

Immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna över 18 år

Nationella rekommendationer för
diagnostik och behandling

Versionshantering

2014-11-01 Rekommendationerna utformade efter Regionala cancercentrums (RCC:s) mall för tumörsjukdomar

Utförligare diskussion om valet av andra linjens behandling vid ITP, dvs. rituximab, splenektomi och TPO-mimetika

Utvidgning av kapitlet trombocytopeni under graviditet

Nya vaccinationsrekommendationer för splenektomerade patienter

2023-03-15 Utredningsrekommendationer uppdaterade

I behandlingsdelen har vikt lagts vid att diskutera behandling vid nydiagnostiserad ITP och handläggning av patienter som sviktat på den inledande behandlingen med kortikosteroider och/eller intravenösa immunglobuliner (IVIg)

Uppdaterad läkemedelsanvändning baserad på erfarenhet och nya publikationer

Nya godkända och kommande läkemedel vid ITP

Kort rekommendation gällande hantering av tromboser vid ITP och andra trombocytopeni-tillstånd

Adderat kort om relaterade ämnen: H. pylori, retikulerade trombocyter, cyklisk trombocytopeni, vaccin och vWD typ2b

Uppdaterad patientinformation publiceras som separat dokument

Gradering av rekommendationer (Rekommendationsgrad, RG)

RG-A Baserad på metaanalys av randomiserade studier eller resultat från minst en randomiserad studie.

RG-B Baserad på resultat från minst en kontrollerad icke randomiserad studie eller annan typ av klinisk experimentell studie.

RG-C Baserad på resultat av minst en icke-experimentell deskriptiv studie liksom korrelationsstudier eller Case-Control-studier.

RG-D Baserad på rapport från expertkommittéer och/eller publicerade beskrivning av klinisk erfarenhet från experter inom område.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Svensk förening för Hematologi mars 2023

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 Mars 2023

Arbetsgrupp

Initiativtagare till rekommendationerna har varit svenska hematologer med intresse för ITP-sjukdomen. Alla sjukvårdsregioner har varit representerade i benignhematologigruppen och i skrivargruppen. Honar Cherif är sammankallande.

Honar Cherif (ordf), docent, överläkare, Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala
e-post: honar.cherif@akademiska.se

Andreas Asklund, överläkare, Medicinkliniken Östersunds sjukhus, Östersund
e-post: andreas.asklund@regionjh.se

Alexandros Arvanitakis, överläkare, Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
e-post: Alexandros.Arvanitakis@skane.se

Niklas Boknäs, Specialistläkare, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
e-post: Niklas.Boknas@regionostergotland.se

Marcus Fager Ferrari, med dr, ST-läkare, Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
e-post: marcus.fager_ferrari@med.lu.se

Cecilia Karlström, med dr, specialistläkare, ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
e-post: cecilia.karlstrom@regionstockholm.se

Christian Kjellander, Med dr, överläkare, medicinkliniken/hematologisektionen Capio S:t Görän sjukhus, Stockholm
e-post: Christian.Kjellander@capiostgoran.se

Anne Peters, specialistläkare, Medicinkliniken, Skaraborgs sjukhus Skövde
e-post: anne.peters@vgregion.se

Bertil Uggla, med dr, överläkare, Hematologisektionen, Örebro Universitetssjukhus, Örebro
e-post: bertil.uggla@regionorebrolan.se

Eva Zetterberg, docent, överläkare, VO Hematologi Onkologi och strålningsfysik, SUS, Malmö
e-post: eva.zetterberg@med.lu.se

Adjungerad författare

Waleed Ghanima, M.D., Ph.D., professor, Oslo Universitet, överläkare, Hematologisektionen Østfold sjukhus, Grålum, Norway N-1603

Disclosures

Gruppens arbete med rekommendationerna har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare. Eventuella jävsförhållanden: Honar Cherif, föreläser på uppdrag av Janssen och Sanofi. Cecilia Karlström, expertgrupp Grifol. Christian Kjellander, advisory boards för Grifols Nordic, advisory board för Novartis. Bertil Uggla, konsultarvode från Grifols. Eva Zetterberg research grant Pfizer, CSL Behring, Shire/Takeda, speakers fee Novo nordisk, Sobi and Shire/Takeda, advisory board Shire/Takeda.

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	5
Introduktion	8
1. Mål med rekommendationerna	9
2. Epidemiologi	10
3. Naturalhistoria och etiologi	11
4. Tumregler för tidig diagnostik	12
5. Symtom, kliniska fynd, diagnostik	13
Sammanfattning	13
5.1 ITP är en uteslutningsdiagnos	13
5.2 Anamnes och klinisk undersökning	13
5.3 Basal provtagning	13
5.4 Provtagning i speciella situationer	14
5.4.1 Benmärgsundersökning	14
5.4.2 Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG)	14
5.4.3 Plasma-trombopoietin (P-TPO)	14
5.4.4 Fosfolipidantikroppar (APLA)	14
5.4.5 Utredning av von Willebrands sjukdom (vWD) typ 2B	14
5.4.6 Retikulerade trombocyter (omogna trombocyter, Immature Platelet Fraction (IPF)	14
5.5 Differentialdiagnoser vid trombocytopeni	15
5.5.1 Minskad produktion av trombocyter	15
5.5.2 Ökad pooling av trombocyter i en förstörd mjälte	15
5.5.3 Ökad destruktion av trombocyter	15
5.5.4 ITP och vaccin	16
5.5.5 Utspädningstrombocytopeni	16
5.5.6 Cyklisk Trombocytopeni	16
6. Nomenklatur vid ITP	17
Sammanfattning	17
7. Blödningsrisk vid ITP	18
Sammanfattning	18
7.1 Blödningsrisk	18
7.2 Menstruation	18
7.3 Hjärnblödning	18
8. Rekommenderade behandlingar	20
Sammanfattning	20
8.1 Första linjens behandling vid nydiagnostiserad och persisterande ITP	21
8.1.1 Kortikosteroider	21
8.1.2 Intravenösa immunoglobuliner (IVIg)	21

8.2	Behandling vid livshotande blödning	22
8.3	Andra linjens behandling vid nydiagnosticerad och persisterande ITP	22
8.3.1	Rituximab	22
8.3.2	Trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA)	23
8.3.2.1	Romiplostim (Nplate®) (evidensgrad A)	23
8.3.2.2	Eltrombopag (Revolade®) (evidensgrad A)	24
8.3.2.3	Avatrombopag (Doptelet®)	24
8.3.3	Splenektomi	25
8.3.4	Tyrosinkinas hämmare/mjältkinas hämmare	26
8.3.4.1	Fostamatinib (Tavlesse®)	26
8.4	Behandling av ihållande terapirefraktär ITP	26
8.5	Algoritm för val av behandling vid behandlingskrävande ITP	27
9.	LÄKEMEDEL FÖR BEHANDLING AV ITP	28
9.1	Behandlingar som syftar till att minska trombocytdestruktionen	28
9.1.1	Immunglobulin anti-D (evidensgrad C)	28
9.1.2	Mykofenolat mofetil MMF (CellCept®) (evidensgrad A)	29
9.1.3	Azatioprin (evidensgrad C)	29
9.1.4	Ciklosporin	29
9.1.5	Cyklofosamid (evidensgrad C)	29
9.1.6	Danazol (evidensgrad C)	30
9.1.7	Dapson (evidensgrad C)	30
9.1.8	Kombinationskemoterapi (evidensgrad C)	30
9.1.9	Vinkristin och vinblastine (evidensgrad C)	30
9.1.10	Eradikering av Helicobacter pylori-infektion	30
9.2	Nya viktiga läkemedel med lovande resultat i pågående studier som förväntas bli tillgängliga i nära framtiden	31
9.2.1	Komplement factor C1 hämmare: Sutimlimab	31
9.2.2	Neonatal FC-receptorblockerare: Rozanolixizumab	31
9.2.3	Bruton's tyrosinkinas hämmare: Rilzabrutinib	31
9.3	Övriga hemostasbefrämjande åtgärder	31
9.3.1	Tranexamsyra (Cyklokapron®)	31
9.3.2	Desmopressin, faktor VIII-/vWF-frisättare (Octostim®)	31
9.3.3	Trombocyttransfusion	31
10.	Trombocytopeni under graviditet	32
	Sammanfattning	32
10.1	Utredning av trombocytopeni som debuterar under graviditet	32
10.2	ITP under graviditet	32
10.3	Uppföljning av ITP under graviditet	33
10.4	Läkemedelsbehandling av ITP under graviditet	33
10.4.1	Kortikosteroider	33
10.4.2	IVIg	33
10.4.3	Övriga läkemedel för behandling av ITP under graviditet	33

10.5 Trombocyttransfusioner under graviditet	34
10.6 Splenektomi	34
10.7 Trombotisk mikroangiopati under graviditet	34
10.7.1 TTP/HUS	34
11. Egenvård	35
11.1 Mediciner som kan användas mot smärta och inflammation vid ITP	35
11.1.1 Smärtstillande	35
11.1.2 Inflammationsdämpande	35
11.2 Läkemedel som ska undvikas	35
11.3 Förslag på behandling vid blödning från slemhinnor eller hud	35
11.3.1 Vid blödning från munhålan	35
11.3.2 Vid blödning från näsa	35
12. Uppföljning	36
Sammanfattning	36
13. Vaccinationer hos splektomerad ITP-patient	37
Sammanfattning	37
14. Psykosocialt omhändertagande	38
15. Omvårdnadsaspekter	39
16. Kvalitetsregister	40
17. Andra rekommenderade aktuella riktlinjer	41
18. Referenser	42
19. Förslag på fördjupningslitteratur	49
20. Relevanta länkar	50
Bilaga 1. Checklista för utredning av trombocytopeni	51
Bilaga 2. Patientinformation: Frågor och svar om ITP hos vuxna	52
Vad är ITP?	53
Vad betyder ITP?	53
Varför behövs trombocyter?	53
Vad är normalt antal trombocyter i blodet?	53
Hur fick jag ITP?	53
Hur vet man säkert att jag har ITP?	53
Är ITP smittsamt?	53
Kan ITP förklara rikliga menstruationer?	53
Är ITP ärftligt?	54
Varför behandlar man min ITP?	54
Hur behandlar man ITP?	54
Behöver jag begränsa mina fysiska aktiviteter på grund av min sjukdom?	54
Är jag mer benägen att få infektioner?	55
Får jag ta andra mediciner?	55
Hur är det med tandläkarbesök?	55
Bilaga 3. Läkemedel för behandling av ITP under graviditet och amning	56

Introduktion

Immunologisk trombocytopeni (ITP) är en förvärvad organspecifik autoimmun sjukdom som kännetecknas av trombocytopeni orsakad av trombocytdestruktion och nedsatt trombocytproduktion. ITP 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*). Sekundär ITP kan även orsakas av läkemedel som påverkar immunförsvaret. Primär ITP är en uteslutningsdiagnos, som endast kan fastställas när sjukhistoria, fysikalisk undersökning samt laboratorieutredning inte talar för någon annan orsak till trombocytopenin.

