

Immuuntrombocytopenie (ITP): hoofdpunten uit de richtlijn van 2020 met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling

Highlights of the revised Dutch guideline for immune thrombocytopenia (2020):
recommendations for diagnosis and treatment

dr. M.R. Schipperus¹, drs. V.S. Nelson², drs. S.N. Amini³,
namens de werkgroep ITP van Nederlandse Vereniging voor Hematologie

SAMENVATTING

De werkgroep Benigne Hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft de Nederlandse richtlijn voor de diagnose en behandeling van immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) bij volwassenen recentelijk herzien. De nieuwe richtlijn is geschreven met behulp van uitgangsvragen, waarna een literatuursearch is gedaan waarbij de gevonden literatuur kritisch is bekeken en gewaardeerd. Uiteindelijk zijn op basis van deze gegevens conclusies getrokken en aanbevelingen voor de praktijk geformuleerd. Daarnaast zijn enkele vragen voorgelegd aan een expertpanel, waaruit een 'expert opinion' naar voren is gekomen. De overige delen van de richtlijn zijn niet veranderd ten opzichte van de richtlijn uit 2013. De nieuwe richtlijn geeft voor de diagnostiek een betere onderbouwing voor het bepalen van auto-antistoffen tegen trombocyten, aangezien de specificiteit en sensitiviteit daarvan sterk is verbeterd. Anti-CD20 (rituximab) en de trombopoëtiereceptoragonisten (romiplostim en eltrombopag) hebben een plaats gekregen in de tweedelijnsbehandeling van ITP bij een recidief na corticosteroiden of

bij het uitblijven van een respons op corticosteroiden. Een splenectomie wordt nu als derdelijnsbehandeling aanbevolen en wordt afgeraden te verrichten binnen 12 maanden na diagnose.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2021;18:20-8)

SUMMARY

Recently, the Immune Thrombocytopenia working committee of the Dutch Society of Hematology revised the guideline of primary immune thrombocytopenia (ITP). The guideline aims to provide evidence-based recommendations for the diagnostic process and treatment of ITP. The main aspects and recommendations of the revised guideline will be summarized in this article. The anti-platelet antibody assay is recommended to be considered on indication, since the sensitivity and specificity of the assay has improved considerably. Anti-CD20 (rituximab) and TPO-receptor agonists (TPO-RA) are equally recommended as second-line therapies. A splenectomy is not recommended before 12 months after the diagnosis of ITP and should preferably be used as treatment after TPO-RA and rituximab have failed.

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, ²onderzoeksmidwerker, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, en afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC, ³arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, en afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC. Namens de werkgroep ITP van Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. M.R. Schipperus, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, Postbus 30001, 9700 RB Groningen, tel.: 050 365 01 74, e-mailadres: m.r.schipperus@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de auteurs verrichten onderzoeken met financiële ondersteuning van de volgende firma's: Amgen, Novartis.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, immuungemedieerde trombocytopenie, ITP, richtlijn, rituximab, splenectomie, TPO-receptoragonisten

Keywords: diagnosis, guideline, immune thrombocytopenia, ITP, rituximab, splenectomy, TPO receptor agonists, treatment

ONTVANGEN 2 OKTOBER 2020, GEACCEPTEERD 23 NOVEMBER 2020.

INLEIDING

Primaire immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) kenmerkt zich door 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 werd veroorzaakt 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.^{2,3} De incidentie van ITP is ongeveer 1:30.000. De ziekte is evenredig verdeeld over mannen en vrouwen, behalve in de leeftijdscategorie 30-60 jaar waar ITP vaker voorkomt bij vrouwen.⁴ ITP wordt naar de duur van de ziekte ingedeeld in nieuw gediagnosticeerde ITP, persisterende ITP (3-12 maanden) en chronische ITP (>12 maanden). De gereviseerde ITP-richtlijn beschrijft de diagnostiek en behandeling van primaire ITP bij volwassen patiënten. Sinds het verschijnen van de vorige richtlijn in 2013 is de sensitiviteit en specificiteit van de trombocyten-autoantistoffentest (directe MAIPA) sterk verbeterd.⁵ Daarnaast hebben de TPO-receptoragonisten (TPO-RA) en rituximab een belangrijke plaats gekregen binnen de tweedelijnsbehandeling voor ITP. Als gevolg hiervan wordt een splenectomie steeds vaker pas ingezet na het falen van deze middelen. Deze ontwikkelingen waren voor de ITP-werkgroep van de NVvH belangrijke redenen om de richtlijn te herzien. De ITP-patiëntenvereniging heeft actief bijgedragen aan de ontwikkeling van de richtlijn.

