

# **Immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna**

Nationella rekommendationer för diagnostik och  
behandling

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-11-01	<p>Rekommendationerna utformade efter Regionala cancercentrums (RCC:s) mall för tumörsjukdomar</p> <p>Utförligare diskussion om valet av andra linjens behandling vid ITP, dvs. rituximab, splenektomi och TPO-mimetika</p> <p>Utvidgning av kapitlet trombocytopeni under graviditet</p> <p>Nya vaccinationsrekommendationer för splenektomerade patienter</p>

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Svensk förening för Hematologi 2014-06-01.

Beslut om implementering tas i respektive region eller landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Behandlingsrekommendationerna publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ner från: <http://www.sfhem.se/>

Immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna

November 2014

# Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING .....	7
1. INLEDNING .....	8
1.1 Rekommendationernas giltighetsområde.....	8
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version .....	8
1.3 Rekommendationernas förankring .....	8
1.4 Författargruppens sammansättning.....	8
1.4.1 Författargruppen.....	8
1.4.2 Adjungerade författare.....	9
1.4.3 Jäv och andra bindningar .....	9
1.5 Evidensgradering .....	9
2. MÅL MED REKOMMENDATIONERNA.....	10
3. EPIDEMIOLOGI .....	11
4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI.....	12
5. TUMREGLER FÖR TIDIG DIAGNOSTIK, .....	13
6. SYMTOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK .....	14
Sammanfattning .....	14
6.1 ITP är en uteslutningsdiagnos .....	14
6.2 Anamnes och fysikaliskt status.....	14
6.3 Basal provtagning .....	15
6.4 Provtagning i speciella situationer.....	15
6.4.1 Benmärgsundersökning.....	15
6.4.2 Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG) .....	15
6.4.3 Plasma-trombopoietin (P-TPO) .....	16
6.4.4 Lupusantikoagulans och kardiolipinantikroppar (APLA) samt ANA .....	16
6.4.5 Utredning av von Willebrands sjukdom (vWD) typ 2B .....	16
6.5 Differentialdiagnoser vid trombocytopeni .....	16
7. NOMENKLATUR VID ITP .....	18
Sammanfattning .....	18
8. BLÖDNINGSRISK VID ITP.....	19
Sammanfattning .....	19
8.1 Blödningsrisk.....	19
8.2 Menstruation .....	19
8.3 Hjärnblödning .....	20
9. REKOMMENDERADE BEHANDLINGAR .....	21

Sammanfattning .....	21
9.1 Första linjens behandling vid nydiagnosticerad och persisterande ITP .....	22
9.1.1 Prednisolon .....	22
9.1.2 Intravenösa immunoglobuliner (IVIg).....	23
9.2 Behandling vid livshotande blödning.....	24
9.3 Andra linjens behandling vid nydiagnosticerad och persisterande ITP .....	24
9.3.1 Rituximab .....	25
9.3.2 Splenektomi .....	26
9.3.3 TPO-mimetika.....	27
9.3.3.1 Romiplostim (Nplate®) .....	28
9.3.3.2 Eltrombopag (Revolade®) .....	29
9.4 Behandling av kronisk ITP (> 12 månader) .....	30
10. ÖVRIGA LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV ITP .....	31
10.1 Behandlingar som syftar till att minska trombocytdestruktionen .....	31
10.1.1 Immunglobulin anti-D (WinRho®) .....	31
10.1.2 Azatioprin .....	32
10.1.3 Ciklosporin .....	32
10.1.4 Cyklofosfamid .....	33
10.1.5 Danazol .....	33
10.1.6 Dapson.....	33
10.1.7 Kombinationskemoterapi .....	34
10.1.8 Mykofenolat mofetil (CellCept®).....	34
10.1.9 Vinkristin och vinblastin .....	34
10.2 Övriga hemostasbefrämjande åtgärder .....	35
10.2.1 Tranexamsyra (Cyklokapron®) .....	35
10.2.2 Desmopressin, faktor VIII-/vWf-frisättare (Octostim®) .....	35
10.2.3 Trombocyttransfusion .....	35
11. TROMBOCYTOPENI UNDER GRAVIDITET .....	36
Sammanfattning .....	36
11.1 Utredning av trombocytopeni som debuterar under graviditet .....	37
11.2 ITP under graviditet.....	37
11.3 Uppföljning av ITP under graviditet .....	38
11.4 Läkemedelsbehandling av ITP under graviditet .....	38

11.4.1	Kortikosteroider .....	38
11.4.2	IVIg .....	38
11.4.3	Övriga läkemedel för behandling av ITP under graviditet.....	39
11.5	Trombocyttransfusioner under graviditet .....	39
11.6	Splenektomi .....	39
11.7	Trombotisk mikroangiopati under graviditet .....	39
11.7.1	TTP/HUS .....	39
11.7.2	Behandling av TTP/HUS under graviditet.....	40
12.	EGENVÅRD.....	41
12.1	Mediciner som kan användas mot smärta och inflammation vid ITP.....	41
12.1.1	Smärtstillande .....	41
12.1.2	Inflammationsdämpande .....	41
12.2	Läkemedel som ska undvikas.....	41
12.3	Förslag på behandling vid blödning från slemhinnor eller hud.....	41
12.3.1	Vid blödning från munhålan .....	41
12.3.2	Vid blödning från näsan.....	41
13.	UPPFÖLJNING.....	43
	Sammanfattning .....	43
14.	VACCINATIONER HOS SPLENEKTOMERAD ITP-PATIENT .....	44
	Sammanfattning .....	44
14.1	Vaccination mot pneumokocker .....	44
14.1.1	Tidigare ovaccinerade patienter .....	44
14.1.2	Patienter tidigare vaccinerade med en dos Pneumovax® .....	44
14.1.3	Patienter tidigare vaccinerade med flera doser Pneumovax® .....	44
14.2	Vaccination mot meningokocker .....	45
14.2.1	Tidigare ovaccinerade patienter .....	45
14.2.2	Patienter tidigare vaccinerade med meningokockpolysackaridvaccin (Mencevax®, Meningovax A+C®) .....	45
15.	PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE .....	46
16.	OMVÅRDNADSASPEKTER.....	47
17.	UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING .....	48
18.	KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER .....	49
19.	KVALITETSREGISTER.....	50
20.	REFERENSER .....	51
21.	FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR.....	62

22. RELEVANTA LÄNKAR.....	63
BILAGA 1. Checklista för utredning av trombocytopeni.....	64
BILAGA 2. Patientinformation: frågor och svar om ITP hos vuxna .....	65
BILAGA 3. Läkemedel för behandling av ITP under graviditet och amning .....	68

## SAMMANFATTNING

Immunologisk trombocytopeni (ITP) är en organspecifik autoimmun sjukdom som kan vara primär eller sekundär till ett annat tillstånd med förändrat immunförsvar, t.ex. systemisk lupus erytematosus (SLE), lymfom, humant immunbristvirus (hiv), hepatit C och *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Det kan också bero på läkemedel som påverkar immunförsvaret. Primär ITP är en uteslutningsdiagnos och den kan fastställas när sjukhistoria, fysikalisk undersökning och laboratorieutredning inte talar för någon annan orsak till trombocytopenin.

Basal provtagning för att utesluta andra former av trombocytopeni ska inkludera följande analyser: fullständigt blodstatus inkl. retikulyocyter och manuell differentialräkning (obs s.k. pseudotrombocytopeni), S-elfores, test för hepatit B och C samt hiv, ev. graviditetstest, ev. *H. pylori*-diagnostik och ev. benmärgsdiagnostik.

Behandlingen ska individualiseras men när och med vad man ska behandla är delvis kontroversiellt. Med få undantag saknas vägledande prospektiva och randomiserade studier. Oftast behöver man dock inte behandla vid trombocytvärden (TPK)  $> 50 \times 10^9/L$ . Det slutgiltiga ställningstagandet baseras på bl.a. TPK-värde, blödningsymtom och annan samtidig sjuklighet. Som allmän rekommendation gäller att tandextraktioner kan ske vid TPK  $> 30 \times 10^9/L$ , allmänkirurgi vid TPK  $> 50 \times 10^9/L$  och avancerad kirurgi vid TPK  $> 80 \times 10^9/L$ .

Vid förlossning eftersträvas TPK  $> 80 \times 10^9/L$  för att tillåta epiduralanalogesi (EDA) eller spinalanalogesi, som är både smärtlindring vid vaginalförlossning men också eftersträvas vid kejsarsnitt. EDA och spinalanalogesi minskar kraftigt risken för narkoskomplikationer och fatala komplikationer vid kejsarsnitt.

Första linjens behandling hos vuxna ITP-patienter utgörs av kortikosteroider och/eller intravenösa immunglobuliner (IVIg). Detta gäller även under graviditet och amning.

Rituximab, splenektomi och TPO-mimetika är de läkemedel och åtgärder som i dag oftast används som andra linjens behandling om patienten inte har svarat tillfredsställande på den inledande terapin alt. om kortikosteroiderna inte har kunnat reduceras till acceptabla nivåer. För varje patient får man göra en sammanvägning av vilken terapi som kan vara lämpligast baserat på patientens egna önskemål och förväntningar, ålder, blödningsbenägenhet, livsstil, samtidigt pågående annan behandling och annan sjuklighet. Splenektomi ger ett varaktigt behandlingssvar hos cirka 70 procent, rituximab hos 15–20 procent och TPO-mimetika hos 60–90 procent. För TPO-mimetika krävs i de flesta fall en kontinuerlig underhållsbehandling.

För mer information om andra linjens behandling under graviditet och amning, se särskilt kapitel.

# 1. INLEDNING

## 1.1 Rekommendationernas giltighetsområde

Dessa rekommendationer gäller vuxna patienter (> 18 år) med primär immunologisk trombocytopeni (ITP).

## 1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Delar av detta dokument överensstämmer med den tidigare versionen av behandlingsrekommendationerna för ITP, publicerade 2010. Den mall som Regionala cancercentrum rekommenderar för vårdprogram för tumörsjukdomar har även använts för detta dokument. I behandlingsdelen har vikt lagts vid att diskutera de åtgärder som oftast används då patienterna sviktat på den inledande behandlingen med kortikosteroider och/eller IVIg. Nya rekommendationer lämnas även för vaccinationer hos splenektomerade patienter. Kapitlet rörande trombocytopeni under graviditet har utökats.

## 1.3 Rekommendationernas förankring

Svensk förening för hematologi (SFH) har granskat rekommendationerna och konstaterat att de uppfyller de minimikrav på struktur och process som fastställts av föreningen.

## 1.4 Författargruppens sammansättning

Initiativtagare till rekommendationerna har varit svenska hematologer med intresse för ITP-sjukdomen. Alla sjukvårdsregioner har varit representerade i gruppen.

### 1.4.1 Författargruppen

Hans Wadenvik, professor, överläkare, Hematologisektionen, VO Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg

Jan Astermark, docent, överläkare, VO Hematologi och Käril, Skånes Universitetssjukhus, 205 02 Malmö

Magnus Björkholm, professor, överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, 171 76 Stockholm

Andreas Björklund, specialistläkare, Hematologiskt Centrum Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge, 141 52 Huddinge

Honar Cherif, docent, överläkare, Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala



Anders Wahlin, professor, överläkare, Hematologisektionen, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå

Jacek Winiarski, professor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge och Astrid Lindgrens barnsjukhus, 141 52 Huddinge.

#### 1.4.2 Adjungerade författare

Waleed Ghanima, M.D., Ph.D., försteamanuensis Oslo Universitet, överläkare. Hematologisektionen Østfold sjukhus, Cicignongata 19, Fredrikstad, Norway N-1603

Margareta Hellgren, professor, överläkare. Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, 416 85 Göteborg

Marianne Jertborn, professor, överläkare. Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, 416 85 Göteborg

#### 1.4.3 Jäv och andra bindningar

Gruppens arbete med rekommendationerna har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare. Eventuella jävsförhållanden för de i författargruppen ingående medlemmarna finns angivna på SFH:s (<http://www.sfhem.se>)

### 1.5 Evidensgradering

I dag används ett flertal system för evidensgradering i vården. I detta dokument används den modifierade version av GRADE-systemet som tagits fram av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU): [www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf)

Detta innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Graderingen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Graderingen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Graderingen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

Ett vetenskapligt underlag saknas, de tillgängliga studierna har låg kvalitet eller det finns studier av likartad kvalitet som är motsägande.

## 2. MÅL MED REKOMMENDATIONERNA

Detta är målet med dessa behandlingsrekommendationer:

- De ska ge ett stöd till läkare och övrig vårdpersonal som handlägger vuxna patienter med ITP. Vissa delar av rekommendationerna ska även vara av värde för patienter och deras anhöriga.
- De ska åstadkomma ett rationellt och enhetligt synsätt på utredning och behandling av vuxna patienter med ITP i Sverige.
- De ska vara koncisa och användbara i det dagliga arbetet med vuxna ITP-patienter.

### 3. EPIDEMIOLOGI

I publicerade epidemiologiska studier har incidensen av ITP hos vuxna varit 1,6–3,9 per 100 000 invånare och år, och prevalensen har uppskattats till 9,5–23,6 per 100 000 invånare (1-3). Hos vuxna är sjukdomen något vanligare hos kvinnor. Denna skillnad är mest framträdande i åldersintervallet 30–60 år.