Basal provtagning för att utesluta andra former av trombocytopeni ska inkludera följande analyser: blodstatus, retikulocyter, manuell differentialräkning (övertväg EDTA-orsakad pseudotrombocytopeni), S-elfores (proteinfraktioner), test för hepatit B och C samt HIV, ev. graviditetstest, ev. *H. pylori*-diagnostik och ev. benmärgsdiagnostik.

Behandlingen ska individualiseras, men i vilket skede och hur man ska behandla är delvis kontroversiellt. Med få undantag saknas vägledande stora prospektiva och randomiserade studier. Oftast behöver man dock inte behandla vid trombocytvärden (TPK) $>30-50 \times 10^9/L$. Det slutgiltiga ställningstagandet baseras på bland annat TPK-värde, risk för blödning, blödningssymtom och samsjuklighet.

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 såsom neurokirurgi vid TPK $>80-100 \times 10^9/L$ ([var god se detaljerad lista 7.1](#)).

Första linjens behandling hos vuxna ITP-patienter utgörs av kortikosteroider. Intravenösa immunglobuliner (IVIg) ges vid behov för att åstadkomma en akut höjning av trombocytvärdet. Detta gäller även under graviditet och amning.

Trombopoietin-receptoragonister (TPO-RA), rituximab och splenektomi är de läkemedel/åtgärder som i dag oftast används som andra linjens behandling om patienten inte har svarat tillfredsställande på den inledande terapin, alternativt om kortikosteroiderna inte har kunnat reduceras till acceptabla nivåer. För varje patient får man göra en individuell bedömning gällande vilken terapi som är lämpligast baserat på faktorer såsom patientens egna önskemål, ålder, blödningsbenägenhet, livsstil, samt eventuell annan pågående behandling och samsjuklighet.

TPO-RA ger ett varaktigt behandlingssvar hos 60-90 procent, och i de flesta fall krävs en kontinuerlig underhållsbehandling. Rituximab ger ett varaktigt behandlingssvar hos 15-30 procent, medan motsvarande siffra för splenektomi är cirka 70 procent.

1. Mål med rekommendationerna

Behandlingsrekommendationerna syftar till att:

- 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.
- Åstadkomma ett rationellt och enhetligt synsätt på utredning och behandling av vuxna patienter med ITP i Sverige.
- Vara koncisa och användbara i det dagliga arbetet med vuxna ITP-patienter.

2. 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, 2, 3]. Hos vuxna är sjukdomen något vanligare hos kvinnor. Denna skillnad är mest framträdande i åldersintervallet 30-60 år. Prevalensen av kronisk ITP i Sverige är 10,7/100 000 invånare varav 58% är kvinnor [4].

3. Naturalhistoria och etiologi

ITP är en organspecifik förvärvad 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 [5]. 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. Patofysiologin är komplex och involverar bl.a. trombocyt-specifika autoantikroppar, cytotoxiska T-celler och aktivering av komplementsystemet [6].

ITP-sjukdomen kan vara primär alternativt sekundär till ett annat bakomliggande tillstånd, t.ex. SLE, hepatit C, HIV, H. pylori, och lymfoproliferativa sjukdomar [7]. Vissa läkemedel kan även orsaka en immunologisk trombocytopeni [7]. 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 [8].

ITP-sjukdomen är påfallande heterogen och i vissa fall läker tillståndet ut efter en tids observation [9,10], inte minst hos barn där majoriteten (70-90%) spontant läker ut inom ett år [11]. Frekvensen av spontana remissioner minskar med tiden efter diagnos [12].

4. Tumregel för 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 (definieras oftast som ihållande TPK under $100 \times 10^9/L$):

- Hos en allmänpåverkad och sjukhusvårdad patient ska möjligheterna för sepsis/DIC, akut leukemi, TTP/HUS, HIT, HLH och läkemedelsutlöst trombocytopeni övervägas. Vaccin-inducerad trombotisk trombocytopeni syndrom är ett sällsynt tillstånd som förknippas med vissa Covid-19-vaccin [13].
- Hos vissa patienter med isolerad trombocytopeni kan sjukdomen kopplas till en infektion med hepatit C, HIV eller sällan H. pylori.
- Måttlig trombocytopeni (TPK 50-100) under graviditet är oftast ett godartat tillstånd, s.k. graviditetsutlöst trombocytopeni ("gestational thrombocytopenia"). Mer sällan är det uttryck för ett allvarligare tillstånd såsom ITP, eklampsi, HELLP-syndrom eller TTP/HUS.
- Isolerad, nytillkommen, trombocytopeni hos en i övrigt till synes frisk patient är oftast orsakad av ITP. Portal hypertension med hypersplenism, myelodysplastiskt syndrom (MDS) är de differentialdiagnoser som i första hand kan misstänkas i oklara fall av måttlig isolerad trombocytopeni.
- Läkemedelsutlöst immunologisk trombocytopeni är ett ovanligt tillstånd. De läkemedelssubstanser som oftast förknippas med detta är: penicillin, kinin, heparin, sulfonamider, antiepileptika, vankomycin, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Mer sällsynta läkemedel inkluderar abciximab, alemtuzumab, eptifibatide, tirofiban och enstaka vacciner.
- Finns en livslång blödningsanamnes och positive ärftlighetsanamnes ska ovanliga tillstånd såsom kongenital trombocytopeni och von Willebrands sjukdom typ 2B misstänkas. Ärftliga trombocytopenier av klinisk relevans upptäcks vanligtvis, men inte alltid, i barndomen.
- Trombocytopeni kan vara en del av blodavvikelse som orsakas av alkoholöverkonsumtion. Akut i samband med långvarigt högt intag (toxisk effekt) eller kroniskt p g a levercirrhos med hypersplenism.

5. Symtom, kliniska fynd, diagnostik

Sammanfattning

Symtombilden vid ITP domineras av de blödningssymtom som kan uppstå till följd av ett minskat antal trombocyter i cirkulationen. Omfattningen av blödningssymtom är i allmänhet direkt kopplade till graden av trombocytopeni. Blödningar i hud och slemhinnor är vanligt förekommande, särskilt vid måttlig till grav trombocytopeni, medan blödningar i inre organ, inklusive CNS-blödningar, är sällsynta.

Primär ITP är en uteslutningsdiagnos och utredningen syftar till att utesluta andra orsaker till trombocytopenin. I många fall är en begränsad utredning tillräcklig vid sidan av anamnes och fysikaliskt status. I oklara fall bör utredningen kompletteras med bland annat benmärgsundersökning och annan riktad diagnostik.

5.1 ITP är en uteslutningsdiagnos

ITP är en uteslutningsdiagnos och omfattningen av den diagnostiska utredningen bör individanpassas utifrån en klinisk sannolikhetsbedömning. Diagnosen ställs vanligen utifrån en typisk anamnes samt en isolerad trombocytopeni, dvs. ett normalt 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 benmärgsprov för att ta material till cytologi, histopatologisk undersökning av biopsi samt cytogenetik (individuell bedömning av behov), för att utesluta en primär benmärgsjukdom. Benmärgsbilden vid ITP karakteriseras av en normal eller ökad mängd megakaryocyter med normal morfologi.

5.2 Anamnes och klinisk undersökning

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

- I sjukhistorien:
 - Blödningssymtom (lokal, allvarlighetsgrad och duration)
 - Samtidiga andra sjukdomar såsom infektion, lymfom, inflammatorisk systemsjukdom och hepatit samt missbruk.
 - Pågående medicinering, särskilt alemtuzumab, hepariner, kinin, sulfonamider, antiepileptika, icke-steroida antiflogistika (NSAID), PDI-hämmare och även trombocythämmare och oral antikoagulation.
 - Ärftlighet för blödningsbenägenhet, trombocytopeni eller blodsjukdom, särskilt hos patienter med ett avvikande förlopp och som inte svarat som förväntat på behandling
 - Livsstil, yrke och fritidsaktiviteter

- Kronisk trötthet

Uttalad trötthet har beskrivits som ett vanligt symptom vid ITP. Graden tröttheten är relaterad till sjukdomsaktiviteten, trombocytvärden och andra icke sjukdomsspecifika faktorer som läkemedel, nedstämdhet och vitamin-D brist [14, 15].

- I fysikaliskt status:
 - Blödningssymtom i hud och slemhinnor
 - Palpation av lever, mjälte och lymfkörtlar

5.3 Basal provtagning

Den basala provtagningen ska inkludera följande tester:

- Blodstatus och manuell differentialräkning. Uteslut förekomst av s.k. pseudotrombocytopeni orsakat av EDTA genom att kontrollera B-TPK taget i citratrör eller genom cellräkning via mikroskopi.
- P-Natrium, P-Kalium, P-Kreatinin, S-Kalcium, P-albumin, P-ALAT, P-ASAT, P-ALP, P-GT, P-Bilirubin, P-TSH, P-ft3, och P-ft4.

- S-elfores för immunoglobulinkvantifiering och påvisande av inflammation eller vanlig variabel immunbrist (CVID) respektive IgA-brist.
- S-Haptoglobin, B-Retikulocyter och S-LD
- Hepatit B och C samt HIV-serologi.
- Vitamin B12 och Folat
- ANA
- Ev. antifosfolipid-antikroppar (APLA). Se nedan.
- Ev. graviditetstest hos kvinnor i fertil ålder.
- Ev. H. pylori-diagnostik (serologi, utandningstest eller antigenstest i faeces), [se 9.1.10](#).

