Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 01-11-26 22:53
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2026-04-15
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Samenstelling werkgroep

Vivianne Nelson

Tanja Netelenbos

Rick Kapur

Gerard Jansen

Martin Schipperus

Samenvatting

Algemeen

Addendum Richtlijn- PICO1

auteur: Vivianne Nelson, coauteurs: Tanja Netelenbos, Gerard Jansen, Rick Kapur & Martin Schipperus

Vraag 1: Komen trombotische complicaties vaker voor bij patiënten met ITP die een TPO-receptor agonist gebruiken versus patiënten met ITP die geen TPO-receptor agonist gebruiken?

Samenvatting van de literatuur
TPO-receptor agonisten (TPO-RA), zoals romiplostim, eltrombopag en avatrombopag, worden frequent ingezet in de behandeling van ITP, met name bij patiënten die onvoldoende reageren op een initiële behandeling met corticosteroïden. Al sinds de introductie van TPO-RA is er debat gaande in de literatuur of TPO-RA het risico op veneuze en/of arteriële trombose verhogen. Het hebben van ITP, echter, geeft paradoxaal genoeg al een verhoogd tromboserisico, waardoor een eventueel additief effect van TPO-RA soms moeilijk te onderscheiden is. Verder spelen er bij het ontstaan van trombose ook allerlei andere patiëntspecifieke factoren mee, welke veelal niet worden meegenomen in de analyses. Bovendien worden in randomized controlled trials (RCTs) die geïncludeerd worden in grote systematische reviews naar de effectiviteit en veiligheid van TPO-RA, patiënten met trombose in de voorgeschiedenis of andere risicofactoren veelal uitgesloten. Er is een gebrek aan literatuur die de incidentie van trombose bij gebruik van TPO-RA onderzoeken in specifieke risicogroepen.

Tabel A Conclusies

Grade	Conclusie
1B	De incidentie van trombose is hoger in patiënten met ITP in vergelijking met de gezonde populatie. (*Langeberg 2016, Doobaree 2016, Nørgaard 2016) [1-3]*

2B	De incidentie van trombose bij primaire ITP ligt tussen de 5,2-15 per 1000 persoonsjaren voor arteriële trombose en 1,5-20,5 per 1000 persoonsjaren voor veneuze trombose. (*Palandri 2019., Ekstrand 2019, Ruggeri 2014, Sarpatwari 2010) [4-7]*
2C	De incidentie van trombose is hoger voor patiënten met secundaire ITP in vergelijking met primaire ITP. (*Goncalves 2024, Patwardhan 2022) [8, 9]*
1A	Systematische reviews en meta-analyses van RCTs laten geen significant verhoogd risico op trombose zien bij het gebruik van TPO-RA. In de beschikbare RCTs worden risicofactoren op trombose veelal niet of onvoldoende onderzocht. *(Shen 2024, Tjepkema 2022, Cines 2017, Catala-Lopez 2015) [10-13]*
1C	In retrospectieve studies is het gebruik van TPO-RA onafhankelijk geassocieerd met een verhoogd risico op trombotische complicaties. (*Goncalves 2024., Lafaurie 2021, Palandri 2021, Palandri 2019) [4, 8, 16, 17]*
2C	De verschillende typen TPO-RA hebben een vergelijkbaar tromboserisico (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag). *(Shen 2024, Cooper 2021, Dong 2023) [10, 14, 15]*
1C	Een leeftijd boven de 60 jaar, mannelijk geslacht, trombose in de voorgeschiedenis of trombotische risicofactoren in de voorgeschiedenis en splenectomie zijn geassocieerd met trombose in ITP in retrospectieve studies. (*Goncalves 2024., Lafaurie 2021, Palandri 2019, Ekstrand 2019, Ruggeri 2014, Nørgaard 2016) [3, 4, 8, 16, 18, 19]*
1C	Het effect van combinaties van verschillende risicofactoren, waaronder het gebruik van TPO-RA, op het risico op trombose is nog onduidelijk en behoeft meer onderzoek. (*Palandri 2021*, *Patwardhan 2022) [9, 17]*
1B	Het hebben van één of meerdere antifosfolipiden antistoffen, met name lupus anticoagulans, geeft een hoger risico op trombose in ITP in vergelijking met patiënten zonder deze antistof(fen). *(Diz-Küçükkaya 2001, Pierrot-Deseilligny 2008, Kim 2013, Moulis 2016, Frison 2019, Fayard 2023) [20-25]*

2C	Er is onvoldoende onderzoek verricht naar het tromboserisico bij rituximab in vergelijking met TPO-RA. *(Neunert 2019, Podstawka 2022, Stolz 2024, Arai 2018, Kuter 2023) [26-29]*

