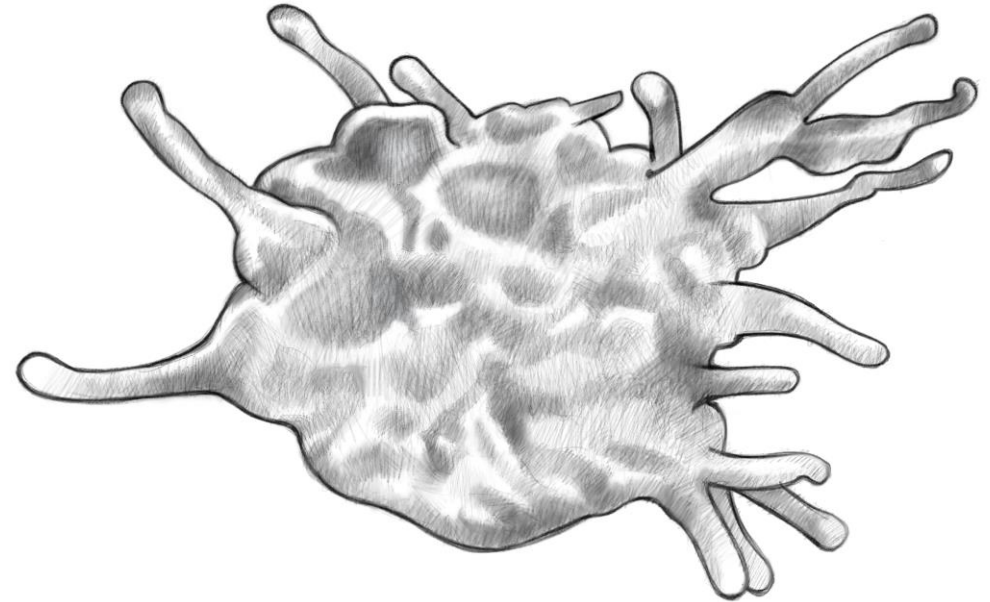


ITP

bortom
kortison

Cecilia Karlström
med dr, specialistläkare



Karolinska
Institutet

 **KAROLINSKA**
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Disclosures

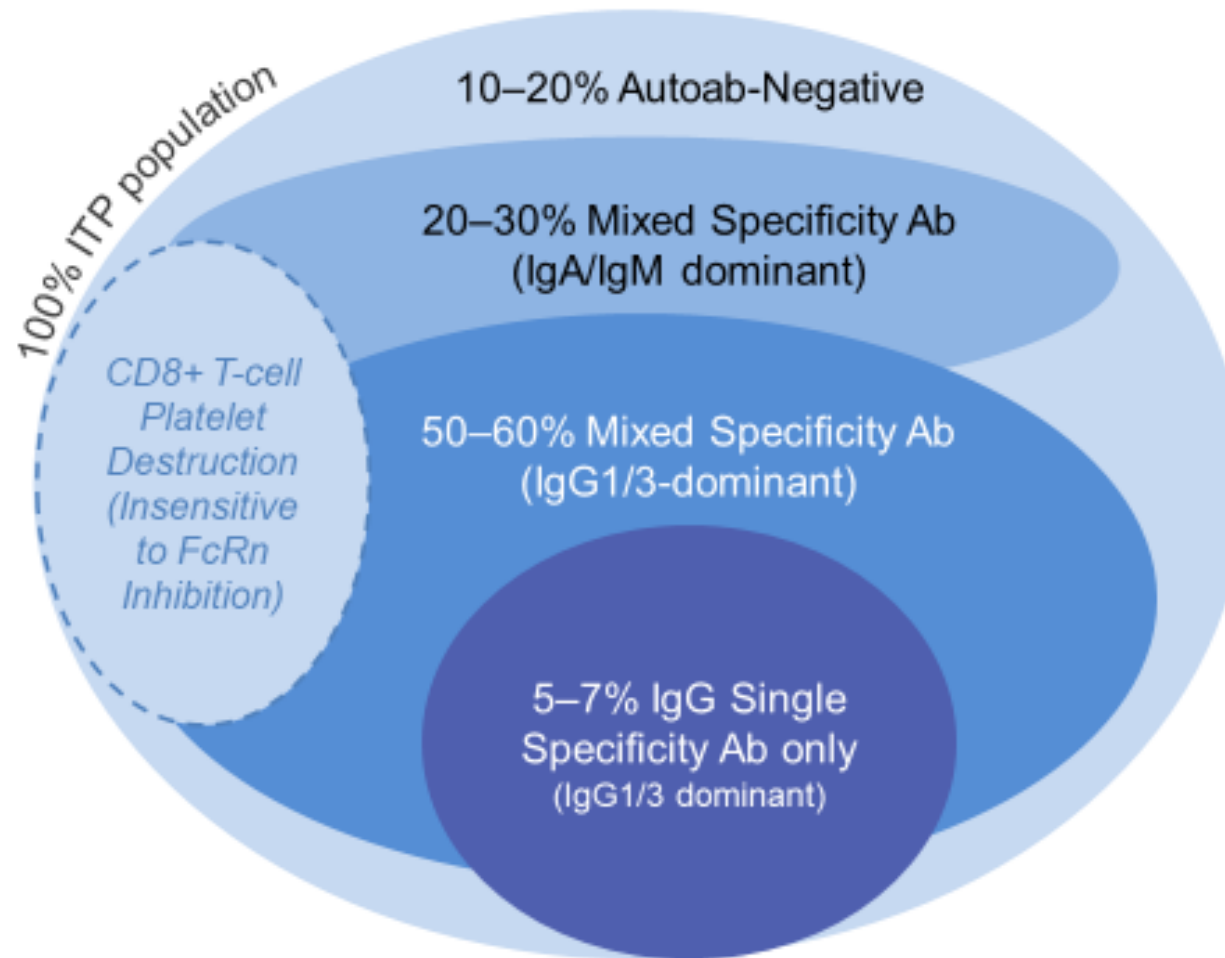
Tidsbegränsade arvoderade uppdrag

- Amgen
- Grifols
- Sobi

ITP = Immunologisk trombocytopeni

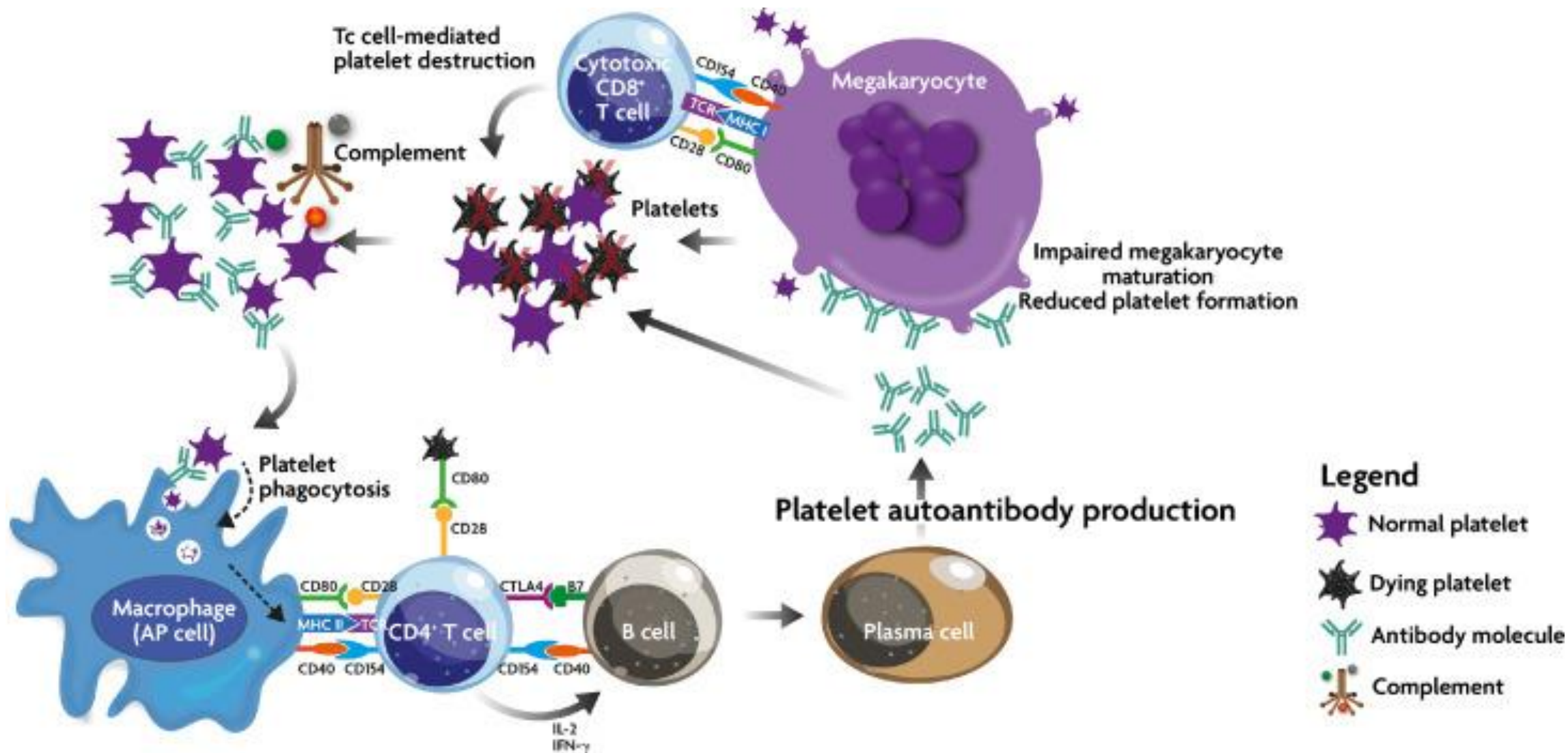
- Tidigare ~~idiopatisk~~ trombocytopen ~~purpura~~
- Förvärvad immunologisk sjukdom
- Alla har inte purpura vid diagnos
- “Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoantibody and T- cell-mediated disorder characterized by accelerated platelet destruction and impaired platelet production resulting in low platelet counts and variable degrees of bruising and bleeding.”