In dit artikel worden de hoofdpunten uit de nieuwe richtlijn samengevat. Voor de gehele richtlijn met de resultaten van de volledige literatuursearch verwijzen we naar de NVvH-site.

KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK VAN ITP IN DE NIEUW GEDIAGNOSTICEERDE FASE

De eerste presentatie van acute ITP kan divers zijn. Patiënten kunnen zich melden met petechiën, hematomen of tandvleesbloedingen, met meer ernstige slijmvliesbloedingen of zelfs een ernstige gastro-intestinale of hersenbloeding. Het laboratoriumonderzoek laat enkel een verlaagd trombocytenaantal zien. Overig laboratoriumonderzoek toont geen tot weinig andere afwijkingen. Indien toch andere laboratoriumafwijkingen worden gevonden, moet een andere diagnose worden overwogen. Uitlokkende factoren zijn een doorgemaakte (bacteriële of virale) infectie en andere auto-immuunziekten (in 8,7% van de gevallen), maar meestal treedt ITP spontaan op.

De diagnose primaire ITP wordt gesteld door het uitsluiten

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
Grade 4: debilitating blood loss, retinal or cerebral associated with fatality

van andere oorzaken en derhalve dient bij verdenking op ITP uitgebreid onderzoek te worden ingezet.

ANAMNESE

De ernst, duur en type (huid, slijmvlies) van de bloedingen dient te worden uitgevraagd, evenals het optreden van nabloedingen na onder andere ingrepen. Ook moet worden gelet op verschijnselen die kunnen duiden op secundaire trombocytopenie, zoals virusinfecties of systeemziekten. Bij de voorgeschiedenis moet worden gevraagd naar trombo-embolieën, abortus, intra-uteriene vruchtdood en bloedtransfusies. Informeer naar zwangerschap(swens), medicatie, comorbiditeit en levensstijl. Ga na, eventueel via de huisarts, of er ooit een normaal trombocytengetal is gemeten en of bij familieleden ooit trombocytopenie is geconstateerd.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Type en ernst van bloedingen (huid, slijmvlies). Graden van deze bloedingen (WHO graad I-IV, zie *Bijlage 1*). Lever- en miltgrootte, lymfadenopathie. Op indicatie: neurologisch onderzoek, fundoscopie.

LABORATORIUMONDERZOEK

Tabel 1 bevat een overzicht van welke laboratoriumonderzoeken standaard en welke op indicatie moeten worden aangevraagd bij het stellen van de diagnose van ITP.

De directe MAIPA-assay om autoantistoffen tegen trombocyten aan te tonen werd eerder als niet specifiek genoeg aangeduid door de ITP-werkgroep.⁹ Dankzij aanpassingen aan deze methode de afgelopen jaren heeft de MAIPA-assay nu echter een sensitiviteit van 78-80% en een specificiteit van meer dan 95%.⁶ De autoantistoffendetectietest kan als 'rule in'-test voor ITP worden gebruikt. De test kan de diagnose ITP bevestigen, maar kan niet worden gebruikt om de diagnose uit te sluiten. Immers 20% van de patiënten met ITP zal een negatieve test hebben; bij deze patiënten speelt cellulaire immuniteit mogelijk een grote rol in het pathofysiologische mechanisme van ITP.

Bij ITP wordt over het algemeen een normale TPO-spiegel

TABEL 1. Laboratoriumonderzoek bij diagnose ITP.

Standaardonderzoek

- ABO- en Rhesus (D)-bloedgroep
- Bloedbeeld: Hb met indices, reticulocyten, leukocyten en differentiatie, trombocytenaantal
- Perifere bloeditstrijk: microscopische differentiatie, trombocyten-aggregaten (uitsluiten pseudotrombocytopenie, ‘grey platelets’, fragmentocten/schistocyten, hypersegmentatie, leukocyteninclusie lichaampjes (MYH9-gerelateerde ziekte))
- Routine labonderzoek met PT en aPTT, eiwitspectrum en bij hemolyse: directe antiglobulinetest (DAT)
- Immunglobulinespiegels (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 risicoprofiel of achtergrond
- Zwangerschapstest
- *Helicobacter Pylori*-test (ademtest of antigeentest in feces), serologie is minder gevoelig

Onderzoek op indicatie

- Autoantistoffen tegen trombocyten*
- TPO-niveau*
- HIT: antilichamen tegen heparine/plaatjesfactor 4
- Anticardiolipine-antistoffen (IgG en IgM), lupus anticoagulans-onderzoek: bepaling anticardiolipine en anti-b2-GPI met een herhaling na 3 maanden
- Vitamine B12, foliumzuur
- CMV, EBV-serologie
- Ziekte van von Willebrand type IIB: ristocetine-geïnduceerde plaatsjesaggregatie (RIPA)
- TSH en thyroïd-peroxidase antistoffen

*zie toelichting in tekst.

gevonden. Een verhoogde TPO-spiegel wijst op een trombocytenaanmaakstoornis.

