



Richtlijn Immuun gemedieerde trombocytopenie

Datum: 25 januari 2013 (herziening van de ITP richtlijn van 10 januari 2010)

Initiatief: werkgroep niet-oncologische hematologie

Organisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie¹

Algemeen.....	2
Anamnese.....	2
Lichamelijk onderzoek.....	2
Laboratoriumonderzoek.....	2
Differentiaal diagnose	3
Behandeling.....	4
Chronische ITP	5
Zwangerschap en ITP.....	8
Registratie	8
Referenties	9

Samenstelling werkgroep (kerngroep ITP)²

Dr. M. R.Schipperus, internist-hematoloog, HagaZiekenhuis Den Haag (voorzitter)

Dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog, AMC

Dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog, ErasmusMC

Dr. S. Croockewit, internist, UMC St. Radboud

Dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog UMC Utrecht

Dr. G.K.S. Jie, internist-hematoloog Atrium Medisch Centrum

Dr. P. Joosten, internist-hematoloog Medisch Centrum Leeuwarden

Dr. H.R. Koene, internist-hematoloog St. Antoniusziekenhuis Nieuwegein

Dr. G. Vreugdenhil, internist-hematoloog Maxima Medisch Centrum

Dr. J.J. Zwaginga, internist-hematoloog LUMC

Dr. J. Wollersheim, transfusiearts Sanquin

¹ Nederlandse Vereniging voor Hematologie (www.hematologienederland.nl):

UMC St. Radboud, afd. hematologie, t.a.v. dr. N.M.A. Blijlevens (secretaris), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

² Belangenverklaringen: zie bijlage 2



Algemeen

Inleiding

Primaire Immune gemedieerde Trombocytopenie (ITP) kenmerkt zich door een verworven geïsoleerde trombocytopenie (trombocyten $< 100 \times 10^9/l$) zonder een duidelijke onderliggende ziekte of oorzaak voor de trombocytopenie (1). Oorspronkelijk werd verondersteld dat de trombocytopenie bij ITP primair veroorzaakt werd door een verhoogde afbraak van trombocyten gemedieerd door auto-antistoffen. Inmiddels weten we dat aanmaakstoornissen van trombocyten en T-cel gemedieerde processen ook een rol spelen in het ontstaan van ITP (2-6). De incidentie van ITP is ongeveer 50/1.000.000. De ziekte is evenredig verdeeld over mannen en vrouwen, behalve in de leeftijdscategorie 30 – 60 jaar waar ITP vaker voorkomt bij vrouwen (7, 8). ITP wordt naar de duur van de ziekte ingedeeld in acute ITP, persisterende ITP (3 – 12 maanden) en chronische ITP (> 12 maanden). Klinische kenmerken kunnen erg variëren. Patiënten kunnen helemaal geen verschijnselen hebben, petechiën, purpura of geringe slijmvlies bloedingen vertonen en nabloeden uit wondjes, maar kunnen ook levensbedreigende gastro-intestinale- of hersenbloedingen krijgen. Meestal zijn deze klinische verschijnselen pas aanwezig bij een trombocyten getal onder de $30 \times 10^9/l$, alhoewel de ernst van de trombocytopenie niet altijd correleert met het bloedingsrisico. Andere oorzaken voor trombocytopenie moeten eerst worden uitgesloten om tot de diagnose ITP te komen.

Deze richtlijn is wegens het schaarse aantal gerandomiseerde studies grotendeels gebaseerd op internationale richtlijnen en expert opinion. Derhalve is afgezien van het vermelden van de mate van wetenschappelijk bewijs dat aan de adviezen verbonden zou kunnen worden.

Anamnese

- Ernst, duur en type (huid, slijmvliezen) van de bloedingen. Nabloeden (na ingrepen).
- Letten op verschijnselen die kunnen duiden op een secundaire trombocytopenie.
- Voorgeschiedenis: letten op trombo-embolieën, abortus, intra-uteriene vruchtdood en bloedtransfusies.
- Informeren naar zwangerschap(s)wens.
- Medicatie (drug-induced trombocytopenie).
- Co-morbiditeit, levensstijl.
- Familie anamnese en uitvragen of er ooit een normaal trombocyten getal gemeten is (eventueel via de huisarts).