## 4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI

ITP är en organspecifik autoimmun sjukdom där trombocyter och megakaryocyter attackeras. Denna autoimmunisering leder till en förkortad trombocytmedelöverlevnad och i många fall även en nedsatt produktion av trombocyter från benmärgens megakaryocyter (4). Båda dessa mekanismer leder till ett minskat antal trombocyter i det cirkulerande blodet, varvid typiska blödningssymtom i hud och slemhinnor uppstår. Mycket allvarliga blödningar kan också uppstå men de är ovanliga. Både trombocyt-specifika autoantikroppar, cytotoxiska T-celler och komplement är involverade i den patofysiologiska processen.

ITP-sjukdomen kan vara primär alternativt sekundär till ett annat bakomliggande tillstånd, t.ex. SLE, hepatit C, hiv, H. pylori, och lymfoproliferativa sjukdomar. Vissa läkemedel kan även förorsaka en immunologisk trombocytopeni (5). Den trombocytopeni som är associerad med hiv och hepatit C kan vara omöjlig att kliniskt skilja från primär ITP och kan uppstå flera år innan patienten utvecklar andra symtom på dessa infektioner. En framgångsrik behandling av dessa infektioner kan åstadkomma en remission av ITP-sjukdomen (6).

ITP-sjukdomen är påfallande heterogen och i vissa fall läker tillståndet ut efter en tids observation (7;8). Frekvensen av spontana remissioner minskar med tiden efter diagnos (9).

## 5. TUMREGLER FÖR TIDIG DIAGNOSTIK,

Trombocytopeni förekommer vid en rad skilda sjukdomar, både hematologiska och icke hematologiska tillstånd. Följande allmänna råd kan ges då man ställs inför en patient med nyupptäckt trombocytopeni:

- Hos en allmänpåverkad och sjukhusvårdad patient ska möjligheterna för sepsis (DIC), akut leukemi, TTP/HUS och läkemedelsutlöst trombocytopeni övervägas.
- Hos vissa patienter med isolerad trombocytopeni kan sjukdomen kopplas till en infektion med hepatit C, hiv eller H. pylori.
- Måttlig trombocytopeni under graviditet är oftast ett godartat tillstånd, s.k. godartad havandeskapstrombocytopeni ("gestational thrombocytopenia"). Mer sällan är det uttryck för ett allvarligare tillstånd såsom ITP, eklampsi, HELLP-syndrom eller TTP/HUS.
- Isolerad trombocytopeni hos en i övrigt till synes frisk patient är oftast en ITP-sjukdom. En portal hypertension med hypersplenism och myelodysplasi är de differentialdiagnoser som i första hand kan misstänkas i tveksamma fall av måttlig isolerad trombocytopeni.
- Läkemedelsutlöst immunologisk trombocytopeni är ett ovanligt tillstånd. De läkemedelssubstanser som oftast förknippas med detta är: abciximab (Rheopro®), alemtuzumab, heparin, sulfonamider, antiepileptika, vankomycin och kinin.
- Finns en livslång blödningsanames och familjär anhopning ska ovanliga tillstånd såsom kongenital trombocytopeni och von Willbrands sjukdom typ 2B misstänkas.

## 6. SYMTOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK

### Sammanfattning

Vid primär ITP är symtomen kopplade till det minskade trombocyntalet. Vid måttlig sänkning av TPK-värdet saknas symtom men patienter med mycket låga värden kan få livshotande blödningar. Blödningarna uppstår främst i hud och slemhinnor men i undantagsfall kan blödningar uppstå i inre organ, inklusive hjärnan.

Primär ITP är en uteslutningsdiagnos och utredningen strävar mot att utesluta andra orsaker till trombocytopenin. I många fall är en begränsad utredning tillräcklig och den ska inkludera fullständigt blodstatus med en manuell differentialräkning samt en virologisk diagnostik för hepatit B, hepatit C och hiv, vid sidan av anamnes och fysikaliskt status. I tveksamma fall bör utredningen kompletteras med benmärgsundersökning, autoantikroppsscreening, S-elfores och datortomografi av buk samt torax.

### 6.1 ITP är en uteslutningsdiagnos

ITP är en uteslutningsdiagnos och den ställs vanligen på en typisk anamnes samt en isolerad trombocytopeni, dvs. normalt fullständigt blodstatus fränsett trombocytopenin, samt frånvaro av annan förklaring till trombocytopenin. Utifrån sjukdomshistoria och ovan nämnda blodvärden kan det ibland vara svårt att skilja tidiga faser av t.ex. aplastisk anemi, leukemi och MDS från ITP. Om anamnes, fysikaliskt status och/eller blodprover avviker från det typiska genomförs en benmärgspunktion för att ta material till cytologi, histopatologisk undersökning av biopsi samt cytogenetik, för att utesluta en primär benmärgssjukdom. Benmärgsbilden vid ITP karakteriseras av en normal eller ökad mängd megakaryocyter med nedsatt trombocytavgång.

### 6.2 Anamnes och fysikaliskt status

Vid bedömning av en ny patient med trombocytopeni ska följande punkter beaktas.

- I sjukhistorian:
  - Blödningssymtom (typ, allvarlighetsgrad och duration)
  - Samtidiga andra sjukdomar såsom infektion, lymfom, inflammatorisk systemsjukdom och hepatit samt missbruk.
  - Pågående medicinering (särskilt abciximab, alemtuzumab, hepariner, kinin, sulfonamider, antiepileptika och icke steroidala antiflogistika [NSAID]).
  - Ärftlighet för blödningsbenägenhet, särskilt hos patienter med ett avvikande förlopp och som inte svarat som förväntat på behandling

- Livsstil, yrke och fritidsaktiviteter
- I fysikaliskt status:
  - Blödningsmanifestationer i hud och slemhinnor
  - Palpation av lever, mjälte och lymfkörtlar

### 6.3 Basal provtagning

Den basala provtagningen ska inkludera följande tester:

- Fullständigt blodstatus, inklusive manuell differentialräkning. OBS! uteslut förekomst av s.k. pseudotrombocytopeni i EDTA-antikoagulerat blod.
- S-Natrium, S-Kalium, S-Kalcium, S-Kreatinin, S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-Bilirubin och tyreoidaefunktion.
- S-elfores, för immunoglobulinkvantifiering och påvisande av inflammation eller vanlig kombinerad immundefekt (CVID) respektive IgA-brist.
- Hepatit B och C samt hiv (6).
- ANA.
- Ev. graviditetstest hos kvinnor i fertil ålder
- Ev. H. pylori-serologi, utandningstest eller antigenstest i faeces kan vara värdefullt i vissa etniska grupper där prevalensen av infektionen är hög. Serologin har dock en lägre sensitivitet och specificitet än 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.

### 6.4 Provtagning i speciella situationer

Provtagningarna nedan rekommenderas inte rutinmässigt men kan vara av värde i speciella situationer.

#### 6.4.1 Benmärgsundersökning

Benmärgsundersökning behöver inte utföras rutinmässigt i primärutredningen, men rekommenderas vid en atypisk sjukdomsbild, hos patienter över 60 år, inför splenektomi och när patienten inte svarar som förväntat på given behandling. I dessa fall bör både aspiration och biopsi utföras; immunofenotypning och cytogenetik kan övervägas.

#### 6.4.2 Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG)

Dessa metoder finns tillgängliga på vissa speciallaboratorier men analyserna har ett begränsat värde i rutinsjukvården. MAIPA är den teknik som oftast används för att detektera trombocytantikroppar och vid ITP är analysens sensitivitet ca 50 procent och specificiteten 80–90 procent (10-12).

### 6.4.3 Plasma-trombopoietin (P-TPO)

Vid misstanke om aplastisk anemi eller amegakaryocytär trombocytopeni kan det vara värdefullt att analysera plasma-trombopoietin. Vid båda dessa tillstånd ses mycket höga nivåer av P-TPO, till skillnad mot de normala nivåer som ses vid både ITP och myelodysplastiska syndrom. Det har även föreslagits att höga nivåer av S-TPO förutsäger ett dåligt svar på behandling med TPO-mimetika (13). Analysen genomförs på EDTA-plasma med en ELISA-teknik. Metoden finns uppsatt vid *Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg; kontaktperson: dr Stefan Jacobsson.*

### 6.4.4 Lupusantikoagulans och kardiolipinantikroppar (APLA) samt ANA

Lupusantikoagulans och kardiolipinantikroppar är båda s.k. fosfolipidantikroppar (APLA). De kan påvisas hos upp till 40 procent av vuxna ITP-patienter (14). I ett nyligen publicerat arbete från Korea rapporterades att APLA var en oberoende riskfaktor för trombos vid ITP (15). Rutinmässig analys för förekomst av dessa antikroppar rekommenderas dock inte i frånvaro av andra tecken på fosfolipidantikroppssyndrom.

Vid diagnos ses en positiv ANA-test hos ca 10 procent av ITP-patienterna. Dock utvecklar mycket få av dem en inflammatorisk systemsjukdom (16).

### 6.4.5 Utredning av von Willebrands sjukdom (vWD) typ 2B

Vid von Willebrands sjukdom typ 2B föreligger en kvalitativ defekt i von Willebrand-faktorn (vWf), som ger en ökad aktivitet hos proteinet. Den defekta vWf binder till glykoprotein Ib i trombocytmembranet och förorsakar en ökad omsättning av trombocyter. Vissa av dessa patienter har en måttlig trombocytopeni och en livslång blödningsanamnes samt ärftlighet. Väcks misstanke om detta tillstånd ska ett koagulationscentrum kontaktas för fortsatt handläggning. Dessa patienter ska inte behandlas med desmopressin då det kan aggravera trombocytopenin.

## 6.5 Differentialdiagnoser vid trombocytopeni

### Minskad produktion av trombocyter

- Benmärginfiltration: fibros, lymfom, myelom, leukemi eller metastaserande solid tumör
- Aplastisk anemi, MDS och PNH
- Toxisk benmärgspåverkan: cytostatika, kronisk alkoholkonsumtion och strålning
- Viroser: hiv, CMV, EBV, mässlingsvirus m.fl.
- B12-brist
- Folatbrist
- Kongenitala trombocytopenier (mycket ovanliga)



## Ökad poolning av trombocyter i en förstorad mjälte

En ökad poolning av trombocyter förekommer vid alla former av splenomegali. Oftast är trombocytopenin måttlig och i nivån  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{L}$ .

- Hematologiska tumörsjukdomar
- Infektioner
- Inlagringssjukdomar
- Portal hypertension
- Hjärtsvikt

## Ökad destruktion av trombocyter

### *Immunologisk*

- Primär ITP
- Sekundär ITP
  - SLE-associerad
  - Hiv-associerad
  - H. pylori-associerad
  - Läkemedelsinducerad (fr.a. abciximab, alemtuzumab, kinin, kinidin vankomycin, sulfonamider, heparin och antiepileptika)
  - Hepatit C-associerad
  - Lymfom-associerad
- Posttransfusionspurpura

### *Icke immunologisk*

- Mikroangiopatier:
  - Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
  - Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)
  - Disseminerad intravasal koagulation (DIC), vid t.ex. sepsis
  - Preeklampsi/eklampsi
  - HELLP-syndrom
- Levercirrhos
- Hjärtklaffsjukdom
- Pulmonell hypertension
- vWD typ 2B

## Utspädningstrombocytopeni

För fullständighetens skull nämns även utspädningstrombocytopeni. Denna form ses i de lägen där patienten transfunderats massivt med erytrocytkoncentrat och kristalloider, varvid trombocytantalet sjunker.

## 7. NOMENKLATUR VID ITP

### Sammanfattning

Begreppet ITP är väl inarbetat och används i dag som en förkortning för immunologisk trombocytopeni.

ITP-sjukdomen kan vara *primär* eller *sekundär* till ett annat tillstånd.

ITP-sjukdomen indelas i tre skilda faser: (i) nydiagnosticerad ITP, (ii) persisterande ITP och (iii) kronisk ITP. Indelningen baseras på den tid som förflutit efter diagnos: 0–3 månader, 3–12 månader, respektive > 12 månader.

Sjukdomen benämndes tidigare idiopatisk trombocytopen purpura. Det är dock i dag klaggjort att sjukdomen är av autoimmun natur samt att blödningar inte alltid uppträder. Som en följd av detta har taxonomin nyligen ändrats och i dag ska termen immunologisk trombocytopeni användas (9). Arbiträrt har gränsen för trombocytopeni satts vid  $TPK < 100 \times 10^9/L$ .

ITP-sjukdomen kan vara primär alternativt sekundär till ett annat bakomliggande tillstånd, t.ex. SLE, hepatit C, hiv, H. pylori och lymfoproliferativa sjukdomar, eller uppstå i samband med läkemedelsbehandling.

Tidigare användes begreppen akut och kronisk ITP; kronisk ITP definierades då som  $TPK < 150 \times 10^9/L$  i mer än 6 månader. Frekvensen av spontana remissioner minskar med tiden efter diagnos (8). I dag indelas ITP-sjukdomen beroende på utvecklingen under den närmaste tiden efter diagnos (9).

- Med nydiagnosticerad ITP menas trombocytopeni i upp till 3 månader efter diagnos.
- Persisterande ITP anger trombocytopeni i 3–12 månader efter diagnos.
- Vid kronisk ITP föreligger trombocytopeni även efter 12 månader.