Beenmergonderzoek is, onafhankelijk van de leeftijd, niet geïndiceerd bij patiënten die zich presenteren met een typisch beeld van ITP.⁷ Indien wel beenmergonderzoek wordt gedaan, verdient het de aanbeveling ook een beenmergbiopsie te verrichten. MDS moet met name bij de oudere patiënt worden uitgesloten.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE BIJ TROMBOCYTOPENIE

Zie *Tabel 2* op pagina 23 voor de differentiaaldiagnose bij trombocytopenie.

BEHANDELINDICATIE

De overwegingen om te behandelen zijn afhankelijk van een aantal factoren, zoals de mate en uitgebreidheid van

bloedingen, comorbiditeit, mogelijke complicaties van de behandeling, levensstijl van de patiënt en voorkeuren van de patiënt. Het risico op een fatale bloeding wordt bij volwassenen geschat op 0,0162-0,0389 per patiëntjaar.⁸

Vooraf patiënten ouder dan 60 jaar en patiënten die eerder bloedingen hebben doorgemaakt, hebben een verhoogd bloedingsrisico. Complicaties ten gevolge van immuunsuppressieve behandeling veroorzaken evenveel mortaliteit.⁹ Over het algemeen is er sprake van een behandelindicatie:

- bij trombocyten <30 x 10⁹/l;
- bij trombocyten tussen 30 en 50 x 10⁹/l in combinatie met bloedingen >graad I en/of comorbiditeit (ulcuslijden, antistollingsindicatie).

In alle gevallen: ernstige bloedingen, bloeding in vitale organen, acute bloedingen, pre-operatieve ingreep, zie ook: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/trombocytentransfusies.html>.

TABEL 2. Differentiaaldiagnose trombocytopenie.

Pseudo-trombocytopenie	Toegenomen afbraak of verbruik
Congenitale afwijkingen met reuzentrombocyten	Antifosfolipidensyndroom
EDTA	Diffuse intravasale stolling
Medicamenteus	Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)
	Heparinegeïnduceerde trombopenie (HIT)
Verminderde aanmaak	Hypersplenisme
Erfelijke trombocytopenie (Bernard-Soulier, 'gray platelet'-syndroom)	Medicamenteus
Folaat- of vitamine B12-deficiëntie	Parasitaire infectie: malaria
Hypo- of hyperthyreoïdie	Post-transfusiepurpura
Lymfoproliferatieve aandoeningen met beenmerginfiltratie	Systemische auto-immuunaandoening
Medicamenteus of toxisch	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
Myelodysplastisch syndroom	Virusinfectie: HIV, HCV, CMV, EBV, rubella, Dengue
	Ziekte van von Willebrand type IIb

CRITERIA VOOR RESPONS

De criteria voor respons op een behandeling zijn geïnclassificeerd volgens Rodeghiero et al (zie *Tabel 3*).¹

