [accessed 2017 Oct 9];166(2):260–7. <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12869>
14. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D. Thromboembolism in adults with

primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European journal of haematology*. 2016 [accessed 2017 Oct 9];97(4):321–30. <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12777>

15. Langeberg WJ, Schoonen WM, Eisen M, Gamelin L, Stryker S. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *International Journal of Hematology*. 2016 [accessed 2017 Nov 22];103(6):655–664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084254>

16. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, Sciarra A, Perrotti AP, Adomo G, Amadori S. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American journal of medicine*. 1995 [accessed 2017 Nov 22];98(5):436–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733121>

17. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA, Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British journal of haematology*. 2003 [accessed 2017 Oct 9];122(6):966–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956768>

18. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991 [accessed 2017 Oct 9];77(1):31–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984800>

19. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European journal of haematology*. 2011 [accessed 2017 Oct 9];86(5):420–9. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x>

20. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, Deuson RR. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *American journal of hematology*. 2012 [accessed 2017 Oct 9];87(5):558–61. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23163>

21. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, Borchellini A, Carpenedo M, Simula MP, Di Giacomo V, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *American journal of hematology*. 2016 [accessed 2017 Nov 22];91(10):995–1001. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24463>

22. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2015 [accessed 2017 Nov 22];2015(1):237–242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637728>

23. Norgaard M, Jensen AOØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, Zhao S, Sorensen HT, Nørgaard M, Sørensen HT. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011 [accessed 2013 Mar 10];117(13):3514–3520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263148>

24. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–186.

25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 [accessed 2013 May 25];117(16):4190–207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>

26. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu.Rev.Med*. 2005;56:425–442.

27. Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012 [accessed 2018 Jul 1];10(10):1988–98. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x>
28. Ross J, Al-Shahi Salman R. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Current drug safety*. 2012 [accessed 2017 Oct 9];7(1):44–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663958>
29. Fattizzo B, Zaninoni A, Bianchi P, Fermo E, Nesa F, Barcellini W. 25-Oh Vitamin D, Vitamin D Receptor and Immunomodulatory Cytokines Serum Levels in Patients with Autoimmune Citopenias: Correlation with Hematologic Parameters and Clinical Severity. *Blood*. 2014 [accessed 2017 Nov 30];124(21). <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/4004?sso-checked=true>
30. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *European Journal of Haematology*. 2009 [accessed 2017 Oct 9];83(3):175–182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19374704>
31. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, Kelton JG, Arnold DM. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Haematology*. 2016 [accessed 2017 Oct 9];3(10):e489–e496. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302616301090>
32. Wei Y, Ji X -b., Wang Y -w., Wang J -x., Yang E -q., Wang Z -c., Sang Y -q., Bi Z -m., Ren C -a., Zhou F, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016 [accessed 2017 Oct 9];127(3):296–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480931>
33. Frederiksen H, Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. *European journal of internal medicine*. 2017 [accessed 2017 Oct 9];37:e23–e25. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620516303028>
34. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, 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 (London, England)*. 2002 [accessed 2017 Oct 9];359(9300):23–9. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602072756>
35. Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov M V, Golding B, Anderson SA, Epstein J, Martin D, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion*. 2012 [accessed 2017 Oct 9];52(10):2113–21. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1537-2995.2012.03589.x>
36. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion medicine reviews*. 2003 [accessed 2017 Oct 9];17(4):241–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571392>
37. Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov M V, Divan HA, Liang Y, Golding B, Forshee RA, Anderson SA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. *Transfusion*. 2014 [accessed 2017 Oct 9];54(10):2553–65. <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.12663>
38. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40

patients. *American journal of hematology*. 2008 [accessed 2018 Jul 5];83(2):122–5.
<http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21060>

39. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, 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 [accessed 2017 Nov 30];113(20):4834–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918>

40. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, Heddle NM, Kelton JG, Arnold DM. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Haematology*. 2015 [accessed 2017 Sep 29];2(2):e75–81.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302615000034>

41. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, Klausen TW, Larsen H, Mourits-Andersen HT, Nielsen CH, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 [accessed 2013 Jul 10];121(11):1976–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293082>

42. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N, Defina M, Tieghi A, Amadori S, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(14):2755–2762.

43. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallard J-F, Cheze S, Graveleau J, Slama B, Audia S, Ebbo M, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014 [accessed 2017 Sep 29];124(22):3228–36. <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2014-06-582346>

44. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012 [accessed 2013 Jul 19];119(25):5989–95.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3383014&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

45. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N, Marin L, Cavallin M, Bocchia M, Defina M, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008 [accessed 2013 Jul 19];93(6):930–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403395>

46. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, Fanin R. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *American journal of hematology*. 2012 [accessed 2013 Jul 19];87(9):886–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718483>

47. Klaihmon P, Phongpao K, Kheansaard W, Nulsri E, Khuhapinant A, Fucharoen S, Morales NP, Svasti S, Pattanapanyasat K, Chaichompoo P. Microparticles from splenectomized β -thalassemia/HbE patients play roles on procoagulant activities with thrombotic potential. *Annals of Hematology*. 2017 [accessed 2017 Nov 30];96(2):189–198.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900452>

48. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *American Journal of Hematology*. 2009 [accessed 2018 Jul 5];84(11):743–748.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714591>

49. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, Bartalesi F, Santini MG, Baretti S, Bonito C, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017 [accessed 2017 Nov 30];13(2):359–368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929751>
50. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc J-L, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. *American journal of hematology*. 2015 [accessed 2017 Nov 30];90(4):301–5. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23930>
51. Leone G, Pizzigallo E. Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2015 [accessed 2017 Nov 30];7(1):e2015057. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26543526>
52. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2016 [accessed 2017 Nov 30];73(9):e220-8. <http://www.ajhp.org/cgi/doi/10.2146/ajhp150270>
53. Zhang N, Yao Y, Xue W, Wu S. Early prophylactic anticoagulation for portal vein system thrombosis after splenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*. 2016 [accessed 2017 Nov 30];5(4):483–490. <https://www.spandidos-publications.com/>
54. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard J-F, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *British journal of haematology*. 2016 [accessed 2018 Jan 29];172(2):262–73. <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.13827>
55. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, Jarque I, Mingot-Castellano ME, Hernández-Rivas JA, Martín-Salces M, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *American journal of hematology*. 2015 [accessed 2018 Jan 29];90(3):E40-3. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23900>
56. Yazdanbakhsh K. TPO-RAs multitask in ITP. *Blood*. 2016 [accessed 2018 Jan 29];128(6):750–1. <http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2016-06-722686>
57. 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*. 113(10):2161–2171.
58. Wang L, Gao Z, Chen X-P, Zhang H-Y, Yang N, Wang F-Y, Guan L-X, Gu Z-Y, Zhao S-S, Luo L, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2016 [accessed 2017 Sep 29];6:39003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27991534>
59. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403.
60. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, 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(9664):641–648.

61. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med*. 2007;357(22):2237–2247.

62. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2010 [accessed 2017 Sep 29];363(20):1889–1899. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067381>

63. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011 [accessed 2017 Sep 29];377(9763):393–402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739054>

64. Hill QA. How does dapsone work in immune thrombocytopenia? Implications for dosing. *Blood*. 2015 [accessed 2018 Jan 29];125(23):3666–8. <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-03-632000>

65. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, Dufour P. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *The American Journal of Medicine*. 2004 [accessed 2018 Jan 29];116(9):590–594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093754>

66. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2015 [accessed 2017 Aug 31];171(4):625–630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250874>

67. Colović M, Suvajdzic N, Colović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets*. 2011 [accessed 2018 Jan 29];22(2):153–6. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2010.520372>

68. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Bierling P, Michel M, Godeau B. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *American journal of hematology*. 2014 [accessed 2018 Jan 29];89(2):194–8. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.23609>

69. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematology*. 2010 [accessed 2017 Oct 9];2010(1):397–402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239825>

70. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *The New England journal of medicine*. 1988 [accessed 2017 Oct 9];319(3):142–5. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198807213190304>

71. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000 [accessed 2017 Oct 9];79(9):744–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10993097>

72. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 [accessed 2017 Oct 9];121(1):38–47. <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2012-08-448944>

73. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 102(13):4306–4311.

74. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan K, Omine M, Mizoguchi H. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int.J.Hematol.* 75(4):426–433.
75. Mahey R, Kaur SD, Chumber S, Kriplani A, Bhatla N. Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *BMJ case reports.* 2013 [accessed 2017 Oct 9];2013(dec20 1):bcr2013201778-bcr2013201778.
<http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2013-201778>
76. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, Lesser ML, Bussel JB. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British journal of haematology.* 2007 [accessed 2018 Jul 5];138(2):245–8.
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x>

Bilag 1: ITP Bleeding Score⁷⁶

Site	Bleeding grade		
	0	1	2
Skin [physical examination (PE)]	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (PE)	None	1 blood blister or >5 petechiae or gum bleeding that clears easily with rinsing	Multiple blood blisters and/or gum bleeding
Skin (Hx)	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (Hx)	None	1 blood blister or >5 petechiae and/or gum bleeding <5 min	Multiple blood blisters and/or gum bleeding >5 min
Epistaxis	None	Blood when blowing nose and/or epistaxis <5 min (per episode)	Bleeding >5 min (per episode)
Gastrointestinal (GI)	None	Occult blood	Gross blood
Urinary (U)	None	Microscopic (+ve dipstick)	Macroscopic
Gynecological (GYN)	None (normal period)	Spotting not at time of normal period	Bleeding >spotting not at time of period or very heavy period
Pulmonary	None	N/A	Yes
Intracranial haemorrhage	None	N/A	Yes
Subconjunctival haemorrhage	None	Yes	N/A

Bilag 2: Sammenligning af omtrentlige priser for ITP behandlinger

	Dosering	Pris for 28 dages behandling eller en typisk behandlingsvarighed
Azathioprine	150 mg x 1 dgl po	280 kr
Ciclosporin	150 mg x 2 dgl po	3700 kr
Danazol	200 mg x 3 dgl po	5400 kr
Dapson	100 mg x 1 dgl po	144 kr
Eltrombopag	50 mg x 1 dgl po	16.600 kr
Hydroxychloroquin	200 mg x 2 dgl po	170 kr
IVIG	1 g/kg iv i 2 dage	132.000 kr
Mabthera	700 mg iv 4 gange	70.800
Mabthera	100 mg iv 4 gange	10.100
Mycophenolat mofetil	1 g x 2 dgl po	600 kr
Romiplostim	250g x 1/uge sc	21.000 kr
Romiplostim	500g x 1/uge sc	42.000 kr

Splenektomi: DRG takst 2017: 79.277Kr

Priserne er taget fra promedicin i 2017 og tager derfor ikke højde for de rabatter som Amgros opnår ved indkøb til sygehuse.

Bilag 3. Responsrater og tid til respons for ITP behandlingsmodaliteter

	Responsrate:	Tid til initielt respons	Peak respons
Primær behandling:			
Prednisolon	Initielt: 70-80 % Varigt: Usikkert, ca 10-25 %	4-14 dage	1-4 uger
Dexamethason	Initielt: Op til 90 % Varigt: Usikkert, op til 50 %.	2-14 dage	4-28 dage
IVIG	Initielt: Op til 80 % Varigt: Ingen	1-3 dage	2-7 dage
Rituximab + steroid	Initielt: 60 % Varigt: 15-20 % (3-5 år)	1-8 uger	2-26 uger
Behandling af persisterende og refraktær ITP:			
Splenektomi	Initielt: 80 % Varigt: Omkring 65 %	1-56 dage	1-8 uger
Romiplostim	Initielt: 80-90 % Varigt: Kun så længe beh pågår	1-2 uger	2-8 uger
Eltrombopag	Initielt: 70-80 % Varigt: Kun så længe beh pågår	1-2 uger	2-12 uger
Dapson	Initielt: 50 % Varigt: Op til 2/3 af respondenter	3 uger	
Danazol	Initielt: 40-70 % Varigt: op til 50 % hos respondenter	2-12 uger	4-26 uger
Mycophenolat Mofetil	Initielt: 40-80 %	2-6 uger	
Azathioprin	Initielt: 40-60 % Varigt: 25 % af respondenter efter beh ophørt (10 år)	4-12 uger	4-26 uger
Ciclosporin-A	Initielt: Usikkert, op til 50-80 % Varigt: op til 50 % (2 år+)	3-4 uger	
Hydroxychloroquine	Initielt: op til 60 %		

Bilag 4. Flowchart for udredning og initiel behandling af ITP