5.4 Provtagning i speciella situationer

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

5.4.1 Benmärgsundersökning

Benmärgsundersökning behöver inte utföras rutinmässigt i primärutredningen, men rekommenderas vid en atypisk sjukdomsbild, vid förekomst av andra avvikande blodvärden, inför splenektomi och när patienten inte svarar som förväntat på given behandling. I dessa fall bör både aspiration och biopsi utföras; immunofenotypning, cytogenetik och genpanelsanalyser kan övervägas efter individuell bedömning [16].

5.4.2 Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG)

Dessa metoder finns tillgängliga på vissa speciallaboratorier men analyserna har fortfarande 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 ca 80 procent som också varierar enligt metod som används [17, 18, 19]. Antikroppar kan förekomma i upp till 28% av patienter med icke autoimmun trombocytopeni [20]. Analysen har fortfarande ett begränsat värde vid diagnos och prognos av ITP och rekommenderas inte.

5.4.3 Plasma-trombopoietin (P-TPO)

Denna analys har fortfarande inte någon klar plats inom hematologisk utredning. Vid misstanke om aplastisk anemi eller amegakaryocytär trombocytopeni är benmärgsdiagnostik inkluderande molekyllär-diagnostik tillräcklig för att differentiera från ITP. Provet P-TPO kan vara värdefullt att analysera vid mycket sällsynta situationer. Vid båda ovannämnda sjukdomar ses mycket höga nivåer av P-TPO, till skillnad mot de normala nivåerna 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-RA [21]. Analysen finns inte i Sverige idag.

5.4.4 Fosfolipidantikroppar (APLA)

Lupusantikoagulans, beta-2-glykoproteinantikroppar och kardiolipinantikroppar är de s.k. fosfolipidantikropparna (APLA). De kan påvisas hos upp till 40 procent av vuxna ITP-patienter [22]. I ett publicerat arbete från Korea rapporterades att APLA var en oberoende riskfaktor för trombos vid ITP [23]. Rutinmässig analys för förekomst av dessa antikroppar rekommenderas dock inte i frånvaro av andra tecken på antifosfolipidsyndrom (APS).

Vid diagnos ses ett positivt ANA-test hos ca 10 procent av ITP-patienterna. Dock utvecklar mycket få av dem en inflammatorisk systemsjukdom [24].

5.4.5 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 orsakar en ökad omsättning av trombocyter. Vissa av dessa patienter har olika grader av trombocytopeni (dock sällan grav 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.

5.4.6 Retikulerade trombocyter (omogna trombocyter, Immature Platelet Fraction (IPF))

Retikulerade trombocyter är de unga/färska trombocyterna. De är större än mogna trombocyter och innehåller RNA. Hög andel retikulerade trombocyter med stor medeltrombocytvolym (MPV) tyder på ökad trombocytproduktion i benmärgen som vid perifer konsumtion. Medan låg andel retikulerade trombocyter och lågt MPV tyder på nedsatt

produktion i benmärgen. Provet är därför av värde vid utredning av oklar trombocytopeni men kan inte skilja mellan ITP och andra konsumtions-trombocytopenier [25, 26].

5.5 Differentialdiagnoser vid trombocytopeni

5.5.1 Minskad produktion av trombocyter

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

5.5.2 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 $50-100 \times 10^9/L$.

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

5.5.3 Ökad destruktions av trombocyter

Immunologisk

- Primär ITP
- Sekundär ITP
 - SLE-associerad
 - HIV-associerad
 - H. pylori-associerad
 - Läkemedelsinducerad (fr.a. alemtuzumab, kinin, kinidin, vankomycin, sulfonamider, heparin och antiepileptika)
 - Hepatit B eller C-associerad
 - Lymfom-associerad
- Posttransfusionspurpura
- aTTP
- aHUS (obs. inte alla HUS är autoimmunt orsakade)

Icke immunologisk

- Mikroangiopatier:
 - Ärftlig trombotisk trombocytopen purpura (cTTP)
 - Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och aHUS (obs. en del aHUS är autoimmunt orsakade)
 - Disseminerad intravasal koagulation (DIC), vid t.ex. sepsis
 - Preeklampsi/eklampsi
 - HELLP-syndrom

- Levercirrhos
- Hjärtklaffsjukdom
- Pulmonell hypertension
- vWD typ 2B

5.5.4 ITP och vaccin

Det enda vaccin som belagts med ökad risk för ITP är mässlingvirus.

Internationella övervakningssystem för vaccinationer har noga följt rapportering av misstänkta biverkningar för Covid-19-vaccin. Hösten 2021 rapporterade Europeiska Läkemedelsmyndigheten en sällsynt association mellan ITP och mRNA- och adenovirus-baserade vaccin; både som nydiagnostiserad som relapserad ITP-sjukdom [27, 28] men någon kausalitet är inte säkerställd [29].

5.5.5 Utspädningstrombocytopeni

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

5.5.6 Cyklisk Trombocytopeni

Cyklisk trombocytopeni är ett ovanligt tillstånd som kännetecknas av regelbundet fluktuerande trombocyt nivå. Merparten av rapporterade fall är kvinnor och samband med menstruationscykeln respektive med hypothyreos har beskrivits. Patofysiologin är inte klarlagd. Patienterna ter sig initialt som ITP-fall men svarar dåligt på sedvanlig ITP-behandling och uppvisar över tid typiska regelbundna fluktuationer. Det finns ingen etablerad behandling och den behandlingserfarenhet som finns är baserad på fallbeskrivningar och mycket begränsade fallserier. Cyklosporin, danazol och menstruationsreglerande hormonbehandling har rapporterats ha effekt i enskilda fall [30, 31].

6. 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.

Denna indelning är av nytta vid kliniska prövningar men behöver inte vara avgörande vid den kliniska handläggningen.

Sjukdomen benämndes tidigare idiopatisk trombocytopen purpura. Det är dock i dag klagjort att sjukdomen är av autoimmun natur samt att blödningar inte alltid uppträder. Som en följd av detta har taxonomin ändrats och i dag ska termen immunologisk trombocytopeni användas [12]. Arbiträrt har gränsen för trombocytopeni satts vid $TPK < 100 \times 10^9/L$ [32].

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.

- 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.

7. 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 $<10-20 \times 10^9/L$.

7.1 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-TPK $<10-20 \times 10^9/L$ [33].

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 [34].

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

- Tandvård $\geq 20 \times 10^9/L$
- Tandextraktioner $\geq 30 \times 10^9/L$
- Ledningsanestesi $\geq 30 \times 10^9/L$
- Lumbalpunktion $>50 \times 10^9/L$
- Spinal/epidural/EDA (bedömning i samråd med narkosläkaren) $>80 \times 10^9/L$
- Mindre allmänkirurgi (t.ex. laparoskopisk galla/app etc) $\geq 50 \times 10^9/L$
- Större kirurgi (bedömning i samråd med kirurgen) $\geq 80 \times 10^9/L$
- Neurokirurgi och oftalmologisk-kirurgi $\geq 100 \times 10^9/L$
- Anläggning av central venkateter (ska alltid ske i erfarna händer vid ITP) TPK $\geq 20 \times 10^9/L$ (se riktlinjer från svensk förening för anestesi)
- Allvarligt trauma, individuell bedömning av omfattning av trauma och blödningsrisk, TPK $>50 - 100 \times 10^9/L$
- 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 $\geq 80 \times 10^9/L$
- Behov av trombosbehandling med enkel antikoagulation (Warfarin, DOAK, hepariner) eller trombocythämmare: $>50 \times 10^9/L$
- Behov av trombosbehandling med kombinationen antikoagulantia (Warfarin, DOAK, hepariner) och trombocythämmare eller två trombocythämmare: $>70 \times 10^9/L$

7.2 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.

7.3 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 [35, 36, 37].

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 [38].

Riskfaktorer som rapporterats är kärlmissbildningar, trauma mot huvudet och intag av acetylsalicylsyra [39]. Det har dock också visat sig att blödningar förekommer spontant utan föregående trauma. Även slemhinneblödningar (menorragi, 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 [40].

8. 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 TPO-RA eller rituximab följt av splenektomi. En del vuxna patienter med ITP tillfrisknar spontant, ibland flera år efter diagnosen. Därför rekommenderas i dag att splenektomin om möjligt skjuts upp till åtminstone 12 månader efter diagnos, för att undvika en kirurgisk åtgärd som inte är nödvändig (evidensgrad C). I vissa lägen där splenektomi är kontraindicerad eller där man önskar skjuta fram tidpunkten för splenektomi är TPO-RA även ett väldokumenterat alternativ (A).

För patienter som återfallit efter splenektomi är rekommendationerna mindre enhetliga. Flera protokoll med avsevärd toxicitet finns beskrivna. TPO-RA rekommenderas idag till flertalet av dessa patienter (evidensgrad A).

Immunosuppressiva läkemedel, framför allt mycofenolsyra (Cellcept) har en viktig roll vid behandling av patienter som sviktar på ovannämnda behandlingar (evidensgrad A). Övriga immunhämmande läkemedel har studerats i mindre studier och kan vara till nytta (evidensgrad C).

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

Nydiagnostiserade patienter med blödningssymptom, grav trombocytopeni (TPK <20-30) eller snabbt sjunkande TPK bör remitteras omgående till närmaste hematologiska enhet och handläggas akut.

För patienter med nydiagnostiserad ITP och med stabilt TPK >30 x 10⁹/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.

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 B och C).

Patienter ska behandlas om de har

- aktiv blödning (livshotande blödning, omfattande purpura med rikliga petekier och hematom, med eller utan slemhinneblödning)
eller
- TPK <10 (20) x 10⁹/L.

Frågan om behandling eller inte är kontroversiell för patienter med

- inga eller smärre blödningar (ett fåtal hematom och petekier) och TPK 20-30 x 10⁹/L.

Ingen behandling krävs, utom vid speciella omständigheter såsom kirurgi, trombocythämmare, eller antikoagulation, för patienter med inga eller smärre blödningar och TPK >30 x 10⁹/L.

Inläggning på sjukhus kan vara aktuell och rekommenderas för patienter med

- Livshotande blödning, oavsett TPK-värde eller
- Nydiagnostiserad patient med TPK <20 x 10⁹/L och påtaglig hud- eller slemhinneblödning.

Vid TPK >20-30 x 10⁹/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.

8.1 Första linjens behandling vid nydiagnostiserad och persisterande ITP

8.1.1 Kortikosteroider

Prednisolon 1 mg/kg/dag (ingen maximal dos) ges i upp till 21 dagar, följt av nedtrappning under 1-2 månader (evidensgrad A).