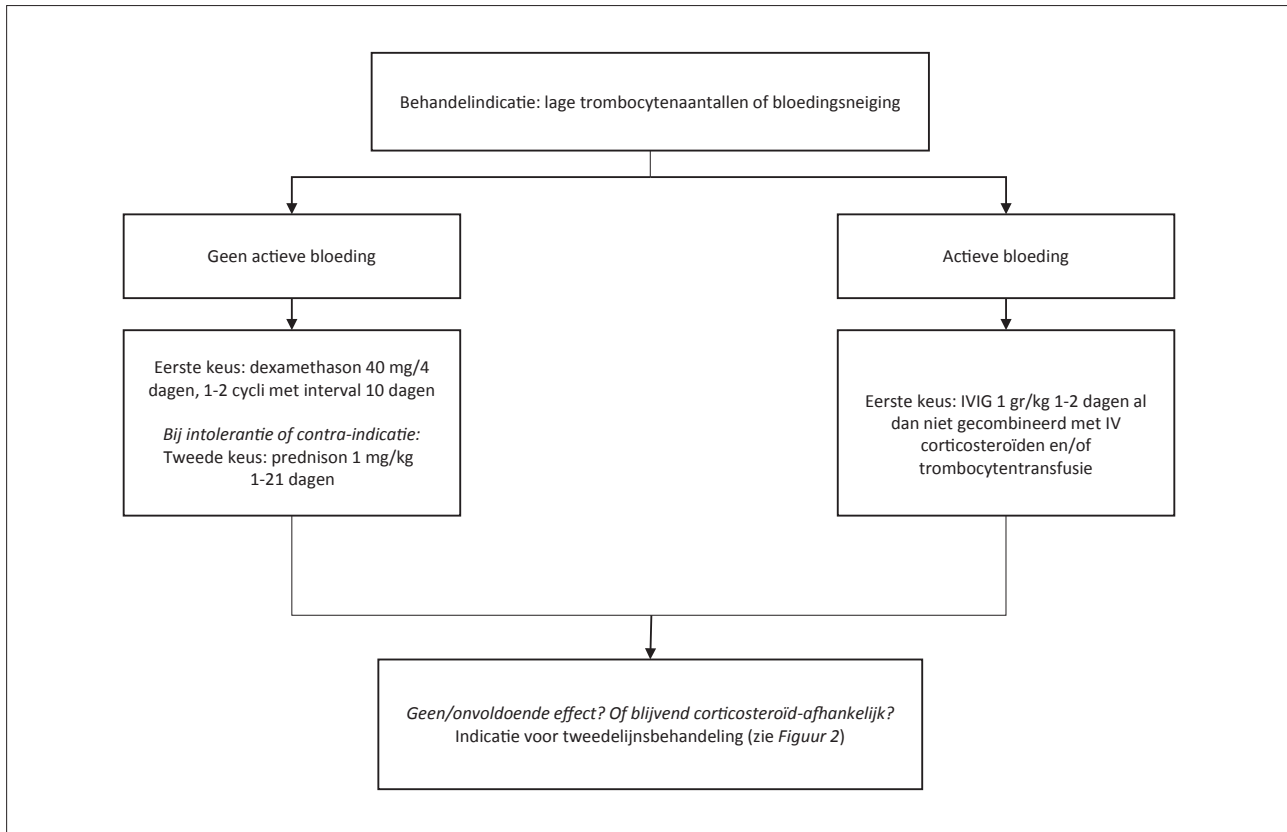
**EERSTELIJSBEHANDELING
CORTICOSTEROÏDEN**

Corticosteroiden zijn de standaard eerstelijnsbehandeling voor ITP. Zowel dexamethason als prednison zijn behandelingsmogelijkheden bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten (zie *Figuur 1*). De aanwezige literatuur laat zien dat een

initiële complete respons (binnen drie maanden) vaker bereikt lijkt te worden met dexamethason dan met prednison.¹⁰ De langetermijnrespons (na zes maanden tot een jaar) is in veel studies vergelijkbaar voor beide corticosteroiden, al laten gepoolde resultaten uit een meta-analyse van vier RCT's een significant hogere respons na één jaar zien na behandeling met dexamethason.¹⁰ Er zijn geen aanwijzingen dat de incidentie van bloedingen verschilt tussen een behandeling met dexamethason of prednison, al is de beschikbare literatuur hierover beperkt. Wel laten

TABEL 3. Criteria voor respons op behandeling.

Respons	Trombocytenaantal
Geen respons (NR)	<30 x 10 ⁹ /l of minder dan verdubbeling van uitgangswaarde of bij optreden bloeding
Respons (R)	>30 x 10 ⁹ /l en ten minste verdubbeling van uitgangswaarde en geen bloeding
Complete respons (CR)	Trombocyten >100 x 10 ⁹ /l en geen bloeding
Recidief na CR of R	Vanaf CR: trombocyten <100 x 10 ⁹ /l of bij optreden bloeding Vanaf R: trombocyten <30 x 10 ⁹ /l of minder dan verdubbeling van uitgangswaarde of bij optreden bloeding



FIGUUR 1. Stroomdiagram eerstelijnsbehandeling.

diverse onderzoeken zien dat ITP-patiënten tijdens of na behandeling met prednison meer bijwerkingen ervaren dan tijdens of na behandeling met dexamethason.^{11,12} Dit zou voor een groot deel kunnen worden verklaard door de langere behandelduur van prednison.