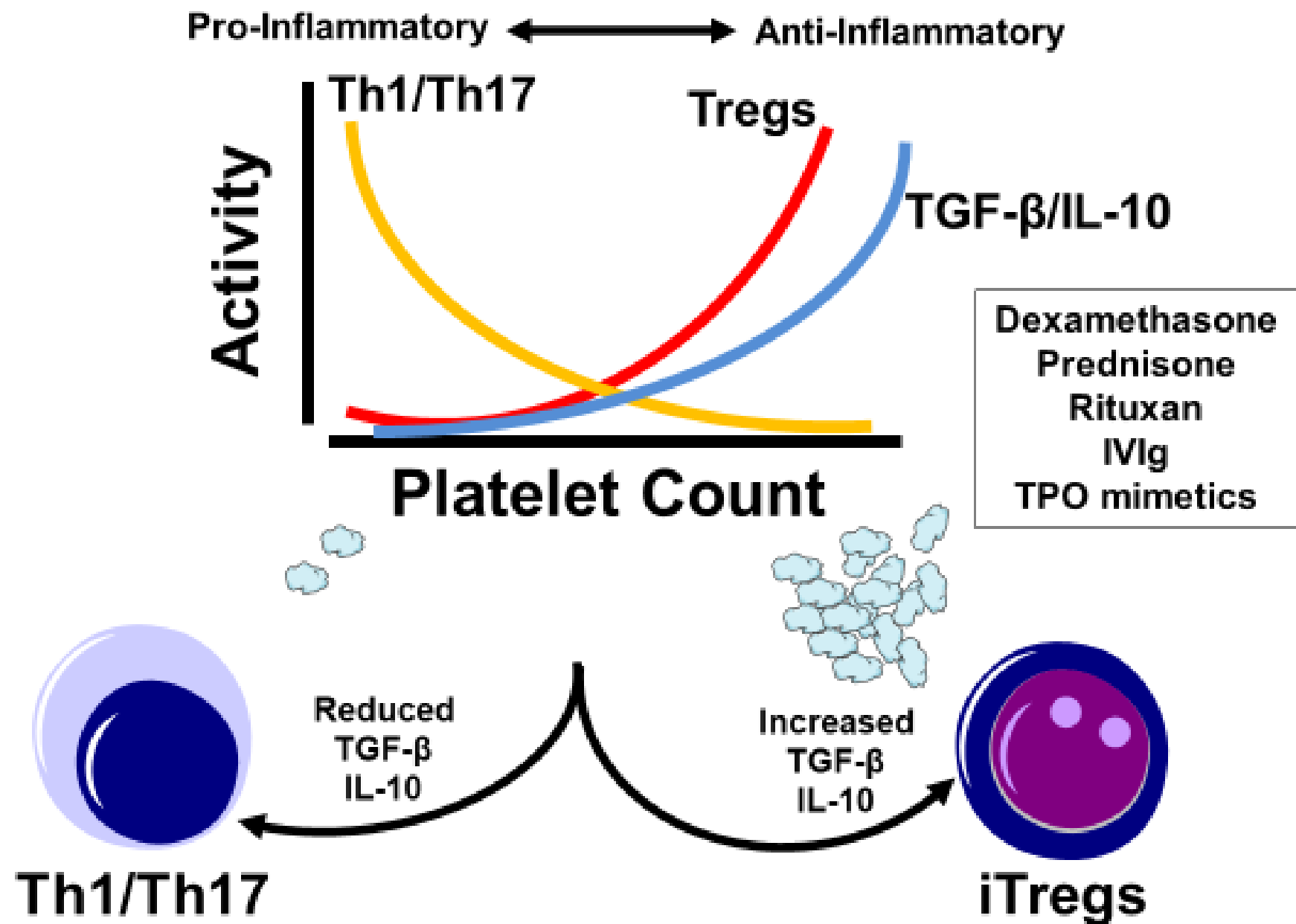
The autoantibody 'footprint' in immune thrombocytopenia:



- Autoantikroppar primärt IgG riktade mot epitoper på GPIIbIIIa (CD41) och/eller GPIbIX (CD42)

1. Chan H et al. *Br J Haematol* 2003;122:818–24; 2. He R et al. *Blood* 1994;83:1024–32; 3. McMillan R. *Semin Hematol* 2000;37:239–48; 4. Porcelijn L et al. *Bailliere's Clin Hematol* 1998;11:331–41; 5. Stahl D et al. *Eur J Haematol* 2005;75:318–27; 6. Zhao C et al. *Haematologica* 2008;93:428; 7. Guo L et al. *Blood* 2006;127:735; 8. Nishioka T et al. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;68:37–42; 9. Hymes K et al. *Blood* 1980;56:84; 10. Olsson B et al. *Nat Med* 2003;9:1123–4; 11. Al-Samkari H et al. *Blood Adv* 2020;4:9–18; 12. Porcelijn L et al. *Br J Haematol* 2018;182:423–6.