Om det ger en acceptabel stegring av TPK-värdet (TPK >50) kan prednisolondosen relativt raskt minskas till hälften och sedan trappas ned långsamt.

Överväg gastritprofylax vid behandling med kortikosteroider. Monitorera för kända akuta biverkningar såsom hypertoni, diabetes, sömnstörningar, trötthet, depression, agitation/hyperaktivitet. Se även nedan.

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 [41]. De data som finns kommer framför allt från studier gjorda på barn med akut ITP. Baserat på studier och beprövad erfarenhet har kortikosteroiderna etablerat sig som första linjens behandling. Preparat och dos varierar högst betydligt i olika studier.

I ett antal randomiserade studier har man haft goda resultat av behandling med högdos dexametason peroralt, 40 mg/dag i cykler om 4 dagar, upprepad vid uteblivet svar efter 10-14 dagar i upp till 3-4 cykler, som första linjens behandling vid ITP [42, 43]. Denna behandling ger snabbare stegring av TPK värden (inom 7 dagar) och högre andel remissioner initialt, men långtidseffekten (sex månader efter insatt behandling) är samma som för prednisolon [44]. Detta kortisonalternativ kan övervägas till patienter som anses tåla högdos dexametason och patienter där man önskar en snabb ökning av TPK värden som vid blödningssymptom.

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 [45, 46].

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 behandlingssvar 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 [10]. Till synes är chanserna goda även för sena remissioner. Därför rekommenderas i dag att splenektomin senareläggs om möjligt (>12 månader) i avvaktan på en ev. spontan förbättring (evidensgrad C). Dessa resultat kan även jämföras med de som uppnås med rituximab, dvs. ca 20-30 procent långvariga remissioner.

Långtidsbehandling med enbart kortison (>6-8 veckor) bör undvikas på grund av risken för svåra och/eller permanenta biverkningar och eftersom andra lindrigare behandlingsalternativ såsom behandling med TPO-RA finns tillgängliga idag.

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 bisfosfonater bör övervägas hos patienter där steroidbehandlingen pågår mer än 3 månader. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

8.1.2 Intravenösa immunoglobuliner (IVIg)

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

Dag 1: 1 g IVIg/kg/dag. Upprepas nästföljande dag enbart vid utebliven klinisk och labmässig förbättring.

Alternativ dosering enligt FASS: 0,4 g/kg/dag i 2 dagar. Om TPK <30 x 10⁹/L på 3:e dagen ges 0,4 g/kg/dag i ytterligare 3 dagar, motsvarande en total behandlingstid om 5 dagar (evidensgrad B).

IVIg har oftast en snabbare effekt (inom 1-3 dagar) än perorala kortikosteroider och är därför förstahandsvalet, i kombination med prednisolon vid mer uttalade blödningssymtom. Bör även övervägas vid TPK <5. Det vanligaste är dock att behandlingen inleds med prednisolon och om effekten uteblir efter 5-10 dagar hos patienter med symptomgivande uttalad trombocytopeni så 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 behandlingssvar [47]. Svardsdurationen för IVIg är dock kort och oftast sjunker TPK-värdet redan 1-3 veckor efter given infusion. Upprepade behandlingar med IVIg kan hålla TPK-värdet på $>20-30 \times 10^9/L$, och på så vis kan man skjuta upp tidpunkten för splenektomi eller till annan behandling.

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.

8.2 Behandling vid livshotande blödning

Oavsett TPK-värde behandlas livshotande blödning med en kombination av trombocyttransfusioner, IVIg och högdos metylprednisolon [48] (evidensgrad C):

- Dag 1-2: Trombocyttransfusion med 2 enheter trombocyter var 4:e-6:e timme
- Dag 1-2: IVIg 1,0 g/kg i.v., och nästföljande dag om TPK $<50 \times 10^9/L$
- 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)
- Överväg att börja behandling med sc injektion av Romiplostim

8.3 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 7,5 mg prednisolon per dag. 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, annan samtidigt pågående behandling och komorbiditet.

Avsikten med andra linjens behandling är att höja TPK-värdet till en nivå som är hemostatiskt säker ($>30-50 \times 10^9/L$). Detta behandlingsmål ska vägas mot kortsiktiga och långsiktiga bieffekter av den behandling som väljs.

Som andra linjens behandling står i dag valet huvudsakligen mellan TPO-RA och rituximab följt av splenektomi (evidensgrad A). Det finns inget vetenskapligt stöd för att sinsemellan rangordna dessa behandlingar. Randomiserade jämförande kliniska studier pågår. Samtidigt har studier med TPO-RA rapporterat en tidig responsfrekvens (en månad) på ca 85% att jämföra med 65% vid rituximab-behandling och med 60-70 vid splenektomi. Dessutom, ger rituximab-behandling den lägsta andel långtidseffekt på ca 30-40% att jämföra med ca 60% vid TPO-RA behandling [49].

Nedan har vi valt att diskutera dessa tre åtgärder utförligare, då de är bäst studerade och oftast väljs som andra linjens behandling.

8.3.1 Rituximab

Rituximab 375 mg/m² i.v. en gång per vecka under 4 konsekutiva veckor (evidensgrad: A).

Effekten av rituximab vid kronisk ITP har belysts i flera studier [50, 51, 52]. Den behandlingsregim som oftast använts är 375 mg/m² 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 20-30% procent, 2 till 5 år efter given behandling. I en studie kunde splenektomi förskjutas >2 år hos 40 procent av patienterna [53]. I en prospektiv studie 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 [54]. Sammantaget är långtidsresultaten således något nedslående för rituximab. Andra behandlingar åstadkommer långvariga remissioner i paritet med de som ses för rituximab [55].

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 [56, 57]. 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 och kontraindikationer

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 [58]. 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.

8.3.2 Trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA)

En otillräcklig trombopoietinkoncentration är en viktig komponent i patofysiologin vid kronisk ITP och en minskad trombocytproduktion ses hos en väsentlig andel av patienterna. Tre läkemedel som kan binda till och aktivera trombopoietinreceptorn har utvecklats och registrerats för användning vid ITP: Nplate® (romiplostim), Revolade® (eltrombopag) och Doptelet® (avatrombopag).

Den formella indikationen för dessa läkemedel är enligt FASS-texten: ”behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). De bör övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är inte möjlig/är kontraindicerad”.

Vad gäller effekt och toxicitet finns det vissa skillnader mellan dessa läkemedel. Regelmässigt går TPK-värdet tillbaka till ursprungsnivån inom 2 veckor efter att behandlingen avslutats. Det har också angivits att ca 20-50% procent av de patienter som inte svarar på det ena preparatet kan uppvisa ett betydelsefullt behandlingssvar om ett byte sker till det andra [59] (evidensgrad B). Det har även föreslagits att höga nivåer av S-TPO (>100-200 pg/mL) förutsäger ett dåligt svar på behandling med TPO-mimetika [21, 60, 61] (evidensgrad C). Detta prov används inte och rekommenderas inte rutinmässigt.

Ett gemensamt fenomen vid behandling med TPO-RA (vanligast med romiplostim) är kraftigt fluktuerande TPK värden som kräver noggrann dosjustering istället för utsättning-återinsättning av behandlingen [62].

8.3.2.1 Romiplostim (Nplate®) (evidensgrad A)

Romiplostim administreras subkutant en gång per vecka, i dosen 1-10 µg/kg. Dosen titreras veckovis tills målvärdet för TPK (50-150 x 10⁹/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 [59, 63, 64]. 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 5-10 års behandling, visar en kvarstående behandlingseffekt utan kumulativ toxicitet. Hos upp till 30% av patienterna har behandlingen kunnat avslutas efter några månader till några år, med fortsatt tillfredsställande trombocytvärden [65]. Därför rekommenderas att behandlingen titreras till att hålla ett TPK-värde i det lägre intervallet (50-150 x 10⁹/L) för att inte missa en remission där ett behandlingssuppehåll kan prövas.

Baserat på erfarenheter som erhållits med läkemedlet sedan registreringen kan följande allmänna råd ges:

- Startdos av romiplostim
 - Vid stabil sjukdom som svarar på annan behandling där man vill byta till romiplostim: 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 10⁹/L.
- Klinisk nytta ses även hos de patienter som inte når upp till målvärdet för TPK.
- TPO-RA har även effekt vid sekundär ITP associerad med hepatit C, kronisk lymfatisk leukemi och levercirrhos.

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 retikulin 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 arteriell och venös tromboembolism har rapporterats (2-4 procent i olika studier) I en metaanalys av femton studier rapporterades incidensen av trombotiska händelser: bland dem rapporterade sex studier inga händelser både hos patienter som behandlades med TPO-RA och hos dem som tilldelades kontrollarmen. I de återstående studierna var incidensen av arteriell eller venös trombos hos patienter som behandlades med TPO-RA 2,42%, med en samlad RR på 1,47 (95% CI, 0,61-3,53) [66]. Farhågor om att läkemedlet kan inducera en myeloisk malignitet har framförts men risken för detta torde vara extremt låg [61].

8.3.2.2 Eltrombopag (Revolade®) (evidensgrad A)

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 öst-asiater 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 10⁹/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 eltrombopag. Långtidsdata, med upp till 5-10 års behandling, visar en kvarstående behandlingseffekt utan kumulativ toxicitet.

Biverkningar

Bland biverkningarna märks huvudvärk, illamående, buksmärtor och ökning av aminotransaminaser. Levervärden bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med minst 1 gång per månad. 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 extremt låg.

8.3.2.3 Avatrombopag (Doptelet®)

Avatrombopag är en ny (den tredje) TPO-RA som nyligen har godkänts av FDA/EMA för behandling av kronisk ITP hos vuxna. Som eltrombopag binder avatrombopag till transmembrandelen i TPO-receptorn och aktiverar signaltransduktionsvägar som leder till ökad trombocytproduktion. Läkemedlet administreras oralt.