Dexamethason 40 mg in cycli van 1 tot 4 dagen wordt aanbevolen als de eerste behandelkeus bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP. Wanneer een respons op dexamethason binnen 10 dagen uitblijft, kan de cyclus worden herhaald. Een afbouwschema is bij dexamethason niet gebruikelijk in tegenstelling tot prednison. Bij een verwachte intolerantie of andere contra-indicatie voor dexamethason wordt eerstelijnsbehandeling met prednison 1 mg/kg aanbevolen voor 1 tot 21 dagen gevolgd door een langzaam afbouwschema. Daarbij adviseert de werkgroep, conform de internationale richtlijnen, om langdurige behandeling met corticosteroiden (>6 weken) bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten zo veel mogelijk te vermijden.^{11,12}

RESCUETHERAPIE

Wanneer een acute interventie bij ernstige bloedingen (WHO graad III of IV) en/of zeer lage trombocytenaantallen noodzakelijk is, kan intraveneus immuuglobuline (IVIG) gecombineerd met (IV) corticosteroiden worden

ingezet als rescuetherapie. Hierbij wordt 40 mg dexamethason gedurende vier dagen of 1.000 mg methylprednisolon IV, dag 1-3 en IVIG (1 g/kg x 1 à 2 dagen) geadviseerd. Bij een vitale (graad IV cerebrale/fundus) bloeding moeten tevens trombocytentransfusies worden gegeven, bij voorkeur nadat de IVIG is gegeven of desnoods tegelijkertijd met de toediening van IVIG. IVIG is geïndiceerd als acute interventie bij ernstige bloedingen, voor (chirurgische) ingrepen en als eerstelijns therapie bij acute ITP bij een recente of actieve EBV-, CMV-, rubella-, varicella- of HIV-infectie.

TWEDELIJSBEHANDELING

Wanneer eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden en/of IVIG geen (voldoende) effect heeft gehad, kunnen diverse tweedelijnsbehandelingen voor patiënten met persisterende en/of chronische ITP worden overwogen. De belangrijkste tweedelijnsbehandelingen voor ITP zijn rituximab en de TPO-receptorantagonisten (zie Figuur 2, pagina 26).

RITUXIMAB

Rituximab zorgt voor een initiële respons bij ongeveer 60% en voor een langetermijnrespons (na vijf jaar) bij ongeveer 20% van de patiënten met persisterende en/of chronische

ITP.¹³ De werkgroep adviseert om een behandeling met rituximab te overwegen bij ITP-patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden heeft gefaald. De standaarddosering van rituximab van wekelijks 375 mg/m² gedurende vier weken is het meest effectieve doseringsschema en wordt daarom ook aanbevolen. Bij een snelle respons op de standaarddosering kan worden overwogen om na twee giften rituximab de volgende twee giften uit te stellen. Indien binnen zes weken een complete respons wordt bereikt, kan worden afgezien van de laatste twee giften. Alhoewel er nog onvoldoende bewijs is om dit uitgestelde behandelingschema te implementeren als de standaard, laat een gerandomiseerde Nederlandse studie (de HOVON 64-studie) een vergelijkbare effectiviteit zien met het standaarddoseringsschema.¹³ Een doseringsschema van 100 mg/m² voor vier weken wordt niet aanbevolen aangezien dit een minder goed effect en een kortere responsduur laat zien.¹⁴ Rituximab wordt over het algemeen goed verdragen en heeft meestal milde bijwerkingen. Wel moet in acht worden genomen dat in de eerste twee maanden na rituximab geen goede antistofrespons wordt gezien op een vaccinatie. Vaccinaties moeten dus of vier weken voor start van rituximab of ten minste twee maanden na behandeling van rituximab worden toegediend.

Rituximab kan worden gecombineerd met dexamethason voor het verkrijgen van een betere respons. Alhoewel deze combinatiebehandeling nooit rechtstreeks met alleen rituximab is vergeleken, laten Bussel et al. een duurzame respons zien van 44% na 67 maanden voor de combinatie rituximab met dexamethason.¹⁵ Deze respons is opmerkelijk hoger dan de gerapporteerde responspercentages voor monotherapie met rituximab, die 20% na vijf jaar betreft. De werkgroep adviseert om een combinatiebehandeling met rituximab en dexamethason te verkiezen boven monotherapie met rituximab bij ITP-patiënten die niet intolerant zijn voor dexamethason en na een relaps op eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met een grotere kans op bijwerkingen en een grotere mate van immuunsuppressie bij het combineren van de middelen.

TPO-RECEPTORAGONISTEN

TPO-receptoragonisten (TPO-RA) stimuleren de aanmaak van trombocyten en kunnen zo het trombocytenaantal bij ITP-patiënten verhogen en bloedingen verminderen. De werkgroep adviseert om een behandeling met TPO-RA te overwegen bij ITP-patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden heeft gefaald. In diverse RCT's laten beide middelen (eltrombopag en romiplostim) een initiële respons zien bij 70-95% van de patiënten met per-