Lichamelijk onderzoek

- Type en ernst van bloedingen (huid, slijmvliezen) v/d bloedingen (WHO graad I – IV, zie bijlage 1).
- Lever- en milt grootte, lymfadenopathie.
- Op indicatie: neurologisch onderzoek, funduscopie.

Laboratoriumonderzoek

Diagnostiek is gericht op uitsluiten van andere oorzaken van trombocytopenie.

Standaard onderzoek

- ABO en Rhesus bloedgroep.

- Bloedbeeld: Hb met indices, reticulocyten, Leukocyten en differentiatie, trombocyten
- Perifere bloed uitstrijk: microscopische differentiatie, trombocyten-aggregaten (uitsluiten pseudotrombocytopenie (9), grey platelets, fragmentocyten/schistocyten, hypersegmentatie, leukocyten inclusie lichaampjes (MYH9 gerelateerde ziekte)).
- Routine lab onderzoek met aPTT, eiwitspectrum en bij hemolyse: directe antiglobuline test (DAT)).
- Immunoglobuline spiegels (IgA, IgG, IgM) om Common Variable Immunodeficiency (CVID) en IgA deficiëntie uit te sluiten (alleen bij kinderen; bij volwassenen volstaat eiwitspectrum).
- HIV en HCV serologie, onafhankelijk van risico profiel of achtergrond (10).
- Zwangerschapstest.
- Helicobacter Pylori test (ademtest of antigeen test in faeces. Serologie is minder gevoelig (10)).

Onderzoek op indicatie

- HIT: antilichamen tegen heparine/plaatjes factor 4 en anticardiolipide antistoffen, Lupus anticoagulans onderzoek: bepaling anti-cardiolipine en anti-b2-GPI met een herhaling na 3 maanden.
- Vitamine B12, foliumzuur.
- CMV, EBV serologie.
Ziekte v VW-2B: ristocetine geïnduceerde plaatsjes aggregatie (RIPA), TSH en thyroïd peroxidase antistoffen (TPO).
- Auto-antilichamen tegen trombocyten zijn meestal aanwezig, maar hebben een lage specificiteit; medicament-geïnduceerde antistoffen (na staken medicament).

Indien relevante andere oorzaken van geïsoleerde trombocytopenie zijn uitgesloten, is geen verdere diagnostiek nodig. Beenmergonderzoek is, onafhankelijk van de leeftijd, niet geïndiceerd bij patiënten die zich presenteren met een typisch beeld van ITP (11). Indien er wel beenmerg onderzoek wordt gedaan, verdient het aanbeveling ook een beenmerg biopsie te verrichten (zeker bij patiënten die eventueel met TPO agonisten behandeld gaan worden) (12-16). MDS moet met name bij de oudere patiënt uitgesloten worden.

Differentiaal diagnose

- Pseudo trombocytopenie: door EDTA, door medicamenten of door congenitale afwijkingen met reuzentrombocyten
- Verminderde aanmaak
 - Medicamenteus of toxisch
 - Myelodysplastisch syndroom
 - Folaat of Vitamine B12 deficiëntie
 - Lymfoproliferatieve aandoeningen met BM infiltratie
 - Hypo- of hyperthyreoidie
- Toegenomen afbraak of verbruik
 - Hypersplenisme
 - Systemische auto-immuun aandoening
 - Thrombotische trombocytopenische purpura
 - Diffuse intravasale stolling



- Ziekte van von Willebrand type IIb
- Virus infectie: HIV, HCV, CMV, EBV, rubella, denque
- Parasitaire infectie: malaria
- Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT)
- Anti-Fosfolipiden Syndroom

Behandeling

Algemene maatregelen

Bij persisterende trombocytopenie hypertensie behandelen, obstipatie vermijden, menstruatie voorkomen (lynestrenol 1 x dd 5 mg). Eventueel kan cyklokapron 3 à 4 x dd 1000 mg gegeven worden. Medicatie die de trombocyten functie nadelig beïnvloeden, zoals aspirine en NSAID's, zijn in principe gecontra-indiceerd.