## 8. BLÖDNINGSRISK VID ITP

### Sammanfattning

TPK-värdet är en surrogatmarkör för blödningsrisk. Det föreligger ett starkt samband mellan graden av trombocytopeni och blödningsrisken. I allmänhet betraktas  $TPK > 50 \times 10^9/L$  som en säker nivå. Spontana och livshotande blödningar ses huvudsakligen vid  $TPK < 10\text{--}20 \times 10^9/L$ .

### 8.1 Blödningsrisk

Det råder ett starkt samband mellan låga TPK-värden och blödningsbenägenhet, men undantag finns. Svåra blödningar, såsom hjärnblödningar eller andra inre blödningar, är ovanliga men kan inträffa, och då oftast vid  $B\text{-}TPK < 10\text{--}20 \times 10^9/L$  (17). I huden syns tydligt den ökade blödningsbenägenheten vid måttliga trauman och då som ovanligt stora blåmärken och framför allt petekier. Skallskador föregår i vissa fall utvecklingen av hjärnblödning, men blödning kan uppstå spontant utan något föregående trauma. En ålder över 60 år ökar även risken för allvarliga blödningar och då särskilt intrakraniella blödningar (18).

Följande B-TPK-värden brukar anses som säkra vid vissa typer av ingrepp och anses gälla oberoende av orsak till trombocytopenin (evidensgrad +):

- 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  $\geq 30 \times 10^9/L$
  - Vaginal förlossning eller kejsarsnitt  $\geq 50 \times 10^9/L$
  - Vaginal förlossning eller kejsarsnitt plus epidural  $\geq 80 \times 10^9/L$

### 8.2 Menstruation

Kvinnor med trombocytopeni får ofta rikliga och långvariga menstruationer. Ibland kan de rikliga blodförlusterna förorsaka järnbrist. För att minska blödningarna kan man använda tranexamsyra (Cyklokapron®). Även p-pillerbehandling kan vara värdefull. Menstruerande kvinnor med rikliga blödningar bör få järnstatus kontrollerat och vid behov substitueras med järn.

### 8.3 Hjärnblödning

Hjärnblödning är en allvarlig komplikation som främst har studerats hos barn med ITP. Vid en genomgång av publicerade tidiga studier fann man en incidens på 0,9 procent. Senare studier rapporterar emellertid en betydligt lägre risk: 0,1–0,5 procent (19-21).

Faktorer som predisponerar för intrakraniella blödningar är ofullständigt kända. Det finns en studie där man samlat in material från alla rapporterade fall av intrakraniell blödning hos barn med ITP i västvärlden under åren 1975–1995, och där fann man 56 fall. Alla patienter utom en hade TPK  $< 20 \times 10^9/L$ ; 73 procent hade TPK  $< 10 \times 10^9/L$  då blödningen inträffade; 51 procent av de intrakraniella blödningarna uppträdde inom 4 veckor från debuten av ITP; 60 procent av patienterna var yngre än 10 år (22).

Riskfaktorer som rapporterats är kärldmissbildningar, trauma mot huvudet och intag av acetylsalicylsyra (23). Det har dock också visat sig att blödningar förekommer spontant utan föregående trauma. Även slemhinneblödningar (menorrhagi, epistaxis, hematuri, melena och retinala blödningar) har rapporterats föregå hjärnblödningen. Intrakraniella blödningar förekom i 50 procent av de rapporterade fallen trots tidigare eller pågående behandling med IVIg eller kortikosteroider.

Intrakraniella blödningar är således en ovanlig men allvarlig komplikation till ITP. Det förefaller som att patienter med omfattande slemhinneblödningar eller föregående skalltrauma löper större risk att utveckla dessa blödningar, framför allt vid TPK  $< 20 \times 10^9/L$ , och särskilt i det akuta skedet. Behandling med kortikosteroider eller IVIg har inte på ett vetenskapligt otvetydigt sätt visat sig minska frekvensen och allvarlighetsgraden av intrakraniella blödningar (24)

## 9. REKOMMENDERADE BEHANDLINGAR

### Sammanfattning

Kortikosteroider och IVIg utgör första linjens behandling hos nydiagnostiserade patienter med ITP som kräver läkemedelsterapi. På många centrum som i dag handlägger ITP är andra linjens behandling ett val mellan rituximab, splenektomi och TPO-mimetika. En del vuxna patienter med ITP tillfrisknar spontant, ibland flera år efter diagnosen. Därför rekommenderas i dag att splenektomi skjuts upp till åtminstone 12 månader efter diagnos, för att undvika en kirurgisk åtgärd som inte är nödvändig (evidensgrad ++). I vissa lägen där splenektomi är kontraindicerad eller där man önskar skjuta fram tidpunkten för splenektomi är TPO-mimetika även ett väldokumenterat alternativ (+++).

För patienter som återfallit efter splenektomi är rekommendationerna mindre enhetliga. Flera protokoll med avsevärd toxicitet finns beskrivna. TPO-mimetika kan i dag rekommenderas till flertalet av dessa patienter (evidensgrad ++++).

De uttalat immunosuppressiva läkemedlen används mindre under senare år, huvudsakligen pga. de kort- och långsiktiga risker som dessa preparat är förenade med.

Behandlingsmålet är att med minsta möjliga toxicitet förebygga blödningar. Förhållandet mellan risk och nytta ska beaktas med varje behandlingsåtgärd.

För patienter med nydiagnostiserad ITP som har stabila TPK  $> 30 \times 10^9/L$  råder samstämmighet om att de kan lämnas utan behandling, om de saknar påtagliga blödningssymtom. I vissa situationer kan ett kort ”diagnostiskt” behandlingsförsök göras med kortikosteroider. För vuxna med TPK  $< 30 \times 10^9/L$  är inställningen till behandling skiftande och med nuvarande kunskap går det inte att ge vetenskapligt grundade råd för eller emot behandling i denna patientgrupp. Många behandlar alla med TPK  $< 20 \times 10^9/L$ , medan andra behandlar endast de som har påtagliga hudblödningar och/eller slemhinneblödningar.

Generellt är det av vikt att individualisera behandling och rutiner för provtagning, och att inte enbart fokusera på TPK-värdena. Det är blödningsbenägenheten och inte TPK-värdet i sig som ska behandlas.

En individuell bedömning görs för varje patient. Behandlingsindikationen avgörs av en kombination av överväganden såsom aktuellt TPK-värde, pågående blödningssymtom och komorbiditet samt patientens ålder, livsstil, yrke etc. Nedanstående punkter ger några råd om när behandling ska startas eller inte (evidensgrad +).

Patienter ska behandlas om de har

- aktiv blödning (livshotande blödning, omfattande purpura med rikliga petekier och hematom, med eller utan slemhinneblödning)
- TPK  $< 10 \times 10^9/L$ .

Frågan om behandling eller inte är kontroversiell för patienter med

- inga eller smärre blödningar (ett fåtal hematom och petekier) och TPK  $10\text{--}30 \times 10^9/L$ .

Ingen behandling krävs, utom vid speciella omständigheter såsom kirurgi, för patienter med

- inga eller smärre blödningar och TPK  $> 30 \times 10^9/L$ .

Inläggning på sjukhus kan vara aktuell och rekommenderas för patienter med

- livshotande blödning, oavsett TPK-värde
- TPK  $< 20 \times 10^9/L$  och påtaglig hud- eller slemhinneblödning.

Vid TPK  $> 20\text{--}30 \times 10^9/L$  och endast lindriga blödningssymtom är inläggning inte motiverad om en adekvat uppföljning kan erbjudas i öppenvården. I det enskilda fallet ska också hänsyn tas till patientens följsamhet till behandling, närhet till sjukhus och egna önskemål.

## 9.1 Första linjens behandling vid nydiagnosticerad och persisterande ITP

### 9.1.1 Prednisolon

Prednisolon 1 mg/kg/dag ges i upp till 28 dagar, följt av nedtrappning under 1–3 månader. (evidensgrad +++).

Om det ger en acceptabel stegring av TPK-värdet kan prednisolondosen relativt raskt minskas till en dos om ca 20 mg/dag. Därefter sker nedtrappningen i långsammare takt.

Överväg gastritprofylax vid behandling med kortikosteroider.

Om TPK-värdet inte ökar inom 5–10 dagar rekommenderas tillägg av IVIg (evidensgrad ++).

Sedan början av 1950-talet har kortikosteroider getts till patienter med ITP. Behandlingen är framgångsrik och studier har visat att TPK-värdet ökar snabbare vid behandling med kortikosteroider än om man inte behandlar alls (25). De data som finns kommer framför allt från studier gjorda på barn med akut ITP. Det saknas strikta vetenskapliga belägg för dess effekt hos vuxna med ITP men baserat på beprövad erfarenhet har kortikosteroiderna etablerat sig som första linjens behandling. Preparat och dos varierar högst betydligt.

I ett antal studier har man haft goda resultat av behandling med högdos dexametason peroralt (40 mg/dag i cykler om 4 dagar/månad i upp till 6 månader), som första linjens behandling vid ITP (26;27). Denna behandling har dock inte entydigt visat sig bättre än behandling med intermediärdos prednisolon (28). Biverkningar har varit ett problem och orsakat avbrott i behandlingen hos upp till 40 procent av patienterna.

Höga doser metylprednisolon har också använts i varierande regimer för att behandla patienter som sviktat på första linjens behandling, med upp till 80 procents kliniskt svar. Dessa svar är kortvariga och underhållsbehandling med orala kortikosteroider har oftast krävts (29;30).

I en retrospektiv studie som inkluderade 114 ITP-patienter fann man 5 år efter behandlingsstarten att 61 procent respektive 86 procent av patienterna hade uppnått ett komplett respektive partiellt behandlings svar på första linjens behandling. Denna behandling bestod huvudsakligen av en intermediärdos prednisolon. Enstaka patienter hade behandlats med andra läkemedel och ingen hade behandlats med rituximab. Censurering skedde vid splenektomi och 27 av de 114 patienterna blev splenektomerade (8). Till synes är chanserna goda även för sena remissioner. Därför rekommenderas i dag att splenektomin senareläggs (> 12 månader) i avvaktan på en ev. spontan förbättring (evidensgrad ++). Dessa resultat kan även jämföras med de som uppnås med rituximab, dvs. ca 20–25 procent långvariga remissioner.

#### *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.

### **9.1.2 Intravenösa immunoglobuliner (IVIg)**

Ett rekommenderat schema för intravenösa immunoglobuliner är (evidensgrad ++):

Dag 1–2: 1,0 g IVIg/kg/dag

Alternativ dosering enligt FASS: 0,4 g/kg/dag i 2 dagar. Om TPK <  $30 \times 10^9/L$  på 3:e dagen ges 0,4 g/kg/dag i ytterligare 3 dagar. (evidensgrad ++)

IVIg har oftast en snabbare effekt (inom 1–3 dagar) än perorala kortikosteroider och är därför förstahandsvalet, i kombination med prednisolon vid mer uttalade symtom. Det vanligaste är dock att behandlingen inleds med prednisolon peroralt och om effekten uteblir efter 5–10 dagar adderas IVIg.

Mekanismerna bakom IVIg:s effekt vid ITP är inte helt klarlagda men förekomst av antiidiotypiska 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 behandlings svar (31). Svardsdurationen för IVIg är dock kort och oftast sjunker TPK-värdet redan 2–3 veckor efter given infusion. Upprepade behandlingar med IVIg kan hålla TPK-värdet på  $> 20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ , och på så vis kan man skjuta upp tidpunkten för splenektomi.

### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks illamående, huvudvärk, aseptisk meningit och kräkningar, feber och njursvikt (övergående). Risken för överförande av blodburen smitta är mycket liten. Teoretiskt finns dock en potentiell risk för överförande av blodsmitta med nya, i dag okända virus. Samma risk gäller för alla blod- och plasmaderiverade produkter. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

## 9.2 Behandling vid livshotande blödning

Oavsett TPK-värde behandlas livshotande blödning med en kombination av trombocyttransfusioner, IVIg och högdos metylprednisolon (32) (evidensgrad +):

- Dag 1–2: Trombocyttransfusion med 2 enheter trombocyter (1 enhet innehåller trombocyter från fyra givare) var 4:e–6:e timme, alt. 1 enhet aferesade trombocyter var 4:e–6:e timme
- Dag 1–2: IVIg 1,0 g/kg i.v., och nästföljande dag om  $\text{TPK} < 50 \times 10^9/\text{L}$
- Dag 1–3: Högdos metylprednisolon 1,0 g i.v./dag (inte vid gastrointestinal blödning)
- Dag 1–3: Cyklokapron 10 mg/kg x 3 i.v. (eller peroralt 20 mg/kg x 3)

## 9.3 Andra linjens behandling vid nydiagnosticerad och persisterande ITP

Vid nydiagnosticerad och persisterande ITP har ett flertal läkemedel använts som andra linjens behandling om patienterna inte har svarat tillfredsställande på den inledande behandlingen, eller om kortikosteroiderna inte har kunnat reduceras till acceptabla doser motsvarande 10 mg prednisolon som dagsdos. För varje patient får man göra en sammanvägning av vilken terapi som kan vara lämpligast, baserat på patientens egna önskemål och förväntningar, ålder, blödningsbenägenhet, livsstil, samtidigt pågående annan behandling och komorbiditet.