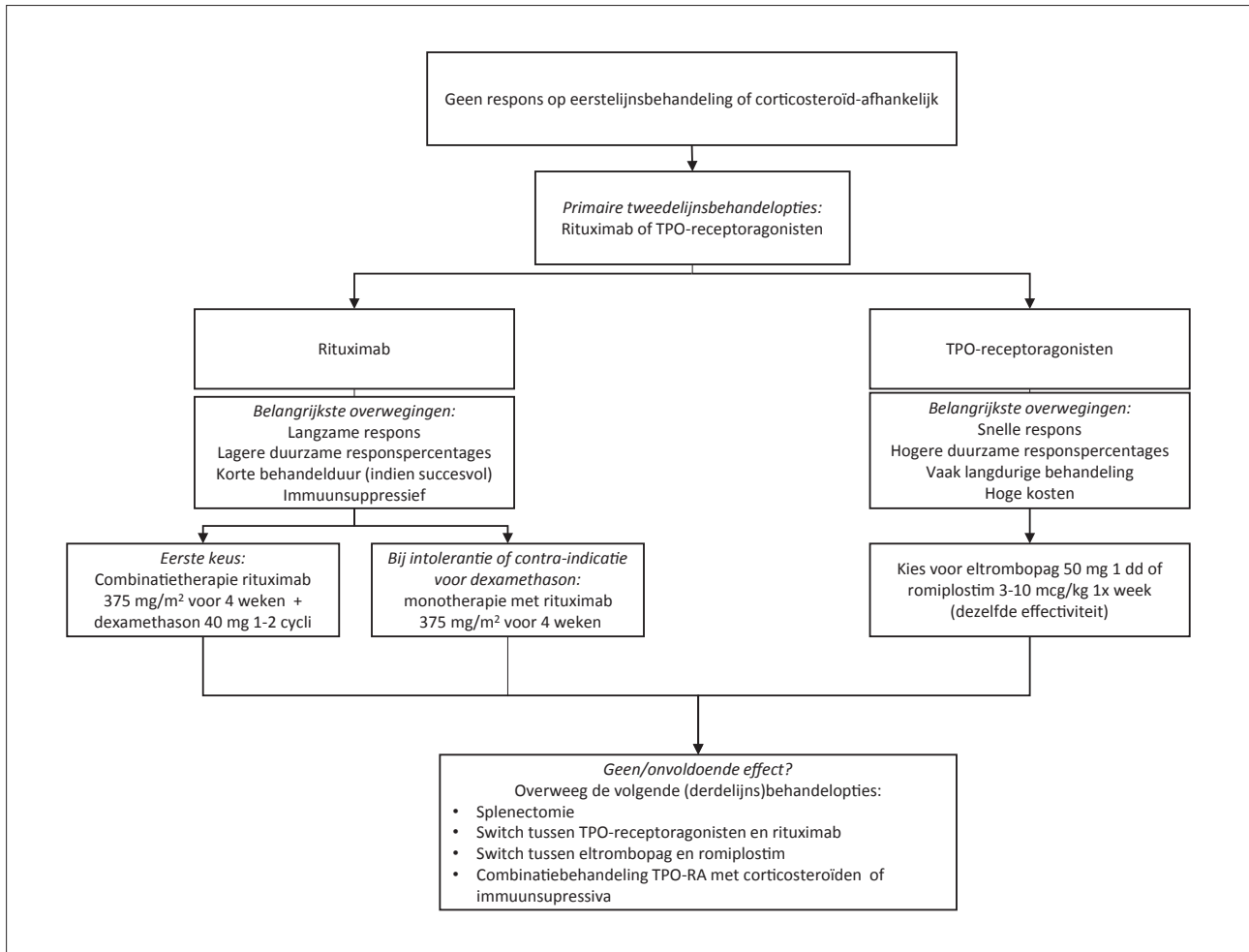
sisterende en/of chronische ITP.^{16,17} Een duurzame respons wordt gezien bij 40-60% van de patiënten.^{16,17} Na het staken van een TPO-RA lijkt slechts 10-35% in een therapievrije remissie te blijven, waardoor TPO-RA vaak niet definitief kunnen worden gestopt en langdurig worden gebruikt.¹⁸ Daarnaast worden bij TPO-RA relatief weinig (ernstige) bijwerkingen gezien.¹⁹ Bij 10% van de patiënten wordt milde reticulinefibrose van het beenmerg gezien, maar dit blijkt reversibel na het staken van de medicatie.