Behandelindicatie

De overwegingen om te behandelen zijn afhankelijk van een aantal factoren: mate en uitgebreidheid van de bloedingen, co-morbiditeit, mogelijke complicaties van de behandeling, levensstijl van de patiënt en voorkeuren van de patiënt. Het risico op een fatale bloeding wordt geschat bij volwassenen op 0,0162 – 0,0389 per patiënt jaar (17, 18). Patiënten boven de 60 jaar en met eerdere bloedingen hebben een hoger risico. Bloedingen ten gevolge van de trombopenie en infecties ten gevolge van immuunsuppressieve behandeling, veroorzaken evenveel mortaliteit (19). Over het algemeen wordt behandeld:

- bij trombocyten $< 30 \times 10^9/l$
- bij $> 30 < 50 \times 10^9/l$ trombocyten: bloeding $>$ graad I, co-morbiditeit (ulcuslijden, antistollingsindicatie)

In alle gevallen: ernstige bloedingen, bloeding in vitale organen, acute bloedingen, pre-operatieve ingreep (zie CBO Bloedtransfusie richtlijn 2011, aanbeveling 6.4.24 en tabel 6.4.2)

Classificatie respons

Respons criteria volgens Rodeghiero et al. (20)

- No Respons (NR): Trombocyten $< 30 \times 10^9/l$ of minder dan verdubbeling vanaf baseline of wanneer een bloeding optreedt
- Respons (R): Trombocyten $> 30 \times 10^9/l$ en tenminste verdubbeling vanaf baseline en bij afwezigheid van bloedingsverschijnselen
- Complete Respons (CR): Trombocyten $> 100 \times 10^9/l$ en geen bloeding
- Recidief na CR of R: trombocyten $< 100 \times 10^9/l$ of bloeding (vanaf CR) of $30 \times 10^9/l$ of minder dan verdubbeling vanaf baseline of het moment dat een bloeding optreedt (vanaf R).

Eerstelijns behandeling

Corticosteroiden

Prednison is de standaard eerstelijns behandeling bij ITP (21). Meestal wordt 1 mg/kg/dag gedurende maximaal 3 weken gegeven. Slechts een klein aantal bereikt nog CR tussen 3 en 6 weken, daarna langzaam de dosering verminderen met 10 mg/week tot 30 mg/dag, daarna

met 5 mg/week tot 15 mg en vervolgens met 2,5 mg/week. Uiteindelijk bereikt slechts 30-40% na corticosteroiden een persisterende CR. Eventueel kan Dexamethason, 40 mg gedurende 4 dagen (50% langdurige response) en van 4 cycli dexamethason 40mg/4 dagen iedere 14 dagen worden gegeven (86% response) (22). Er ontbreken echter gerandomiseerde klinische studies met dexamethason versus prednison en het aantal cycli dexamethason is onduidelijk. Prednison blijft daarom de voorkeurs behandeling. Wel kan dexamethason gegeven worden indien prednison faalt.

