

Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna

**Nationella rekommendationer för utredning och
behandling**

Gäller fr.o.m. 2010-03-01

Uppdateras senast 2011-12-31

Innehåll

Bakgrund	5
Definitioner och begrepp.....	5
Incidens	5
Diagnostik	5
Anamnes	6
Status	6
Provtagning.....	6
Provtagning som kan vara av värde.....	6
Vanliga och viktiga differentialdiagnoser	7
Speciella situationer	8
Blödningsrisker	8
Menstruation.....	8
Hjärnblödningar	9
Behandling	9
Bakgrund	9
Behandlingar som syftar mot att minska trombocytdestruktionen.....	9
Kortikosteroider	9
Intravenösa immunoglobuliner (IVIg).....	10
Immunoglobulin anti-D.....	10
Azatioprin	11
Ciklosporin	11
Cyklofosamid	11
Danazol	11
Dapson	12
Kombinationskemoterapi	12
Mycofenolat mofetil	12
Rituximab.....	12
Vinkristin/vinblastin	13
Splenekтоми.....	13
Behandlingar som syftar mot att öka trombocytproduktionen - TPO mimetika	14
Romiplostim	14
Eltrombopag.....	15
Övriga hemostasbefrämjande åtgärder	16

Cyklokapron® (Tranexamsyra)	16
Octostim® (Desmopressin, Faktor VIII-frisättare).....	16
Trombocyttransfusion	16
Rekommendationer för behandlingen	17
Nydiagnostiserad (0-3 månader) och persisterande ITP (3-12 månader).....	17
Inläggning på sjukhus/uppföljning.....	17
Första linjens behandling - läkemedel och dosering	17
Vid livshotande blödning	18
Andra linjens behandling.....	18
Kronisk ITP (>12 månader)	19
TPO-mimetika.....	20
Läkemedel som bör undvikas vid trombocytopeni.....	21
Trombocytopeni och graviditet.....	22
Handläggning av ITP under graviditet.....	22
Behandling av ITP under graviditet.....	22
Referenser.....	24
Bilaga 1. Den modell som använts för evidensgradering	31
Bilaga 2. Patientinformation: Frågor och svar om ITP hos vuxna patienter	32
Bilaga 3. Vanliga differentialdiagnoser till ITP	36
Bilaga 4. Checklista för utredning av trombocytopeni	37

Rekommendationer för vuxna med ITP

Vid ITP-sjukdomen är få behandlingar sant evidensbaserade och godkända av EMEA och FDA. Studier som systematiskt jämfört fördelar och nackdelar med olika behandlingsalternativ saknas, varför idag tillgängliga rekommendationerna i stort är ”expert opinion based”, dvs. grundas på personliga erfarenheter och åsikter. ”American Society of Hematology (ASH)” publicerade 1996 riktlinjer för diagnostik och behandling av ITP (George *et al*, 1996). Likartade rekommendationer har utgivits från ”British Committee for Standards in Haematology, General Haematology Task Force; BCSH”, (2003).

Alldeles nyligen publicerades även en internationell konsensusrapport rörande ITP (Provan *et al*, 2009).

Följande dokument är framtaget för att ge ett stöd för läkare och övrig vårdpersonal vid diagnostik och behandling av ITP. De rekommendationer som lämnas är en sammanvägning av egna erfarenheter och tidigare publicerade behandlingsriktlinjer. Initiativtagare till rekommendationerna har varit Hans Wadenvik och Per-Ola Andersson (SU/Sahlgrenska, Göteborg), Jan Astermark (MAS, Malmö/Lund), Magnus Björkholm (Karolinska sjukhuset/Solna), Honar Cherif (Akademiska sjukhuset, Uppsala), Andreas Björklund, Richard Lerner och Jacek Winiarski (Karolinska sjukhuset/Huddinge och Astrid Lindgrens barnsjukhus). Gruppens arbete med rekommendationerna har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Svensk förening för hematologi har granskat rekommendationerna och konstaterat att de uppfyller de minimikrav på struktur och process som fastställts av föreningen under förutsättning att de godkänns även av repr. för Norra regionen (se SFHs policydokument ”regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitetsfrågor inom hematologin”).

2010-03-01

Bakgrund

Definitioner och begrepp

ITP är en organspecifik autoimmun sjukdom där trombocyter och megakaryocyter attackeras. Som konsekvens medför denna autoimmunisering en förkortad trombocytmedelöverlevnad och i många fall även en nedsatt produktion av trombocyter i benmärgen (Beardsley, 2006). Båda dessa mekanismer leder i sin tur till ett minskat antal trombocyter i det cirkulerande blodet (B-TPK), varvid typiska blödningssymtom i hud och slemhinnor uppstår.

Sjukdomen benämndes tidigare idiopatisk trombocytopen purpura. Det är idag klargjort att sjukdomen är av autoimmun natur samt att blödningar inte alltid uppträder. Som en följd av detta har taxonomin nyligen ändrats och idag bör termen *immunologisk trombocytopeni* (ITP) användas (Rodeghiero *et al*, 2009). Arbiträrt har gränsen för trombocytopeni satts vid B-TPK $<100 \times 10^9/L$.

ITP-sjukdomen kan vara *primär* alternativt *sekundär* till ett annat bakomliggande tillstånd, t.ex. SLE, Hepatit C, HIV, *Helicobacter pylori* (HP), lymfom eller läkemedel.

ITP-sjukdomen är påfallande heterogen och i vissa fall läker tillståndet restlöst ut efter viss tids observation. Tiden efter diagnos är prognostiskt viktig. Idag indelas ITP-sjukdomen beroende på utvecklingen den närmaste tiden efter diagnos. Med *nydiagnosticerad ITP* menas trombocytopeni upp till 3 månader efter diagnos. *Persisterande ITP* anger trombocytopeni mellan 3-12 månader efter diagnos och vid *kronisk ITP* föreligger trombocytopeni även efter 12 månader (Rodeghiero *et al*, 2009). Tidigare användes begreppen akut och kronisk ITP; kronisk ITP definierades då som B-TPK $<100 \times 10^9/L$ i mer än 6 månader.

Kriterierna för *refraktär ITP* är: (i) primär ITP och (ii) behandlingskrävande trombocytopeni trots genomförd splenektomi.

Incidens

I publicerade epidemiologiska studier har incidensen av ITP hos vuxna varierat mellan 1,6-3,9 per 100 000 invånare och år, och prevalensen har uppskattats till 9,5-23,6 per 100 000 invånare (Abrahamson *et al*, 2009; Frederiksen & Schmidt, 1999; Marieke *et al*, 2009). Hos vuxna är sjukdomen något vanligare hos kvinnor och detta är mest framträdande i medelåldern (30-60 år).

ITP drabbar uppskattningsvis 5-6 barn (0-15 år) /100 000 /år. Cirka 70 barn insjuknar årligen med ITP i Sverige och 10-20 % av dessa utvecklar kronisk ITP. En inventering 1993 identifierade 75 barn (<16 år) med kronisk ITP i Sverige och 30 % av dessa hade uttalade blödningssymtom (Hedman *et al*, 1997).

Diagnostik

ITP är en uteslutningsdiagnos och den ställs vanligen på en typisk anamnes samt en isolerad trombocytopeni, dvs. normalt fullständigt blodstatus, frånsett trombocytopenin, samt frånvaro av annan förklaring till trombocytopenin. Det kan ibland utifrån sjukdomshistoria och ovan nämnda blodvärden vara svårt att skilja tidiga faser av t.ex. aplastisk anemi och leukemi från ITP. Avviker anamnes och status och/eller blodprover från det typiska genomförs en cristaaspiration och biopsi för att utesluta primär benmärgssjukdom. Benmärgsbilden vid ITP karakteriseras av en normal eller ökad mängd megakaryocyter utan trombocytavgång.

Vid bedömning av en ny patient med trombocytopeni bör följande punkter beaktas:

Anamnes

- Blödningssymtom (typ, allvarlighetsgrad, duration)
- Samtidiga andra sjukdomar som infektion, lymfom, systemsjukdom, hepatit, missbruk, etc.
- Föregående medicinering (heparin, kinin, sulfonamider, NSAID)
- Hereditet, särskilt hos patienter där förloppet är avvikande och som inte svarat som förväntat på behandling.
- Livsstil, yrke, aktivitetsgrad, fritidsaktiviteter

Status

- Blödningsmanifestationer
- Palpation av lever, mjälte och lymfkörtlar

Provtagning

Basal provtagning:

- Fullständigt blodstatus, inkl. manuell differentialräkning. OBS! uteslut förekomst av s.k. pseudotrombocytopeni i EDTA-antikoagulerat blod (*evidensgrad III*).
- S-B12 och B-folat
- Våtkemi (S-Na, S-K, S-Ca, S-kreatinin, S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-Bil) och tyreoidafunktion. Cirka 8-14 % av ITP-patienter som följts longitudinellt utvecklar en hyper- eller hypotyreoos!
- S-elfores. För immunoglobulinkvantifiering och påvisade av immundefekt (CVID) resp. IgA-brist (*evidensgrad IV, Grad C rekommendation*).
- Hepatit-A, B & C, och HIV (*evidensgrad IIb*). Den trombocytopeni som är associerad med HIV och HCV kan vara kliniskt oskiljaktig från primär ITP och kan uppstå många år före patienten utvecklar andra symtom. En framgångsrik behandling av dessa infektioner kan åstadkomma en komplett remission av ITP-sjukdomen (*evidensgrad IIa*)(Liebman & Stasi, 2007).
- ANA. Förekomst av positiva ANA-test kan alarmera systemsjukdom (*evidensgrad IIb*).
- Graviditetstest
- Helicobacter pylori-serologi, utandningstest eller antigenstest i faeces kan vara värdefull i vissa etniska grupper där prevalensen av HP-infektionen är hög (*evidensgrad IIa, Grad B rekommendation*). Serologin har en lägre sensitivitet och specificitet jfr de andra analyserna. Den kan också bli falskt positiv efter behandling med intravenösa immunoglobuliner (IVIg). Både antigenstest i faeces och utandningstest kan ge missvisande resultat under pågående antibiotikabehandling.

Provtagning som kan vara av värde

- Benmärgsundersökning
Behöver rutinmässigt inte genomföras i primärutredningen, men rekommenderas vid atypisk sjukdomsbild, hos patienter över 60 år, inför splenektomi och när patienten inte svarar som förväntat på givna behandlingen (*evidensgrad IIb, Grad B rekommendation*). I dessa fall bör både aspiration och biopsi utföras; immunofenotypning och cytogenetik kan övervägas (*evidensgrad IIb-IV*).

- Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG) (*evidensgrad IV*). Finns tillgängligt på vissa speciallaboratorier. Dessa analysers sensitivitet och specificitet är begränsad.
- P-TPO. Kan vara av värde att analysera vid misstanke om aplastisk anemi eller amegakaryocytär trombocytopeni. Vi båda dessa tillstånd ses mycket höga nivåer av P-TPO, till skillnad mot de normala nivåer som ses vid både ITP och myelodysplastiska syndrom. Analysen genomförs på EDTA-plasma med en ELISA-teknik. Metoden finns uppsatt vid Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg; kontaktperson: dr Stefans Jacobsson.
- Lupusantikoagulans och kardiolipinantikroppar (APLA). Dylka antikroppar kan påvisas hos upp till 40 % av vuxna ITP-patienter. Förekomsten av APLA predikterar inte svaret på behandlingen och rutinmässig analys för förekomst av dessa rekommenderas inte i frånvaro av andra tecken på fosfolipidantikroppssyndrom.

Diagnostik av ITP

Basal provtagning för att utesluta andra former av trombocytopeni

- Konfirmera trombocytopenin & manuell differentialräkning
 - OBS Pseudotrombocytopeni
- Vitamin B₁₂ and folsyra
- S-Na, S-K, S-Ca, S-kreatinin, leverstatus, S-elfores och tyreoidfunktion
- Hepatit A, B & C och HIV
- Autoimmun screen/ANA
- Graviditetstest

- Ev. *H. pylori* diagnostik
- Ev. Benmärgsaspiration och biopsi
- Ev. Lupus-antikoagulans och anti-kardiolipin antikroppar

BCSH. *Brit J Haematol* 2003;120:574–596; Pegels JG et al. *Blood* 1982;59:157–161; Lau LG et al. *Transfusion* 2004;44:801

Vanliga och viktiga differentialdiagnoser

- Sekundär ITP (t.ex. HIV, hepatit C, SLE och lymfoproliferativa sjukdomar)
- Benmärgssjukdomar (t.ex. aplastisk anemi, akut leukemi, MDS och megaloblastisk anemi)
- Lysosomala sjukdomar
- Leversjukdom (hypersplenism)
- Alkoholism
- Kongenitala trombocytopenier
- Icke immunologisk konsumtionstrombocytopeni (trombotisk trombocytopen purpura, TTP; hemolytiskt uremiskt syndrom, HUS; och disseminerad intravasal koagulation, DIC)
- Post-transfusionspurpura (PTP)

- Läkemedelsutlöst trombocytopeni (kinin, kinidin, vankomycin, sulfa, heparin etc.).

Speciella situationer

Sjukdomens låga prevalens gör att kontrollen och uppföljningen av dessa patienter bör ske i samråd med hematolog eller hematologiskt intresserad invärtesmedicinare med kunskap och erfarenhet av sjukdomen. I många fall kan stabila kroniska ITP-patienter, med B-TPK $>50 \times 10^9/L$ och endast lindriga blödningssymtom, utremitteras till primärvården för uppföljning och ev. vaccination.

Blödningrisker

Det råder ett relativt starkt inverst förhållande mellan B-TPK-värde och blödningbenägenhet, men undantag finns. En viss ökad risk för blödning finns vid B-TPK-värden $<50 \times 10^9/L$, t.ex. vid kraftigt våld. Svåra blödningar, såsom hjärnblödningar eller andra inre blödningar, är ovanliga, men kan inträffa, och då oftast när B-TPK $<20 \times 10^9/L$ (Psaila *et al*, 2009). I huden syns tydligt den ökade blödningbenägenheten vid måttliga trauman. Skallskador föregår i vissa fall utvecklingen av hjärnblödning, men blödning uppstår många gånger spontant utan föregående trauma. En ålder över 60 år ökar även risken för allvarliga blödningar och då särskilt intrakraniella blödningar (Cohen *et al*, 2000)

Följande B-TPK värden brukar anses som säkra vid vissa typer av ingrepp (evidensgrad IV)

- Tandvård $\geq 10 \times 10^9/L$
- Tandextraktioner $\geq 30 \times 10^9/L$
- Ledningsanestesi $\geq 30 \times 10^9/L$
- Vanlig kirurgi $\geq 50 \times 10^9/L$
- Avancerad kirurgi $\geq 80 \times 10^9/L$
- Obstetrik :
 - Under graviditet $\geq 20-30 \times 10^9/L$
 - Vaginal förlossning/kejsarsnitt $\geq 50 \times 10^9/L$
 - Vaginal förlossning/kejsarsnitt plus epidural $\geq 80 \times 10^9/L$

BCSH Guidelines. *Br J Haematol* 2003;120:574 –596

Menstruation

Kvinnor med trombocytopeni får ofta rikliga och långvariga menstruationer. Ibland kan de rikliga blodförlusterna förorsaka järnbrist. För att minska blödningarna kan man förse kvinnorna med tabletter tranexamsyra. Även p-pillerbehandling kan ibland vara värdefullt (evidensgrad IIb). Menstruerande kvinnor med rikliga blödningar bör få sitt järn kontrollerat och vid behov substitueras.

Hjärnblödningar

Denna allvarliga komplikation har i huvudsak studerats hos barn med ITP. Traditionellt har man ansett att intrakraniella blödningar (ICH= intracranial hemorrhage) vid ITP har en incidens av 0,5-1 %. Vid en genomgång av publicerade tidiga studier fann man en incidens på 0,9 %. Senare studier rapporterar emellertid en betydligt lägre risk, 0,1-0,5 % (Lightsey, Jr. *et al*, 1975; Lilleyman, 1994).

Faktorer som predisponerar för ICH är ofullständigt kända. I en studie där man samlat in material från alla rapporterade fall av ICH vid ITP i västvärlden under åren 1975-1995 fann man 56 fall. Alla patienter utom en hade B-TPK $<20 \times 10^9/L$; 73 % hade B-TPK $<10 \times 10^9/L$ då blödningen inträffade; 51 % av ICH-fallen uppträdde inom 4 veckor från debut av ITP; 60 % var yngre än 10 år (Butros & Bussel, 2003). Riskfaktorer som rapporterats är kärllmissbildningar, trauma mot huvudet och intag av acetylsalicylsyra (Psaila *et al*, 2009). Det har också visat sig att blödningar förekommer spontant utan föregående trauma. Slemhinneblödningar (menorragi, epistaxis, hematuri, melena och retinala blödningar) har rapporterats föregå blödningen. ICH förekom i 50 % av de rapporterade fallen trots tidigare eller pågående behandling med IVIg eller kortikosteroider.

Sammanfattningsvis: ICH är en ovanlig men allvarlig komplikation till ITP. Det förefaller som att patienter med omfattande slemhinneblödningar eller föregående skallskada kan lida större risk att utveckla ICH, framförallt om B-TPK $<20 \times 10^9/L$, och särskilt i det akuta skedet. Behandling med kortikosteroider eller IVIg har ej på ett vetenskapligt otvetydigt sätt visat sig minska frekvensen och allvarlighetsgraden av intrakraniella blödningar (Neunert *et al*, 2008).

Behandling

Bakgrund

När och med vad man skall behandla är kontroversiellt och med få undantag saknas vägledande prospektiva, randomiserade och välkontrollerade studier.

För patienter med nydiagnosticerad ITP som har B-TPK $>30 \times 10^9/L$ råder i Sverige samstämmighet om att de kan lämnas utan behandling, om inga påtagliga blödningssymtom föreligger. För vuxna med B-TPK $<30 \times 10^9/L$ är inställningen till behandling skiftande. Det går med nuvarande kunskap inte att ge vetenskapligt grundade råd för eller emot behandling i denna patientgrupp. Många behandlar alla med B-TPK $<20 \times 10^9/L$, andra behandlar endast de som har utbredda hudblödningar och/eller slemhinneblödningar.

Generellt kan sägas att det är av vikt att individualisera behandling och rutiner för provtagning, och att inte stirra sig blind på B-TPK värdena. Det är blödningsbenägenheten och inte B-TPK värdet i sig som skall behandlas.

Behandlingar som syftar mot att minska trombocytdestruktionen

Kortikosteroider

Kortikosteroider har getts framgångsrikt till patienter med ITP sedan början av 1950-talet. Studier har visat att TPK ökar snabbare vid behandling med kortikosteroider än om man ej behandlar alls (Blanchette *et al*, 1993). De data som finns kommer fr.a. från studier gjorda på barn med akut ITP, varför det är svårt att uttala sig om effekten vid kronisk ITP hos vuxna. Preparat och dos varierar också högst betydligt i publicerade studier.

I ett par studier har man haft mycket goda resultat av behandling med högdos dexametason p.o. (40 mg/dag i cykler om 4 dagar/mån i 6 månader), som första linjens behandling vid ITP (Andersen, 1994; Stasi *et al*, 2000). Biverkningar har varit ett problem och orsakat avbrott i behandling hos upp till 40 % av patienterna.

Höga doser metylprednisolon har använts i varierande regimer för att behandla patienter som sviktat på första linjens behandling, med upp till 80 % kliniskt svar. Dessa svar är kortvariga och underhållsbehandling med orala kortikosteroider har oftast krävts (von dem Borne *et al*, 1988; Alpdogan *et al*, 1998).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks högt blodtryck, högt blodsocker, sömnstörning, humörförändringar och ökad aptit. På lång sikt förekommer viktökning, fettansamling i ansikte, nacke och buk, samt benskörhet. Osteoporosprofylax med Kalcium + vitamin D och perorala bisfosfonater bör övervägas hos patienter där steroidbehandlingen pågår mer än 3 månader. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Intravenösa immunoglobuliner (IVIg)

Mekanismerna bakom dess effekt vid ITP är inte helt klarlagda men förekomst av anti-idiotypiska antikroppar och uppreglering av inhibitoriska Fc-receptorer på makrofagerna har diskuterats. Ett flertal kontrollerade studier med IVIg vid ITP har genomförts och visat en initial svarsfrekvens i paritet med kortikosteroider, men med en kortare tid till respons (2003). Upprepade behandlingar med IVIg kan hålla B-TPK > 20-30 x 10⁹/L, och på så vis kan man eventuellt undvika blödningar och splenektomi.

Biverkningar: Bland biverkningarna märks illamående, huvudvärk och kräkningar, feber och njursvikt (övergående). Risken för överförande av blodburen smitta är nu liten. Man ska dock beakta den potentiella risken för överförande av blodsmitta med nya, idag okända virus som finns vid användande av biologiska produkter. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Immunglobulin anti-D

Immunglobulin med specificitet för erythrocyternas Rh-antigen. Används normalt som skydd mot Rh-immunisering under graviditet och ges till kvinnor med Rh-negativ blodgrupp och som fött ett Rh+ barn. Den troliga mekanismen bakom dess effekt vid ITP är att anti-D opsoniserar Rh-positiva erythrocyter, vilka i sin tur förmedlar en blockad av det retikuloendoteliala systemet

Anti-D (WinRho®) har internationellt, fr.a. i USA och Kanada, etablerat sig som ett användbart läkemedel vid ITP (Bussel *et al*, 1991c). Preparatet ges som en intravenös infusion. Effekten är jämförbar med IVIg, dvs. B-TPK brukar stiga inom loppet av 2-3 dagar hos ca 80 % av patienterna, och effekten avtar inom 2-4 veckor. Preparatet kan endast användas hos Rh+ patienter och det har angetts att effekten är dålig hos splenektomerade patienter. Upprepade behandlingar kan förlänga tiden till eventuell splenektomi (Cooper *et al*, 2002; George *et al*, 2003; Newman *et al*, 2001; Scaradavou *et al*, 1997). Detta preparat finns ej längre tillgängligt på den europeiska marknaden.