Diagnostik

Primär ITP

Primär ITP: TPK < 100×10^9 /L utan tydlig bakomliggande orsak

Förvärvad komplex autoimmun sjukdom

1,6-3,9 per 100000 och år

En av de vanligaste orsakerna till låga trombocyter

- Sekundär ITP (cirka 20 %) orsakas av tillstånd som triggar immunförsvaret. Exempel är systemisk lupus erythematosus, lymfom, hepatit C, HIV, vaccinationer och immunbristtillstånd.

ITP – en uteslutningsdiagnos

- Uteslut andra orsaker till trombocytopeni:
 - Benmärgssjukdomar
 - Splenomegali
 - Leversjukdom
 - TTP
 - Läkemedel
 - Ärftliga trombocytopenier

Diagnosen kan fastställas när sjukhistoria, fysisk undersökning och laboratorieutredning inte talar för någon annan orsak till trombocytopenin.

Klinisk sannolikhetsbedömning!

Ur uppdaterade svenska riktlinjer

- Avsnitt 5 – tumregler för tidig diagnostik
 - Allmänpåverkade/sjukhusvårdade patienter – överväg DIC, akut leukemi, TTP/HUS, HIT, HLH och läkemedelsutlöst trombocytopeni
 - Isolerad trombocytopeni – uteslut hepatitis och HIV (extremt sällan H. pylori)
 - Isolerad, nyttillkommen, trombocytopeni hos en i övrigt till synes frisk patient är oftast ITP
 - Trombocytopeni kan vara en del av blodavvikelse som orsakas av alkoholöverkonsumtion
 - Långvarigt – hereditär trombocytopeni? Blödning – von Willebrand?

Utredning

Anamnes och
status
(bukpalp, llg)

Blodstatus inkl
diff

TPK i citratrör

El- och
leverstatus

TSH

S-Haptoglobin,
B-Retikulocyter
och S-LD

Perifert
blodutstryk

HIV, Hep B och
Hep C

Utredning fortsättning

Ev. helicobacter pylori (ffa i endemiska områden)

A light purple arrow pointing downwards from the first box to the second box.

Ev. kardiolipinantikroppar och lupus antikoagulans

A light purple arrow pointing downwards from the second box to the third box.

Benmärgsprov om atypisk bild, dåligt svar etc



Handling

Behandlingsindikation

CLINICAL GUIDELINES



American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

$TPK < 30 \times 10^9$

REVIEW ARTICLE



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

$TPK < 20 \times 10^9$ eller blödning

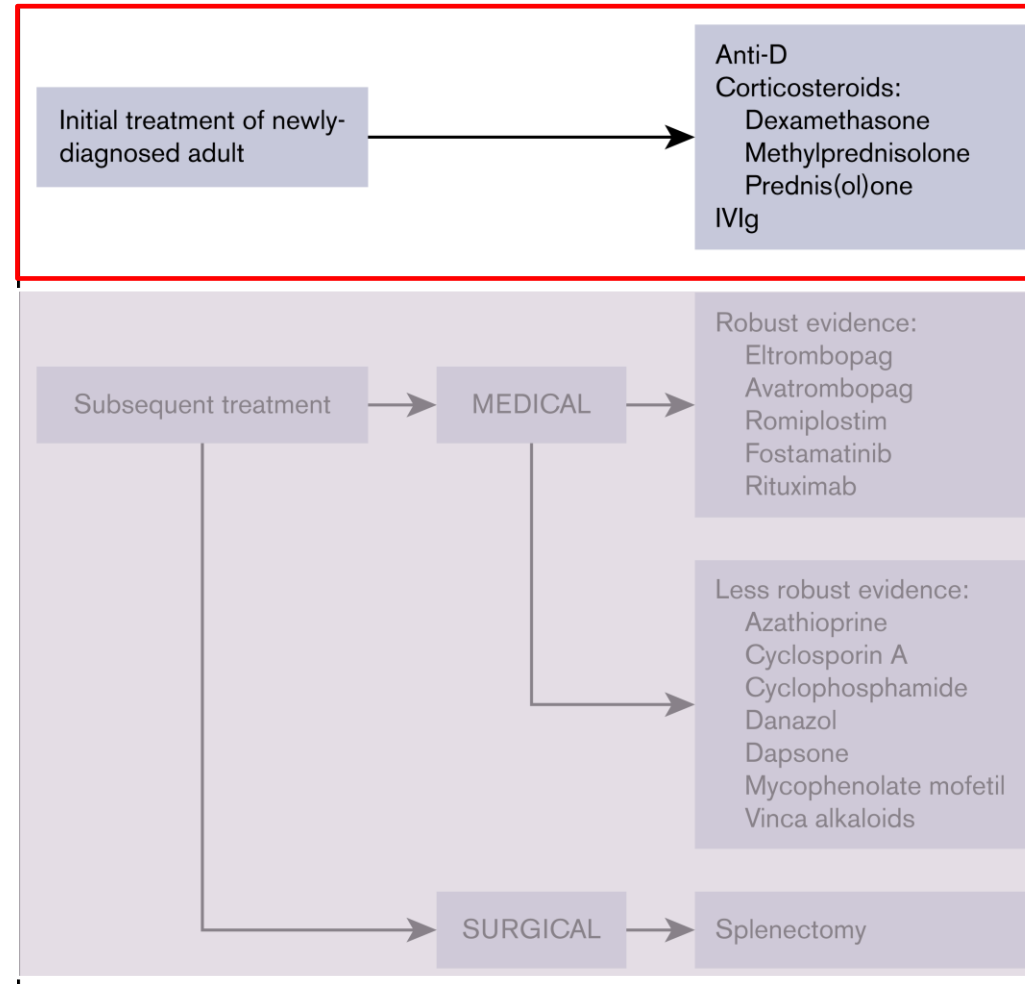
Goals of therapy

Recommendations for treatment goals

1. Treatment goals should be **individualized** to the patient and the phase of the disease.
2. Treatment should **prevent severe bleeding** episodes.
3. Treatment should maintain a target platelet level $>20-30 \times 10^9/L$ at least for symptomatic patients (because risk for major bleeding increases below this level).
4. Treatment should be with **minimal toxicity**.
5. Treatment should **optimize health-related quality of life** (HRQoL).

Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood Adv, 2019, Figure 1.

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



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

Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood Adv, 2019, Figure 1.

How do the International Consensus Guidelines define remission from ITP?

- ☒ Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ in absence of any ITP-specific treatment

In adult patients, however, relapse is common after treatment with corticosteroids.

Approximately 50% of patients have relapsed by 6 months, with an additional 25% relapsing beyond 1 year. 14 Nov 2017