Avsikten med andra linjens behandling är att höja B-TPK-värdet till en nivå som är hemostatiskt säker ( $> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ ). Detta behandlingsmål ska



vägas mot kortsiktiga och långsiktiga bieffekter av den behandling som väljs. Som andra linjens behandling står i dag valet huvudsakligen mellan rituximab, splenektomi och TPO-mimetika (evidensgrad +++). Det finns inget vetenskapligt stöd för att sinsemellan rangordna dessa behandlingar. Nedan har vi valt att diskutera dessa tre åtgärder utförligare, då de oftast väljs som andra linjens behandling.

### 9.3.1 Rituximab

Mabthera® 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. en gång per vecka under 4 konsekutiva veckor (evidensgrad: +++).

Effekten av rituximab vid kronisk ITP har belysts i flera studier (33-36). Denna behandlingsregim som oftast använts . 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. per vecka under 4 konsekutiva veckor. Resultaten har varierat men sammantaget ses ett behandlingssvar ("overall response") hos ca 50–60 procent av patienterna, med kvarstående kompletta remissioner hos 15–25 procent 2–5 år efter given behandling. I en studie kunde splenektomi förskjutas > 2 år hos 40 procent av patienterna (36). I en nyligen rapporterad studie, som f.n. finns i abstraktform, randomiserades patienter med behandlingskrävande ITP till "standard of care" ± rituximab; efter 18 månader sågs ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna vad gäller splenektomifrekvens eller indikation för splenektomi (Ghanima et al, ASH 2013 #449). Sammantaget är långtidsresultaten således något nedslående för rituximab. Flera andra behandlingar åstadkommer långvariga remissioner i paritet med de som ses för rituximab (37).

Behandlingssvaret vid rituximab kan komma redan efter den första infusionen, och hos andra patienter kan det dröja 4–7 veckor. 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 (38;39). Fler och längre remissioner kan möjligen erhållas med kombinationen rituximab och dexametason (40;41). De patienter som svarat på behandling med rituximab, med en remission > 12 månader, brukar vid återfall svara på förnyad behandling.

Eventuella vaccinationer ska ske innan rituximab sätts in, då immunsvaret är nedsatt i upp till 6 månader efter behandlingen.

#### *Biverkningar*

Rituximab är kontraindicerat hos patienter med aktiv hepatit B-infektion. Hepatit B-status ska kontrolleras före behandlingsstart. Enstaka fall av progressiv multifokal leukoencefalopati har beskrivits (42). Sent insättande neutropeni har också inträffat hos en andel patienter behandlade med rituximab. I övrigt noteras infusionsrelaterade reaktioner hos 5–10 procent av patienterna samt infektioner. Långtidsdata (> 5 år) för användande av rituximab vid ITP saknas. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

### 9.3.2 Splenektomi

Laparoskopisk splenektomi är att föredra framför öppen kirurgi. Splenektomi bör inte genomföras under de första (6–)12 månaderna efter diagnos, på grund av möjligheten att patienten tillfrisknar spontant (evidensgrad +++).

Den ökade konsumtionen av trombocyter i mjälten är en viktig patofysiologisk mekanism vid ITP. Splenektomi leder till långvariga remissioner (> 10 år) hos ca 70 procent av patienterna (43-45;45;46). Det finns i dag inga biomarkörer som kan förutsäga utfallet av en splenektomi. Avbildning med <sup>111</sup>Indium-märkta trombocyter har föreslagits som en möjlig metod för detta (47;48). Någon konsensus i denna fråga finns dock inte och tills vidare avråds från denna undersökning.

#### *Indikation för splenektomi vid ITP*

Det är svårt att ge några strikta indikationer för splenektomi och nya behandlingsmetoder kan senarelägga behovet. Frekvensen av sena remissioner är inte oväsentlig och därför är det motiverat att avvakta med ingreppet åtminstone (6–)12 månader efter insjuknandet (8;49).

Enligt ett förslag på indikationer kan splenektomi övervägas vid (44;50) (evidensgrad +):

- (i) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt svår trombocytopeni ( $TPK < 10\text{--}20 \times 10^9/L$ )
- (ii) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt stor risk för blödningar vid  $TPK < 30 \times 10^9/L$
- (iii) behov av kontinuerlig kortisonbehandling (> 10 mg prednisolon/dag) för att vidmakthålla ett säkert  $TPK (> 30\text{--}50 \times 10^9/L)$ .

Inför planerad splenektomi rekommenderas preoperativa förberedelser med IVIg, t.ex. 1,0 g/kg/dag under 1–2 dagar, i kombination med kortikosteroider, för att uppnå ett säkert TPK-värde (>  $50 \times 10^9/L$ ). Splenektomi ska företrädesvis göras laparoskopiskt. Före operationen ska man med ultraljud alt. CT-buk påvisa att det finns en mjälte och att den är normalstor.

Mobiliseringen efter ingreppet är oftast snabb, särskilt om det genomförs laparoskopiskt, och vanligtvis behövs inte trombosprofylax. Vid mer långdragna mobiliseringsförlopp eller kraftig reaktiv trombocytos rekommenderas trombosprofylax med lågmolekylärt heparin (51) (evidensgrad ++).

Patienten ska vaccineras mot pneumokocker och meningokocker. Dessa vaccinationer skall vara avslutade senast 2 veckor före splenektomin (evidensgrad ++), se kapitel 14.

Patienten skall informeras om risken med postsplenektomi-septikemi samt att de skall kontakta sjukhus vid feber > 38 °C. Det kan vara praktiskt att

splenektomerade patienter har en förpackning antibiotika i hemmet (penicillin-V eller erytromycin vid pc-allergi) att använda vid febril luftvägsinfektion om de befinner sig långt från sjukvård.

En bimjälte finns hos drygt 10 procent av de patienter som splenektomerats och oftast avlägsnas den vid ingreppet (29;52). Hos patienter som återfaller i en behandlingskrävande trombocytopeni efter splenektomi har man i vissa fall sökt efter en kvarvarande bimjälte. Det har dock visat sig att de patienter som inte svarat på den initiala splenektomi mycket sällan drar någon fördel av att få en kvarvarande bimjälte borttagen (53) (evidensgrad +).

#### *Komplikationer till splenektomi*

Per- och postoperativa komplikationer till splenektomi utgörs framför allt av blödningar, infektioner och subfreniska abscesser. I en nylig systematisk analys såg man en komplikationsfrekvens om ca 13 procent vid transabdominell splenektomi och ca 10 procent vid laparoskopisk splenektomi; mortaliteten var 1 procent med laparotomi och 0,2 procent med laparoskopi (44). Komplikationerna är troligen färre om ingreppet genomförs på en enhet som är väl förtrogen med åtgärden och av en van operatör.

Efter splenektomi finns en ökad risk för allvarlig blodförgiftning med kapselförsedda bakterier, framför allt pneumokocker, hemofilus och meningokocker. Det saknas välgjorda studier av frekvensen av postsplenektomi-septikemi vid ITP. I en retrospektiv studie av patienter som splenektomerats pga. ärftlig sfärocytos var risken för fatal septikemi 0,73/1 000 patientår (54). I en retrospektiv studie av 233 splenektomerade ITP-patienter som följts under åtminstone 10 år återfanns 2 fall med fatal septikemi (46). Risken för infektioner är störst första året efter splenektomin (55-57). I en nylig populationsbaserad studie från Danmark var infektioner förorsakade av tarmbakterier vanligast, både kort och lång tid efter splenektomin (56). Studien visade en lägre frekvens av infektioner med meningokocker och pneumokocker, vilket kan förklaras av det utbredda bruket av vaccinationer och liberal antibiotikaanvändning. I två italienska studier, inkluderande drygt 600 patienter, sågs ingen sepsisrelaterad mortalitet (45;49).

Venös tromboembolism är något vanligare hos ITP-patienter jämfört med befolkningen i övrigt (57-60). Splenektomi ökar risken för venös trombos men med sedvanlig trombosprofylax är frekvensen endast ca 1 procent (61). Symtomatiska portatromboser förekommer efter splenektomi men frekvensen av denna komplikation är låg, < 2 procent (62).

### **9.3.3 TPO-mimetika**

Nplate® (romiplostim) ges i dosen 1–10 µg/kg subkutant en gång per vecka. Dosen titreras veckovis uppåt för att uppnå TPK > 50 x 10<sup>9</sup>/L (evidensgrad ++++).

Revolade® (eltrombopag) ges i dosen 25–75 mg/dag per oralt (evidensgrad ++++). Läkemedlet ska helst tas på fastande mage då kalciumrika födoämnen hämmar upptaget i magtarmkanalen. Startdosen ska reduceras hos patienter av östasiatiskt ursprung då läkemedlet har en högre biotillgänglighet hos dem.

En otillräcklig trombopoietinkoncentration är en viktig komponent i patofysiologin vid kronisk ITP och en minskad trombocytproduktion ses hos en väsentlig andel av patienterna. Två läkemedel som kan binda till och aktivera trombopoietinreceptorn har utvecklats och registrerats för användning vid ITP: Nplate® (romiplostim, Amgen) och Revolade® (eltrombopag, GlaxoSmithKline). Den formella indikationen för dessa läkemedel är enligt FASS-texten: "... vuxna patienter med kronisk immunologisk (idiopatisk) trombocytopen purpura (ITP) som har genomgått splenektomi och som är refraktära mot andra behandlingar (t ex kortikosteroider, immunglobuliner). De kan övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är kontraindicerad".

Vad gäller effekt och toxicitet finns inga säkra skillnader mellan dessa båda läkemedel i dag. Regelmässigt går TPK-värdet tillbaka till ursprungsnivån inom 2 veckor efter att behandlingen avslutats. Det har också angivits att ca 20 procent av de patienter som inte svarar på det ena preparatet kan uppvisa ett betydelsefullt behandlingssvar om ett byte sker till det andra (63) (evidensgrad+++). Det har även föreslagits att höga nivåer av S-TPO (> 100 pg/mL) förutsäger ett dåligt svar på behandling med TPO-mimetika (13) (evidensgrad+++).

### 9.3.3.1 Romiplostim (Nplate®)

Romiplostim administreras subkutant en gång per vecka, i dosen 1–10 µg/kg. Dosen titreras veckovis tills målvärdet för TPK (50–150 x 10<sup>9</sup>/L) har uppnåtts.

Läkemedlet saknar sekvenshomologi med endogent trombopoietin varför risken för utveckling av korsreagerande och neutraliserande antikroppar är mycket låg. Läkemedlet har genomgått noggranna fas I–III-studier (64–66). Sammantaget sågs ett signifikant behandlingssvar hos 60–90 procent av patienterna. Färre romiplostimbehandlade patienter behövde annan tillfällig ITP-behandling och många kunde även minska en annan samtidigt pågående underhållsbehandling. Blödningar minskade under behandlingen, både allvarliga och mindre allvarliga sådana.

Långtidsdata, med upp till 5 års behandling, visar en kvarstående behandlingseffekt utan kumulativ toxicitet. Hos enstaka patienter har behandlingen kunnat avslutas efter några månader till några år, med fortsatt tillfredsställande trombocytvärden (Bussel et al. ASH 2013, Abstract #328). Därför rekommenderas att behandlingen titreras till att hålla ett TPK-värde i det lägre intervallet (50–150 x 10<sup>9</sup>/L) för att inte missa en remission där ett behandlingssuppehåll kan göras.

Baserat på erfarenheter som erhållits med läkemedlet sedan registreringen kan följande allmänna råd ges (evidensgrad +):

- Startdos av romiplostim
  - Vid stabil sjukdom som svarar på annan behandling: 1 µg/kg. Öka veckovis med 1 µg/kg tills målvärdet för TPK uppnåtts
  - Vid stabil sjukdom som svarar dåligt på annan behandling: 3 µg/kg. Öka veckovis dosen med 2 µg/kg tills målvärdet uppnåtts.
  - I akuta lägen: 10 µg/kg/vecka, under 2–3 veckor.
- Vid höga TPK-värden: Gör helst inte uppehåll utan reducera nästa dos med 50 procent för att motverka s.k. ”rebound thrombocytopenia”.
- Justera inte dosen under pågående infektion.
- Missa inte en remission – försök hålla TPK-värdet på 50–150 x 10<sup>9</sup>/L.
- Klinisk nytta ses även hos de patienter som inte når upp till målvärdet för TPK.
- TPO-mimetika har även effekt vid sekundär ITP associerad med hepatit C och kronisk lymfatisk leukemi.

#### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks huvudvärk, trötthet och artralgi. En övergående försämring av trombocytopenin (”rebound thrombocytopenia”) förekommer hos enstaka patienter vid behandlingsavbrott. En ökad förekomst av retikuliner i benmärgen har noterats. Betydelsen av denna har diskuterats men hittills genomförda säkerhetsstudier har inte visat några tecken till progressiv fibrotisering av benmärgen. Enstaka fall av tromboembolism har rapporterats (2–4 procent). Farhågor om att läkemedlet kan inducera en myeloisk malignitet har framförts men risken för detta torde vara mycket låg. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

#### *9.3.3.2 Eltrombopag (Revolade®)*

Eltrombopag är en liten molekyl och läkemedlet administreras oralt en gång dagligen, i dosen 25–75 mg/dag. Startdosen är vanligtvis 50 mg/per dag. Då östasiater har en högre biotillgänglighet av läkemedlet ska startdosen reduceras hos dem. Dosen justeras efter 14 dagar för att uppnå målvärdet för TPK (50–150 x 10<sup>9</sup>/L).