Biverkningar: Bland biverkningarna märks immunhemolytisk anemi som i vissa fall kan kräva blodtransfusion.

Azatioprin

Azatioprin är ett av de mest använda immunosuppressiva läkemedlen. Vid ITP svarar ca. 50 % av patienterna med en förbättring av B-TPK (Quiquandon *et al*, 1990). Effekten inträder oftast 2-4 månader efter behandlingsstart och många gånger väntar man upp till 6 månader innan läkemedlet utdöms som overksam. Den vanligaste använda dosen av azatioprin är 1-4 mg/kg/dag, peroralt. Dosen justeras efter leukocyttallet (B-LPK). Det kan även vara av värde att analysera S-TPMT (thiopurinmetyltransferas) då brist på detta enzym åstadkommer mycket höga koncentrationer av azatioprin med fr.a. myelotoxicitet som följd.

Biverkningar: Bland biverkningarna märks benmärgshämning, störd leverfunktion och risk för sekundärmaligniteter (Yenson *et al*, 2008). Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Ciklosporin

Ciklosporin har använts vid ITP, endera ensamt eller tillsammans med kortikosteroid. Den vanligtvis använda dosen är 2,5-3,0 mg/kg/dag. I ett par mindre okontrollerade studier fann man kompletta svar hos ca 50-70% av behandlade ITP patienter; hos vissa kvarstod detta svar även 2 år efter utsatt terapi (Emilia *et al*, 2002;Kappers-Klunne & van't Veer, 2001) (*evidensgrad IIa*).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks trötthet, njurfunktionsnedsättning, hypertoni och neuropati. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid kan ges som en daglig oral dos eller som intermittent (var 3:e – 4:e vecka) intravenös infusion (1,0-1,5 g/m²). Vid oral cyklofosfamidterapi ges vanligen 1-2 mg/kg/dag och justeras för att erhålla en mild neutropeni. Ett behandlingssvar ses oftast inom 2-10 veckor och kan som för azatioprin kvarstå även då behandlingen avslutats (Alpdogan *et al*, 1998;Verlin *et al*, 1976). I en okontrollerad studie erhöll man med cyklofosfamid 65 % kompletta remissioner och 20 % partiella remissioner (Reiner *et al*, 1995).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks benmärgsdepression, hemorragisk cystit, infertilitet, teratogenicitet, och sekundärmalignitet (Krause, 1981). Av detta skäl skall detta läkemedel användas med försiktighet hos yngre patienter. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Danazol

Danazol är en attenuerad androgen som ursprungligen togs fram för behandling av endometriosis. Preparatet kan användas hos män och icke gravida kvinnor med ITP. Data från okontrollerade studier har visat att en förbättring av B-TPK kan erhållas hos 30-70% av behandlade ITP-patienter (Ahn & Horstman, 2002;Maloisel *et al*, 2004). Effekten inträder långsamt och i enstaka fall ses ett svar först efter 6-12 månaders behandling. Standarddosen är 200 mg givet 2-4 gånger dagligen (10-15 mg/kg/dag).

Biverkningar: Danazol tolereras väl och de vanligaste biverkningarna är huvudvärk, illamående, bröstspänningar, hudutslag, viktuppgång, håravfall, muskelsmär, amenorré, och leverförändringar.

Dapson

Har en moderat effekt och har använts som ett kortikosteroidsparande läkemedel vid ITP. Det administreras oftast i dosen 75-100 mg/dag. Splenektomerade patienter förefaller svara sämre på detta läkemedel (Vancine-Califani *et al*, 2008).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks risk för allvarlig hemolys, särskild hos patienter med G-6-PD brist, samt granulocytopeni.

Kombinationskemoterapi

Aggressiva lymfomliknande regimer har använts vid kronisk refraktär ITP. I en mindre studie av 10 uttalat refraktära patienter som alla genomgått splenektomi erhöll man 6 kompletta behandlingssvar av vilka 4 var kvarstående under 11-126 månader; hos två patienter erhölls ett partiellt svar. Kemoterapin bestod av 6 cykler av cyklofosfamid och prednisolon tillsammans med ytterligare en substans (vinkristin, procarbazin eller etoposid) (Figuroa *et al*, 1993;McMillan, 2001). I en något större studie omfattande 31 refraktära ITP-patienter gavs kombinationskemoterapi i form av cyklofosfamid, kortikosteroid, vinkristin och azatioprin alternativt etoposid. Ett kliniskt betydelsefullt behandlingssvar sågs hos 68 % och 42 % uppnådde ett komplett terapiv svar. Det angavs att regimen tolererades väl (Boruchov *et al*, 2007).

Mycofenolat mofetil

Mycofenolat mofetil har studerats vid refraktär ITP i några mindre studier. Den använda dosen var mycofenolat 1,5-2,0 g/dag peroralt. Ett svar noterades hos ca 50 % av patienterna varav ca hälften var kompletta terapiv svar. Effekten var oberoende av splenektomistatus. Cirka hälften av dem som hade svarat på behandlingen recidiverade när mycofenolatdosen minskades eller när preparatet sattes ut (Hou *et al*, 2003;Howard *et al*, 2002;Kotb *et al*, 2005;Provan *et al*, 2006).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks diarré, leukopeni och sekundärmaligniteter särskilt hudtumörer och lymfom. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Rituximab

I flera studier har rituximab studerats vid kronisk refraktär ITP (Arnold *et al*, 2007;Cooper *et al*, 2004;Stasi *et al*, 2002;Godeau *et al*, 2008). Behandlingsregimen har varit densamma som används vid follikulära lymfom, dvs. 375 mg/m² i.v. per vecka under 4 konsekutiva veckor. Resultaten har varierat men sammantaget sågs ett behandlingssvar hos ca 50 % av patienterna med kvarstående kompletta remissioner hos 15-20%. Behandlingssvaret kan komma redan efter den första infusionen för att hos andra patienter dröja 4-7 veckor. Det förefaller som splenektomerade patienter svarar lika bra som icke splenektomerade patienter. Även lägre doser av rituximab (100 mg i.v. per vecka under 4 veckor) har visat god effekt vid ITP (Provan *et al*, 2007;Zaja *et al*, 2008). Hög svarsfrekvens har nyligen rapporterats för kombinationen rituximab och högdos dexametason (Zaja *et al*, Abstract ASCO 2009). De patienter som svarat på behandling med rituximab, med en remission >12 månader, brukar svara på förnyad behandling vid sjukdomsåterkomst (*evidensgrad IIa-III*).

Biverkningar: Rituximab är kontraindicerat hos patienter med aktiv hepatit B infektion. Ett antal fall av progressiv multifokal leukoencefalopati har beskrivits (Carson *et al*, 2009). I övrigt noteras infusionsrelaterade reaktioner och infektioner. Långtidsdata för användande av rituximab vid ITP saknas. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Vinkristin/vinblastin

Båda dessa läkemedel har använts vid behandling av refraktär ITP och deras effekt förefaller vara likvärdig. En responsfrekvens på ca 50 % har rapporterats men långvariga remissioner är ovanligt (Facon et al, 1994; Boruchov et al, 2007). En vanligt använd regim är inj. Vinkristin 2 mg i.v. per vecka under 4-6 konsekutiva veckor.

Biverkningar: Bland biverkningarna märks perifer neuropati och förstoppning. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Splenektomi

Den ökade konsumtionen av trombocyter i mjälten är en viktig patofysiologisk mekanism vid ITP. Splenektomi leder till normalisering av antalet trombocyter hos ca 70 % av dem som opereras (Johansson *et al*, 2006; Kojouri *et al*, 2004; Vianelli *et al*, 2005) (*evidensgrad IIb*). Det har angetts att svaret på IVIg-behandling kan vara en viktig prognostisk faktor för utfallet av en splenektomi (Law *et al*, 1997). En retrospektiv studie av 30 patienter visade att de som svarat bra på behandling med IVIg också svarade bra på splenektomi (19 av 21). De 9 patienter som svarat dåligt på IVIg-behandling svarade också dåligt på splenektomi vid ett års uppföljning. Detta fynd har dock inte kunnat reproduceras och idag anser man att det inte finns något skäl att avråda från splenektomi pga. ett dåligt svar på IVIg.

Biverkningar: Komplikationer under operation samt postoperativt (blödningar, infektioner och subfrenisk abscess). I en nylig systematisk analys såg man en komplikationsfrekvens om ca 13 % vid transabdominell splenektomi och ca 10 % vid laparoskopisk splenektomi; mortaliteten var 1 % med laparotomi och 0,2 % med laparoskopi (Kojouri *et al*, 2004). Om ingreppet genomförs på ett centrum väl förtroget med åtgärden och av en van operatör erhålls troligtvis färre komplikationer.

En ökad risk vid blodförgiftning med kapselförsedda bakterier, framförallt Pneumokocker och Hemofilus influenza, föreligger efter splenektomi. Det saknas välgjorda studier av frekvensen av postsplenektomi-septikemi vid ITP. I en retrospektiv studie av patienter som splenektomerats pga hereditär sfärocytos var mortalitetsrisken 0,73/1000 patientår (Schilling, 1995; William *et al*, 2007). Risken för infektioner är störst de första åren efter splenektomin och den är större hos yngre jfr äldre patienter (William *et al*, 2007).

Strikta rekommendationer för splenektomi är svåra att ge dels pga. att nya behandlingsmetoder kan senarelägga eller helt utesluta behovet av splenektomi, dels pga. att spontana remissioner förekommer.

Indikationer för splenektomi: Den primära behandlingen med IVIg och kortikosteroider skall ha sviktat och inga kontraindikationer mot kirurgi skall föreligga. Accepterade kriterier för splenektomi är de följande: (i) Svår trombocytopeni (B-TPK $<10 \times 10^9/L$). (ii) Stor risk för blödningar vid B-TPK $<30 \times 10^9/L$, och (iii) Behov av kontinuerlig kortisonbehandling för att vidmakthålla ett säkert antal trombocyter (Kojouri *et al*, 2004; Stasi *et al*, 2008)

Inför planerad splenektomi rekommenderas preoperativa förberedelser med IVIg, t.ex. 1,0 g/kg under 1-2 dagar, i kombination med kortikosteroider, till dess att ett B-TPK $>50 \times 10^9/L$ erhållits. Splenektomi bör idag företrädesvis göras laparoskopiskt. Före operationen skall man med ultraljud alt. CT-buk visa att det finns en mjälte och denna är normalstor. Mobiliseringen efter ingreppet är snabb, särskilt om det genomföres laparoskopiskt, och vanligtvis behövs ej trombosprofylax. Vid mera långdragna mobiliseringsförlopp eller kraftig reaktiv trombocytos kan man överväga trombosprofylax med lågmolekylärt heparin alt. acetylsalicylsyra.