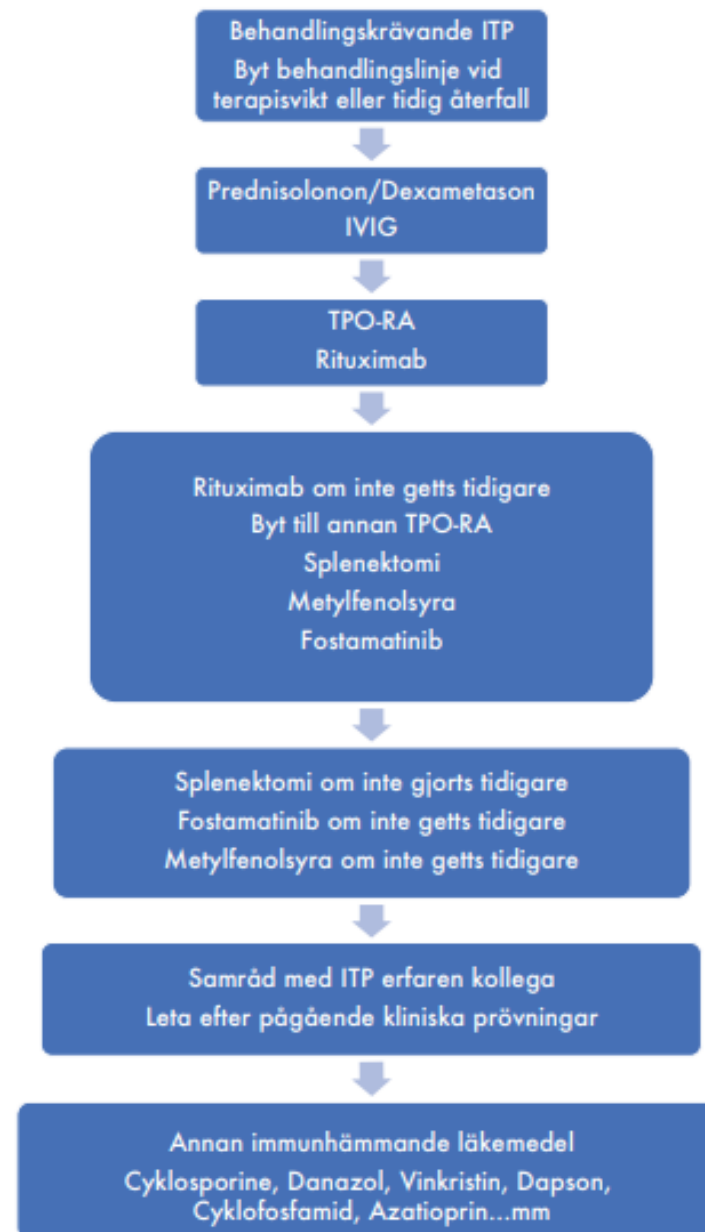
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5737126> ⋮

Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia

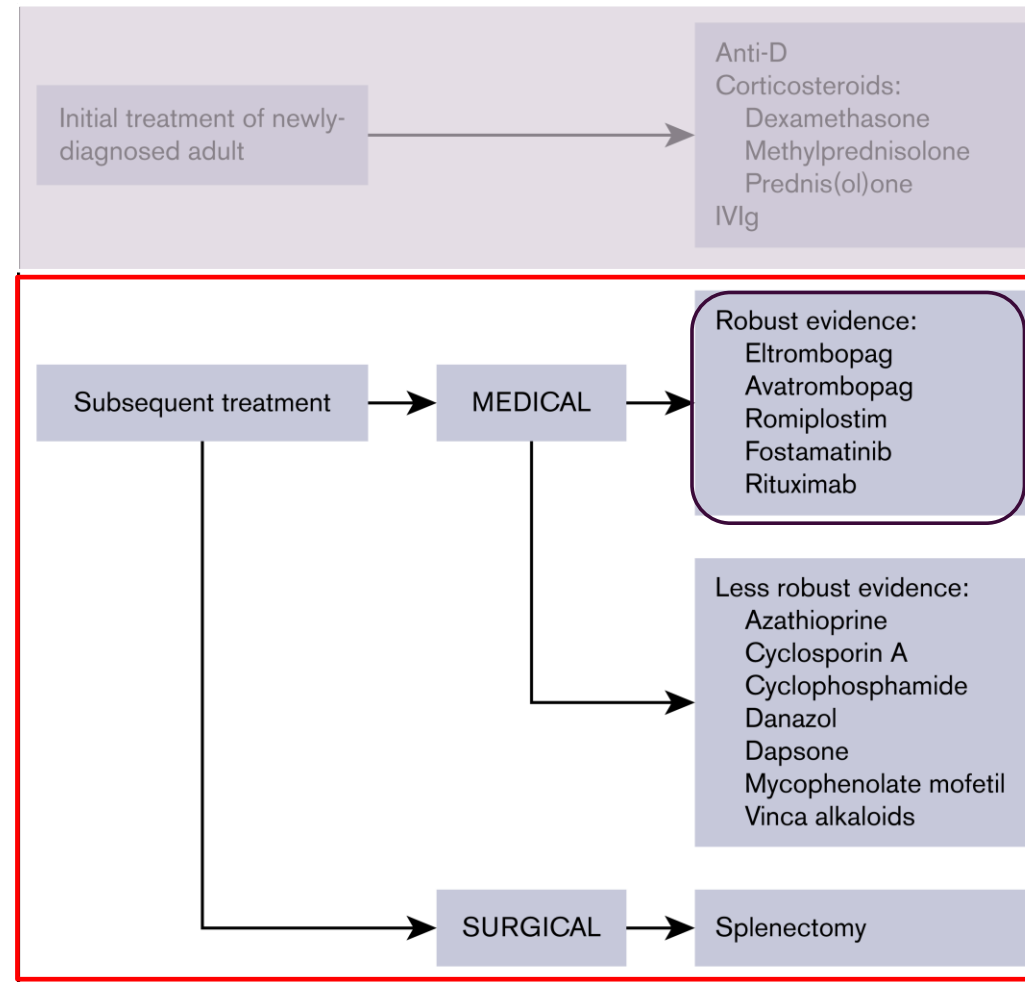
Endast 25% långtidsremission

Ur uppdaterade svenska riktlinjer

8.5 Algoritm för val av behandling vid behandlingskrävande ITP



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Robust evidence:
Eltrombopag
Avatrombopag
Romiplostim
Fostamatinib
Rituximab

Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

Trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA)

Nplate (romiplostim)

sc. 1g/v

- Rekombinant Fc-peptid fusionsprotein
- Undvik uppehåll - reducera nästa dos 50% för att motverka s.k. "rebound thrombocytopenia"
- Missa inte en remission – håll TPK-värdet på 50–150

Revolade (eltrombopag)

po. kostrestriktioner.

- Liten molekyl
- Interaktion med kalcium (motverkar upptaget)
- Kontrollera levervärden regelbundet

Doptelet (avatrombopag)

po. ej kostrestriktioner.

- Nyast
- Fördelar:
 - 0 interaktioner med mat eller katjoner
 - ger inte levertoxicitet

Studier med TPO-RA rapporterat en tidig responsfrekvens (1 mån) på ca 85%

Trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA) biverkningar

Nplate (romiplostim)

- Huvudvärk, trötthet, led-muskelvärk
- Arteriell och venös tromboembolism 2-4%

Revolade (eltrombopag)

- Huvudvärk, luftvägsinfektion, diarré
- Arteriell och venös tromboembolism 4-8%
- Leverpåverkan

Doptelet (avatrombopag)

- Huvudvärk, led-muskelvärk och magtarmbiverkningar
- Tromboembolism i upp till 10% av patienter i en fas 3 studie. Dessa var patienter med multipla riskfaktorer för trombos.