Verschillende systematische reviews en meta-analyses laten zien dat TPO-RA vaker zorgen voor een complete of partiële respons in vergelijking met rituximab.²⁰ Hierbij moet echter in overweging worden genomen dat TPO-RA vaak een langdurige behandeling is, waarbij de kosten voor de behandeling en de belasting voor de patiënt vele malen groter zijn dan bij een (succesvolle) rituximab-behandeling. Een TPO-RA moet dus sterk worden overwogen als tweedelijnsbehandeling, maar uit kosten- en/of belastingsoverwegingen kan ook worden gekozen voor rituximab. De werkgroep adviseert om in overleg met de patiënt en met de beoogde responsnelheid in gedachten te kiezen voor rituximab of een TPO-RA als tweedelijnsbehandeling. De respons op rituximab zal meestal na twee tot acht weken optreden en mogelijk minder zijn in de afwezigheid van autoantistoffen tegen trombocyten.²¹ De TPO-RA laten over het algemeen een respons zien na 5-10 dagen. Indien een snelle respons noodzakelijk is, verdient daarom een behandeling met een TPO-RA de voorkeur.

Er wordt geen verschil gezien in effectiviteit en veiligheid tussen eltrombopag en romiplostim, al zijn deze middelen nooit rechtstreeks met elkaar vergeleken. Deze middelen kunnen dus worden voorgeschreven naar gelang de wens en/of voorkeur van de patiënt en/of arts. Wanneer geen respons wordt gezien op het ene middel, kan worden overwogen te switchen naar de andere TPO-RA. Recente onderzoeken laten zien dat in meer dan de helft van de gevallen een respons wordt gezien op de andere TPO-RA na het switchen vanwege het falen van de eerste TPO-RA.

DERDELIJNSBEHANDELING SPLENECTOMIE

De effectiviteit van splenectomie is onderzocht in verschillende retrospectieve onderzoeken. Uit deze onderzoeken kan worden geconcludeerd dat splenectomie leidt tot langdurige remissies (>5 jaar) bij 60-70% van de ITP-patiënten.²² Het risico op infecties (met o.a. gekapselde bacteriën) is verhoogd na splenectomie.²³ Om dit risico te beperken worden vaccinaties en antibioticaprofylaxe altijd aanbevolen (zie <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>). Daarnaast is het risico op trombose zo'n twee- tot viermaal verhoogd



FIGUUR 2. Stroomdiagram tweede- en derdelijnsbehandeling.

voor patiënten na een splenectomie ten opzichte van patiënten die hun milt hebben behouden.²³ Ondanks de hoge remissiegraad brengt een splenectomie dus substantiële risico's met zich mee, zowel direct na de operatie als op de lange termijn. Daarom adviseert de werkgroep om ten minste 12 maanden na de diagnose van ITP te wachten met het verrichten van een splenectomie en splenectomie bij patiënten ouder dan 60 jaar zo veel mogelijk te vermijden vanwege het substantiële risico op complicaties.

Ook adviseert de werkgroep om eerst een behandeling met rituximab of een TPO-RA te overwegen voordat een splenectomie wordt verricht. Volgens diverse retrospectieve onderzoeken die rituximab met splenectomie vergeleken leidt splenectomie weliswaar tot hogere plaatjesaantallen dan rituximab, maar ook tot meer bijwerkingen, risico's en kosten. Er zijn geen onderzoeken gedaan die TPO-RA en splenectomie direct met elkaar vergelijken, maar afzonderlijke onderzoeken laten hoge responspercentages zien voor beide behandelingen (60 tot 70% voor splenectomie vs. 80% voor TPO-RA). Alhoewel de kosten voor een TPO-

RA-behandeling vele malen hoger zijn dan die van splenectomie, heeft TPO-RA toch de voorkeur vanwege het milde bijwerkingenpatroon.

ITP-LEVER/MILTSCAN

Een ITP-lever- en miltscan kan met behulp van autologe indium-gelabelde trombocyten het sequestratiepatroon van de trombocyten zichtbaar maken. Deze afbraak van trombocyten kan gebeuren in de milt, in de lever of in beide organen. De werkgroep adviseert om te overwegen een sequestratieonderzoek met indium-gelabelde autologe trombocyten te verrichten voordat wordt besloten tot een splenectomie. Beschikbare literatuur laat zien dat een milt-sequestratiepatroon een redelijk goede voorspellende waarde heeft voor de kans van slagen van een splenectomie.^{24,25} Zo wordt in een gepoolde analyse van acht onderzoeken in de systematische review van Amini et al. een oddsratio (milt-patroon vs. lever/gemixt-patroon) van 14,21 (betrouwbaarheidsinterval 3,65-55,37) gevonden voor respons na splenectomie.²⁵ Het verrichten van de ITP-lever- en milt-

LEDEN ITP-WERKGROEP (PARTICIPATIE RICHTLIJNREVISIE)