Patienten skall vaccineras mot Pneumokocker och Hemofilus influenza typ B, senast ett par veckor före splenektomin (*evidensgrad IV*). Rekommendationen är även att revaccinera mot Pneumokocker vart 5:e år (Landgren *et al*, 2004).

Behovet av profylaktisk antibiotikabehandling är kontroversiellt och vanligtvis avstår man idag från detta hos vuxna patienter. Det kan vara praktiskt att splenektomerade patienter har ett en förpackning antibiotika i hemmet (penicillin-V eller erytromycin) att använda vid febersjukdom. Vidare bör patienterna informeras om risken med postsplenektomi-septikemi samt att de skall höra av sig till sjukhus vid feber >38°C.

En bimjälte finns hos drygt 10 % av de patienter som splenektomerats och oftast avlägsnas den vid ingreppet (Budzynski *et al*, 2002; von dem Borne *et al*, 1988). Hos patienter som återfaller i en behandlingskrävande trombocytopeni efter splenektomi har man i vissa fall sökt efter en kvarvarande bimjälte. Det kan dock poängteras att de patienter som aldrig svarat på den initiala splenektomi extremt sällan drar någon fördel av att få en kvarvarande mjälte bortextirperad (Facon *et al*, 1992) (*evidensgrad III/IV*).

Behandlingar som syftar mot att öka trombocytproduktionen - TPO mimetika

En icke ändamålsenligt suboptimal trombopoietinkoncentration har visat sig vara en viktig komponent i patofysiologin vid kronisk ITP och en minskad trombocytproduktion har påvisats hos en väsentlig andel av dylika patienter. Två läkemedel som kan binda till och aktivera trombopoietinreceptorn har utvecklats och registrerats för användning vid ITP. Nplate® (romiplostim, Amgen) är f.n. godkänt på den europeiska, kanadensiska, australiensiska och amerikanska marknaden och Promacta® (eltrombopag, GlaxoSmithKline) är godkänt på den amerikanska.

Romiplostim

Romiplostim administreras subkutant en gång per vecka, i dosen 1-10 µg/kg (*evidensgrad Ib/IIa*). Läkemedlet saknar sekvenshomologi med endogent trombopoietin varför risken för utveckling av korsreagerande och neutraliserande antikroppar torde vara låg. Läkemedlet har genomgått noggranna fas I-III studier. I en randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas I/II studie undersöktes läkemedlet hos 21 vuxna patienter med refraktär ITP (Bussel *et al*, 2006). Studiens primära mål var att finna den dos som gav ett B-TPK-värde inom målområdet 50-450 x 10⁹/L och minst det dubbla jfr basvärdet. Ett sådant behandlingssvar sågs hos 12 av 16 patienter som randomiserats till romiplostim (1 eller 3 µg/kg). En övergående försämring av trombocytopenin (rebound thrombocytopenia) sågs hos 4 patienter då behandlingen avslutades.

Två dubbelblind fas III studier har utvärderat 6 månaders romiplostimbehandling hos splenektomerade respektive icke splenektomerade vuxna patienter med kronisk ITP och B-TPK <30 x 10⁹/L (Kuter *et al*, 2008). Startdosen av läkemedlet var 1 µg/kg givet en gång per vecka. Dosen titrerades för att nå ett målvärde på B-TPK mellan 50-200 x 10⁹/L. Den maximala tillåtna dosen var 15 µg/kg/vecka. Studiens primära mål var att uppnå ett s.k. varaktigt B-TPK-svar (veckovisa B-TPK >50 x 10⁹/L under åtminstone 6 av de 8 avslutande behandlingsveckorna). Ett sådant behandlingssvar sågs hos 38 % (16/42) av de splenektomerade patienterna och 61 % (25/41) av de icke splenektomerade; endast 0-5% i placebogruppen uppvisade ett motsvarande svar (p<0,0013). Signifikant färre romiplostimbehandlade patienter behövde annan tillfällig ITP-behandling, t.ex. IVIg. Många av de romiplostimbehandlade patienterna kunde även minska annanstidigt pågående underhållsbehandling, t.ex. kortikosteroider. Blödningar, både allvarliga och mindre

allvarliga, minskade under behandlingen med romiplostim. Inga patienter uppvisade neutraliserande antikroppar mot läkemedlet.

I en fortsättningsstudie erbjöds de patienter som ingått i de inledande studierna att delta i en öppen långtidsbehandling med romiplostim. Totalt har här 215 patienter behandlats med romiplostim. Dessa långtidsdata, med upp till 4 års behandling, visar på en kvarstående behandlingseffekt utan kumulativ toxicitet (Bussel *et al*, 2009a).

Biverkningar: Bland biverkningarna märks huvudvärk, trötthet, och artralgi. En ökad förekomst av retikulin i benmärgen har noterats och enstaka fall av tromboembolism har rapporterats. Farhågor om att läkemedlet kan inducera en myeloisk malignitet har framförts. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Eltrombopag

Eltrombopag är en liten molekyl som administreras oralt en gång dagligen, i dosen 25-75 mg/dag (*evidensgrad Ib/IIa*). Läkemedlet bör intas fastande eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll.

I en multicenterstudie randomiserades 111 vuxna patienter med kronisk ITP (B-TPK $<30 \times 10^9/L$) till behandling med eltrombopag (30, 50 eller 75 mg/dag) eller placebo (Bussel *et al*, 2007). Av 109 ITP patienter som erhöll ≥ 1 dos av eltrombopag nåddes det primära målet (TPK $\geq 50 \times 10^9/L$ på behandlingsdag 43) hos 28 %, 70 %, and 81 %, för doserna 30 mg, 50 mg, and 75 mg, att jämföras med 11 % i placebogrupper. På dag 15 hade mer än 80 % av patienterna behandlade med 50 och 75mg en ökning av TPK till nära normalområdet. När behandlingen avslutades återvände B-TPK värdet till basalnivån inom 2 veckor. Någon "rebound" trombocytopeni noterades inte.

I en fas III studie (randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad), behandlades 76 kroniska ITP patienter med eltrombopag (50-75 mg/dag) och 38 med placebo under 6 veckor. Alla hade vid studiestart TPK $<30 \times 10^9/L$ och 39 % hade tidigare genomgått splenektomi. Studiens primära mål var att definiera andelen patienter som nådde B-TPK $>50 \times 10^9/L$ på behandlingsdag 43 (Bussel *et al*, 2009b). Fyrtiotre (59 %) av de eltrombopag- och 6 (16 %) av de placebobehandlade patienterna uppnådde detta mål. Behandlingssvaret var oberoende av ålder, kön, annan samtidig ITP-behandling, tidigare splenektomi, basal B-TPK nivå och antal tidigare behandlingsregimer. Av patienterna med B-TPK $<15 \times 10^9/L$ före behandlingsstart nådde 16/38 det primära behandlingsmålet och 8 av de resterande 22 hade en kliniskt signifikant ökning av B-TPK. Signifikant färre patienter i eltrombopag-gruppen hade blödningssymtom på behandlingsdag 43, jfr de placebobehandlade ($p=0,029$).

I en förlängd fas III studie har 109 patienter med ITP öppet behandlats med eltrombopag i dosen 25-75 mg/dag, anpassad för att nå B-TPK $>50 \times 10^9/L$. (EHA 2009, Abstract 949). I denna studie uppnådde 78 % av patienterna B-TPK $>50 \times 10^9/L$ under mer än halva behandlingstiden (medelvärde 194 dagar); 35 % av de patienter som före behandlingsstart hade annan pågående ITP-terapi kunde avsluta den under studiens gång. Antalet signifikanta blödningsepisoder minskade. Tromboemboliska händelser sågs hos 4 patienter.

Biverkningar: Bland biverkningarna märks huvudvärk, illamående, buksmärtor och ökning av aminotransaminaser. En ökad förekomst av retikulin i benmärgen har noterats och enstaka fall av tromboembolism har rapporterats. Farhågor om att läkemedlet kan inducera en myeloisk malignitet har framförts.

ITP-läkemedel

Läkemedel	Dosintervall	Tid till initialt terapisvar	Tid till max terapisvar
•Prednisolon	•1-2 mg/kg/dag, po, 1-4 veckor	•4-14 dagar	•7-28 dagar
•Dexametason	•40 mg po x 4 dagar, 4-6 månadsvisa cykler	•2-14 dagar	•4-28 dagar
•IVIg	•0,4-1 g/kg, iv, (1-5 doser)	•1-3 dagar	•2-7 dagar
•IV anti-D	•75 ug/kg, iv	•1-3 dagar	•3-7 dagar
•Rituximab	•375 mg/m ² , iv, (4 veckovisa doser)	•7-56 dagar	•14-180 dagar
•Splenekтоми	•Laparoskopisk	•1-56 dagar	•7-56 dagar
•Vinkristin	•2 mg, iv, (4-6 veckovisa doser)	•7-14 dagar	•7-42 dagar
•Vinblastin	•0,1 mg/kg, iv, (6 veckovisa doser)	•7-14 dagar	•7-42 dagar
•Danazol	•400-800 mg/dag, po	•14-90 dagar	•28-180 dagar
•Azatioprin	•2 mg/kg/dag, po	•30-90 dagar	•30-180 dagar
•Romiplostim	•1-10 ug/kg/vecka, sc	•5-14 dagar	•14-60 dagar
•Eltrombopag	•25-75 mg/dag, po	•7-28 dagar	•14-90 dagar

Övriga hemostasbefrämjande åtgärder

Cyklokapron® (Tranexamsyra)

Fibrinolysinhibitorer som förhindrar att bildade koagel upplöses.

Injektionsvätska (100 mg/ml), tabletter (500 mg), mixtur (100 mg/ml), brustabletter (1 g) ges vid risk för långvariga blödningar, t.ex. före tandläkarbesök, vid operationer och vid menstruationer. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

Octostim® (Desmopressin, Faktor VIII-frisättare)

Injektionsvätska 15 µg/ml ges subkutant 0,2-0,3 µg/kg eller utspätt i fysiologisk koksalt i.v. (se FASS), alt nässpray 150 µg/dos (se FASS). Om positiv effekt kan dosen upprepas högst 1-2 gånger med 6 timmars intervall. Den positiva effekt man ser beror sannolikt på frisättningen av von Willebrandfaktor och förbättrad trombocytfunktion, och därmed gynnsammare betingelser för den primära hemostasen.

Observera risken för vattenretention. Vätskeintaget bör begränsas till minsta möjliga och kroppsvikten kontrolleras kontinuerligt under behandling.