Fibrosutveckling: förekommer vid alla tre preparat - reversibelt

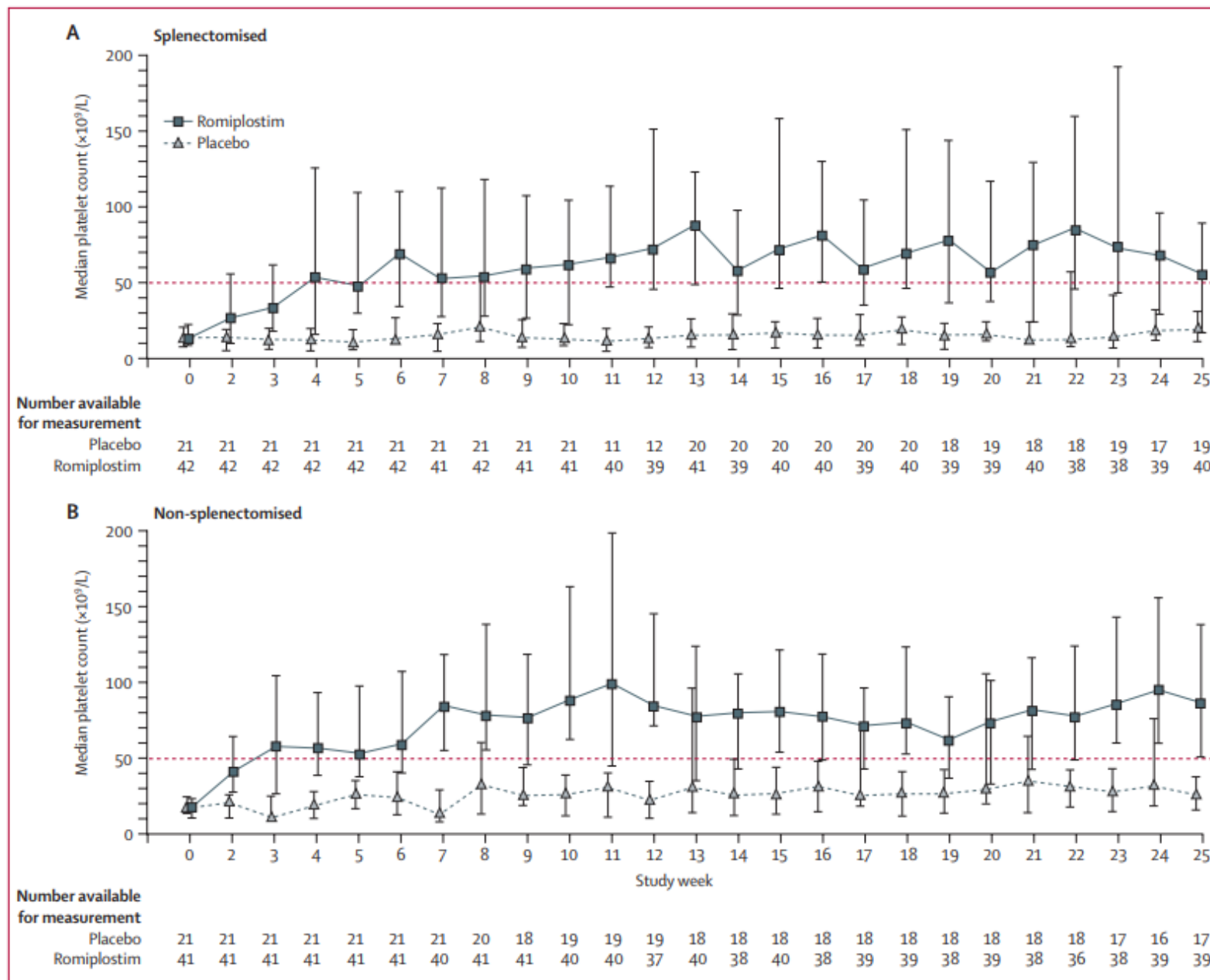


Figure 3: Median platelet count at every weekly study visit for splenectomised (A) and non-splenectomised (B) patients

Data includes all patients, even those who received rescue drugs. Error bars indicate the range from the first to third quartiles. Dashed line indicates platelet count of $50 \times 10^9/L$.

Mabthera (rituximab)

- CD20-antikropp
- 375 mg/m² i.v. en gång per vecka under 4 konsekutiva veckor
- Behandlingssvar ("overall response") ca 50–60%
 - kvarstående kompletta remissioner 20–30%
- Kontraindicerat hos patienter med aktiv hepatit B-infektion



Faktorer med betydelse för respons

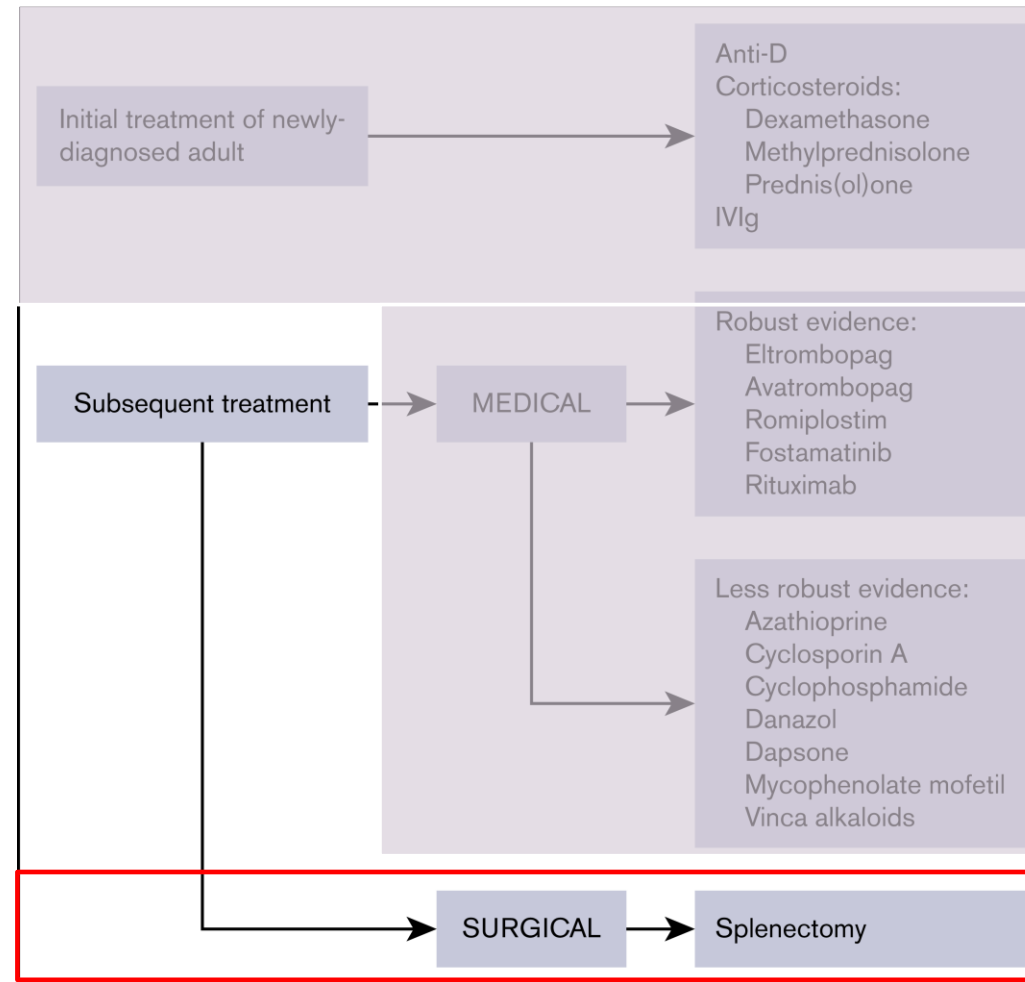
- Ålder, kön och sjukdomsduration har betydelse
- Långtidsremission högre hos kvinnor (61% vs. 17%) och patienter med ITP <2 år (59% vs. 19%)
- Yngre patienter (<40 år) högre sannolikhet för CR ($p = 0.025$)
- Slutsats: det är bra att vara ung kvinna om man får rituximab

Tavlesse (fostamatinib)

- Liten molekyl (mjältskyrosinkinas hämmare)
- EMA (LMV) godkänt, ej TLV-förhandlat
- Total respons hos 43% av patienterna
 - Stabil respons endast 18%
- Biverkningar: hypertoni och diarré
- Om ej effekt efter 12 veckor ska läkemedlet sättas ut