Läkemedlet ska intas fastande eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll, då kalcium motverkar upptaget i magtarmkanalen.

Läkemedlet har genomgått noggranna fas I–III-studier (67;68). I likhet med romiplostim ser man för eltrombopag ett signifikant behandlingssvar hos 60–90 procent av patienterna. Signifikant färre eltrombopagbehandlade patienter behövde annan tillfällig ITP-behandling och många kunde även minska en annan samtidigt pågående underhållsbehandling. Frekvensen av blödningar

minskade under behandlingen med romiplostim. Någon "rebound" trombocytopeni har inte noterats.

Långtidsdata, med upp till 5 års behandling, visar en kvarstående behandlingseffekt utan kumulativ toxicitet.

#### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks huvudvärk, illamående, buksmärter och ökning av aminotransaminaser. Levervärden bör kontrolleras regelbundet under behandlingen. En ökad förekomst av retikulin i benmärgen har noterats och enstaka fall av tromboembolism har rapporterats, liksom för romiplostim. Farhågor om att läkemedlet kan inducera en myeloisk malignitet har framförts, men denna risk förefaller vara mycket låg.

## 9.4 Behandling av kronisk ITP (> 12 månader)

Omkring 20 procent av kroniska ITP-patienter erhåller inte en tillfredsställande uppgång i TPK-värde efter splenektomi. Ytterligare 10–20 procent av dem som initialt svarat på splenektomin återfaller senare i en behandlingskrävande trombocytopeni. Hos en majoritet av dessa är prognosen dock god. De flesta patienter kan hålla ett TPK-värde på  $> 30 \times 10^9/L$  utan behandling, och endast ett fåtal drabbas av allvarigare blödningar. Några patienter kan även spontant tillfriskna, dvs. nå TPK-nivåer  $> 100\text{--}150 \times 10^9/L$  efter en tids observation. Detta spontana tillfrisknande förefaller vara oberoende av den behandling som tidigare getts. Det finns dock en ökad mortalitet och morbiditet hos de mest refraktära patienterna, särskilt hos patienter  $> 60$  år (69;70).

Om trombocytopeni och blödningssymtom kvarstår efter splenektomi (refraktär kronisk ITP) ska fortsatt behandling övervägas hos patienter med  $TPK < 30 \times 10^9/L$  (evidensgrad ++). Behandlingen ska vara individualiserad och baserad mer på blödningsbenägenhet, symtom, ålder och aktivitetsnivå än på trombocytvärdet i sig. Behandlingens vinster måste noggrant vägas mot bieffekter av terapin.

Behandling av refraktär kronisk ITP har traditionellt skett med orala kortikosteroider, eventuellt kombinerat med IVIg eller annat immunosuppressivt läkemedel. De TPO-mimetika som nyligen registrerats har fått en framskjuten plats hos dessa patienter och kan för många av dem vara att föredra framför annan mera toxisk behandling. TPO-mimetika är de läkemedel som vid refraktär kronisk ITP visat mycket god effekt i prospektiva och randomiserade prövningar, och preparaten är godkända på denna indikation (evidensgrad ++++). Det har visats att dessa läkemedel höjer TPK-värdet, minskar antalet blödningar och tillåter samtidig sänkning av annan immunosuppressiv behandling.

## 10. ÖVRIGA LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV ITP

I nedanstående tabell redovisas ett flertal av de läkemedel och åtgärder som kan användas vid behandling av ITP. I tabellen anges även de doser som oftast används, tidsintervallet till initialt terapisvar, tiden till maximalt terapisvar och det vetenskapliga underlagets styrka.

Läkemedel	Dosintervall	Tid till initialt terapisvar	Tid till maximalt terapisvar
Prednisolon (evidensgrad +++)	1–2 mg/kg/dag, p.o., 1–4 veckor	4–14 dagar	7–28 dagar
Dexametason (evidensgrad ++)	40 mg p.o. x 4 dagar, 4–6 månadsvisa cykler	2–14 dagar	4–28 dagar
IVIg (evidensgrad +++)	0,4-1 g/kg, i.v., (1–5 doser)	1–3 dagar	2–7 dagar
Eltrombopag (evidensgrad ++++)	25–75 mg/dag, p.o.	7–28 dagar	14–90 dagar
Rituximab (evidensgrad +++)	375 mg/m <sup>2</sup> , i.v., (4 veckovisa doser)	7–56 dagar	14–180 dagar
Romiplostim (evidensgrad ++++)	1–10 µg/kg/vecka, s.c.	5–14 dagar	14–60 dagar
Splenektomi (evidensgrad +++)	Laparoskopisk	1–56 dagar	7–56 dagar
Azatioprin (evidensgrad +)	2 mg/kg/dag, p.o.	30–90 dagar	30–180 dagar
Danazol (evidensgrad +)	400–800 mg/dag, p.o.	14–90 dagar	28–180 dagar
Vinkristin (evidensgrad +)	2 mg, i.v., (4–6 veckovisa doser)	7–14 dagar	7–42 dagar
Vinblastin (evidensgrad +)	0,1 mg/kg, i.v., (6 veckovisa doser)	7–14 dagar	7–42 dagar
IV anti-D (evidensgrad ++)	75 µg/kg, i.v.	1–3 dagar	3–7 dagar

### 10.1 Behandlingar som syftar till att minska trombocytdestruktionen

#### 10.1.1 Immunglobulin anti-D (WinRho®)

Anti-D är ett immunoglobulin med specificitet för erythrocyternas Rh-antigen. Det används vanligtvis som skydd mot Rh-immunisering vid förlösning och

ges till kvinnor som har Rh-negativ blodgrupp och som fött ett Rh-positivt 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 retikuloendotelia systemet.

Anti-D (WinRho®) har framför allt i USA och Kanada använts som behandling vid ITP (71). Preparatet ges som en intravenös infusion. Effekten är jämförbar med IVIg, dvs. TPK-värdet brukar stiga inom loppet av 2–3 dagar hos ca 80 procent av patienterna, och effekten avtar inom 2–4 veckor. Preparatet fungerar endast hos Rh-positiva patienter och det har angetts att effekten är dålig hos splenektomerade patienter. Upprepade behandlingar kan förlänga tiden till splenektomi (72-75).

Detta preparat finns inte längre tillgängligt på den europeiska marknaden.

#### *Biverkningar*

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

### **10.1.2 Azatioprin**

Imurel® 50–100 mg 1–2 ggr dagligen. Dosen justeras efter B-LPK-värdet.

Azatioprin är ett av de mest använda immunosuppressiva läkemedlen. Vid ITP svarar ca 50 procent av patienterna med en förbättring av TPK-värdet (76). Effekten inträder oftast 2–4 månader efter behandlingsstart och många gånger väntar man i upp till 6 månader innan läkemedlet utdöms som överksamt. Den vanligaste dosen av azatioprin är 1–4 mg/kg/dag, peroralt (evidensgrad+).

S-TPMT (thiopurinmetyltransferas) ska analyseras före behandlingsstart. Brist på detta enzym åstadkommer höga koncentrationer av azatioprin med myelotoxicitet som följd.

#### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks myelotoxicitet, störd leverfunktion och risk för sekundära maligniteter (77). Se i övrigt dokumentationen i FASS.

### **10.1.3 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 och okontrollerade studier fann man kompletta behandlingssvar hos ca 50–70 procent av patienterna. Hos vissa patienter kvarstod detta svar även 2 år efter utsatt terapi (78;79) (evidensgrad +).

#### *Biverkningar*



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

#### 10.1.4 Cyklofosfamid

Cyklofosfamid kan ges som en daglig oral dos (1–2 mg/kg/dag) eller som intermittert (var 3:e–4:e vecka) intravenös infusion (1,0–1,5 g/m<sup>2</sup>). Dosen 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 (30;80). I en okontrollerad studie erhöll man med cyklofosfamid 65 procent kompletta och 20 procent partiella behandlingssvar (evidensgrad +).

##### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks myelotoxicitet, hemorragisk cystit, infertilitet, teratogenicitet och sekundär malignitet (81). Av detta skäl ska detta läkemedel användas med försiktighet hos yngre patienter. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

#### 10.1.5 Danazol

Danazol är en attenuerad androgen som ursprungligen togs fram för behandling av endometrios. Preparatet kan användas av män och av kvinnor i icke fertil ålder. Data från okontrollerade studier har visat att TPK-värdet kan förbättras hos 30–70 procent av patienterna (82;83). 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) (evidensgrad +).

Preparatet är inte registrerat i Sverige utan måste förskrivas som licensläkemedel.

##### *Biverkningar*

Danazol tolereras väl och de vanligaste bieffekterna är huvudvärk, illamående, bröstspänningar, hudutslag, viktuppgång, håravfall, muskelsmär, amenorré och leverpåverkan.

#### 10.1.6 Dapson

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 (84) (evidensgrad +).

##### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks risk för granulocytopeni och allvarlig hemolys, särskild hos patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD; jfr favism).

### **10.1.7 Kombinationskemoterapi**

Kronisk refraktär ITP har behandlats med regimer som liknar dem som används vid behandling av lymfom. I en mindre studie av 10 uttalat refraktära patienter, som alla genomgått splenektomi, erhöles 6 kompletta behandlingssvar av vilka 4 var kvarstående under 11–126 månader. Hos 2 patienter erhöles ett partiellt svar. Kemoterapin bestod av 6 cykler av cyklofosfamid och prednisolon tillsammans med ytterligare en substans (vinkristin, procarbazin eller etoposid) (85;86). 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 procent och 42 procent uppnådde ett komplett terapiv svar. Det angavs att regimen tolererades väl (87) (evidensgrad +).

### **10.1.8 Mykofenolat mofetil (CellCept®)**

I några mindre studier har mykofenolat mofetil studerats som behandling vid refraktär ITP. Den använda dosen var 1,5–2,0 g/dag peroralt. Ett behandlingssvar noterades hos ca 50 procent av patienterna, varav ca hälften var kompletta behandlingssvar. Effekten var oberoende av splenektomistatus. Cirka hälften av dem som hade svarat på behandlingen recidiverade när mykofenolatdosen minskades eller när behandlingen avslutades (88-91) (evidensgrad +).

#### *Biverkningar*

Bland biverkningarna märks diarré, leukopeni och sekundära maligniteter, särskilt hudtumörer och lymfom. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

### **10.1.9 Vinkristin och vinblastin**

Både vinkristin och vinblastin har använts vid behandling av refraktär ITP och deras effekt förefaller vara likvärdig. En svarsfrekvens på ca 50 procent har rapporterats och långvariga remissioner är ovanliga (87;92). En vanligt använd regim är injektion av vinkristin 2 mg i.v. per vecka under 4–6 konsekutiva veckor (evidensgrad +).

#### *Biverkningar*

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

## 10.2 Övriga hemostasbefrämjande åtgärder

### 10.2.1 Tranexamsyra (Cyklokapron®)

Cyklokapron® är en fibrinolyshämmare som förhindrar att bildade koagel upplöses.

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

### 10.2.2 Desmopressin, faktor VIII-/vWf-frisättare (Octostim®)

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

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

### 10.2.3 Trombocyttransfusion

Profylaktiska trombocyttransfusioner har ingen plats i handläggningen av ITP. De enda indikationerna för trombocyttransfusioner vid ITP är allvarlig eller livshotande blödning och kirurgiska ingrepp. Vid ITP med mycket låga TPK-värden är trombocyternas medellivslängd mycket kort, och många gånger ses ingen höjning av trombocyttalet några timmar efter transfusionen. Vid allvarliga blödningar kan dock trombocyttransfusioner vara av avgörande betydelse.

# 11. TROMBOCYTOPENI UNDER GRAVIDITET

## Sammanfattning

Trombocytopeni är en av de vanligaste hematologiska avvikelserna under graviditet. I de flesta fall utgör det ett ofarligt tillstånd, s.k. godartad havandeskapstrombocytopeni. I vissa fall är det dock ett uttryck för en allvarigare situation som kan vara graviditetsspecifik (preeklampsi eller HELLP-syndrom) eller icke graviditetsspecifik (primär ITP, sekundär ITP, TTP/HUS, benmärgssjukdom, etc.).

Det är vanligt att TPK-värdet sjunker under graviditet, genom en kombination av hemodilution och ökad trombocytkonsumtion. Denna godartade havandeskapstrombocytopeni, i engelskspråkig litteratur benämnd "incidental thrombocytopenia of pregnancy" eller "gestational thrombocytopenia", måste skiljas från mer allvarliga tillstånd såsom:

- (i) pre-eklampsi och eklampsi
- (ii) "hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count" (HELLP-syndrom)
- (iii) ITP
- (iv) trombotisk trombocytopen purpura (TTP)/hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)
- (v) primära benmärgssjukdomar.