Trombocytttransfusion

Profylaktiska trombocytttransfusioner har ingen plats i handläggningen av ITP. Enda indikationen för trombocytttransfusioner är misstanken om eller verifierad pågående livshotande blödning. Vid ITP med mycket låga B-TPK är trombocyternas medellivslängd extremt kort, och många gånger ses ingen höjning av trombocyttätalet 1 timma efter transfusionen. Vid *allvarliga blödningar* kan dock trombocytttransfusioner vara av avgörande betydelse.

Rekommendationer för behandlingen

Nydiagnostiserad (0-3 månader) och persisterande ITP (3-12 månader)

En individuell bedömning görs för varje patient. Behandlingsindikationen avgörs av en kombination av överväganden betraktande aktuellt B-TPK, pågående blödningssymtom, patientens ålder, livsstil etc.

- 1. Patienter som skall behandlas**
 - Aktiv blödning (livshotande blödning, omfattande purpura med rikliga petekier och ekkymoser, med eller utan slemhinneblödning) eller
 - TPK $<10 \times 10^9/L$
- 2. Patienter, där frågan om behandling eller inte är kontroversiell**
 - Inga eller smärre blödningar (ett fåtal hematom och petekier) och
 - TPK $10-30 \times 10^9/L$
- 3. Patienter där ingen behandling krävs utom vid speciella omständigheter, t.ex. kirurgi**
 - Inga blödningar eller blödningsbenägenhet och
 - TPK $>30 \times 10^9/L$

Inläggning på sjukhus/uppföljning

Livshotande blödning, oavsett B-TPK-värde: Inläggning rekommenderas.

TPK $<20 \times 10^9/L$ och påtaglig hud/slemhinneblödning: Inläggning rekommenderas.

TPK $>20-30 \times 10^9/L$ utan symtom eller endast lindrig purpura: Inläggning ej motiverad om adekvat uppföljning kan erbjudas i öppenvård.

I det enskilda fallet måste hänsyn tas till patientens följsamhet till behandling, närhet till sjukhus och patientens eget önskemål.

Första linjens behandling - läkemedel och dosering

Intermediärdos kortikosteroider:

Prednisolon 1 mg/kg/dag i upp till 28 dagar, följt av nedtrappning under 1-3 månader. Om en acceptabel stegring erhålls av B-TPK kan prednisolondosen relativt snabbt minskas ned till en dos om ca 20 mg/dag, för att därefter ske med långsammare takt.

Om ej effekt inom 5-10 dagar överväg att ge IVIg.

Överväg gastritprofylax vid behandling med kortikosteroider.

Alt.

Högdos kortikosteroider

Dag 1-4: 40 mg Dexametason peroralt; ges i 4-6cykler om 28 dagar.

Alt.

IVIg:

Ett rekommenderat schema är:

Dag 1-2: 1,0 g IVIg/kg x 1

Dosering enligt FASS: 0,4 g/kg/dag i 2 dagar. Om TPK < 30 x 10⁹/L på 3:e dagen ges 0,4 g/kg/dag i ytterligare 3 dagar.

Det vanligaste är att behandlingen inleds med prednisolon peroralt och om effekten uteblir inom 5-10 dagar adderas IVIg. IVIg har oftast en snabbare effekt än perorala kortikosteroider och är därför förstahandsvalet vid mer uttalade symptom.

Vid livshotande blödning

Oavsett B-TPK-värde ges initialt IVIg, i kombination med högdos metylprednisolon och trombocytransfusioner (Spahr & Rodgers, 2008) (*evidensgrad IIb-IV, Grad C rekommendation*):

- Dag 1-2: IVIg 1,0 g/kg i.v., och nästföljande dag om B-TPK < 50 x 10⁹/L
- Dag 1-3: Hödos metylprednisolon 1,0 g i.v./dag (inte vid gastrointestinal blödning)
- Dag 1-2: Trombocytransfusion - 2 enheter trombocyter (1 enhet innehåller trombocyter från fyra givare) var 4–6 timma, alt. 1 enhet aferesade trombocyter var 4–6 timma
- Dag 1-3: Cyklokapron 10 mg/kg x 3 i.v. (eller per os 20 mg/kg x 3)

Andra linjens behandling

Splenektomi och ett flertal läkemedel har använts som 2:a linjens behandling hos de patienter som inte svarat tillfredsställande på den inledande behandlingen alt. där kortikosteroiderna inte kunnat reduceras till acceptabla doser. Man får för varje patient göra en sammanvägning av vilken terapi som kan vara lämpligast baserat på patientens eget önskemål och förväntning, ålder, blödningsbenägenhet, livsstil, samtidigt pågående annan behandling och komorbiditet. Tillgängliga behandlingar verkar via skilda mekanismer och de har även vitt skilda sidoeffekter med ibland påtaglig toxicitet. Grovt kan dessa behandlingar delas in i de som via en engångsåtgärd avser att åstadkomma en långvarig remission (kirurgiskt: splenektomi vs. medicinskt: t.ex. rituximab) och de där en kontinuerlig underhållsbehandling krävs (kortikosteroider, immunosuppressiva läkemedel, TPO-mimetika). Avsikten med 2:a linjens behandling är att uppnå en höjning av B-TPK till en nivå som är hemostatiskt säker (>50 x 10⁹/L). Detta behandlingsmål skall vägas mot kortsiktiga och långsiktiga bieffekter som är förenad med den behandling som väljs. I praktiken brukar någon av nedanstående behandlingar komma ifråga och utifrån tillgänglig litteratur är det svårt att rangordna dem. Dock överväger många svenska hematologer i första hand splenektomi som andra linjens behandling vid ITP.

Azatioprin

Imurel® 50-100 mg 1-2 ggr dagligen. Dosen justeras efter B-LPK (*evidensgrad IIa/IIb, Grad B rekommendation*).

Danazol

Danocrine® 200 mg 2 till 4 ggr dagligen, (licenspreparat) (*evidensgrad IIa/IIb, Grad B rekommendation*).

IVIg

0,4-0,8 g IVIg/kg x 1 med 2-5 veckors intervall, beroende på blödningsymtom.

Lågdos kortikosteroider

Prednisolon® 2,5-5-7,5 mg dagligen alt. varannan dag

Mycofenolat mofetil

Cellcept® 500 mg – 1000 mg 2 ggr dagligen (*evidensgrad IIa/IIb, Grad B rekommendation*).

Rituximab

Mabthera® 375mg/m² i.v. en gång per vecka under 4 konsekutiva veckor (*evidensgrad IIa, Grad B rekommendation*). Hepatit B status skall kontrolleras före behandlingsstart (*evidensgrad IV, Grad C rekommendation*).

Splenektomi

Laparoskopisk splenektomi är att föredra. Splenektomi bör ej genomföras de första (3) - 6 månaderna efter diagnos, på grund av möjligheten för spontant tillfrisknande (*evidensgrad IV, Grad C rekommendation*).

TPO-mimetika (evidensgrad Ib)

Nplate® (romiplostim) 1-10 µg/kg s.c. en gång per vecka (*evidensgrad Ib, Grad A rekommendation*). Dosen titreras uppåt för att uppnå B-TPK >50 x 10⁹/L.

Promacta® (eltrombopag) 25-75 mg/dag p.o. (*evidensgrad Ib, Grad A rekommendation*).

Ännu inte registrerat i Sverige

Kronisk ITP (>12 månader)

Omkring 20 % av kroniska ITP patienter erhåller inte en tillfredsställande uppgång i B-TPK efter splenektomi, eller med övriga 2:a linjens behandlingar. Ytterligare 10-20 % av de som initialt svarat på splenektomin återfaller senare i en behandlingskrävande trombocytopeni. I en majoritet av dylika fall är prognosen godartad. De flesta patienter kan hålla ett B-TPK >30 x 10⁹/L utan behandling, och endast ett fåtal drabbas av allvarligare blödningar. Några patienter kan även spontant tillfriskna, dvs. nå B-TPK-nivåer >100-150 x 10⁹/L efter en lång observationstid. Detta spontana tillfrisknande förefaller vara oberoende av den behandling som getts. Det finns dock en ökad mortalitet och morbiditet hos de mest refraktära patienterna (Mathias *et al*, 2008;McMillan & Durette, 2004).

Om ITP-symtom kvarstår efter splenektomi (refraktär kronisk ITP) skall fortsatt behandling övervägas hos patienter med TPK<30 x 10⁹/L. Behandlingen skall vara individualiserad och baserad mer på blödningsbenägenhet, symtom, ålder, aktivitetsnivå och patientens hela livssituation och mindre på B-TPK-värdet. I denna situation måste behandlingens vinster noggrant vägas mot kortsiktiga- och långsiktiga bieffekter av terapin.

Behandling av refraktär kronisk ITP med kliniskt betydelsefull trombocytopeni har traditionellt skett med orala kortikosteroider, eventuellt kombinerat med IVIg eller annat immunosuppressivt läkemedel. De TPO-mimetika som nyligen registrerats har en framskjuten plats hos dessa patienter och kan för många dem vara att föredra framför annan mera toxisk behandling.

Läkemedel som bör undvikas vid trombocytopeni

NSAID och ASA

Acetylsalicylsyra har en irreversibelt hämmande effekt på trombocytfunktionen, och skall inte användas vid trombocytopeni. Effekten på trombocytfunktionen kvarstår trombocytens hela livscykel (7-10 dagar).

Andra antiinflammatoriska preparat av icke steroidtyp kan liksom acetylsalicylsyra försämra trombocytfunktionen och bör inte användas.

Coxiber (Cox-2 hämmare)

Dessa läkemedel har en hög selektivitet för cyklooxygenas-2 och har därför endast en liten effekt på trombocytfunktionen. De kan vara ett alternativ hos patienter med trombocytopeni, som är i behov av ett antiinflammatoriskt läkemedel.

Bilaga 1

I bilaga 2 finns information som kan lämnas ut till patienter med ITP. I denna bilaga besvaras vanliga frågor som uppkommer vid handläggningen av patienter med ITP, inkl. vilka läkemedel som bör undvikas.

För patienter som önskar inhämta ytterligare information om ITP rekommenderas följande länkar: <http://www.fbis.se/> ; <http://www.itpsupport.org.uk> ; <http://www.pdsa.org> ; <http://www.itpfoundation.org> ;

Trombocytopeni och graviditet

Det är vanligt att B-TPK sjunker under graviditet, genom en kombination av hemodilution och ökad trombocytkonsumtion. Denna godartade "gestational thrombocytopenia" måste skiljas från mer allvarliga tillstånd som är associerade med trombocytopeni: (i) ITP, (ii) trombotisk trombocytopen purpura (TTP), (iii) pre-eklampsi/eklampsi, (iv) fosfolipidantikroppssyndrom och (v) HELLP-syndrom.