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

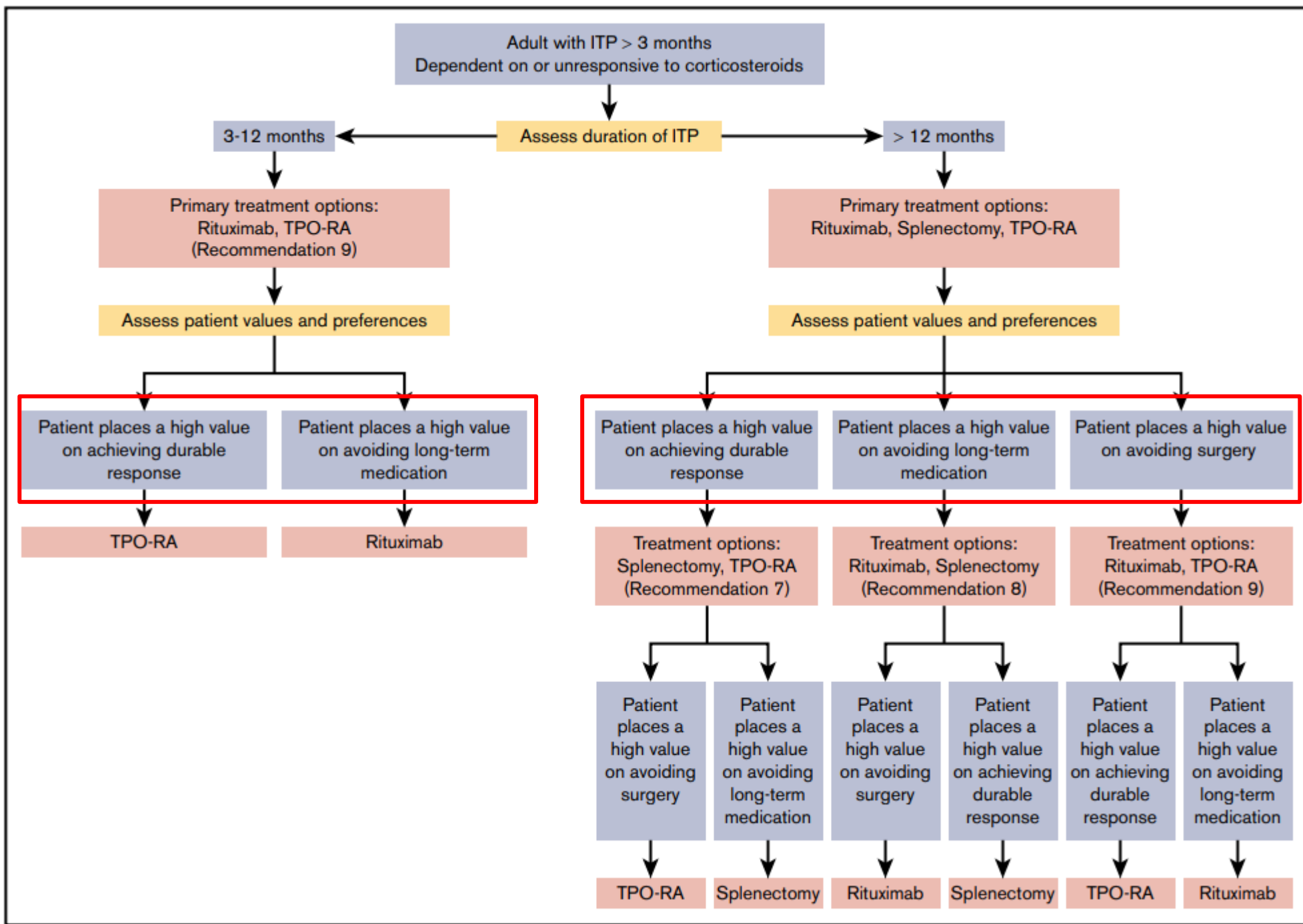
Splenektomi

- Bör inte genomföras under de första 12 månaderna efter diagnos
- Långvariga remissioner (>10 år) hos ca 70 procent av patienterna
- Med fördel laparoskopiskt
- Patienten ska vaccineras mot pneumokocker och meningokocker, senast 2 veckor före

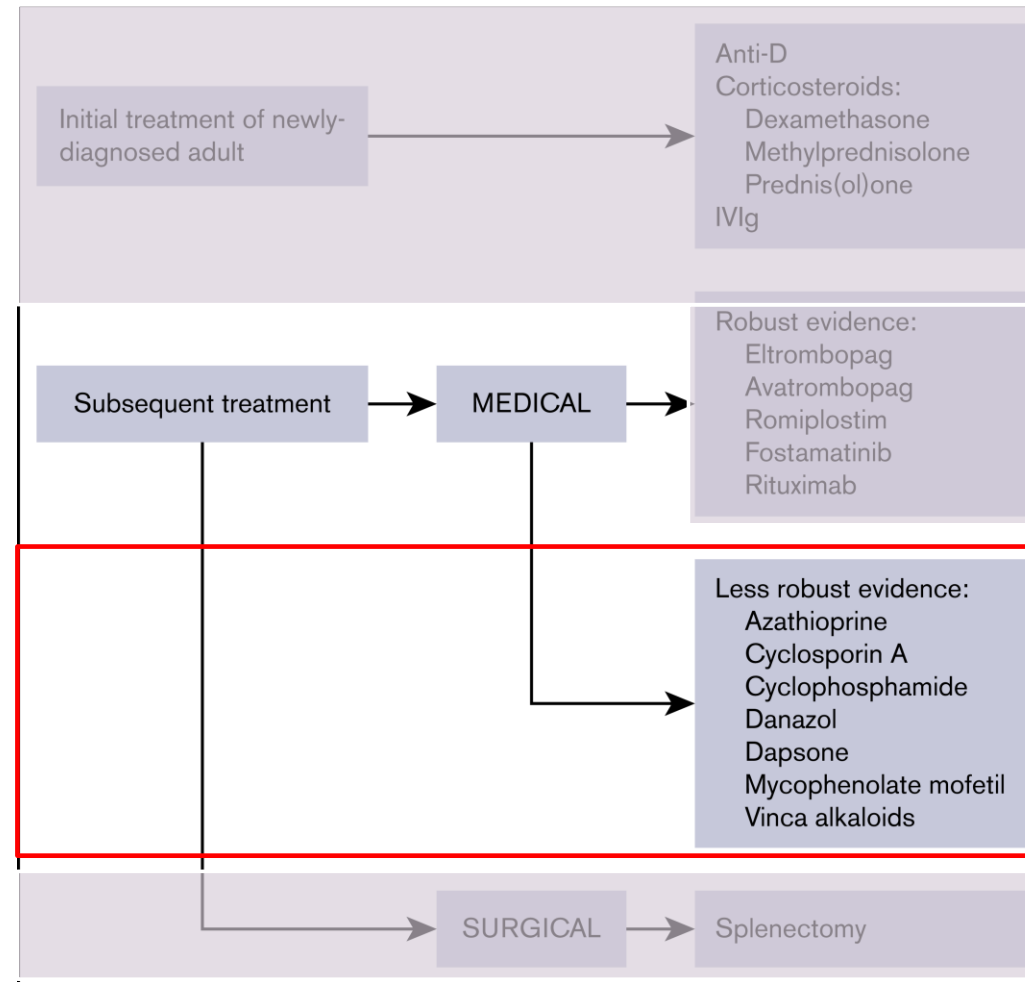


Enligt ett förslag på indikationer kan splenektomi övervägas vid [72, 78] (evidensgrad B):