Bijzondere situaties

Indien patiënt zich presenteert met een acute ITP bij een recente of actieve EBV, CMV, rubella, varicella of HIV dient IVIG 1 gram/kg iv in 2 dagen (1 gram/kg per dag) als eerste lijn gegeven te worden, hierna kan een CR optreden. Indien patiënt ernstige bloedingen heeft graad III/IV (meestal bij presentatie met diepe trombocytopenie): 40 mg Dexamethason gedurende 4 dagen, of 1000 mg methylprednisolon iv, dag 1 - 3 en IVIG (1 g/kg x 2 dagen). Bij vitale (graad IV cerebrale/fundus) bloeding tevens trombocytentransfusies geven, bij voorkeur nadat de IVIG is gegeven of desnoods tegelijkertijd met de toediening van IVIG. In noodgevallen kan Novoseven overwogen worden (graad IV bloeding niet reagerend op cyklokapron, IVIG en trombocytentransfusie). IVIG is geïndiceerd als acute interventie bij ernstige bloedingen (in zeer ernstige situaties gecombineerd met trombocytentransfusies), voor ingrepen en eventueel in de zwangerschap. IVIG is geen optie voor definitieve controle of chronische behandeling. Het effect houdt 2 - 4 weken aan. Indien na 2 - 3 weken prednison bij acute ITP geen response wordt bereikt (NR) dan is IVIG een optie teneinde een adequaat aantal bloedplaatjes te genereren voor de splenectomie en moet splenectomie worden overwogen (zie ook chronische ITP). Een splenectomie dient, afgezien van deze acute situaties, echter nooit eerder dan 6 maanden na diagnose overwogen te worden (zie splenectomie).

Chronische ITP

Indien > 12 maanden na diagnose: indien geen respons (NR) of minimale response (MR) op corticosteroiden, recidief tijdens uitsluipen of recidief (eventueel tweede maal) na staken corticosteroiden. Persisterende ITP wordt gedefinieerd als geen respons (NR) of minimale response (MR) in de eerste 3 – 12 maanden na start eerstelijns behandeling. Persistent ITP wordt behandeld als de chronische ITP. Bij trombocytten tussen de $20 \times 10^9/l$ en $30 \times 10^9/l$ zonder bloedings neiging kan afgewacht worden. Overweeg beenmergonderzoek ter uitsluiting van secundaire ITP, reticuline fibrose of MDS. Voorafgaande aan het starten van tweedelijns behandeling beveelt de werkgroep aan om beenmerg onderzoek te doen. Splenectomie blijft vooralsnog de eerste keus voor de behandeling van chronische ITP. Trombopoetine-receptor agonisten zijn geïndiceerd en worden als tweedelijns behandeling aanbevolen voor patiënten na splenectomie en als behandeling voor patiënten die een contra-indicatie hebben voor een splenectomie. De mate van bewijs voor het gebruik van Rituximab als tweedelijns behandeling van chronische ITP is geringer dan voor de TPO-receptor agonisten en krijgt hierdoor een plaats achter deze middelen. De indicatie is veel meer individueel bepaald en de exacte plaatbepaling ten opzichte van de TPO receptor agonisten is nog onderwerp van onderzoek. Het bewijs voor de effectiviteit van anti-CD20 bij ITP is overigens alleen met Rituximab verkregen en kan niet zonder aanvullend onderzoek toegeschreven worden aan andere anti-CD20 antistoffen of zogenaamde biosimilars van anti-CD20.

Splenectomie

Tachtig procent reageert gunstig op een splenectomie en 66% van de patiënten blijft meer dan 5 jaar in remissie (23, 24, 25). Ongeveer 14% van de patiënten reageert niet en 20% van de patiënten krijgt een relapse weken, maanden of jaren later. De complicaties van splenectomie bestaan uit bloedingen, infecties, trombose, verlengde ziekenhuis opname of nieuwe ingrepen. Een studie waarin de complicaties werden vergeleken toonde dat dit in 12,9 % van de patiënten die een laparotomische en bij 9,6 % van de patiënten die een laparoscopische splenectomie ondergingen voorkwam. Mortaliteit was 1,0% bij een laparotomische en 0,2% bij een laparoscopische splenectomie (25). Patiënten dienen na splenectomie de gebruikelijke trombose profylaxe te krijgen. Vier weken voor splenectomie tot maximaal 2 weken na splenectomie dient gevaccineerd te worden met polyvalent pneumococcon (PPV23 en PCV-13), meningococcon C, Haemophilus influenzae B en influenza vaccin. De pneumococcon vaccinatie moet iedere 5 jaar herhaald worden. Bij patiënten die behandeld zijn geweest met Rituximab kunnen de vaccinaties niet effectief zijn en dienen deze herhaald te worden na herstel van de B-cel functie. De eerste 2 jaar na splenectomie wordt profylaxe met feneticilline 2 dd 250 mg of 1dd 500 mg aanbevolen. Patiënten dienen een recept voor antibiotica (penicilline of erythromycine) in huis te hebben zodat zij bij koorts direct met antibiotica kunnen starten. Levenslange profylaxe met antibiotica is gezien het lage risico op late infecties niet nodig (zie ook de “Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie” (februari 2012): http://rivm.nl/Thema_s/infectieziekten).