Fördelar:

- har inga interaktioner med mat eller katjoner
- ger inte levertoxicitet och kräver inte övervakning av leverenzymmer

Fas 2-studier på människa visade att 93% av vuxna ITP-patienter hade ett trombocyt svar (trombocyter ökade till >50 x 10⁹/L) 7 dagar efter start av en 20 mg/dag dos jämfört med 7% av dem som fick placebo. I den efterföljande fas 3-studien [69, 70] randomiserades vuxna med kronisk ITP till 20 mg avatrombopag (32 försökspersoner) eller placebo (17 försökspersoner) i 24 veckor; Medianvärdet för det kumulativa antalet veckor med ett trombocyt svar >50 x 10⁹/L var 12,4 för avatrombopag och 0,0 för placebo (p <.0001). Trombocyt svaret var snabbt (66% vid dag 8) och kvarstod i >12 månader i en förlängningsstudie. Dosförändringar görs genom att öka startdosen på 20 mg till 20 mg/dag eller minska dosfrekvensen.

Som biverkningar har det bland annat rapporterats huvudvärk, led-muskelvärk och magtarmbiverkningar. Tromboembolism förekom i upp till 10% av patienter i en fas 3 studie. Dessa var patienter med multipla riskfaktorer för trombos.

8.3.3 Splenektomi

Laparoskopisk splenektomi har samma effekt som öppen kirurgi men är mindre traumatiskt och föredras. Splenektomi bör inte genomföras under de första (6-)12 månaderna efter diagnos, på grund av möjligheten att patienten tillfrisknar spontant (evidensgrad C).

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 [71, 72, 73].

Det finns i dag inga biomarkörer som kan förutsäga utfallet av en splenektomi. Avbildning med 111Indium-märkta trombocyter har föreslagits som en möjlig metod för detta [74, 75]. Även förekomsten av vissa trombocyt-antikroppar (anti-glykoprotein V antikropp) har föreslagits förutse svar på splenektomi [76]. Resultaten av dessa studier är inte helt tydliga/pålitliga och någon konsensus i denna fråga finns inte. Tills vidare avråds från dessa pre-splenektomi undersökningar.

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 [10, 77].

Enligt ett förslag på indikationer kan splenektomi övervägas vid [72, 78] (evidensgrad B):

- (i) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt svår trombocytopeni (TPK <10-20 x 10⁹/L)
 - (ii) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt stor risk för blödningar vid TPK <30 x 10⁹/L
 - (iii) behov av kontinuerlig kortisonbehandling (>7,5 mg prednisolon/dag) för att vidmakthålla ett säkert TPK (> 30-50 x 10⁹/L).
 - (iv) Svikt på andra-linjes behandling (rituximab och/eller TPO-RA)
- Inför planerad splenektomi rekommenderas preoperativa förberedelser med IVIg, t.ex. 1,0 g/kg/dag under 1-2 dagar (behandlingen påbörjas till ex 3 dagar inför operationen för att säkra utvärdering av effekt innan operationen), i kombination med kortikosteroider (om patientens ITP har tidigare påvisat svar på cortison), för att uppnå ett säkert TPK-värde (>50 x 10⁹/L). För patienter som är refraktära till dessa läkemedel kan TPO-RA påbörjas i försök 2-3 veckor innan operation (obs. mycket begränsad erfarenhet och risk för trombos) [79].

Splenektomi ska företrädesvis göras laparoskopiskt. Före operationen ska man med ultraljud alt. CT-buk påvisa att det finns en mjälte (ingen bimjälte) 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, TPO-RA behandling eller kraftig reaktiv trombocytos rekommenderas trombosprofylax med lågmolekylärt heparin [80, 81] (evidensgrad C).

Patienten ska vaccineras mot pneumokocker och meningokocker. Dessa vaccinationer skall vara avslutade senast 2 veckor före splenektomin (evidensgrad B), [se kapitel 13](#).

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 [82]. 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 splenektomin mycket sällan drar någon fördel av att få en kvarvarande bimjälte borttagen [83] (evidensgrad C).

Komplikationer till splenektomi

Per- och postoperativa komplikationer till splenektomi utgörs framför allt av blödningar, infektioner och subfreniska abscesser. I en 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 [72]. 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 [84]. I en retrospektiv studie av 233 splenektomerade ITP-patienter som följts under åtminstone 10 år återfanns 2 fall med fatal septikemi [73]. Risken för infektioner är störst första året efter splenektomi [85, 86, 87]. I en populationsbaserad studie från Danmark var infektioner förorsakade av tarmbakterier vanligast, både kort och lång tid efter splenektomi [86]. 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 [73, 77].

Venös tromboembolism är något vanligare hos ITP-patienter jämfört befolkningen i övrigt [87, 88, 89, 90]. Splenektomi ökar risken för venös trombos men med sedvanlig trombosprofylax är frekvensen endast ca 1 procent [91]. Symtomatiska portaltromboser förekommer efter splenektomi men frekvensen av denna komplikation är låg (<2 procent) [92].

8.3.4 Tyrosinkinashämmare/mjältkinashämmare

8.3.4.1 Fostamatinib (Tavlesse®)

Fostamatinib är en liten molekyl (mjältyrosinkinashämmare) som godkänts för behandling av vuxna med kronisk ITP med otillräckliga svar på en tidigare behandling. Två dubbelblinda randomiserade studier som inkluderade patienter som hade misslyckats med splenektomi, TPO-RA och/eller rituximab, och med en mediantid på ITP på 8,5 år, har visat att fostamatinib, vid en initial dos på 100 mg två gånger dagligen (ofta ökande till 150 mg två gånger dagligen i icke-responders), resulterar i en total respons (trombocyter $\geq 50 \times 10^9/L$) i 43% av patienter men med en median stabil respons (trombocyter $\geq 50 \times 10^9/L$ för 4 av 6 veckor) av endast 18% vs 2% av dem på placebo ($p = 0,003$). Patienter som tidigare behandlats med en TPO-RA hade en 17% stabil responsfrekvens och mer än hälften av de svarande upprätthöll ett svar på långtidsbehandling. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskningar var hypertoni och diarré. Om inget svar ses efter 12 veckor bör läkemedlet sättas ut [93, 94, 95]. Fostamatinib är idag godkänd av LMV men inte av TLV.

8.4 Behandling av ihållande teraporefraktär ITP

Begreppet teraporefraktär ITP är idag inte väl definierad. Omkring 20 (10-30) 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 allvarligare blödningar. Några patienter kan även spontant gå i remission eller till och med normalisera TPK-värdet 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 äldre patienter >60 år [68, 96, 97].

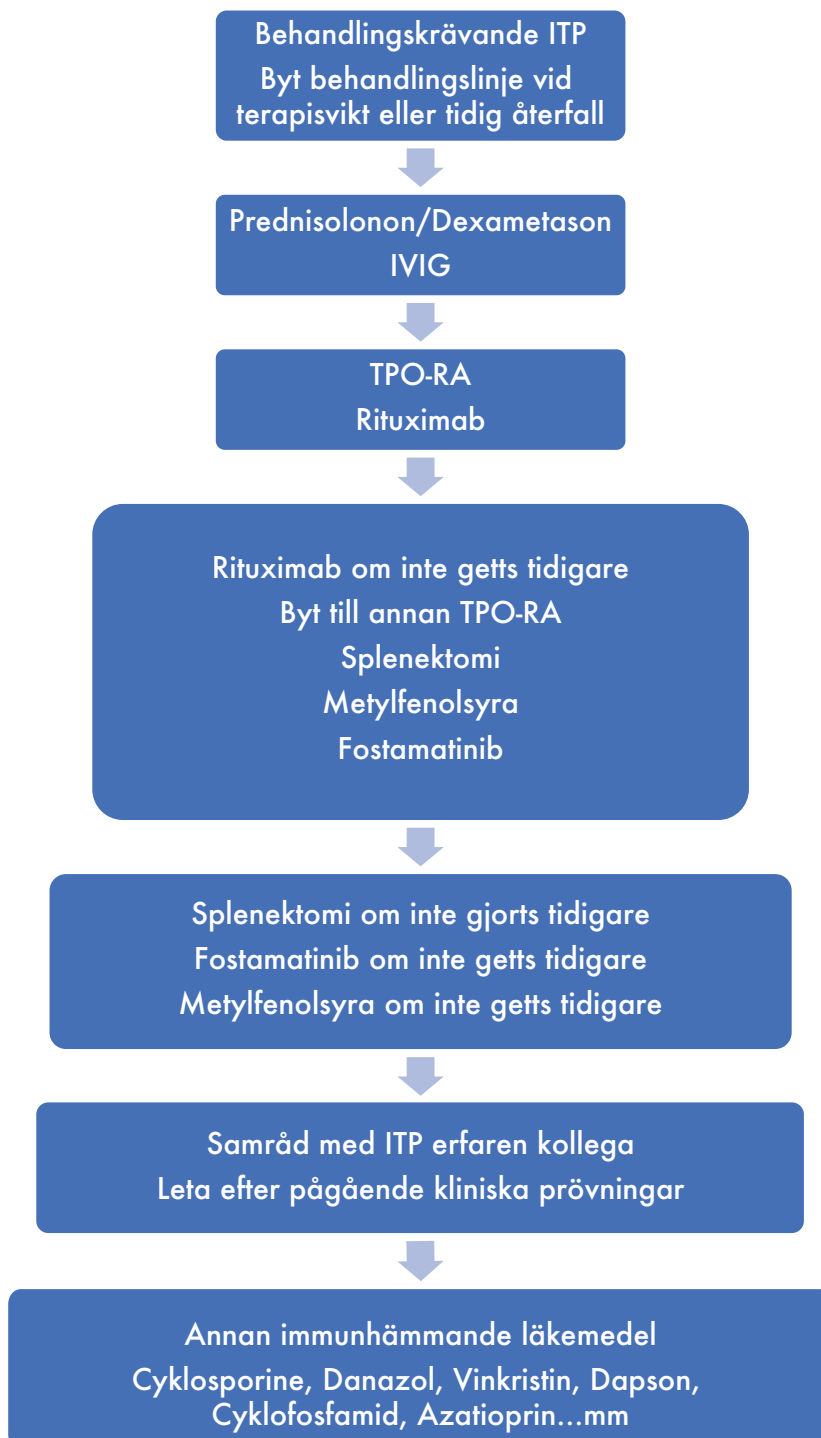
Om trombocytopeni och blödningssymtom kvarstår efter en andralinjes behandling med eller utan splenektomi (refraktär kronisk ITP) ska fortsatt behandling övervägas hos patienter med TPK $<30 \times 10^9/L$ (evidensgrad C). Behandlingen ska vara individualiserad och baserad mer på blödningsbenägenhet,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

Handläggning vid terapi-refraktär sjukdom eller återfall av ITP efter tidigare behandlingssvar [98]:

- Ompröva diagnosen och gör ny klinisk genomgång
- Utför benmärgsundersökning om det inte redan är gjort
- Utför ny benmärgsundersökning vid relaps efter längre tid (KLL klon, lågmalignt lymfom, dysplasi, aplasi?)
- Leta anamnes och klinik som kan ge misstanke för ärftliga trombocytopeni-sjukdom
- Ompröva behovet av behandling (trombocytantal/blödningsrisk). Är patienten behandlingskrävande?
- Överväg konsultation med ITP-kunnig kollega
- Ompröva lämpligheten av tidigare terapier (t. ex., var den fulla dosen av TPO-RA utforskat? Har tillsatsen av en liten dos av kortison förbättra responsen?)
- Bedöma riskerna och nyttan med ytterligare behandling
- Ompröva möjligheten till splenektomi om den inte redan har utförts

- Överväg andra medicinska terapier om inte redan försökt (t. ex, MMF, rituximab, azatioprin, dapson, danazol, cyklosporin). Se nedan.
- Överväg registrering i en klinisk prövning
- Byte från en TPO-RA till en annan och sekventiell behandling har visat sig ha en positiv effekt på respons och biverkningar (evidensgrad B och C)
- Andra behandlingar som har använts mycket sällan som sista linjes behandling inkluderar kombinationskemoterapi, alemtuzumab, och hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT). Biverkningarna av dessa behandlingsalternativ kan vara allvarliga och de data som stöder deras användning är begränsade. Rekommenderas enbart som livräddande sistalinjes alternativ.

8.5 Algoritm för val av behandling vid behandlingskrävande ITP



9. 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 A)	1-2 mg/kg/dag, p.o., 1-4 veckor	4-14 dagar	7-28 dagar
Dexametason (evidensgrad A)	40 mg p.o. x 4 dagar, 4-6 cykler	2-14 dagar	4-28 dagar
IVIg (evidensgrad A)	0,4-1 g/kg, i.v., (1-5 doser)	1-3 dagar	2-7 dagar
Eltrombopag (evidensgrad A)	25-75 mg/dag, p.o.	7-28 dagar	14 dagar
Rituximab (evidensgrad A)	375 mg/m ² , i.v., (4 veckovisa doser)	7-56 dagar	14-180 dagar
Romiplostim (evidensgrad A)	1-10 µg/kg/vecka, s.c.	5-14 dagar	14 dagar
Splenektomi (evidensgrad A)	Laparoskopisk	1-56 dagar	7-56 dagar
Azatioprin (evidensgrad C)	2 mg/kg/dag, p.o.	30-90 dagar	30-180 dagar
Danazol (evidensgrad C)	400-800 mg/dag, p.o.	14-90 dagar	28-180 dagar
Vinkristin (evidensgrad C)	2 mg, i.v., (4-6 veckovisa doser)	7-14 dagar	7-42 dagar
Vinblastin (evidensgrad C)	0,1 mg/kg, i.v., (6 veckovisa doser)	7-14 dagar	7-42 dagar
IV anti-D (evidensgrad C)	75 µg/kg, i.v.	1-3 dagar	3-7 dagar
Mykofenolsyra (evidensgrad A)	500-1000 mg x2 p.o.	Veckor (up till 12 veckor)	Veckor (up till 12 veckor)
Avatrombopag (evidensgrad A)	20-40 mg p.o.	7-14 dagar	14 dagar
Fostamatinib (evidensgrad A)	100-150 mg x2 p.o.	Median 15 dagar	1-8 veckor

9.1 Behandlingar som syftar till att minska trombocytdestruktionen

9.1.1 Immunglobulin anti-D (evidensgrad C)

Anti-D är ett immunoglobulin med specificitet för erythrocyternas Rh-antigen. Det används vanligtvis som skydd mot Rh-immunisering vid förlossning 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 [99]. 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 [100, 101, 102, 103].

Detta preparat finns tillgängligt i Sverige inom obstetrik för en annan indikation.

Biverkningar

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

9.1.2 MMF (Mykofenolat mofetil (CellCept®)) (evidensgrad A)

Tidigare i några mindre studier har mykofenolat mofetil (MMF) studerats som behandling vid refraktär ITP. Den använda startdosen 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 MMF dosen minskades eller när behandlingen avslutades [104, 105, 106, 107, 108]. I en nyligen publicerad multicenter, öppen, randomiserad studie utförd i Storbritannien, randomiserade vuxna patienter med ITP, i ett förhållande 1:1, till första linjens behandling med endast kortison eller kombinerad med MMF. Större andel svar (91,5% av patienterna med trombocytantal större än 100 jämfört med 63,9% (p <0.001)) rapporterades tillsammans med signifikant mindre antal återfall hos MMF behandlade patienter [109]. Dessa resultat belyser en viktig plats för MMF vid behandling av ITP.

Biverkningar

Bland biverkningarna av MMF finns det diarré, leukopeni och sekundära maligniteter, särskilt hudtumörer och lymfom. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

9.1.3 Azatioprin (evidensgrad C)

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 [110]. Effekten inträder oftast 2-4 månader efter behandlingsstart och många gånger väntar man i upp till 6 månader innan läkemedlet utdöms som överksam. Den vanligaste dosen av azatioprin är 1-4 mg/kg/dag, peroralt.

S-TPMT (tiopurinmetyltransferas) 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 [111]. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

9.1.4 Ciklosporin (evidensgrad C)

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 [112, 113]. I en mindre studie på pediatrik ITP hade Ciklosporin och Sirolimus samma grad av behandlingssvar [114].

Biverkningar

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

9.1.5 Cyklofosfamid (evidensgrad C)

Cyklofosfamid kan ges som en daglig oral dos (1-2 mg/kg/dag) eller som intermittent (var 3:e-4:e vecka) intravenös infusion (1,0-1,5 g/m²). 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 [115]. I en okontrollerad studie erhöll man med cyklofosfamid 65 procent kompletta och 20 procent partiella behandlingssvar [116].

Biverkningar

Bland biverkningarna märks myelotoxicitet, hemorragisk cystit, infertilitet, teratogenicitet och sekundär malignitet [117]. Av detta skäl ska detta läkemedel användas med försiktighet hos yngre patienter. Se i övrigt dokumentationen i FASS.

9.1.6 Danazol (evidensgrad C)

Danazol är en attenuerad androgen som ursprungligen togs fram för behandling av endometriosis. 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 [118, 119]. 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).

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, muskelvärk, amenorré och leverpåverkan.

9.1.7 Dapson (evidensgrad C)

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 [120].

Biverkningar

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

9.1.8 Kombinationskemoterapi (evidensgrad C)

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 cyklofosamid och prednisolon tillsammans med ytterligare en substans (vinkristin, procarbazin eller etoposid) [121]. I en något större studie omfattande 31 refraktära ITP-patienter gavs kombinationskemoterapi i form av cyklofosamid, kortikosteroid, vinkristin och azatioprin alternativt etoposid. Ett kliniskt betydelsefullt behandlingssvar sågs hos 68 procent och 42 procent uppnådde ett komplett terapissvar. Det angavs att regimen tolererades väl [122].

9.1.9 Vinkristin och vinblastin (evidensgrad C)

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 [122, 123]. En vanligt använd regim är injektion av vinkristin 2 mg i.v. per vecka under 4-6 konsekutiva veckor.

Biverkningar

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

9.1.10 Eradikering av *Helicobacter pylori*-infektion

Något klart samband mellan *H. pylori*-infektion och ITP har inte kunnat påvisas i större studier. En del patient-fallrapporter och studier med begränsade antal patienter (mest studier från Italien, Korea och Japan) har rapporterat förbättrade trombocytvärden efter eradikeringbehandling av *H. pylori*. Epidemiologiska studier har inte kunnat påvisa högre ITP-prevalens hos *H. pylori* infekterade individer jämfört med den allmänna friska populationen matchade för ålder och geografiskt område. Därför är det rimligt att prevalensen av *H. pylori*-infektion i ITP speglar prevalensen av *H. pylori*-infektion i den allmänna befolkningen. Sannolikheten för respons verkar vara genomgående högre hos patienter från Italien och Japan, där den rapporterade allmänna prevalensen är 50% respektive 70% jämfört med amerikanska studier där den allmänna prevalensen av *H. pylori*-infektion hos nordamerikanska patienter är 22%. En annan möjlig förklaring till detta samband kan relatera till de CagA-positiva stammarna av *H. pylori*, eftersom de flesta stammar i Japan uttrycker det, medan andelen CagA-positiva stammar i västländer är mycket lägre. Eradikering av *H. pylori* kan övervägas som en del av handläggningen av kronisk teraporefraktär ITP särskilt för patienter från Ostasien och Sydostasien [124, 125].

9.2 Nya viktiga läkemedel med lovande resultat i pågående studier som förväntas bli tillgängliga i nära framtiden

9.2.1 Komplement factor C1 hämmare: Sutimlimab

Är en monoklonal antikropp med en unik verkningsmekanism genom blockeringen av en enhet (s-enheten) i komplementfaktorn C1 och därmed hämning av klassiska komplement kaskaden som verkar ha betydelse för den antikroppsmedierade trombocytdestruktionen vid ITP. Läkemedlet ges som iv infusion varannan vecka. I tidiga Fas 1 studier på terapirefraktära patienter med kronisk ITP har man nyligen rapporterat snabbt och ihållande svar med bra tolerans.

9.2.2 Neonatal Fc-receptorblockerare: Rozanolixizumab

Är en monoklonal antikropp som blockerar neonatala Fc receptorn (FCRN, alfa) som är avgörande vid recyclingen av antikroppar. Kan därmed minska mängden cirkulerande autoantikroppar som orsakar ITP. I fas II studier har man noterat snabbt svar (inom några dagar) med sjunkande autoantikroppar och stigande trombocyter. Fas III studie pågår även för några andra autoimmuna sjukdomar [126].

9.2.3 Bruton's tyrosinkinase hämmare: Rilzabrutinib

En oral, reversibel kovalent hämmare av Bruton's tyrosine kinase (BTK) vars mekanism är att både hämma makrofagmedierad (Fcγ-receptor) trombocytdestruktion och minska produktionen av patogena antikroppar. I en fas I-II studie svarade 40% av patienterna med ett TPK <50 [127].