Den godartade havandeskapstrombocytopenin utgör ca 70–80 procent av fallen med trombocytopeni under graviditet (93). Även detta tillstånd är en uteslutningsdiagnos och många gånger kan det vara svårt att skilja den från en primär ITP. Som en tumregel gäller att en trombocytopeni  $< 100 \times 10^9/L$  oftast är en ITP-sjukdom om den uppstår tidigt i graviditeten och om värdet sjunker då graviditeten fortskrider. Dock kan en ITP också uppstå under den 3:e trimestern. Även vid godartad havandeskapstrombocytopeni kan TPK-värdet sjunka till nivån  $50\text{--}80 \times 10^9/L$ .

Karakteristika	Godartad havandeskapstrombocytopeni	ITP
Tidpunkt för debut	Sent 2:a och 3:e trimestern	Hela graviditeten
Tecken på annan sjukdom	Nej	Nej
TPK	$> 50 \times 10^9/L$	$0\text{--}100 \times 10^9/L$
Trombocytopeni om inte gravid	Nej	Kan förekomma
Neonatal trombocytopeni hos barnet	Nej	Möjlig
Remission efter förlossning	Ja, inom 1–3 månader	Möjlig

Preeklampsi är den näst vanligaste orsaken och förklarar cirka 15–20 procent av graviditetstrombocytopenierna. Förekomst av systemsymtom såsom hypertoni, ödem, proteinuri och ev. anemi på grund av hemolys gör att preeklampsi kan skiljas från godartad havandeskapstrombocytopeni och ITP.

## 11.1 Utredning av trombocytopeni som debuterar under graviditet

När trombocytopeni debuterar under graviditet gäller samma rekommendationer som för övriga patienter. Det enda undantaget är att man i utredningen av graviditetstrombocytopeni ska beakta möjligheten för graviditetsspecifika orsaker, dvs. godartad havandeskapstrombocytopeni, preeklampsi, HELLP-syndrom och graviditetsassocierad TTP/HUS. Det är kontroversiellt vid vilken trombocyt nivå man bör utreda för andra möjligheter än godartad havandeskapstrombocytopeni. En brytpunkt vid TPK  $< 80 \times 10^9/L$  har nyligen föreslagits (94) (evidensgrad +).

## 11.2 ITP under graviditet

Det finns ingen anledning att avråda kvinnor med ITP från att skaffa barn (95). Mödrar med ITP riskerar dock att överföra antikroppar mot trombocyter till fostret, med påföljande risk för intrauterin och neonatal trombocytopeni. Det kan dröja upp till 6 månader innan de antikroppar som förts över från modern till fostret försvinner, varefter barnets TPK-värden normaliseras. Om det första barnet drabbats av trombocytopeni brukar påföljande barn drabbas på samma sätt (96;97). Det finns inget samband mellan mammas och barnets trombocytvärde (98). Den ITP-behandling som ges till mamman påverkar inte fostrets TPK-värde (99). Efter splenektomi kan modern ha normalt antal trombocyter men ändå överföra trombocytantikroppar till fostret under graviditet, med neonatal trombocytopeni hos barnet som följd.

För mödrar med ITP behövs ett samarbete 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 säkerställa ett acceptabelt TPK-värde vid förlossningen. Flera studier har visat att graviditet hos mödrar med ITP innebär mycket liten risk för både mamman och barnet (95;98;100). Den neonatala mortaliteten för barn födda av mödrar med ITP skiljer sig inte från generell svensk neonatalmortalitet, som är cirka 0,5 procent (<https://www.sfog.se/start/arg-rapporter/>). Kontroll av barnet rekommenderas under minst 3 dygn efter födseln eftersom det är då som de lägsta trombocyt-talen vanligtvis registreras. En neonatal trombocytopeni ( $< 50 \times 10^9/L$ ) ses hos 8,9–14,7 procent av barnen och en svår neonatal trombocytopeni ( $< 20 \times 10^9/L$ ) hos cirka 5 procent av fallen. Intrakraniella blödningar ses hos 0–1,5 procent av barnen med neonatal trombocytopeni (98;101-103). Det finns inga belägg 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 TPK nås. Val av förlossningsmetod styrs av obstetriska indikationer (104) (evidensgrad ++).

Mödrar med ITP kan amma sina barn.

### 11.3 Uppföljning av ITP under graviditet

Under graviditetens två första trimestrar följs TPK-värdet en gång per månad. Målet är att hålla TPK  $> 30 \times 10^9/L$  (evidensgrad +).

Under graviditetens sista trimester kontrolleras TPK-värdet varje till varannan vecka. Målet är att uppnå ett TPK-värde på  $80\text{--}100 \times 10^9/L$  inför förlossningen (evidensgrad +).

TPK  $> 50 \times 10^9/L$  är oftast tillräckligt för kejsarsnitt i generell anestesi (evidensgrad +).

De flesta anestesiologer önskar ett TPK-värde  $> 75\text{--}100 \times 10^9/L$  för ev. epiduralbedövning (105-107) (Svensk förening för Anestesi och Intensivvård: <http://sfai.se/system/files/21-7%20Obst%20koag%20Ryggbed%C3%B6vn.pdf>) (evidensgrad +).

Barnet kontrolleras avseende TPK-värde i minst 3 dygn efter födseln.

### 11.4 Läkemedelsbehandling av ITP under graviditet

Kortikosteroider och IVIg är förstahandsvalet för behandling av gravida med ITP (108) (evidensgrad ++). Splenektomi och azatioprin är andrahandsvalen, och för dem finns begränsad erfarenhet (94;109) (Svensk förening för obstetrik och gynekologi, ARG-rapport 68, 2012: <https://www.sfog.se/start/arg-rapporter/>).

#### 11.4.1 Kortikosteroider

Prednisolon eller prednison ges i dosen  $1 \text{ mg/kg/dag}$  (maxdos  $100 \text{ mg/dag}$ ) under 7–10 dagar. Dosen anpassas för att nå målvärdet för TPK,  $> 50 \times 10^9/L$ . Denna behandling påverkar inte barnets trombocytantal (99).

En intermediärdos av prednisolon ( $10\text{--}30 \text{ mg/dag}$ ) kan övervägas om behandling behövs i tidig graviditet och om det inte finns några allvarliga blödningskomplikationer.

#### 11.4.2 IVIg

Intermittenta intravenösa infusioner av gammaglobulin, t.ex.  $0,4\text{--}0,8 \text{ g/kg}$  kroppsvikt, ges varannan till var tredje vecka om behandlingsbehovet startar i tidig graviditet. Vanligast är behandling inför förlossning och då rekommenderas  $0,4 \text{ g/kg/dag}$  under 3 dagar, alternativt  $1 \text{ g/kg/dag}$  under 1–2 dagar.

### 11.4.3 Övriga läkemedel för behandling av ITP under graviditet

De läkemedel som kan bli aktuella vid refraktär ITP anges i bilaga 3. Flera läkemedel är kontraindicerade under graviditet och amning.

## 11.5 Trombocyttransfusioner under graviditet

Transfusioner med trombocyter ges vid blödningskomplikationer eller inför förlossningen då övrig behandling inte gett tillfredsställande resultat. Dessa transfusioner ges på samma sätt som till icke-gravida. Ett flertal enheter trombocytkoncentrat kan behövas för att få en tillfredsställande ökning av TPK-värdet.

## 11.6 Splenektomi

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

## 11.7 Trombotisk mikroangiopati under graviditet

Till trombotisk mikroangiopati räknas

- preeklampsi och eklampsi
- HELLP-syndrom
- TTP/HUS.

De två första tillstånden handläggs nästan undantagslöst av obstetriker. Förlossning är hörnstenen i behandlingen av dessa graviditetskomplikationer. Ett TPK-värde  $> 50 \times 10^9/L$  anses vara en säker nivå för kejsarsnitt i generell anestesi på dessa indikationer (evidensgrad +).

### 11.7.1 TTP/HUS

Tillstånden TTP och HUS delar i mycket den kliniska bilden trots att de patofysiologiskt är helt åtskilda. En akut njursvikt är mer utmärkande för HUS än för TTP.

TTP/HUS är vanligare bland gravida än befolkningen i övrigt och anses uppträda i en frekvens av 1 fall på 25 000 graviditeter (110;111).

TTP orsakas av en brist på ADAMTS13 ("a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13"), ett enzym som klyver den trombogena och högmolekylära von Willebrand-faktorn (vWf). Denna brist kan vara kongenital eller förvärvad. Den förvärvade TTP-sjukdomen är vanligast och orsakas av antikroppar som neutraliserar ADAMTS13 (112;113).

Måttliga sänkningar av ADAMTS13 kan även ses vid DIC, HUS, preeklampsi och HELLP. En uttalad brist på ADAMTS13 (< 5 procent) tycks vara specifik för TTP (112).

HUS är en mer heterogen sjukdomsgrupp. De flesta fallen förorsakas av Shigatoxinproducerande E. coli. De Shigatoxinnegativa fallen av HUS benämns atypisk HUS och de är kopplade till kongenitala defekter i den alternativa vägen i komplementsystemet. Atypisk HUS är den vanligaste varianten av HUS under graviditet (114).

Tidig diagnos av TTP/HUS är mycket viktig för utgången. Behandling för TTP/HUS ska startas hos patienter som uppvisar trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi (DAT-negativitet, fragmentocyter, högt S-LD, retikulocytos, bilirubinemi och lågt S-haptoglobin), i frånvaro av annan uppenbar orsak.

### **11.7.2 Behandling av TTP/HUS under graviditet**

TTP-behandlingen är den samma för gravida som för icke gravida patienter med TTP, dvs. dagligt plasmautbyte tills tillståndet vänder (115). Att förlösa mamman får inte alltid TTP-sjukdomen i remission och det brukar inte rekommenderas, om det inte finns någon annan obstetrisk indikation för ingreppet. Om TTP uppträder under 3:e trimestern kan regelbundna plasmautbyten möjliggöra att graviditeten fortgår tills barnet föds. En förlossning rekommenderas i de fall där plasmautbyte inte vänder tillståndet.

Hos mödrar med en medfödd TTP är återfallsrisken 100 procent vid nästkommande graviditet, om inte profylaktisk behandling med färskfrusen plasma startas så tidigt som möjligt i 1:a trimestern.

Hos kvinnor med förvärvad TTP anges återfallsrisken vara ca 20 procent vid nästkommande graviditet (116). Det finns ingen samsyn kring hur dessa mödrar ska handläggas vid nästkommande graviditet. På vissa centrum följs dessa patienter med täta intervall och profylaktiskt plasmautbyte inleds då ADAMTS13-aktiviteten sjunker under < 10 procent (94).

Enbart begränsad erfarenhet finns av behandling med eculizumab (Soliris®) hos gravida med atypisk HUS (117).



## 12. EGENVÅRD

### 12.1 Mediciner som kan användas mot smärta och inflammation vid ITP

#### 12.1.1 Smärtstillande

Paracetamol (Alvedon®, Panodil®), kodein (Citodon®), tramadol (Tiparol®, Tradolan®, Tramadol®), Morfin®, Petidin®.

#### 12.1.2 Inflammationsdämpande

Celebra®, Dynastat®, Arcoxia® och Turox®, dvs. cox-2-hämmare.

### 12.2 Läkemedel som ska undvikas

Inget blodförtunnande läkemedel ska användas utan konsultation med specialist. I allmänhet ska man inte använda blodförtunnande och trombocythämmande läkemedel, inkl. acetylsalicylsyra, NSAID och Waran®/Hepariner etc., om TPK-värdet ligger  $< 50 \times 10^9/L$ .

### 12.3 Förslag på behandling vid blödning från slemhinnor eller hud

Följande preparat kan användas vid behov:

Cyklokapron®, blodstillande lösning. Receptbelagt.

Stop Hemo®, blodstillande vadd. Receptfritt.

Sugicel®, blodstillande och resorberbar väv. Receptfritt.

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

#### 12.3.1 Vid blödning från munhålan

Kontakta din hematologimottagning om det blöder i munhålan. Skölj munnen med Cyklokapron® – späd 5 ml injektionslösning med lika stor mängd vatten, skölj i 2 minuter och spotta sedan ut. Undvik därefter att äta under den närmaste timmen. Kan upprepas varannan timme.

#### 12.3.2 Vid blödning från näsan

Använd gärna blodstillande vadd vid blödning från näsan. Kom ihåg att torra slemhinnor spricker lätt, särskilt vintertid. Använd gärna luftfuktare i de rum du vistas i. Nozoil® näsolja kan också vara bra (receptfritt). Undvik vanliga näsdroppar mot nästäppa då dessa ger sköra slemhinnor.

#### *Huskur vid näsblödning*

Krossa några isbitar i en kökshandduk. Med den kalla handduken kniper du till om näsan och håller detta grepp i 30 minuter. Hör av dig till sjukhus om inte blödningen upphör med denna åtgärd.

## 13. UPPFÖLJNING

### Sammanfattning

IITP-sjukdomens låga prevalens gör att kontroll och uppföljning av dessa patienter bör ske i samråd med en hematolog eller hematologiskt intresserad invärtesmedicinare med kunskap och erfarenhet av sjukdomen. I många fall kan kroniska IITP-patienter återremitteras till primärvården om de är stabila, med TPK > 50 x 10<sup>9</sup>/L och endast har lindriga blödningssymtom.