Det finns ingen anledning att avråda kvinnor med ITP från att genomgå graviditet och förlossning. Mödrar med ITP riskerar dock att överföra antikroppar mot trombocyter till fostret, med påföljande risk både för intrauterin trombocytopeni och att barnet föds med låga trombocyter. Det kan dröja upp till 6 månader innan de antikroppar som förts över från modern till fostret försvinner, varefter barnets B-TPK-värden normaliseras. Om det första barnet drabbats av trombocytopeni brukar oftast det andra barnet vara drabbat på samma sätt (*evidensgrad III*). Det finns inget samband mellan mammans och barnets trombocytvärde. Efter splenektomi kan modern ha normalt antal trombocyter men ändå överföra trombocytantikroppar till fostret.

Mödrar med ITP kan amma sina barn.

Handläggning av ITP under graviditet

Ett samarbete etableras mellan behandlande hematolog och obstetriker. Ofta följs dessa mödrar upp via specialistmödravården. Syftet med uppföljningen och behandlingen är att reducera risken för blödningar hos mamman och att säkerställa ett acceptabelt B-TPK vid förlossningen. Flera studier har visat att graviditet hos mödrar med ITP innebär mycket liten risk för både mamman och barnet (Samuels *et al*, 1990; Veneri *et al*, 2006). Den neonatal mortaliteten för barn födda av mödrar med ITP är uppskattningsvis <1 %; en svår neonatal trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$) ses hos 8,9-14,7 % av barnen och intrakraniella blödningar ses hos 0-1,5 % av dessa (Burrows & Kelton, 1993; Bussel *et al*, 1991b; Kaplan *et al*, 1990; Samuels *et al*, 1990). Det finns inga säkra belegg för att kejsarsnitt är säkrare än vaginal förlossning. De flesta blödningsepisoder hos det nyfödda barnet inträffar 24-48 timmar efter förlossningen, vid den tidpunkt då nadirvärdet för B-TPK nås. Val av förlossningsmetod styrs av obstetriska indikationer (Bussel *et al*, 1991a) (*evidensgrad III, Grad B rekommendation*).

Följande rekommendationer ges

Under graviditetens första två trimestrar följs B-TPK en gång per månad. Målet är att med behandlingen hålla B-TPK $>20-30 \times 10^9/L$.

Under graviditetens sista trimester kontrolleras B-TPK varje till varannan vecka. Målet är att med behandlingen erhålla ett B-TPK mellan $50-100 \times 10^9/l$ inför förlossningen. Ett B-TPK $>50 \times 10^9/L$ är oftast tillräckligt för kejsarsnitt. De flesta anestesiloger önskar ett B-TPK $>75-100 \times 10^9/L$ för ev. epiduralbedövning (Beilin *et al*, 1997; Rasmus *et al*, 1989; Rolbin *et al*, 1988)

Behandling av ITP under graviditet

Kortikosteroider och IVIg är förstahandsvalet för behandling av gravida med ITP (Letsky & Greaves, 1996) (*Grad C rekommendation*). Splenektomi och azatioprin är andrahandsvalen, för vilka en begränsad erfarenhet föreligger (Alstead *et al*, 1990).

Intermediärdos kortikosteroid

Prednisolon 10-20 mg/dag ges initialt och dosen anpassas för att nå målvärdet för B-TPK. Denna behandling påverkar inte barnets trombocytantal (Christiaens *et al*, 1990).

Alt.

IVIg

Intermittenta i.v. infusioner av gammaglobulin, t.ex. 0,4-0,8 g IVIg varannan till var 3:e vecka.

Splenektomi

Om splenektomi är en nödvändig åtgärd bör denna förläggas till 2:a trimestern. Splenektomi kan oftast genomföras laparoskopiskt.

Referenser

- (2003) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br.J.Haematol.*, **120**, 574-596.
- Abrahamson,P.E., Hall,S.A., Feudjo-Tepie,M., Mitrani-Gold,F.S., & Logie,J. (2009) The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Among Adults: A Population-Based Study and Literature Review. *Eur.J.Haematol.*
- Ahn,Y.S. & Horstman,L.L. (2002) Idiopathic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and management. *Int.J.Hematol.*, **76 Suppl 2**, 123-131.
- Alpdogan,O., Budak-Alpdogan,T., Ratip,S., Firatli-Tuglular,T., Tanriverdi,S., Karti,S., Bayik,M., & Akoglu,T. (1998) Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br.J.Haematol.*, **103**, 1061-1063.
- Alstead,E.M., Ritchie,J.K., Lennard-Jones,J.E., Farthing,M.J., & Clark,M.L. (1990) Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, **99**, 443-446.
- Andersen,J.C. (1994) Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N.Engl.J.Med.*, **330**, 1560-1564.
- Arnold,D.M., Dentali,F., Crowther,M.A., Meyer,R.M., Cook,R.J., Sigouin,C., Fraser,G.A., Lim,W., & Kelton,J.G. (2007) Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann.Intern.Med.*, **146**, 25-33.
- Beardsley,D.S. (2006) ITP in the 21st century. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 402-407.
- Beilin,Y., Zahn,J., & Comerford,M. (1997) Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3). *Anesth.Analg.*, **85**, 385-388.
- Blanchette,V.S., Luke,B., Andrew,M., Sommerville-Nielsen,S., Barnard,D., de,V.B., & Gent,M. (1993) A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J.Pediatr.*, **123**, 989-995.
- Boruchov,D.M., Gururangan,S., Driscoll,M.C., & Bussel,J.B. (2007) Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*, **110**, 3526-3531.
- Budzynski,A., Bobrzynski,A., Sacha,T., & Skotnicki,A. (2002) Laparoscopic removal of retroperitoneal accessory spleen in patient with relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura 30 years after classical splenectomy. *Surg.Endosc.*, **16**, 1636.
- Burrows,R.F. & Kelton,J.G. (1993) Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet.Gynecol.Surv.*, **48**, 781-788.

- Bussel, J., Kaplan, C., & McFarland, J. (1991a) Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. The Working Party on Neonatal Immune Thrombocytopenia of the Neonatal Hemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb.Haemost.*, **65**, 631-634.
- Bussel, J.B., Cheng, G., Saleh, M.N., Psaila, B., Kovaleva, L., Meddeb, B., Kloczko, J., Hassani, H., Mayer, B., Stone, N.L., Arning, M., Provan, D., & Jenkins, J.M. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, **357**, 2237-2247.
- Bussel, J.B., Druzin, M.L., Cines, D.B., & Samuels, P. (1991b) Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet*, **337**, 251.
- Bussel, J.B., Graziano, J.N., Kimberly, R.P., Pahwa, S., & Aledort, L.M. (1991c) Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood*, **77**, 1884-1893.
- Bussel, J.B., Kuter, D.J., George, J.N., McMillan, R., Aledort, L.M., Conklin, G.T., Lichtin, A.E., Lyons, R.M., Nieva, J., Wasser, J.S., Wiznitzer, I., Kelly, R., Chen, C.F., & Nichol, J.L. (2006) AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N.Engl.J.Med.*, **355**, 1672-1681.
- Bussel, J.B., Kuter, D.J., Pullarkat, V., Lyons, R.M., Guo, M., & Nichol, J.L. (2009a) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, **113**, 2161-2171.
- Bussel, J.B., Provan, D., Shamsi, T., Cheng, G., Psaila, B., Kovaleva, L., Salama, A., Jenkins, J.M., Roychowdhury, D., Mayer, B., Stone, N., & Arning, M. (2009b) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, **373**, 641-648.
- Butros, L.J. & Bussel, J.B. (2003) Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **25**, 660-664.
- Carson, K.R., Evens, A.M., Richey, E.A., Habermann, T.M., Focosi, D., Seymour, J.F., Laubach, J., Bawn, S.D., Gordon, L.I., Winter, J.N., Furman, R.R., Vose, J.M., Zelenetz, A.D., Mamtani, R., Raisch, D.W., Dorshimer, G.W., Rosen, S.T., Muro, K., Gottardi-Littell, N.R., Talley, R.L., Sartor, O., Green, D., Major, E.O., & Bennett, C.L. (2009) 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*, **113**, 4834-4840.
- Christiaens, G.C., Nieuwenhuis, H.K., von dem Borne, A.E., Ouwehand, W.H., Helmerhorst, F.M., van Dalen, C.M., & van, d.T., I (1990) Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, **97**, 893-898.
- Cohen, Y.C., Djulbegovic, B., Shamai-Lubovitz, O., & Mozes, B. (2000) The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch.Intern.Med.*, **160**, 1630-1638.

- Cooper,N., Stasi,R., Cunningham-Rundles,S., Feuerstein,M.A., Leonard,J.P., Amadori,S., & Bussel,J.B. (2004) The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br.J.Haematol.*, **125**, 232-239.
- Cooper,N., Woloski,B.M., Fodero,E.M., Novoa,M., Leber,M., Beer,J.H., & Bussel,J.B. (2002) Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood*, **99**, 1922-1927.
- Emilia,G., Morselli,M., Luppi,M., Longo,G., Marasca,R., Gandini,G., Ferrara,L., D'Apollo,N., Potenza,L., Bertesi,M., & Torelli,G. (2002) Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **99**, 1482-1485.
- Facon,T., Caulier,M.T., Fenaux,P., Plantier,I., Marchandise,X., Ribet,M., Jouet,J.P., & Bauters,F. (1992) Accessory spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am.J.Hematol.*, **41**, 184-189.
- Facon,T., Caulier,M.T., Wattel,E., Jouet,J.P., Bauters,F., & Fenaux,P. (1994) A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *Br.J.Haematol.*, **86**, 678-680.
- Figueroa,M., Gehlsen,J., Hammond,D., Ondreyco,S., Piro,L., Pomeroy,T., Williams,F., & McMillan,R. (1993) Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, **328**, 1226-1229.
- Frederiksen,H. & Schmidt,K. (1999) The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, **94**, 909-913.
- George,J.N., Raskob,G.E., Vesely,S.K., Moore,D., Jr., Lyons,R.M., Cobos,E., Towell,B.L., Klug,P., & Guthrie,T.H. (2003) Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am.J.Hematol.*, **74**, 161-169.
- George,J.N., Woolf,S.H., Raskob,G.E., Wasser,J.S., Aledort,L.M., Ballem,P.J., Blanchette,V.S., Bussel,J.B., Cines,D.B., Kelton,J.G., Lichtin,A.E., McMillan,R., Okerbloom,J.A., Regan,D.H., & Warrier,I. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, **88**, 3-40.
- Godeau,B., Porcher,R., Fain,O., Lefrere,F., Fenaux,P., Cheze,S., Vekhoff,A., Chauveheid,M.P., Stirnemann,J., Galicier,L., Bourgeois,E., Haiat,S., Varet,B., Leporrier,M., Papo,T., Khellaf,M., Michel,M., & Bierling,P. (2008) Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*, **112**, 999-1004.
- Hedman,A., Henter,J.I., Hedlund,I., & Elinder,G. (1997) Prevalence and treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr.*, **86**, 226-227.