- (i) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt svår trombocytopeni ($\text{TPK} < 10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$)
- (ii) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt stor risk för blödningar vid $\text{TPK} < 30 \times 10^9/\text{L}$
- (iii) behov av kontinuerlig kortisonbehandling ($> 7,5 \text{ mg prednisolon/dag}$) för att vidmakthålla ett säkert $\text{TPK} (> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{L})$.
- (iv) Svikt på andra-linjes behandling (rituximab och/eller TPO-RA)



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

Mykofenolat mofetil MMF (CellCept®)

- Startdos 1,5–2,0 g/dag peroralt
- Behandlingssvar hos ca 50 procent av patienterna, varav ca hälften var kompletta behandlingssvar
- Effekt oberoende av splenektomistatus
- Biverkningar: diarré, leukopeni och sekundära maligniteter, särskilt hudtumörer och lymfom





Azatioprin (Imurel[®])

- 50–100 mg 1–2 ggr dagligen
- Dosen justeras efter LPK-värdet
- Ca 50 % stiger i TPK
- Effekten inträder oftast 2–4 månader efter behandlingsstart
- S-TPMT (tiopurinmetyltransferas) ska analyseras före behandlingsstart
- Biverkningar: myelotoxicitet, störd leverfunktion och risk för sekundära maligniteter



Ciklosporin

- 2,5–3,0 mg/kg/dag
- kompletta behandlingssvar hos ca 50–70 procent av patienterna (små studier)
- Biverkningar: trötthet, njurfunktionsnedsättning, hypertoni och neuropati

Cyklofosamid

- daglig oral dos eller som intermittent (var 3:e–4:e vecka) intravenös infusionbehandling
- svar inom 2–10 veckor
- Biverkningar: myelotoxicitet, hemorragisk cystit, infertilitet och sekundär malignitet





Danazol

- Standarddosen är 200 mg givet 2–4 gånger/dag
- Androgen – ursprungligen för behandling av endometrios
- Alla män, kvinnor i icke fertil ålder
- TPK-värdet förbättras hos 30–70 procent
- Effekten inträder långsamt (upp till 6–12 mån)
- Licenspreparat i Sverige
- Biverkningar: huvudvärk, illamående, bröstspänningar, hudutslag, håravfall, muskelvärk, amenorré och leverpåverkan

Övriga,
sällan
använda

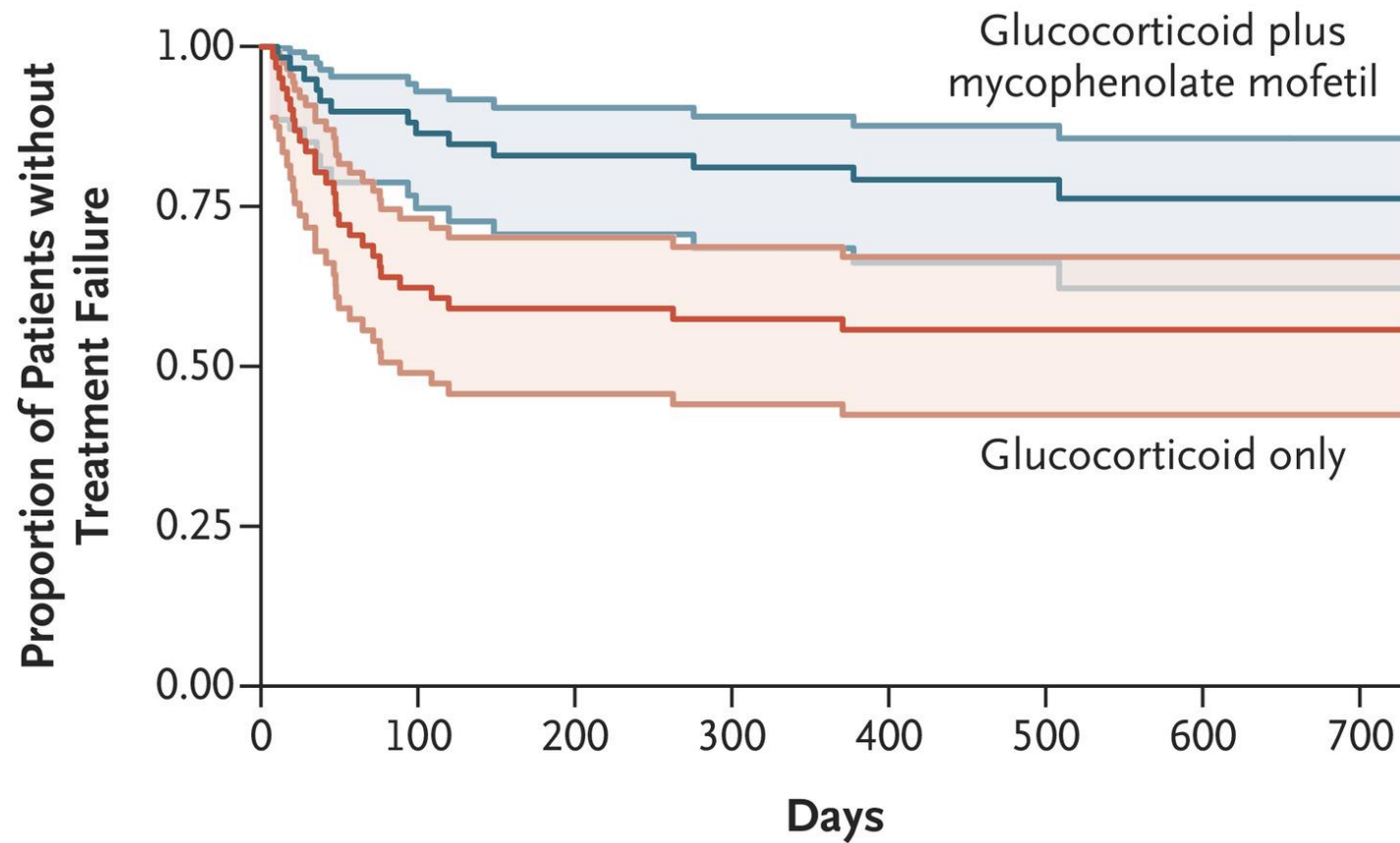
Dapson

Kombinationskemo
(R-CHOP)