Anti-CD20 (rituximab)

Rituximab is de enige off-label therapie die in de 2011 ASH richtlijn wordt gesuggereerd als mogelijke tweedelijns behandeling (12). De effectiviteit, responsduur en toxiciteit van verschillende doseringen Rituximab is echter nog onbekend. Ongeveer 60% van de patiënten reageert positief op Rituximab en ongeveer 40% bereikt vervolgens een CR (26, 27). De respons treedt meestal na 1-8 weken op (28, 29) en duurt ongeveer 2 maanden bij partial responders en ≥ 5 jaar bij 15 – 20% van de patiënten die initieel behandeld werden (26). De meeste patiënten met een langdurige respons (> 1 jaar) reageren later bij een relapse ook weer gunstig op een behandeling met Rituximab. Ook is eerdere en betere response gecorreleerd met een langdurige response. In een open label, prospectieve observationele fase II trial met Rituximab werd na twee jaar bij 33% van de patiënten een trombocyten getal $\geq 50 \times 10^9/l$ gevonden en bij 40% $\geq 30 \times 10^9/l$, zonder dat er aanvullende behandelingen nodig was (29). Meestal wordt een dosering van 375 mg/m² gebruikt, maar lagere doseringen kunnen ook effectief zijn (30). Hoge respons percentages zijn recent gerapporteerd voor de combinatie van Dexamethason en Rituximab als eerstelijns behandeling van ITP (31). Recent is een meta-analyse verschenen waarin een initiële respons van 57% en een meer dan 5 jaar aanhoudende respons van 21% wordt beschreven na behandeling met Rituximab. De respons bleek onafhankelijk te zijn van de splenectomie status (32). Vergelijkbare initiële responspercentages van 57% worden beschreven in de meta-analyse van Sophie Auger et al., waar alleen naar patiënten is gekeken die nog geen splenectomie hebben ondergaan (33).

Trombopoetine-receptor agonisten: romiplostim (s.c.) en eltrombopag

Trombopoetine-receptor agonisten zijn geïndiceerd en worden als tweedelijns behandeling aanbevolen voor patiënten na splenectomie en voor patiënten die een contra-indicatie

hebben voor een splenectomie (12, 34). Trombopoetine-receptor agonisten stimuleren de aanmaak van trombocyten en veroorzaken geen immunomodulatie. Trombopoetine (TPO) is de primaire groeifactor voor de aanmaak van trombocyten (34-37). Een aantal werkzame TPO receptor agonisten zijn ontwikkeld (36-39). Romiplostim (Nplate) dient subcutaan te worden toegediend in een dosis van 1 – 10 µg/kg per week (36). Eltrombopag (Revolade) wordt oraal gegeven in een dosis van 50 of 75 mg/dag (39). Zowel Nplate als Revolade zijn door de Europese Commissie goedgekeurd voor gebruik in de landen van de Europese Unie. De resultaten van phase I-III studies laten zien dat Romiplostim een overall response geeft van 79% bij patiënten die een splenectomie hebben ondergaan en bij 88% van de patiënten zonder een splenectomie (38). Vergelijkbare resultaten worden bij de behandeling met Eltrombopag gevonden (39, 40). Bij 87% van de patiënten die met Romiplostim werden behandeld kon de gelijktijdig gegeven ITP behandeling verminderd of gestopt worden. Follow-up studies lieten een aanhoudende respons zien van meer dan 4 jaar. Bijwerkingen zijn over het algemeen mild, maar ongerustheid is ontstaan door de constatering van een toename van de reticuline vezels in het beenmerg bij 10 van de 271 patiënten, die met Romiplostim (41) en 7 van de 117 patiënten die met Eltrombopag zijn behandeld. Lange termijn studies, met vervolg beenmerg onderzoek, moeten het klinisch belang van deze observaties aantonen. TPO-receptor agonisten moeten als onderhoudsbehandeling gegeven worden. Het streven is om met een minimale dosering een veilig trombocyten aantal (bv > 50 x 10⁹/l) te bereiken. Beenmerg onderzoek en onderzoek naar de aanwezigheid van TPO-R-agonist antistoffen is geïndiceerd als steeds hogere doseringen nodig zijn om het trombocyten aantal van de patiënt te handhaven. Een recidief trombocytopenie treedt vrijwel altijd op na het staken van de behandeling