- Hou,M., Peng,J., Shi,Y., Zhang,C., Qin,P., Zhao,C., Ji,X., Wang,X., & Zhang,M. (2003) Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur.J.Haematol.*, **70**, 353-357.
- Howard,J., Hoffbrand,A.V., Prentice,H.G., & Mehta,A. (2002) Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br.J.Haematol.*, **117**, 712-715.
- Johansson,E., Engervall,P., Landgren,O., Grimfors,G., Widell,S., Rezai,S., & Bjorkholm,M. (2006) Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur.J.Haematol.*, **77**, 61-66.
- Kaplan,C., Daffos,F., Forestier,F., Tertian,G., Catherine,N., Pons,J.C., & Tchernia,G. (1990) Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet*, **336**, 979-982.
- Kappers-Klunne,M.C. & van't Veer,M.B. (2001) Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br.J.Haematol.*, **114**, 121-125.
- Kojouri,K., Vesely,S.K., Terrell,D.R., & George,J.N. (2004) 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*, **104**, 2623-2634.
- Kotb,R., Pinganaud,C., Trichet,C., Lambotte,O., Dreyfus,M., Delfraissy,J.F., Tchernia,G., & Goujard,C. (2005) Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur.J.Haematol.*, **75**, 60-64.
- Krause,J.R. (1981) Acute nonlymphocytic leukemia after cyclophosphamide therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *South.Med.J.*, **74**, 891-892.
- Kuter,D.J., Bussel,J.B., Lyons,R.M., Pullarkat,V., Gernsheimer,T.B., Senecal,F.M., Aledort,L.M., George,J.N., Kessler,C.M., Sanz,M.A., Liebman,H.A., Slovick,F.T., de Wolf,J.T., Bourgeois,E., Guthrie,T.H., Jr., Newland,A., Wasser,J.S., Hamburg,S.I., Grande,C., Lefrere,F., Lichtin,A.E., Tarantino,M.D., Terebelo,H.R., Viillard,J.F., Cuevas,F.J., Go,R.S., Henry,D.H., Redner,R.L., Rice,L., Schipperus,M.R., Guo,D.M., & Nichol,J.L. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, **371**, 395-403.
- Landgren,O., Bjorkholm,M., Konradsen,H.B., Soderqvist,M., Nilsson,B., Gustavsson,A., Axdorph,U., Kalin,M., & Grimfors,G. (2004) A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J.Intern.Med.*, **255**, 664-673.
- Law,C., Marcaccio,M., Tam,P., Heddle,N., & Kelton,J.G. (1997) High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, **336**, 1494-1498.
- Letsky,E.A. & Greaves,M. (1996) 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.*, **95**, 21-26.
- Liebman,H.A. & Stasi,R. (2007) Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*, **14**, 557-573.
- Lightsey,A.L., Jr., McMillan,R., & Koenig,H.M. (1975) Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Aggressive management of life-threatening complications. *JAMA*, **232**, 734-736.
- Lilleyman,J.S. (1994) Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch.Dis.Child*, **71**, 251-253.
- Maloisel,F., Andres,E., Zimmer,J., Noel,E., Zamfir,A., Koumarianou,A., & Dufour,P. (2004) Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am.J.Med.*, **116**, 590-594.
- Marieke,S.W., Kucera,G., Coalson,J., Li,L., Rutstein,M., Mowat,F., Fryzek,J., & Kaye,J.A. (2009) Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br.J.Haematol.*
- Mathias,S.D., Gao,S.K., Miller,K.L., Cella,D., Snyder,C., Turner,R., Wu,A., Bussel,J.B., George,J.N., McMillan,R., Wysocki,D.K., & Nichol,J.L. (2008) 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.*, **6**, 13.
- McMillan,R. (2001) Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, **344**, 1402-1403.
- McMillan,R. & Durette,C. (2004) Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*, **104**, 956-960.
- Neunert,C.E., Buchanan,G.R., Imbach,P., Bolton-Maggs,P.H., Bennett,C.M., Neufeld,E.J., Vesely,S.K., Adix,L., Blanchette,V.S., & Kuhne,T. (2008) Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **112**, 4003-4008.
- Newman,G.C., Novoa,M.V., Fodero,E.M., Lesser,M.L., Woloski,B.M., & Bussel,J.B. (2001) A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br.J.Haematol.*, **112**, 1076-1078.
- Provan,D., Butler,T., Evangelista,M.L., Amadori,S., Newland,A.C., & Stasi,R. (2007) Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*, **92**, 1695-1698.
- Provan,D., Moss,A.J., Newland,A.C., & Bussel,J.B. (2006) Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am.J.Hematol.*, **81**, 19-25.

- Provan,D., Stasi,R., Newland,A.C., Blanchette,V.S., Bolton-Maggs,P., Bussel,J.B., Chong,B.H., Cines,D.B., Gernsheimer,T.B., Godeau,B., Grainger,J., Greer,I., Hunt,B.J., Imbach,P.A., Lyons,G., McMillan,R., Rodeghiero,F., Sanz,M.A., Tarantino,M., Watson,S., Young,J., & Kuter,D.J. (2009) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, republished on line, October 21, 2009
- Psaila,B., Petrovic,A., Page,L.K., Menell,J., Schonholz,M., & Bussel,J.B. (2009) Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood*.
- Quiquandon,I., Fenaux,P., Caulier,M.T., Pagniez,D., Huart,J.J., & Bauters,F. (1990) Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br.J.Haematol.*, **74**, 223-228.
- Rasmus,K.T., Rottman,R.L., Kotelko,D.M., Wright,W.C., Stone,J.J., & Rosenblatt,R.M. (1989) Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet.Gynecol.*, **73**, 943-946.
- Reiner,A., Gernsheimer,T., & Slichter,S.J. (1995) Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **85**, 351-358.
- Rodeghiero,F., Stasi,R., Gernsheimer,T., Michel,M., Provan,D., Arnold,D.M., Bussel,J.B., Cines,D.B., Chong,B.H., Cooper,N., Godeau,B., Lechner,K., Mazzucconi,M.G., McMillan,R., Sanz,M.A., Imbach,P., Blanchette,V., Kuhne,T., Ruggeri,M., & George,J.N. (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, **113**, 2386-2393.
- Rolbin,S.H., Abbott,D., Musclow,E., Papsin,F., Lie,L.M., & Freedman,J. (1988) Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet.Gynecol.*, **71**, 918-920.
- Samuels,P., Bussel,J.B., Braitman,L.E., Tomaski,A., Druzin,M.L., Mennuti,M.T., & Cines,D.B. (1990) Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, **323**, 229-235.
- Scaradavou,A., Woo,B., Woloski,B.M., Cunningham-Rundles,S., Ettinger,L.J., Aledort,L.M., & Bussel,J.B. (1997) Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood*, **89**, 2689-2700.
- Schilling,R.F. (1995) Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann.Intern.Med.*, **122**, 187-188.
- Spahr,J.E. & Rodgers,G.M. (2008) Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am.J.Hematol.*, **83**, 122-125.
- Stasi,R., Brunetti,M., Pagano,A., Stipa,E., Masi,M., & Amadori,S. (2000) Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol.Dis.*, **26**, 582-586.

- Stasi,R., Evangelista,M.L., Stipa,E., Buccisano,F., Venditti,A., & Amadori,S. (2008) Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb.Haemost.*, **99**, 4-13.
- Stasi,R., Stipa,E., Forte,V., Meo,P., & Amadori,S. (2002) Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **99**, 3872-3873.
- Vancine-Califani,S.M., De Paula,E.V., Ozelo,M.C., Orsi,F.L., Fabri,D.R., & Annichino-Bizzacchi,J.M. (2008) Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets.*, **19**, 489-495.
- Veneri,D., Franchini,M., Raffaelli,R., Musola,M., Memmo,A., Franchi,M., & Pizzolo,G. (2006) Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann.Hematol.*, **85**, 552-554.
- Verlin,M., Laros,R.K., Jr., & Penner,J.A. (1976) Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamine. *Am.J.Hematol.*, **1**, 97-104.
- Vianelli,N., Galli,M., de,V.A., Intermesoli,T., Giannini,B., Mazzucconi,M.G., Barbui,T., Tura,S., & Baccaranion,M. (2005) Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*, **90**, 72-77.
- von dem Borne,A.E., Vos,J.J., Pegels,J.G., Thomas,L.L., & van,d.L. (1988) High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, **296**, 249-250.
- William,B.M., Thawani,N., Sae-Tia,S., & Corazza,G.R. (2007) Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology.*, **12**, 89-98.
- Yenson,P.R., Forrest,D., Schmiegelow,K., & Dalal,B.I. (2008) Azathioprine-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease and thiopurine S-methyltransferase deficiency. *Am.J.Hematol.*, **83**, 80-83.
- Zaja,F., Battista,M.L., Pirrotta,M.T., Palmieri,S., Montagna,M., Vianelli,N., Marin,L., Cavallin,M., Bocchia,M., Defina,M., Ippoliti,M., Ferrara,F., Patriarca,F., Avanzini,M.A., Regazzi,M., Baccarani,M., Isola,M., Soldano,F., & Fanin,R. (2008) Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, **93**, 930-933.

Bilaga 1. Den modell som använts för evidensgradering

Evidence level	Definition
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	Evidence obtained from at least one randomised controlled trial
IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study*
III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlated studies and case studies
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

*Refers to a situation in which implementation of an intervention is without the control of the investigators, but an opportunity exists to evaluate its effect

Grade of recommendation	Definition	Level of evidence
A	Requires at least one randomized controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation	Evidence levels Ia, Ib
B	Requires the availability of well-conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation	Evidence levels IIa, IIb, III
C	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality	Evidence level IV

Anpassat från "National Guidelines Clearinghouse" URL: www.guideline.gov

Bilaga 2. Patientinformation: Frågor och svar om ITP hos vuxna patienter

Vad är ITP?

ITP är en sjukdom som engagerar kroppens immunsystem och påverkar blodets levrings-/koaguleringsförmåga. Bristen på trombocyter uppstår när immunsystemet bildar antikroppar mot kroppens egna trombocyter (blodplättar). Trombocyterna identifieras då som främmande och rensas därför bort. Detta sker i bland annat i mjälten.

ITP betyder?

Immunologisk: Orsakad av rubbning i immunförsvaret som felaktigt producerar antikroppar mot kroppens egna blodplättar.

Trombocytopeni: Minskat antal blodplättar i blodet.

ITP: Immunologisk Trombocytopeni (ITP).

Purpura: Samlingsnamn på små blödningar i huden bestående av blåmärken och små punktformiga, millimeterstora blödningar som kallas för petekier.

Varför behövs trombocyter?

Trombocyter är små blodceller som förhindrar/stoppar blödning, dels genom att binda sig till blödningsstället och täppa till mekaniskt som en plugg, och dels genom att starta hela levringsprocessen.

Vad är normalt antal trombocyter i blodet?