Rekombinant anti-D monoklonal antikropp: Rozrolimupab

Enbart fas-1 data finns [128].

All-trans retinoic acid (ATRA)

Lovande preliminära resultat även i kombination av ATRA med låg-dos rituximab [129].

Olika kombinationsbehandlingar liksom TPO-RA+Rituximab eller Cyklofosfamid+rituximab [130].

9.3 Övriga hemostasbefrämjande åtgärder

9.3.1 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.

9.3.2 Desmopressin, faktor VIII-vWF-frisättare (Octostim®)

Används sällan. Kan ges som en tillfällig behandling av svår ITP-blödning i kombination med andra akuta läkemedel. Injektionsvätska 15 µg/ml ges subkutant 0,2-0,3 µg/kg eller utspätt i fysiologiskt 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 vätskeretention. Vätskeintaget bör begränsas till minsta möjliga och kroppsvikten kontrolleras kontinuerligt under behandling.

9.3.3 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.

10. 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. graviditetsutlöst trombocytopeni. 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 graviditetsutlösta trombocytopeni, 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.

Graviditetsutlöst trombocytopeni utgör ca 70-80 procent av fallen med trombocytopeni under graviditet [131]. 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 graviditetsutlöst trombocytopeni kan TPK-värdet sjunka till nivån $50-80 \times 10^9/L$.

Karakteristika	Graviditetsutlöst trombocytopeni	ITP
Tidpunkt för debut	Sent 2:a och 3:e trimestern	Hela graviditeten
Tecken på annan sjukdom	Nej	Nej
TPK	$> 50 \times 10^9/L$	$0-100 \times 10^9/L$
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 trombocytopenierna under graviditet. Förekomst av systemsymtom såsom hypertoni, ödem, proteinuri och ev. anemi på grund av hemolys gör att preeklampsi kan skiljas från godartad graviditetsutlöst trombocytopeni och ITP.

10.1 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 ska beakta möjligheten för graviditetsspecifika orsaker, dvs. godartad graviditetsutlöst trombocytopeni, preeklampsi, HELLP-syndrom och graviditetsassocierad TTP/HUS. Det är kontroversiellt vid vilken trombocytnivå man bör utreda för andra möjligheter än graviditetsutlöst trombocytopeni. En brytpunkt vid $TPK <80 \times 10^9/L$ har föreslagits [132].

10.2 ITP under graviditet

Det finns ingen anledning att avråda kvinnor med ITP från att skaffa barn [132]. 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 [133, 134]. Det finns inget samband mellan mammans och barnets trombocytvärde [135]. Den ITP-behandling som ges till mamman påverkar inte fostrets TPK-värde [136]. 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. Rekommendationer finns framtagna av SFOG. 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 [132, 135, 137]. 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 trombocytalen 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 [135, 138, 139, 140]. Det finns inga belegg för att kejsarsnitt är säkrare än vaginal förlossning. De flesta blödningsepisoder hos det nyfödda barnet inträffar 24-48 timmar efter förlossningen, vid den tidpunkt då nadirvärdet för TPK nås. Val av förlossningsmetod styrs av obstetriska indikationer [141] (evidensgrad C).

Mödrar med ITP kan amma sina barn.

10.3 Uppföljning av ITP under graviditet

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

Under graviditetens sista trimester kontrolleras TPK-värdet varje till varannan vecka. Målet är att uppnå ett TPK-värde på 50-100 $\times 10^9/L$ inför förlossningen (evidensgrad C).

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

De flesta anesthesiologer önskar ett TPK-värde $>75-100 \times 10^9/L$ för ev. epiduralbedövning [142, 143, 144] (Svensk förening för Anestesi och Intensivvård länk: [Riktlinjetråd | Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård](#) (sfai.se) (evidensgrad C).

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

10.4 Läkemedelsbehandling av ITP under graviditet

Kortikosteroider och IVIg är förstahandsvalet för behandling av gravida med ITP [145] (evidensgrad B). Splenektomi och azatioprin är andrahandsvalen, och för dem finns begränsad erfarenhet [131, 146] (Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Rapport nr 79, 2018: <https://www.sfog.se>).

10.4.1 Kortikosteroider

Prednisolon eller prednison ges i dosen 1 mg/kg/dag (maxdos 100 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 [136].

En intermediärdos av prednisolon (10-30 mg/dag) kan övervägas om behandling behövs i tidig graviditet och om det inte finns några allvarliga blödningsskomplikationer.

10.4.2 IVIg

Intermittenta intravenösa infusioner av gammaglobulin, t.ex. 0,4-0,8 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 g/kg/dag under 3 dagar, alternativt 1 g/kg/dag under 1-2 dagar.

10.4.3 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.

10.5 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 trombocyt koncentrat kan behövas för att få en tillfredsställande ökning av TPK-värdet.

10.6 Splenektomi

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

10.7 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.

10.7.1 TTP/HUS

Var god se [SFHs rekommendationer för handläggning av TTP](#).

11. Egenvård

11.1 Mediciner som kan användas mot smärta och inflammation vid ITP

11.1.1 Smärtstillande

Paracetamol, tramadol, Morfin, Petidin.

11.1.2 Inflammationsdämpande

Celecoxib, Etericoaxib dvs. cox-2-hämmare.

11.2 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 $<50 \times 10^9/L$.

11.3 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.

11.3.1 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.

11.3.2 Vid blödning från näsa

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.

12. Uppföljning

Sammanfattning

ITP-sjukdomens låga prevalens gör att kontroll och uppföljning av dessa patienter bör ske i samråd med en hematolog med kunskap och erfarenhet av sjukdomen. I utvalda fall kan kroniska ITP-patienter återremitteras till primärvården om de är stabila, med TPK $>50 \times 10^9/L$ och endast har lindriga blödningssymtom.

ITP-sjukdomens förlopp är mycket heterogent. Vissa patienter har måttligt sänkta TPK-värden (TPK $< 50-70$) 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 $>50 \times 10^9/L$ bör ha en årlig uppföljning av blodvärden och blödningssymptom. Viktigt med patientutbildning och information om att söka tidigt vid blödningssymptom. Hos kvinnor i fertil ålder bör man årligen eller vartannat år kontrollera järnstatus och vid behov substituera med järn. (evidensgrad C)
- Patienter som splenektomerats ska vaccineras mot pneumo- och meningokocker. [Se kapitel 13](#) (evidensgrad B)
- Patienter som splenektomerats ska höra av sig till sjukvården vid påverkat allmäntillstånd och feber $>38 \text{ }^\circ\text{C}$, för eventuell inläggning och parenteral antibiotikabehandling (evidensgrad B).
- Vid graviditet och ITP, se kapitel 10.
- Hos patienter som behandlas med TPO-RA och där underhållsdosen titrerats fram, bör blodstatus kontrolleras 1 gång per månad. Hos de som behandlas med eltrombopag bör även leverstatus kontrolleras regelbundet. (evidensgrad A)

13. Vaccinationer hos splektomerad 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 B).

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

För val av vaccinationspreparat, dosering och vaccinations-schema rekommenderas att följa lokala rutiner för vaccination inför splenektomi eller remiss till infektionskliniken på respektive sjukhus.

14. 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 undvika 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 tromboser.

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

15. 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 ($<30 \times 10^9/L$).

16. Kvalitetsregister

För närvarande finns inget svenskt kvalitetsregister för ITP-sjukdomen.

17. Andra rekommenderade aktuella riktlinjer

[Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3\(22\):3780-3817.](#)

[Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3\(23\):3829-3866.](#)

18. 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;83(2):83-89.
2. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94(3):909-913.
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;145(2):235-244.
4. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine.* 2019;14:80-87.
5. Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:402-407.
6. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017;6(2).
7. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
8. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):557-573.
9. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113(26):6511-6521.
10. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica.* 2006;91(8):1041-1045.
11. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49(5):911-928.
12. 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;113(11):2386-2393.
13. Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood.* 2021;138(4):293-298.
14. Eshghi P, Abolghasemi H, Akhlaghi AA, Ashrafi F, Bordbar M, Hajifathali A, et al. Patient and Physician Perspectives in the Management of Immune Thrombocytopenia in Iran: Responses from the ITP World Impact Survey (I-WISH). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296221130335.
15. van Dijk WEM, Nap-van der Vlist MM, Knoop H, Schutgens REG. Possible Targets to Reduce Fatigue in Chronic Immune Thrombocytopenia Patients - An Explorative Study. *TH Open.* 2022;6(4):e387-e395.
16. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8(1):73-76.
17. 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;88(1):194-201.
18. 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;1(3):485-491.
19. 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;56(1-2):72-77.
20. Davoren A, Bussel J, Curtis BR, Moghaddam M, Aster RH, McFarland JG. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP). *Am J Hematol.* 2005;78(3):193-197.
21. 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;88(12):1041-1044.

22. 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;128(3):366-372.
23. 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;161(5):706-714.
24. 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;24(2):163-168.
25. Ali I, Graham C, Dempsey-Hibbert NC. Immature platelet fraction as a useful marker in the etiological determination of thrombocytopenia. *Exp Hematol.* 2019;78:56-61.
26. Jeon K, Kim M, Lee J, Lee JS, Kim HS, Kang HJ, et al. Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19096.
27. Beltrami-Moreira M, Bussel JB. A narrative review of anti-SARS-CoV-2 vaccines and immune thrombocytopenia: be aware, but reassured. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022;20(9):572-578.
28. Saluja P, Amisha F, Gautam N, Goraya H. A Systematic Review of Reported Cases of Immune Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2022;10(9).
29. Pishko A, Cuker A. Immune thrombocytopenia: vaccination does not equal causation. *Haematologica.* 2022;107(5):1020-1021.
30. Kyrle PA, Eichinger S. How I manage cyclic thrombocytopenia. *Blood.* 2021;137(2):178-184.
31. Steinbrecher O, Mitrovic M, Eischer L, Sinkovec H, Eichinger S, Kyrle PA. Clinical and laboratory characteristics of cyclic thrombocytopenia: an observational study. *Haematologica.* 2020;105(4):e198-e201.
32. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-186.
33. Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1830-1842.
34. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-1638.
35. Lightsey AL, Jr., McMillan R, Koenig HM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Aggressive management of life-threatening complications. *JAMA.* 1975;232(7):734-736.
36. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. *Arch Dis Child.* 1994;71(3):251-253.
37. 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;121(22):4457-4462.
38. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(8):660-664.
39. 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;114(23):4777-4783.
40. 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;112(10):4003-4008.
41. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, 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;123(6):989-995.
42. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med.* 1994;330(22):1560-1564.
43. 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;26(6):582-586.
44. 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):859-863.