IITP-sjukdomens förlopp är mycket heterogent. Vissa patienter har måttligt sänkta TPK-värden som ligger på en stabil nivå medan andra patienter har en sjukdom som växlar mellan mer eller mindre långa remissioner och återfall, alt. konstant mycket låga TPK-värden. Uppföljningen ska därför individualiseras beroende på sjukdomens fas, sjukdomens aktivitet och annan pågående behandling. Nedan finns ett antal förslag på uppföljning:

- Patient med stabila TPK-värden > 50 x 10<sup>9</sup>/L bör ha en årlig uppföljning. Denna kan ske i primärvården. Hos kvinnor i fertil ålder bör man årligen eller vartannat år kontrollera järnstatus och vid behov substituera med järn. (evidensgrad +)
- Patienter som splenektomerats ska vaccineras mot pneumo- och meningokocker. Detta kan även ske i primärvården. Se kapitel 16 (evidensgrad ++)
- Patienter som splenektomerats ska höra av sig till sjukvården vid påverkat allmäntillstånd och feber > 38 °C, för eventuell inläggning och parenteral antibiotikabehandling (evidensgrad ++).
- Vid graviditet och IITP, se kapitel 13.
- Hos patienter som behandlas med TPO-mimetika och där underhållsdosen titrerats fram, bör blodstatus kontrolleras 1 gång per månad. Hos de som behandlas med eltrombopag bör även leverstatus kontrolleras med samma intervall. (evidensgrad +++)

## 14. VACCINATIONER HOS SPLENEKTOMERAD ITP-PATIENT

### Sammanfattning

Vaccination mot pneumokocker och meningokocker bör vara slutförd 2 veckor före en planerad splenektomi. Meningokockvaccinationen upprepas därefter med 5 års intervall. Pneumokockvaccinationen kan återupprepas en gång efter 5 år.

Vid elektiv splenektomi ska vaccinationerna helst vara avslutade senast 2 veckor före ingreppet (evidensgrad +).

Vid akut splenektomi påbörjas vaccinationerna 2 veckor efter ingreppet (evidensgrad +).

### 14.1 Vaccination mot pneumokocker

Åtgärderna nedan har evidensgrad ++.

#### 14.1.1 Tidigare ovaccinerade patienter

En dos (0,5 ml) av 13-valent konjugerat pneumokockvaccin (Prevenar-13®) ges intramuskulärt (alt. subkutant om TPK < 30 x 10<sup>9</sup>/L).

Efter två månader ges en dos (0,5 ml) av 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin (Pneumovax®) intramuskulärt (alt. subkutant om TPK < 30 x 10<sup>9</sup>/L).

I avvaktan på ytterligare kunskap ges ytterligare en dos Pneumovax® efter 5 år.

#### 14.1.2 Patienter tidigare vaccinerade med en dos Pneumovax®

En dos Prevenar-13® ges tidigast 1 år efter tidigare dos av Pneumovax®.

I avvaktan på ytterligare kunskap ges ytterligare en dos Pneumovax® när det gått minst 5 år sedan den första dosen med Pneumovax®.

#### 14.1.3 Patienter tidigare vaccinerade med flera doser Pneumovax®

En dos Prevenar-13® ges tidigast ett år efter tidigare dos av Pneumovax®.

## 14.2 Vaccination mot meningokocker

Åtgärderna nedan har evidensgrad ++:

### 14.2.1 Tidigare ovaccinerade patienter

Två doser (å 0,5 ml) tetravalent konjugerat meningokockvaccin (Menveo®, Nimenrix®) ges intramuskulärt med 2 månaders intervall.

Vart 5:e år ges en dos konjugerat meningokockvaccin (Menveo®, Nimenrix®).

### 14.2.2 Patienter tidigare vaccinerade med meningokockpolysackaridvaccin (Mencevax®, Meningovax A+C®)

Två doser konjugerat meningokockvaccin (Menveo®, Nimenrix®) ges med 2 månaders intervall tidigast 1 år efter tidigare dos med meningokockpolysackaridvaccin.

Vart 5:e år ges en dos konjugerat meningokockvaccin (Menveo®, Nimenrix®).

Dessa rekommendationer baseras på den rutin för vaccinationer för vuxna splenektomerade patienter som framtagits vid infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och är i enlighet med amerikanska rekommendationer (118;119).

## 15. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

När diagnosen *primär* ITP säkerställts kan man gärna betona detta:

- Riskerna med sjukdomen är små.
- Man kan erbjuda behandling som återför patienten till ett normalt liv.
- Sjukdomen innebär i de flesta fall inte någon ökad risk för förtidig död.
- Sjukdomen är inte smittsam, den går inte i arv och patienten har inte orsakat den själv.

Hos patienter med låga TPK-värden  $< 50 \times 10^9/L$  bör man avråda från aktiviteter som innebär risk för fall och slag, t.ex. de vanliga kraft- och kontaktsporterna. Hjälmska användas vid cykel- och mopedåkning, utförsåkning, ishockey etc. Patienten behöver inte göra några inskränkningar i sexuallivet.

Vissa infektioner såsom malaria och babesios kan få ett mycket allvarligt förlopp hos patienter som är splenektomerade. Dessa patienter kan därför få rådet att inte planera för exotiska resmål, där risken att drabbas av dessa infektioner är hög.

Inför resor bör patienten se till att ha en adekvat försäkring. Ibland kan även ett introduktionsbrev, skrivet på engelska, vara värdefullt.

Vid flygresor ska patienten dricka rikligt med vatten, röra sig regelbundet och ev. använda stödstrumpor, för att motverka venösa trombosor.

En kontaktsjuksköterska kan svara på de mest skiftande frågor och är ett mycket värdefullt stöd.

## 16. OMVÅRDNADSASPEKTER

- Överväg förhållandet mellan risk och nytta vid varje invasivt ingrepp.
- Använd den mest atraumatiska tekniken, även vid venös provtagning.
- Var noggrann med att stoppa blödningen efter venprovtagning.  
Använd gärna en komprimerande binda.
- Undvik intramuskulära injektioner vid mycket låga TPK-värden ( $< 30 \times 10^9/L$ ).

## 17. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Uppföljningen av ITP-patienter bör ske i samråd med en hematolog eller hematologiskt intresserad invärtesmedicinare med kunskap och erfarenhet av sjukdomen. I många fall kan kroniska ITP-patienter som är stabila återremitteras till primärvården för uppföljning.

För diagnostik, utredning och uppföljning av ITP-patienter krävs tillgång till ett kliniskt kemiskt och patologiskt laboratorium.

I vissa fall krävs även tillgång till en blodcentralverksamhet och kirurg som är väl förtrogen med laparoskopisk splenektomi.

Gravida kvinnor med ITP ska ha möjlighet att få s.k. specialistmödravård.

Patienterna ska ha tillgång till specialisttandvård med erfarenhet av blödningsbenägna patienter. Tandvård som innebär risk för blödning ska ske på en sådan enhet och patienten ska snabbt kunna tas omhand om en blödning uppstår.



## 18. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

I dagsläget är det svårt att fastställa kvalitetsindikatorer för ITP-sjukdomen. Som kriterium på god vårdkvalitet ska målen nedan vara uppfyllda: Det ska finnas tillgång till en

- namngiven kontaktsjuksköterska
- namngiven patientansvarig läkare
- läkare med hematologisk specialitet eller behörighet.

## 19. KVALITETSREGISTER

För närvarande finns inget svenskt kvalitetsregister för ITP-sjukdomen.

## 20. REFERENSER

- (1) 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. *Eur J Haematol* 2009 Aug;83(2):83-9.
- (2) Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- (3) Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(2):235-44.
- (4) Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;402-7.
- (5) Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14.
- (6) Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007 Sep;14(5):557-73.
- (7) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009 Jun 25;113(26):6511-21.
- (8) Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006 Aug;91(8):1041-5.
- (9) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
- (10) Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996 Jul 1;88(1):194-201.
- (11) McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003 Mar;1(3):485-91.
- (12) Stockelberg D, Hou M, Jacobsson S, Kutti J, Wadenvik H. Detection of platelet antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A comparative study using flow cytometry, a whole platelet ELISA, and an antigen capture ELISA. *Eur J Haematol* 1996 Jan;56(1-2):72-7.

- (13) Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol* 2013 Dec;88(12):1041-4.
- (14) Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Jimenez JJ, Yaniz M, et al. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *Br J Haematol* 2005 Feb;128(3):366-72.
- (15) Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2013 Jun;161(5):706-14.
- (16) Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2007 Oct;24(2):163-8.
- (17) Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009 Nov 26;114(23):4777-83.
- (18) Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000 Jun 12;160(11):1630-8.
- (19) Lightsey AL, Jr., McMillan R, Koenig HM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Aggressive management of life-threatening complications. *JAMA* 1975 May 19;232(7):734-6.
- (20) Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. Arch Dis Child* 1994 Sep;71(3):251-3.
- (21) Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 2013 May 30;121(22):4457-62.
- (22) Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Aug;25(8):660-4.
- (23) Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009 Sep 18.
- (24) Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly

diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008 Nov 15;112(10):4003-8.

(25) Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de VB, et al. 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* 1993 Dec;123(6):989-95.

(26) Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994 Jun 2;330(22):1560-4.

(27) Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000 Dec;26(6):582-6.

(28) Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Intern Med* 2012;51(8):859-63.

(29) von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van dL. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Jan 23;296(6617):249-50.

(30) Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998 Dec;103(4):1061-3.

(31) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003 Feb;120(4):574-96.

(32) Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol* 2008 Feb;83(2):122-5.

(33) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007 Jan 2;146(1):25-33.

(34) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004 Apr;125(2):232-9.

(35) Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002 May 15;99(10):3872-3.

(36) Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrere F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 Aug 15;112(4):999-1004.

(37) Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012 Aug 2;120(5):960-9.

(38) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007 Dec;92(12):1695-8.

(39) Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008 Jun;93(6):930-3.

(40) Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013 Mar 14;121(11):1976-81.

(41) Zaja F, Bacarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Apr 8;115(14):2755-62.

(42) Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, 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 May 14;113(20):4834-40.

(43) Johansson E, Engervall P, Landgren O, Grimfors G, Widell S, Rezai S, et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006 Jul;77(1):61-6.

(44) Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004 Nov 1;104(9):2623-34.

(45) Vianelli N, Galli M, de VA, Interemesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005 Jan;90(1):72-7.

- (46) Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson J, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013 Jun;98(6):875-80.
- (47) Cuker A, Cines DB. Evidence-based mini-review: Is indium-labeled autologous platelet scanning predictive of response to splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:385-6.
- (48) Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol* 2010 Dec;151(5):477-87.
- (49) Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995 May;98(5):436-42.
- (50) Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008 Jan;99(1):4-13.
- (51) Delaitre B, Blezel E, Samama G, Barrat C, Gossot D, Bresler L, et al. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002 Dec;12(6):412-9.
- (52) Budzynski A, Bobrzynski A, Sacha T, Skotnicki A. Laparoscopic removal of retroperitoneal accessory spleen in patient with relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura 30 years after classical splenectomy. *Surg Endosc* 2002 Nov;16(11):1636.
- (53) Facon T, Caulier MT, Fenaux P, Plantier I, Marchandise X, Ribet M, et al. Accessory spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992 Nov;41(3):184-9.
- (54) Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995 Feb 1;122(3):187-8.
- (55) William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology* 2007 Apr;12(2):89-98.
- (56) Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009 Oct 20;151(8):546-55.
- (57) Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013 Jun 6;121(23):4782-90.

(58) Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010 Jul;95(7):1167-75.

(59) Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2010 Jun;8(6):1413-6.

(60) Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood* 2011 Mar 31;117(13):3514-20.

(61) Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009 Oct 1;114(14):2861-8.

(62) van't Riet M, Burger JW, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipperus MR, Bonjer HJ. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000 Sep;87(9):1229-33.

(63) Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013 Jun;98(6):881-7.

(64) Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006 Oct 19;355(16):1672-81.

(65) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Feb 2;371(9610):395-403.

(66) Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009 Mar 5;113(10):2161-71.

(67) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007 Nov 29;357(22):2237-47.

(68) Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, 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 Feb 21;373(9664):641-8.

(69) Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on



health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13.

(70) McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004 Aug 15;104(4):956-60.

(71) Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991 May 1;77(9):1884-93.

(72) Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, Novoa M, Leber M, Beer JH, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002 Mar 15;99(6):1922-7.

(73) George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Jr., Lyons RM, Cobos E, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol* 2003 Nov;74(3):161-9.

(74) Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel JB. 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* 2001 Mar;112(4):1076-8.

(75) Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997 Apr 15;89(8):2689-700.

(76) Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990 Feb;74(2):223-8.

(77) Yenson PR, Forrest D, Schmiegelow K, Dalal BI. Azathioprine-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease and thiopurine S-methyltransferase deficiency. *Am J Hematol* 2008 Jan;83(1):80-3.

(78) Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca R, Gandini G, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002 Feb 15;99(4):1482-5.

(79) Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001 Jul;114(1):121-5.

- (80) Verlin M, Laros RK, Jr., Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamine. *Am J Hematol* 1976;1(1):97-104.
- (81) Krause JR. Acute nonlymphocytic leukemia after cyclophosphamide therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *South Med J* 1981 Jul;74(7):891-2.
- (82) Ahn YS, Horstman LL. Idiopathic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and management. *Int J Hematol* 2002 Aug;76 Suppl 2:123-31.
- (83) Maloisel F, Andres E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004 May 1;116(9):590-4.
- (84) Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008 Nov;19(7):489-95.
- (85) Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993 Apr 29;328(17):1226-9.
- (86) McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1402-3.
- (87) Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3526-31.
- (88) Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003 Jun;70(6):353-7.
- (89) Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 2002 Jun;117(3):712-5.
- (90) Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol* 2005 Jul;75(1):60-4.
- (91) Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006 Jan;81(1):19-25.