Vinkristin och vinblastine

Kombinationsbehandlingar

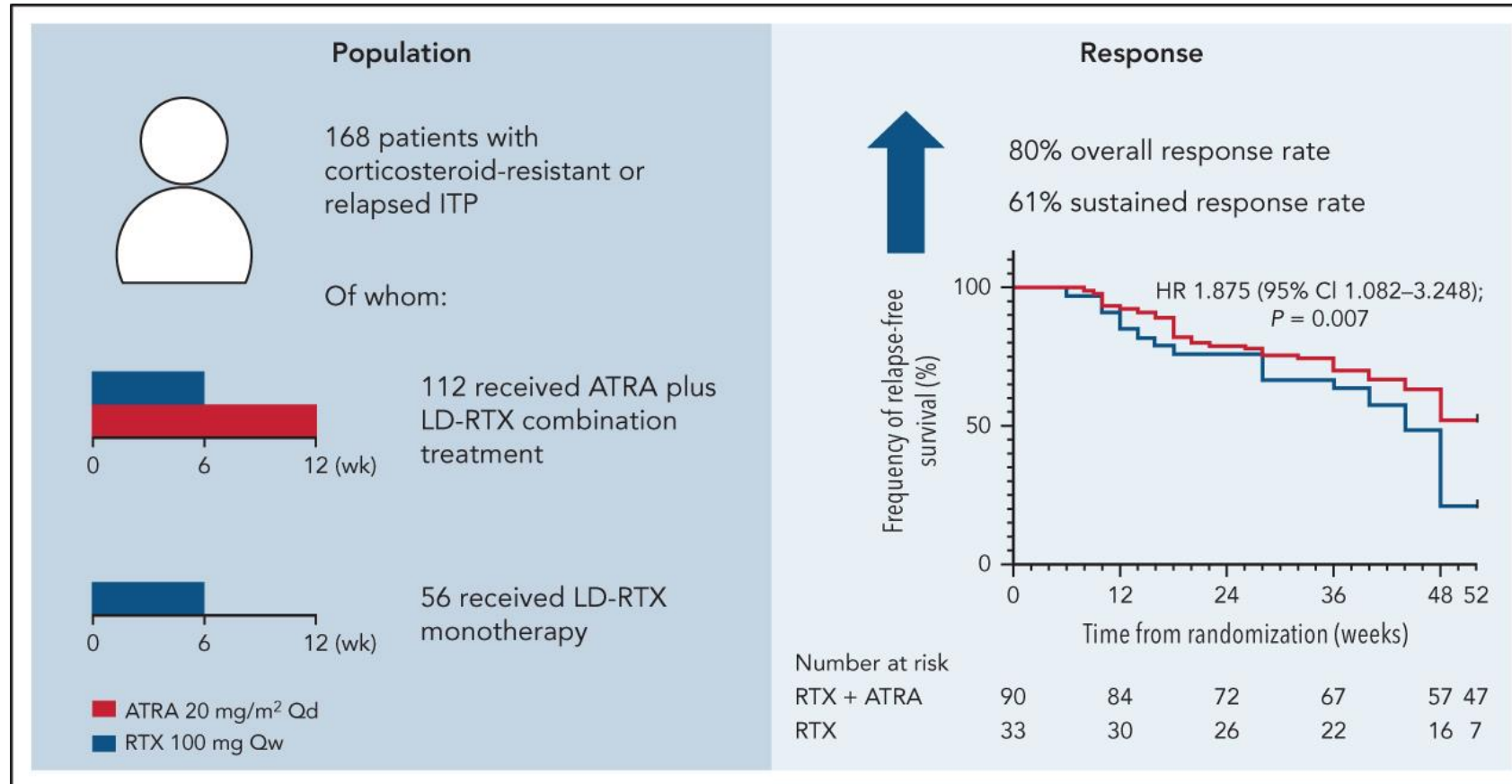
- Gudbrandsdottir et al testade kombinationen **TPO-RA + CSA eller MMF och IVIG** (vid behov) på 18 patienter. Respons sågs hos 13 patienter (TPK $>30 \times 10^9/L$ and dubbla baseline efter 1 vecka.) (Br J Haematol. 2020)
- Hong et al testade kombinationen **TPO-RA och CSA** på 21 patienter med refraktär ITP. 13 patienter med CR (TPK $> 100 \times 10^9$) 16 patienter med PR. (Res Pract Thromb Haemost. 2023)
- Wang et al testade kombinationen **Rituximab och cyklofosfamid** med PR hos 17% och CR hos 58% av patienterna (Exp Ther Med. 2019)
- Wu et al testade kombinationen **låg-dos Rituximab (100 mg) och ATRA** hos steroidrefraktära ITP-patienter med OR 80% (Blood. 2022)
- Bradbury et al. testade kombinationen **steroider + MMF** upfront. TPK $> 100 \times 10^9$ i 91,5% av patienterna



No. at Risk

Glucocorticoid plus mycophenolate mofetil	59	51	47	44	39	27	20	8
Glucocorticoid only	61	38	36	35	31	17	11	5

All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP



Wu YJ et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. Blood. 2022

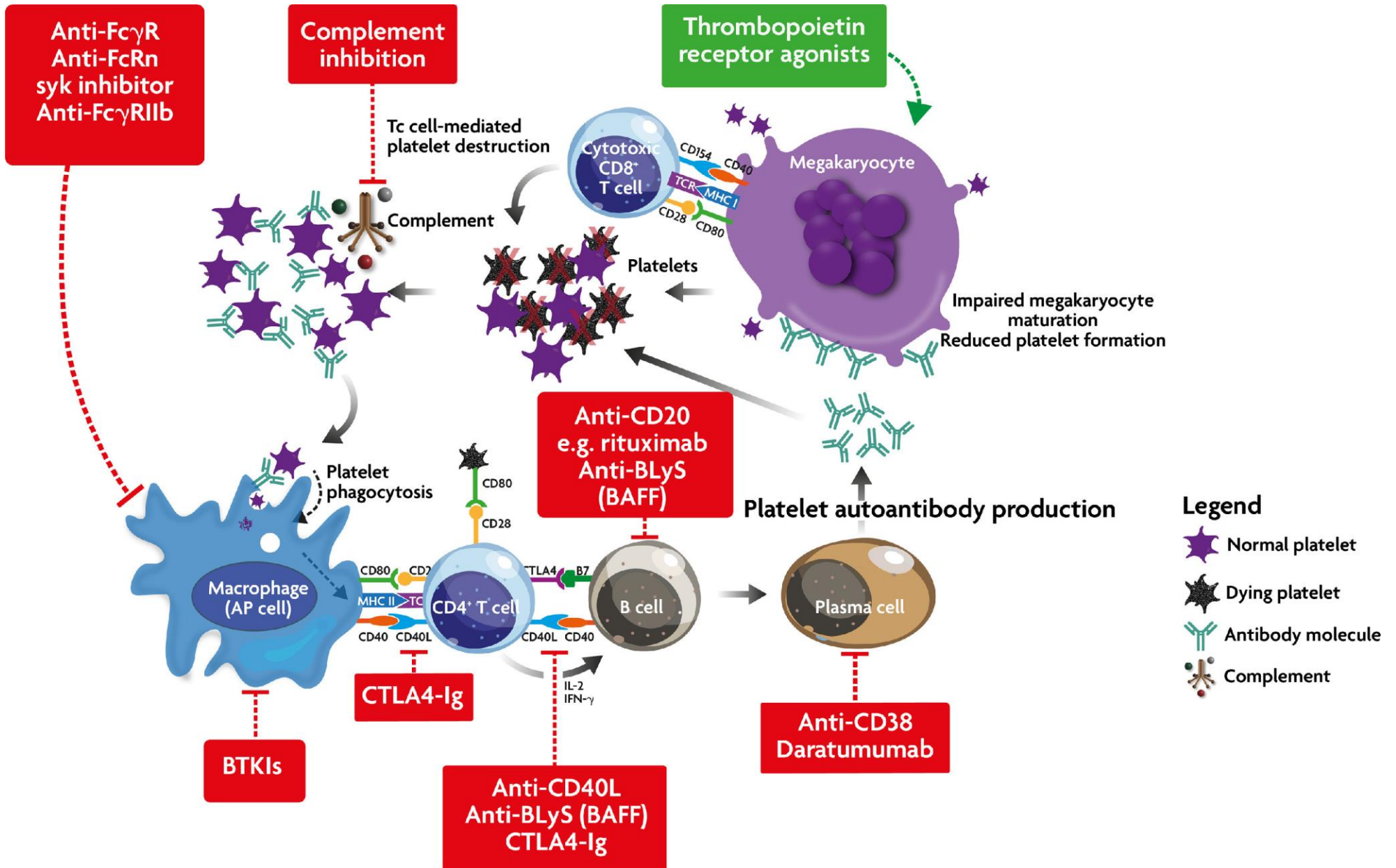


311. Disorders of Platelet Number or Function: Poster I

Eltrombopag, Low-Dose Rituximab, and High-Dose Dexamethasone Combination for Patients with Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: A Pilot "Total Therapy" Study

Framtiden?

- Nya läkemedel – olika mekanismer
- Kombinationer – tex TPO + immunmodulerande





Frågor?