Bij recidief na splenectomie

Bij recidief na splenectomie: uitsluiten bijmilt.

1. In geval van recidief na splenectomie eerst proberen of patiënt te behandelen is met intermitterend kortdurend prednisolon alleen bij exacerbaties met hemorrhagische diathese
2. TPO-receptor agonisten (zie vorig)

Volgende therapieën hebben over het algemeen lage response kans:

- Azathioprine: 100 – 150 mg/dag p.o. (minimaal 4 maanden geven). Respons rate 45% (42). Bij respons: uitsluiten tot laagst werkzame dosis.
- Ciclosporine: klinisch effect bij > 80% van de patiënten die resistent zijn op eerstelijns behandeling, waarvan 42% een complete response bereikt (43). Starten met 4 – 5 mg/kg/dag verdeeld over 2 dosis gedurende minimaal 6 weken. Bij effect proberen uit te sluiten naar 3 mg/kg/dag. Bij staken volgt vrijwel altijd recidief.
- Cyclofosfamide: 50 – 150 mg/dag p.o. of 600 mg/m² 1 x/4 weken i.v. (minimaal 3 maanden geven). Response rates 24 – 85% (44, 45). Bij effect: dosisreductie.
- Danazol: starten met 400 mg/dag ophogen naar 600 – 800 mg/dag gedurende 2 maanden. Bij respons uitsluiten naar laagst werkzame dosis. Response rate 60 -67% (45).
- Dapsone: matige steroid sparende behandeling, die splenectomie 32 maanden kan uitstellen (46). Dosering 75 – 100 mg (1 – 1.5 mg/kg) (minimaal 3 maanden geven), bij respons dalen tot 0.5 – 1 mg/kg.
- Mycophenolaat Mofetil (MMF): 250 – 1000 mg/dag. Overall response rate 78% en

- 39% bij refractaire ITP patiënten (48,49).
- Vincristine 2 mg/week i.v. (minimaal 3 x)
 - Anti-D immunoglobuline: alleen te gebruiken bij Rh-positieve, niet gesplenectomeerde patiënten. Dosis: 50 mg/kg eenmalig. Trombocytostijging treedt op na 1-3 dagen en houdt ongeveer 2 weken aan. Bijwerkingen: Hb daling van gemiddeld 0,5 mmol/l, optredend 1- 14 dagen na toediening. Positieve DAT.

Zwangerschap en ITP

Tijdens **zwangerschap** is de differentiaal diagnose:

- Zwangerschaps trombocytopenie $> 70 \times 10^9/l$.
- Pre-eclampsie.
- HELLP-syndroom → Bloeddruk controle, ATIII, leverenzymen bepalen, proteïnurie.
- Trombocytopenie bij een asymptomatische zwangere vrouw met een trombocyt aantal > 100 is waarschijnlijk geen ITP en behoeft meestal geen nadere actie.