(92) Facon T, Caulier MT, Wattel E, Jouet JP, Bauters F, Fenaux P. 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* 1994 Mar;86(3):678-80.

(93) Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Sep;79(9):744-9.

(94) Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013 Jan 3;121(1):38-47.

(95) Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003 Dec 15;102(13):4306-11.

(96) Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1997 Oct;90(4 Pt 1):546-52.

(97) Kelton JG. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1983 Dec;99(6):796-800.

(98) Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, Druzin ML, Mennuti MT, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990 Jul 26;323(4):229-35.

(99) Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, Ouweland WH, Helmerhorst FM, van Dalen CM, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 Oct;97(10):893-8.

(100) Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Franchi M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* 2006 Aug;85(8):552-4.

(101) Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993 Dec;48(12):781-8.

(102) Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet* 1991 Jan 26;337(8735):251.

(103) Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherine N, Pons JC, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990 Oct 20;336(8721):979-82.

(104) Bussel J, Kaplan C, McFarland J. 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* 1991 May 6;65(5):631-4.

(105) Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm<sup>-3</sup>. *Anesth Analg* 1997 Aug;85(2):385-8.

(106) Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989 Jun;73(6):943-6.

(107) Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol* 1988 Jun;71(6 Pt 1):918-20.

(108) Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996 Oct;95(1):21-6.

(109) Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990 Aug;99(2):443-6.

(110) Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 May;91(5 Pt 1):662-8.

(111) Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010 Mar;85(3):174-80.

(112) Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammler B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002 Jul 15;100(2):710-3.

(113) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012 Aug;158(3):323-35.

(114) Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Oct;5(10):1844-59.

- (115) George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010 Nov 18;116(20):4060-9.
- (116) Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004 Aug;44(8):1149-58.
- (117) Ardissino G, Wally OM, Baffero GM, Rigotti A, Cugno M. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 Aug;122(2 Pt 2):487-9.
- (118) Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012 Oct 12;61(40):816-9.
- (119) Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013 Mar 22;62(RR-2):1-28.

## 21. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR

Platelets, 3rd Edition. Editor. Alan Michelson. Academic Press, Dec 2012.  
Print Book ISBN: 9780123878373; eBook ISBN: 9780123878380

Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as second-line treatment. *Blood* 2012;120:960-9

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38-47

George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009;94:759-762

Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106:2244-2251

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-4207

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-2393

British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-596

George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40

## 22. RELEVANTA LÄNKAR

Nedanstående länkar kan vara av intresse. Det är adresser till olika läkarföreningar, tidskrifter, intresseorganisationer samt ett par filmer som rör diagnostik och behandling av ITP.

<http://www.sfhem.se/>

<http://www.ehaweb.org/>

<http://www.hematology.org/>

<http://thrombocytopenia.bloodjournal.org/>

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/>

<http://www.ouhsc.edu/platelets/>

<http://www.scripps.edu/mcmillan/resources.html>

<http://emedicine.medscape.com/article/201722-overview>

<http://www.pdsa.org/>

<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Resourcesforurses/Documents/ITP%20Handbook.PDF>

<http://www.itpkids.org/>

<http://fhs.mcmaster.ca/medicine/hematology/ITP-2010/player.html>

<http://www.youtube.com/watch?v=OxiuIvpMacQ>

<http://www.angelfire.com/ut/johnsnotes/index.html>

## BILAGA 1. CHECKLISTA FÖR UTREDNING AV TROMBOCYTOPENI

Analys	Ordination, läkare	Datum
<b>Rekommenderad basal utredning</b>		
B-TPK i citratrör (pseudotrombocytopeni)		
Blodstatus, manuell differentialräkning.		
El-status, leverstatus, P-PK, P-APTT, B-SR, S-CRP, B-glukos		
Serologi hiv, hepatit B och hepatit C		
S-elfores (inflammation, immundefekt)		
S-TSH		
S-ANA		
ev. H. pylori utandningstest eller faecesantigen		
<b>Utvidgad utredning:</b>		
Ultraljud/datortomografi buk (lever, mjälte)		
Benmärgsundersökning med utstryk och biopsi, ev. inkl. immunofenotypning och cytogenetik		
Trombocytantikroppar (kan vara av värde vid mkt oklar diagnos)		
CMV, EBV, ev. annan aktiv virus		
Blododling och tjock droppe (vid misstanke om endokardit eller malaria)		
<b>Inför splenektomi:</b>		
Benmärgsundersökning (om diagnos osäker)		
Ultraljud ev. CT (om ej gjort tidigare, mjältstorlek?)		
Vaccination mot pneumokocker och meningokocker		



## BILAGA 2. PATIENTINFORMATION: FRÅGOR OCH SVAR OM ITP HOS VUXNA

### Vad är ITP?

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

### Vad betyder ITP?

ITP är en förkortning av tre ord: *Immunologisk* anger att den är orsakad av en rubbning i immunförsvaret som felaktigt producerar antikroppar mot kroppens egna blodplättar (*trombocyter*) och deras antal blir lågt (*peni*) i blodet. *Trombocytopeni* betyder minskat antal blodplättar i blodet. Utskrivet blir sålunda ITP: Immunologisk TrombocytoPeni (ITP).

Tidigare stod P för Purpura som är ett 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 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?

Antalet trombocyter är normalt 150–400 x 10<sup>9</sup> per liter blod (150–400 miljarder per liter blod). Vanligen räcker det att ha 30–50 x 10<sup>9</sup> trombocyter per liter blod för att förhindra blödning.

### Hur fick jag ITP?

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

### Hur vet man säkert att jag har ITP?

Din läkare kan ställa diagnosen ITP genom en undersökning och utredning som innefattar blodprovsanalyser och ibland även undersökning av benmärgsprov.

### Är ITP smittsamt?

Nej.

## **Kan ITP förklara rikliga menstruationer?**

Ja. ITP orsakar en 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 ärftlig. Nyfödda barn med mammor som har ITP kan tillfälligt ha lågt antal trombocyter en tid efter förlossningen eftersom 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  $30 \times 10^9$  per liter är en säker nivå. Trombocytantal under  $10 \times 10^9$  per liter ökar risken för allvarliga blödningar.

## **Hur behandlar man ITP?**

Din läkare väljer en lämplig behandling utifrån sjukdomens svårighetsgrad och varaktighet, din ålder, förekomst av andra sjukdomar och effekten av olika behandlingar vid tidigare tillfällen. Vid acceptabla trombocytnivåer kan man välja att avvakta med behandlingen och enbart kontrollera trombocytvärdet 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.

Sjukdomen går också att behandla med IVIg, dvs. intravenöst immunglobulin. Det ges som en intravenös infusion på sjukhus under en eller flera dagar. Det blockerar antikropparna tillfälligt och åstadkommer oftast en höjning av trombocytnivån som varar under 2–3 veckor.

Splenektomi innebär att mjälten opereras bort. Denna operation utförs när medicinsk behandling med kortison inte har gett önskad effekt inom 6–12 månader. Ingreppet leder oftast till att antalet trombocyter stiger till en säker eller en helt normal nivå. Detta ses hos 7 av 10 som opererats. Patienter som har genomgått splenektomi är extra känsliga för infektioner orsakade av vissa bakterier. Man brukar vaccinera mot dessa bakterier före operationen.

Andra behandlingsalternativ finns om kortison, IVIg och splenektomi inte har hjälpt. Dessa inkluderar läkemedel som stimulerar bildningen av trombocyter i benmärgen eller läkemedel som har hämmande effekt på

immunsystemet. Din behandlande läkare ger dig mer information om de tillgängliga behandlingsalternativen.

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

Många experter tycker att vid en trombocytnivå mindre än  $50 \times 10^9$  per liter blod ska man undvika aktiviteter som ökar risken för skada, eftersom det då finns risk för blödningar. 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 gör dig inte mer benägen att få infektion eller andra sjukdomar. Behandlingen med kortison och/eller splenektomi kan dock medföra en ökad risk för infektioner.

Patienter som har genomgått splenektomi ska omedelbart söka sjukvård om de får feber, för att påvisa eller utesluta en infektion som kräver tidig antibiotikabehandling.

### **Får jag ta andra mediciner?**

En del mediciner ska man undvika helt pga. att de ökar benägenheten för blödning. Du får en lista på dessa mediciner från din läkare. Du ska alltid informera läkare om att du har ITP när det är aktuellt med en ny medicinering. Du kan kontakta din behandlande läkare vid tveksamheter.

### **Hur är det med tandläkarbesök?**

Du ska informera din tandläkare om din sjukdom. Om trombocytvärdet är bra behöver du ingen speciell förbehandling. Tandläkaren brukar kontakta din behandlande klinik för råd och samarbete inför större tandläkaringrepp. Enklare ingrepp brukar inte ge några blödningskomplikationer, även om trombocyttallet är lågt.

## BILAGA 3. LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV ITP UNDER GRAVIDITET OCH AMNING

Läkemedel	Dosering	Kommentarer
<b>Graviditet</b>		
Prednisolon Prednison	15 mg/dygn riskfritt  1 mg/kg/dygn i 7-10 dagar om snabb effekt behövs inför förlossning, därefter nedtrappning.  Intermediär dos av prednisolon/prednison 10–30 mg/dygn kan ges om behandling under tidigare del av graviditeten och inte behov av snabb uppgång av TPK-värdet.	Inaktiveras i placenta och passerar i 10 % till fostret. Prednison föredras.  Undvik fluoriderade steroider som metaboliseras sämre i placenta.
Metylprednisolon	Kan ges vid behov under kortare tid inför förlossningen eller vid blödningskomplikation.	
IVIg	0,4g/kg/dygn i.v. i 3 dagar alternativt 0,8–1,0 g/kg/dygn i 1(–2) dagar	Antikroppar går över efter graviditetsvecka 32
Tranexamsyra (Cyklokapron®)	1–2 g i.v. vid större blödning  I övrigt som hos icke-gravida	Ingen fosterpåverkan
Desmopressin (Octostim®)	Bör inte ges under graviditet  Dosering som till icke-gravida  Viktigt med vätskebalans då det föreligger risk för övervätskning.	Kan ges vid förlossning då barnet är framfött.
Azatioprin (Imurel®)	Ges som hos icke-gravida med minsta möjliga dos	Mer än 2 mg/kg/dygn kan ge benmärghämning hos fostret.
Ciklosporin (Sandimmun®)	Kan ges som hos icke-gravida med minsta möjliga dos	Ingen risk för teratogena skador vid doser < 5 mg/kg/dygn
Rituximab (Mabthera®)	Kontraindicerat. Avslutas 12 månader före planerad graviditet	Humandata begränsade.
Romiplostim (Nplate®)	Individuell bedömning	Endast fallbeskrivningar rapporterade med varierande resultat

Mykofenolatmofetil (CellCept®)	Kontraindicerat. Avslutas 6 veckor innan planerad graviditet	Misstanke om specifika teratogena effekter (skelett- och CNS-missbildningar) samt ökad risk för spontan abort
<b>Amning</b>		
Prednisolon	15 mg/dygn riskfritt	Inget hinder vid fullgånget barn
Prednison	1 mg/kg/dygn. Vid doser > 40 mg/dygn överväg ett tidsintervall på 4 timmar mellan tablettintag och amning	Undvik vid prematuritet och gulsot
Metylprednisolon	Kan ges vid behov under kortare tid	Små mängder utsöndras i bröstmjolk
IVIg	Ges som till icke-gravid	Utsöndras i bröstmjolk men påverkan på barnet har inte rapporterats
Tranexamsyra (Cyklokapron®)	1–2 g i.v. vid större blödning  I övrigt som hos icke-gravida	Inget hinder
Desmopressin (Octostim®)	Dosering som till icke-gravid	Går över i modersmjolk, men påverkar troligen inte barn som ammas. Rådgör med barnläkare före användning.
Azatioprin (Imurel®)	Generell rekommendation att avstå från amning men om modern har stark önskan om amning, ge tydlig information.	Passerar i små mängder till bröstmjolk.  Studier har inte påvisat skadlig effekt.
Ciklosporin (Sandimmun®)	Generell rekommendation att avstå från amning men om modern har stark önskan om amning, ge tydlig information.	Passerar i små mängder till bröstmjolk.  Studier har inte påvisat skadlig effekt.
Rituximab (Mabthera®)	Avstå	Ingen kunskap
Romiplostim (Nplate®)	Avstå	Ingen kunskap
Mykofenolatmofetil (CellCept®)	Avstå	Ingen kunskap

Information hämtad från följande källor: FASS, <http://www.janusinfo.se>, och Riktlinjer för läkemedelsbehandling i samband med graviditet och

amning hos patienter med reumatisk sjukdom, Svensk Reumatolog förening  
([http://www.svenskreumatologi.se/kunder/srf/sites/default/files/49/20130308\\_Graviditet\\_amning\\_Riktlinjedokument.pdf](http://www.svenskreumatologi.se/kunder/srf/sites/default/files/49/20130308_Graviditet_amning_Riktlinjedokument.pdf))