Antal trombocyter varierar normalt mellan 150 - 400 x 10⁹ per liter blod (150-400 miljarder per liter blod). Vanligen räcker det att ha 30 - 50 x 10⁹ trombocyter per liter blod för att förhindra blödning.

Hur fick jag ITP?

I de flesta fall hittar man ingen förklaring. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor och den kan ses i alla åldrar. ITP kan dock vara en del av en annan sjukdom eller tillstånd, till exempel virusinfektion eller reumatiska led- och bindvävssjukdom.

Hur vet man säkert att jag har ITP?

Genom läkarundersökning och utredning som innefattar blodprovsanalyser och ofta även undersökning av benmärgsprov kan din läkare ställa diagnosen ITP.

Är ITP smittsamt?

Nej.

Kan ITP förklara rikliga menstruationer?

Ja. ITP orsakar ökad tendens till både hud- och slemhinneblödningar. Rikliga mensblödningar i början eller under hela menstruationen kan förklaras av lågt antal trombocyter. Förutom ITP behandling, kan man ha nytta av p- piller och andra preparat som kan minska mensblödningarna.

Är ITP ärftligt?

ITP är inte ärftligt. Nyfödda barn med mammor som har ITP kan tillfälligt ha låga antal trombocyter en tid efter förlossningen. Detta orsakas av att mammans antikroppar överförs till barnets blod. Detta tillstånd läker ut av sig självt.

Varför behandlar man min ITP?

Syftet med behandlingen är att med minsta möjliga medicinering åstadkomma en trombocytnivå i blodet som är tillräckligt hög för att förhindra blödningar. Många experter anser ett trombocytantal över 30×10^9 per liter är en säker nivå. Trombocytantal under $10 \times 10^9/L$ ökar risken för allvarliga blödningar.

Hur behandlar man ITP?

Den behandlingen din läkare väljer är oftast mycket beroende på sjukdomens svårighetsgrad, varaktighet, din ålder, förekomst av andra sjukdomar och på hur du har svarat på olika behandlingar vid tidigare tillfällen. Vid acceptabla trombocytnivåer kan man välja att avvakta med behandlingen och enbart kontrollera trombocytvärden regelbundet.

Behandlingen verkar genom olika mekanismer som syftar till att minska antikroppsproduktionen, blockera antikropparna, öka produktionen av trombocyter i benmärgen och/eller ta bort det filter där trombocyter förstörs, genom att operera bort mjälten. Kortison är oftast det första behandlingsalternativet. Det ges i höga doser i början för att sedan långsamt trappas ner i dos. Denna behandling minskar antikroppsproduktionen och minskar nedbrytningen av trombocyter. Kortison kan ges som tabletter eller injektioner IVIG: intravenöst immunglobulin. Det ges som intravenös infusion på sjukhus under en eller flera dagar. Blockerar antikropparna tillfälligt och åstadkommer oftast en höjning av trombocytnivån som varar under 2 till 3 veckor.

Splenektomi innebär att mjälten opereras bort. Denna operation utförs när medicinsk behandling med kortison ej gett önskad effekt inom 2-6 månader. Ingreppet leder oftast till att antalet trombocyter stiger till en säker eller en helt normal nivå. Patienter som har genomgått splenektomi är extra känsliga för infektioner orsakade av vissa bakterier, varför man brukar vaccinera mot dessa bakterier före operationen.

Andra behandlingsalternativ finns då kortison, IVIG, och splenektomi ej har hjälpt. Dessa kan din behandlande läkare ge mer information om.

Behöver jag begränsa mina fysiska aktiviteter på grund av min sjukdom?

Många experter tycker att vid en trombocyt nivå mindre än 50×10^9 , skall man undvika aktiviteter som ökar risken för skada, då risk för blödning finns. I övrigt rekommenderas helt normal aktivitet och motion. Mera specifika råd och riktlinjer kan du få av din läkare.

Är jag mer benägen att få infektioner än andra?

Sjukdomen ITP orsakar inte ökad benägenhet till infektion eller andra sjukdomar.

Behandlingen med kortison och/eller splenektomi kan medföra en ökad risk för infektioner. Patienter som har genomgått splenektomi, skall vid feber söka sjukvård snarast för att påvisa eller utesluta infektion som kräver tidig antibiotikabehandling.

Får jag ta andra mediciner?

En del mediciner skall man pga. ökad benägenhet för blödning undvika helt. Du får en lista på dessa mediciner från din läkare. Du skall alltid informera läkare att du har ITP när det är aktuellt med en ny medicinering. Du kan kontakta din behandlande läkare vid tveksamhet.

Hur är det med tandläkarbesök?

Du skall informera din tandläkare om din sjukdom. Om trombocytvärdet ligger bra behöver du ingen speciell förbehandling. Tandläkaren brukar kontakta din behandlande klinik för råd och samarbete inför större tandläkarinsgrepp. Enklare insgrepp brukar ej ge några blödningskomplikationer, även om trombocyttalet är lågt.

Läkemedel som inte bör användas av patienter med ITP

Nedanstående smärtstillande och antiinflammatoriska preparat är olämpliga för patienter med ITP. Detta är dock beroende på ditt trombocytvärde, varför är det bra att diskutera med din läkare innan du äter något av dessa preparat.

Albyl minor	Doleron	Naproxen
Alganex	Donobid	Orudis
Alindrin		Orudis retard
Alka Seltzer	Felden	
Alpoxen	Fragmin	Paraflex comp
Ardinex		Piroxicam
Arthrotec	Ibumetin	Plavix
Artrotec forte	Indomee	Prodon
Asasantin retard	Innohep	Pronaxen
Aspirin	Ipren	
		Relifex
Bamycor	Ketoprofen	
Bamyl		Ticlid
Bamyl koffein	Latonid	Toradol
Bamyl S	Magnecyl	Tradil
Barcan	Magnecyl brus	Treo
Brexidol	Magnecyl koffein	Treo citrus
Brufen	Migea rapid	Treo comp
Brufen retard	Migpriv	Trombyl
	Mobec	
Clinoril	Modifenac	Vltaren
Confortid		Voltaren t
	Naprosyn	
Diklofenak	Naprosyn entro	Xefo

Observera att SSRI preparat som Fevarin, Fluoxetin, Fluxantin, Fontex, Cipramil, Seroscand, Seroxat och Zoloft kan öka blödningsbenägenheten hos vissa patienter.

Följande preparat skall ej användas utan konsult med specialister: Heparin, Fragmin, Inohep, Actilys, Dextran, Orgaran, Metalys, Rapiycin, Refludan, Reopro, Streptase, Abbokinase och Waran.

Förslag på mediciner mot smärta och inflammation som kan användas av ITP patienter:

Smärtstillade:

Paracetamol (Alvedon®, Panodil®), Kodein (Citodon®), Dextropropoxifen (Doloxene®, Distalgesic®), Morfin®, Petidin®.

Inflammationsdämpande:

Celebra® eller annan COX2 hämmare.

Förslag på lokal behandling vid blödning från slemhinnor eller hud:

Preparat som kan anskaffas vid behov:

Cyklokapron® (lösning). Receptbelagt.

Blodstillande vadd (Stop Hemo®). Receptfritt.

Sugicel® (resorberbar väv). Receptfritt.

Gelfilm®, Gelfoam®, Spongostan® och Spongostan® anal tampong. -Receptfritt.

Vid blödning från munhålan

Kontakta din hematologimottagning. Skölj munnen med Cyklokapron -späd 5 ml injektions ampull med lika stor mängd vatten och skölj i 2 minuter och spotta sedan ut. Därefter bör man inte äta den närmaste timmen. Kan upprepas varannan timme.

Vid blödning från näsan

Använd blodstillande vadd. Kom ihåg att torra slemhinnor spricker lätt, särskilt vintertid.

Använd luftfuktare, ställ in blomkrukor eller vattenbaljor i de rum du vistas i. Fenazon nässalva kan också vara bra (receptfritt).

Bilaga 3. Vanliga differentialdiagnoser till ITP

Minskad produktion

- Benmärginfiltration: fibros, lymfom, myelom, leukemi eller metastaserande solid tumör
- Aplastisk anemi, MDS, PNH
- Toxisk benmärgspåverkan: cytostatika, kronisk alkoholkonsumtion, strålning
- Viroser - HIV, CMV, EBV, mässlingsvirus m. fl.
- B-12 och folatbrist
- Kongenitala trombocytopenier (mycket ovanligt)

Ökad poolning i en förstörd mjälte

- Alla former av splenomegali. Oftast är trombocytopenin måttligt och i nivån $50-100 \times 10^9/L$
 - Hematologiska tumorsjukdomar
 - Infektioner
 - Inlagringssjukdomar
 - Portal hypertension
 - Hjärtsvikt

Ökad destruktion

Immunologisk

- Primär immunologisk trombocytopeni (ITP)
- Sekundär immunologisk trombocytopeni
 - SLE associerad
 - HIV associerad
 - HP associerad
 - Läkemedelsinducerad
 - Hepatit C associerad
 - Lymfomassocierad
- Posttransfusionspurpura

Icke immunologisk

- Mikroangiopatier:
 - Trombotisk trombocytopen purpura - TTP
 - Hemolytiskt uremiskt syndrom - HUS
 - Dissiminerad intravasal koagulation - DIC
 - Havandeskapsförgiftning, HELLP-syndrom
- Levercirrhos
- Hjärtvitium
- Pulmonell hypertension

Bilaga 4. Checklista för utredning av trombocytopeni

Analys	Ordination, läkare	Datum
Rekommenderad primär- utredning:		
B-TPK i citratrör (<i>pseudotrombocytopeni</i>)		
Blodstatus, manuell diff., S-B12, B-folat		
Elstatus, S-Ca, leverstatus, P-PK, P-APT-T, B-SR, S-CRP, B-glukos		
Serologi HIV, Hep C, ev. B		
S-Elfores (<i>Malignitet, inflammation</i>)		
S-TSH		
S-ANA		
Helicobakter pylori utandningstest eller faecesantigen		
Utvidgad utredning:		
Ultraljud buk (lever, mjälte) inför splenektomi		
Benmärgsundersökning med aspirat och biopsi, ev. inkl flödescytometri och cytogenetik		
Trombocytantikroppar (<i>kan vara av värde vid oklar diagnos</i>)		
Kardiolipinantikroppar, lupusantikoagulans		
CMV, EBV, ev. annan aktiv virus?		
Blododling och tjock droppe (<i>Vid misstanke om endokardit eller malaria</i>)		
S-PSA eller annan malignitet?		
Inför splenektomi:		
Benmärgsundersökning och UL mjälte (<i>om ej gjort tidigare</i>)(<i>mjältstorlek?</i>)		
Vaccination mot pneumokocker och hemofilus		
Vid recidiv av ITP:		
CT-buk/ mjältscint (<i>Bimjälte?</i>)		
Osteoporosutredning bör göras vid långtidsbeh. med kortison (>3 månader).		