Therapie: bij trombo's $< 20 \times 10^9/l$ of bij trombo's $< 30 \times 10^9/l$ met bloedings neiging: corticosteroiden en IVIG, na 'opladen', wekelijks 1 g/kg. Zonder bloedings neiging alleen corticosteroiden. Overige therapieën zijn potentieel teratogeen. Bij nonresponders met trombo's $< 20 \times 10^9/l$ en gepaard gaand met bloedingen: splenectomie (in tweede trimester). Voor de partus streven naar $> 50 \times 10^9/l$. Klinisch bevallen en de neonat controleren: kans op trombopenie $< 50 \times 10^9/l$ ca. 12%, ongeacht (zelfs normaal) maternaal getal. In principe geen epidurale analgesie (zie ook CBO consensus). **Kunstverlossing zoveel mogelijk vermijden (zie ook NVOG standaard)**. Bij splenectomie en laag maternaal trombocytgetal stijgt de kans op neonatale trombopenie. Er is ca. 1% kans op ernstige perinatale bloeding. Neonatale trombocytopenie kan zich tot 1 week post-partum ontwikkelen, met een nadir op dag 4.

Registratie

Er is een ITP case registry geïnstalleerd (www.itp-registratie.nl). Het is van groot belang om niet alleen nieuwe cases hierop te registreren maar ook om alle tweede- en derdelijns failures en nieuwe behandelingen hierop te melden. Ook zal deze site van groot belang zijn om de post marketing ervaringen van nieuwe therapieën die binnenkort ook buiten studieverband mogelijk worden, te delen met de beroepsgemeenschap.



Bijlage 1 - WHO bleeding scale

- Grade 0 no bleeding
 - Grade 1 petechial bleeding
 - Grade 2 mild blood loss (clinically significant)
 - Grade 3 gross blood loss, requires transfusion (severe)
 - Grade 4 debilitating blood loss, retinal or cerebral associated with fatality
-

Bijlage 2 – Belangen gemeld:

H.Koene – consultancy AMGEN (2009/2010)

P. te Boekhorst – sprekersgelden & consultancy AMGEN

G. Vreugdenhil – vergoeding bijwonen symposium & adviesraad AMGEN

Referenties

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
2. Olsson B, Andersson PO, Jernas M., et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-1124.
3. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis. *Blood*. 2003;102(3):887-895.
4. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103(4):1364-1369.
5. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;130(2):500-506.
6. Zhang F, Chu X, Wang L, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):427-431.
7. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122(6):966-974.
8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2377-2383.
9. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2003;70(4):251-252.
10. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):557-573.
11. 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.
12. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*.

- 1996;88(1):3-40.
13. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120(4):574-596.
 14. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol.* 2000;22(6):355-358.
 15. 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.
 16. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune haemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2008;93(1):151-152.
 17. 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.
 18. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77(1):31-33.
 19. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97(9):2549-2554.
 20. 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.
 21. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4(1):179-191.
 22. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007;109(4):1401-1407.
 23. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2003;72(2):94-98.
 24. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess longterm platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104(9):2623-2634.
 25. Vianelli N, Galli M, de VA et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005;90(1):72-77.
 26. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33.
 27. 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.
 28. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles 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.
 29. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112(4):999-1004.

30. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of lowdose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92(12):1695-1698.
31. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A et al. Dexamthasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune trombocytopenia. *Blood*. 2010;115(14):2755-2762.
32. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B et al. Outcome at 5 year following response to rituximab therapy in children and adults with immune trombocytopenia (ITP), *Blood*, prepublished online May 7, 2012.
33. Auger S, Duny Y, Rossi J.F., Quittet P., Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic trombocytopenic purpura: a meta-analysis, *British Journal of Hematology*. 158:386-398, 2012.
34. Schipperus M, Fijnheer R. New therapeutic options for immune trombocytopenia. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2011;69(11/12):480-484.
35. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):521-525.
36. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-1681.
37. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood*. 2007;109(11):4607-4616.
38. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403.
39. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-2247.
40. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, 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.
41. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in trombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-2171.
42. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. 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.
43. Emilia G, Morseli M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;99(4):1482-1485.
44. Verlin M, Laros RK, Jr. Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976;1(1):97-104.
45. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995;85(2):351-358.
46. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116(9):590-594.
47. Hernandez F, Linares M, Colomina P, et al. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1995;90(2):473-475.
48. 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.
49. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, 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.