45. von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der L. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6617):249-250.
46. 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;103(4):1061-1063.
47. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task F. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596.
48. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008;83(2):122-125.
49. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866.
50. 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;146(1):25-33.
51. 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;125(2):232-239.
52. 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;99(10):3872-3873.
53. 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;112(4):999-1004.
54. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjonnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653-1661.
55. 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;120(5):960-969.
56. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92(12):1695-1698.
57. 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;93(6):930-933.
58. 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;113(20):4834-4840.
59. 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;98(6):881-887.
60. Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719841735.
61. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-1123.
62. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;177(1):39-54.
63. 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;355(16):1672-1681.
64. 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;371(9610):395-403.
65. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, Lopez Fernandez MF, Orejudos A, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016;172(2):262-273.

66. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021;32(2):216-226.
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;357(22):2237-2247.
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;373(9664):641-648.
69. Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets*. 2022;33(2):257-264.
70. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479-490.
71. 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;77(1):61-66.
72. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623-2634.
73. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90(1):72-77.
74. 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;2010:385-386.
75. 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;151(5):477-487.
76. Amini SN, Porcelijn L, Sobels A, Kartachova M, de Haas M, Zwaginga JJ, et al. Anti-glycoprotein antibodies and sequestration pattern of indium-labeled platelets in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022;6(6):1797-1803.
77. 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;98(5):436-442.
78. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4-13.
79. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, Carpenedo M, Caparrotti G, Carrai V, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol*. 2016;91(5):E293-295.
80. 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;12(6):412-419.
81. Yang M, Liu J. Low-molecular weight heparin prevents portal vein system thrombosis after splenectomy: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2020;90(12):2420-2424.
82. 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;16(11):1636.
83. 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;41(3):184-189.
84. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med*. 1995;122(3):187-188.
85. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007;12(2):89-98.
86. 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;151(8):546-555.

87. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(23):4782-4790.
88. 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;95(7):1167-1175.
89. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1413-1416.
90. 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;117(13):3514-3520.
91. Cray SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009;114(14):2861-2868.
92. 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;87(9):1229-1233.
93. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-930.
94. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019;94(5):546-553.
95. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190(6):933-938.
96. 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.
97. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol*. 2009;84(11):743-748.
98. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
99. 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;77(9):1884-1893.
100. 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;99(6):1922-1927.
101. 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;74(3):161-169.
102. 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;112(4):1076-1078.
103. 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;89(8):2689-2700.
104. 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;70(6):353-357.
105. 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;117(3):712-715.
106. 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;75(1):60-64.

107. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2006;81(1):19-25.
108. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015;171(4):625-630.
109. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(10):885-895.
110. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol.* 1990;74(2):223-228.
111. 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;83(1):80-83.
112. 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;99(4):1482-1485.
113. 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;114(1):121-125.
114. Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, Eghbali A, Eghbali A. Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106895.
115. Verlin M, Laros RK, Jr., Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol.* 1976;1(1):97-104.
116. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1995;85(2):351-358.
117. Krause JR. Acute nonlymphocytic leukemia after cyclophosphamide therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *South Med J.* 1981;74(7):891-892.
118. Ahn YS, Horstman LL. Idiopathic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and management. *Int J Hematol.* 2002;76 Suppl 2:123-131.
119. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* 2004;116(9):590-594.
120. Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2008;19(7):489-495.
121. 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;328(17):1226-1229.
122. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007;110(10):3526-3531.
123. 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;86(3):678-680.
124. Han B, Kim HJ, Yhim HY, Oh D, Bae SH, Shin HJ, et al. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study. *Ann Hematol.* 2022;101(7):1435-1445.
125. Marques AR, Sousa L, Mendes M, Apolinario I. Immune thrombocytopenia associated with *Helicobacter pylori* - unclear associative mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(3):272-274.
126. Robak T, Kazmierczak M, Jarque I, Musteata V, Trelinski J, Cooper N, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4(17):4136-4146.
127. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trneny M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1421-1431.
128. Robak T, Windyga J, Trelinski J, von Depka Prondzinski M, Giagounidis A, Doyen C, et al. Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;120(18):3670-3676.

129. Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, Liu Y, Wang JW, Wang WS, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2022;139(3):333-342.
130. Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol*. 2019;94(7):741-750.
131. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):744-749.
132. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47.
133. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(13):4306-4311.
134. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol*. 1997;90(4 Pt 1):546-552.
135. Kelton JG. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1983;99(6):796-800.
136. 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;323(4):229-235.
137. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, Ouwehand 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;97(10):893-898.
138. 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;85(8):552-554.
139. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv*. 1993;48(12):781-788.
140. Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet*. 1991;337(8735):251.
141. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Catherine N, Pons JC, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet*. 1990;336(8721):979-982.
142. 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;65(5):631-634.
143. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3). *Anesth Analg*. 1997;85(2):385-388.
144. 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;73(6):943-946.
145. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 1996;95(1):21-26.
146. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99(2):443-446.

19. Förslag på fördjupningslitteratur

Michelson A (editor). Platelets, 3rd edition. 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 a second-line treatment. *Blood*. 2012;120\(5\):960-969.](#)

[Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121\(1\):38-47.](#)

[George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009;94\(6\):759-762.](#)

[Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura \(ITP\). *Blood*. 2005;106\(7\):2244-2251.](#)

[Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, 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, et al. 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, 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;113\(11\):2386-2393.](#)

[British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task F. 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, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88\(1\):3-40.](#)

[Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3\(22\):3780-3817.](#)

[Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3\(23\):3829-3866.](#)

20. 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.

www.sfhem.se/

www.ehaweb.org/

www.hematology.org/

www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/immune-thrombocytopenia-guidelines

www.ouhsc.edu/platelets/

www.scripps.edu/mcmillan/resources.html

[Platelet Disorders: Overview of Platelet Disorders, Pathophysiology of Platelet Disorders, Autoimmune Thrombocytopenias \(medscape.com\)](http://www.medscape.com/platelet-disorders)

[Pediatric Idiopathic Thrombocytopenia Purpura \(ITP\) - Conditions and Treatments | Children's National Hospital \(childrensnational.org\)](http://www.childrensnational.org/conditions-and-treatments/pediatric-idiopathic-thrombocytopenia-purpura)

[Understanding the Pathophysiology of ITP - YouTube](https://www.youtube.com/watch?v=...)

Bilaga 1. Checklista för utredning av trombocytopeni

Analys Rekommenderad basal utredning	Ordination, läkare	Datum
B-TPK i citratrör (pseudotrombocytopeni)		
Blodstatus, manuell differentialräkning, B-Retikulocyter		
El-status, leverstatus, S-LD, S-Haptoglobin		
P-PK, P-APTT		
B-SR, S-CRP		
B-glukos		
Vitamin B12 och Folat		
Serologi HIV, hepatit B och hepatit C		
S-elfores		
S-TSH		
S-ANA		
Utvidgad utredning:		
Ultraljud/datortomografi buk (lever, mjälte)		
Benmärgsundersökning med utstryk och biopsi, ev. inkl. immunofenotypning och cytogenetik		
Graviditetstest hos kvinnor i fertil ålder		
Antifosfolipid-antikroppar		
H. pylori-diagnostik (serologi, utandningstest eller antigenstest i faeces)		
CMV, EBV, ev. annan aktiv virus		
Blododling och tjock droppe (vid misstanke om endokardit eller malaria)		
Inför splenektomi:		
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

Patientinformation Frågor och svar om ITP hos vuxna

Information framtagen av Svensk Förening för Hematologi april 2023

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, dels genom att starta hela levringsprocessen.

Vad är normalt antal trombocyter i blodet?

Antalet trombocyter är normalt $150-400 \times 10^9$ per liter blod (150-400 miljarder per liter blod). Vanligen räcker det att ha $30-50 \times 10^9$ 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, till exempel 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 30×10^9 per liter är en säker nivå. Trombocytantal under 10×10^9 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 inte har hjälpt. Dessa inkluderar läkemedel som stimulerar bildningen av trombocyter i benmärgen (så kallade trombopietin receptor agonister) eller läkemedel som har hämmande effekt på Immunsystemet (vanligast är rituximab). Din behandlande läkare ger dig mer information om de tillgängliga behandlingsalternativen som passar dig och din sjukdom.

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

Många experter tycker att vid en trombocytnivå mindre än 50×10^9 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?

Sjukdomen ITP gör dig inte mer benägen att få infektioner. Behandlingen med kortison, immunhämmande läkemedel 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 om dessa mediciner från din läkare. Du ska alltid informera läkare om att du har ITP när det är aktuellt med en ny medicinering. Du skall 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 tandläkaråtgärder. Enklare ingrepp brukar inte ge några blödningskomplikationer, även om trombocyttalet är lågt.

Bilaga 3. Läkemedel för behandling av ITP under graviditet och amning

Läkemedel under graviditet	Dosering	Kommentarer
Prednisolon Prednison	15 mg/dygn riskfritt 1 mg/kg/dygn i 7-10 dagar om snabb effekt behövs inför förlossning, därefter nedtrappning.	Inaktiveras i placenta och passerar i 10 % till fostret. Prednison föredras.
	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.	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 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 benmärgshämning 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®) Eltrombopag (Revolade) Avatrombopag	Individuell bedömning. Bör dock undvikas under graviditet.	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
Fostamatinib	Individuell bedömning. Bör dock undvikas under graviditet	

Läkemedel under amning	Dosering	Kommentarer
Prednisolon Prednison Metylprednisolon	15 mg/dygn riskfritt. 1 mg/kg/dygn. Vid doser >40 mg/dygn överväg ett tidsintervall på 4 timmar mellan tablettintag och amning. Kan ges vid behov under kortare tid.	Inget hinder vid fullgånget barn. Undvik vid prematuritet och gulsot. 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.	Begränsad kunskap.
Romiplostim (Nplate®) Eltrombopag Avatrombopag	Avstå.	Begränsad kunskap.
Fostamatinib	Avstå.	Ingen kunskap.
Mykofenolatmofetil (CellCept®)	Avstå.	Begränsad 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/49/20130_308_Graviditet_amning_Riktlinjedokument.pdf)