Naam	Affiliatie
Dr. M.R. Schipperus	Afdeling Hematologie, UMCG
Prof. dr. B.J. Biemond	Afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC
Dr. P.A.W. te Boekhorst	Afdeling Hematologie, Erasmus MC
Dr. R. Fijnheer	Afdeling Interne Geneeskunde, Meander MC
Dr. G.K.S. Jie	Afdeling Interne Geneeskunde, Zuyderland ziekenhuis
Dr. H.R. Koene	Afdeling Interne Geneeskunde, St Antonius ziekenhuis, Nieuwegein
Prof. dr. J.J. Zwaginga	Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, LUMC
Dr. D. Evers	Afdeling Hematologie, Radboudumc
Prof. dr. R.E.G. Schutgens	Van Creveld kliniek, UMC Utrecht
Dr. A.J.G. Jansen	Afdeling Hematologie, Erasmus MC
Dr. T. Netelenbos	Afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, Den Haag
Drs. L. Porcelijn	Sanquin Bloedvoorziening
T. de Wispelaere	ITP-patiëntenvereniging

scan voorafgaande aan een splenectomie kan zo artsen en ITP-patiënten helpen om een betere afweging te maken tussen de succeskans en de risico's van een splenectomie. Vooralsnog kan de ITP-lever/miltscan alleen in het Haga-Ziekenhuis in Den Haag worden verricht. Het verdient aanbeveling deze techniek ook in een aantal andere centra in Nederland te ontwikkelen.

CONCLUSIE

Primaire ITP is een veelvoorkomende oorzaak van trombocytopenie, waarbij het bloedingsrisico op de voorgrond staat. Het bepalen van autoantistoffen tegen trombocyten bij patiënten kan de diagnose ITP bevestigen, maar niet uitsluiten. De keuze tot behandelen en de keuze voor een specifieke behandeling moet per individu worden afgevoerd. De richtlijn probeert hierbij een overzicht te geven en adviezen ter overweging uit te brengen. Zo wordt aanbevolen om een eerstelijnsbehandeling met dexamethason te verkiezen boven prednison, gezien de hogere effectiviteit en snellere respons. Daarnaast adviseert de werkgroep om bij het falen van de eerstelijnsbehandeling met cortico-

steroïden, een behandeling met rituximab of een TPO-RA in te stellen. Een splenectomie wordt door de werkgroep als een derdelijnsbehandeling gezien. De keuze voor een behandeling blijft echter afhankelijk van verschillende factoren en het is aan de behandelend arts om in samenspraak met de patiënt tot een weloverwogen beslissing te komen.

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; 113:2386-93.
2. Olsson B, Andersson PO, Jernas M., et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9:1123-4.
3. Zhang F, Chu X, Wang L, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76:427-31.
4. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377-83.
5. Schipperus MR, Fijnheer R, Koene HR, et al. Richtlijn immuungemedieerde trombocytopenie. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:122-31.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De diagnose ITP berust op het uitsluiten van andere oorzaken van trombocytopenie.**
- 2 Beenmergonderzoek is, onafhankelijk van de leeftijd, niet geïndiceerd bij patiënten met een geïsoleerde trombocytopenie.**
- 3 De aanwezigheid van autoantistoffen tegen trombocyten bij patiënten met een trombocytopenie kan de diagnose ITP bevestigen, maar de afwezigheid van antistoffen sluit de diagnose niet uit.**
- 4 Voor de tweedelijnsbehandeling van ITP kan worden gekozen tussen een TPO-RA en rituximab.**
- 5 Een splenectomie wordt aanbevolen als derdelijnsbehandeling en afgeraden in de eerste 12 maanden na diagnose uit te voeren.**

6. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, et al. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol* 2018; 182:423-6.
7. 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;8:73-6.
8. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8.
9. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
10. Arai Y, Matsui H, Tomoyasu Jo T, et al. Efficacy of dexamethasone for acute primary immune thrombocytopenia compared to prednisolon: a systematic review and meta-analysis. *TH Open* 2017;1:e73-e81.
11. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3829-66.
12. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2019;3:3780-817.
13. Zwaginga J, Van der Holt B, Te Boekhorst PA, et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica* 2015;100:e90-2.
14. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010;85:329-34.
15. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014;99:1264-71.
16. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;123:3887-94.
17. 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;371:395-403.
18. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real-world recommendations. *Blood Rev* 2020;41:100647.
19. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol* 2017;106:508-16.
20. Arai Y, Matsui H, Jo T, et al. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets* 2019;30:946-56.
21. Porcelijn L, Huisken E, Schipperus MR, et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood* 2017;129:3389-91.
22. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol* 2016; 91:E267-72.
23. Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5098.
24. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. 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;151:477-87.
25. Amini SN, Nelson VS, Sobels A, et al. Autologous platelet scintigraphy and clinical outcome of splenectomy in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;153:103040.