Resultaten

Tromboserisico voor algemene ITP populatie

Verscheidene studies hebben laten zien dat de incidentie van trombose bij patiënten met ITP hoger is ten opzichte van een (gematchte) populatie zonder ITP [3, 30, 31]. Een meta-analyse van 5 studies voor 2016 vond een 50% verhoogde kans op arteriële trombose (AT) en een vrijwel verdubbelde kans op veneuze trombose (VT) bij patiënten met ITP die niet worden behandeld met TPO-RA [1]. In de algemene ITP populatie wordt een incidentie van arteriële trombose gerapporteerd tussen de 5,2-20,5 per 1000 persoonsjaren (*Tabel 1*). De rapporten over de incidentie van veneuze trombose liggen meer uiteen: van 1,5 tot 20,5 per 1000 persoonsjaren (*Tabel 1*). De studie van Goncalves et al. rapporteert een vrijwel twee keer zo hoog gemiddelde incidentie van veneuze trombose ten opzichte van andere studies (20,5 vs. maximaal 9,4 per 1000 persoonsjaren) [8]. Opvallend is dat dit de enige studie is die een groot aantal patiënten met secundaire ITP heeft geïncludeerd (35%) [8]. Hierbij rapporteren ze dat het hebben van secundaire ITP een onafhankelijke risicofactor is op trombose (hazard ratio (HR): 2,63, 95% CI: 1,20-5,76; p = 0,02). Een retrospectieve Noorse studie naar 3584 patiënten met chronische primaire ITP rapporteert een 1- en 5-jaar risico van 1,9% en 5,8% voor arteriële trombose en van 1,2% en 3,2% voor veneuze trombose [18]. Een recente studie uit 2024 meldt een 3-jaar cumulatieve incidentie van alle typen trombose van 13,8% (95%: 3,9-31,7%) [32]. Meest voorkomende gerapporteerde typen veneuze trombose zijn longembolieën en diep veneuze trombose (DVT), al dan niet gecombineerd [8]. Meest voorkomende gerapporteerde typen arteriële trombose zijn cerebrovasculair accident (CVA) en acuut myocard infarct [4, 8].

Tromboserisico bij gebruik van TPO-receptor agonisten

Bewijs vanuit systematische reviews van RCTs

Een review en meta-analyse laten zien dat TPO-RA geen significant verhoogd risico geven op trombose (RR: 1,82 (95% CI: 0,78-4,24) [11]. Van de 11 geïncludeerde studies in deze studie waren 9 placebo-gecontroleerde RCTs. Systemische reviews van voor deze tijd laten ook een geen significant verhoogd risico op trombose zien [13, 33]. Twee recentere reviews waarvan de een 4 en de ander 6 extra RCTs includeert, concluderen ook dat de incidentie van trombotische complicaties niet hoger is bij patiënten die met TPO-RA worden behandeld versus placebo (OR = 1,76, 95% CI: 0,78-4,00,
p = 0,18 [10] en RR = 1,73 (95% CI: 0,88-3,39, p = 0,11 [15]). De ene review uit 2024 concludeert daarbij dat geen enkele van de type TPO-RA (avatrombopag, eltrombopag, romiplostim en/of hetrombopag) een significant risico verhogend effect heeft [10]. De andere review uit 2023 suggereert dat hetrombopag, een TPO-RA die met name in China wordt voorgeschreven, het enige type TPO-RA is die het risico op trombose niet verhoogd [15]. De incidentie in de RCTs, uitgedrukt als het aantal patiënten met een trombotische complicatie relatief aan het totaal aantal patiënten in de studie, per type TPO-RA ligt tussen de 0-6,3% voor eltrombopag, 2,4-8,9% voor romiplostim en 6,3-9,4% voor avatrombopag [14]. De vraag is echter of de RCTs, al dan niet geïncludeerd in deze systematische reviews, wel een realistisch effect weergeven. Allereerst is de follow-up duur van veel geïncludeerde studies kort, waardoor trombotische events mogelijk gemist worden. De meest recente review van Shen et al. kijkt echter specifiek naar studies met een langere follow-up tijd (>3 maanden) en vindt ook dan geen statistisch significant hoger risico [10]. Daarnaast is het meest in het oog springend de enorme selectiebias; in veel studies (zoals bij Tjepkema et al. [11] bijvoorbeeld in 8/11 studies) worden patiënten met een voorgeschiedenis van trombose geëxcludeerd. Ook wordt er veelal niet gecorrigeerd voor individuele risicofactoren, gezien trombose niet de primaire uitkomstmaat is. De vraag is daarom hoe bruikbaar deze studies zijn voor het inschatten van het risico op trombose bij TPO-RA voor de individuele patiënt. Een manier om dichterbij een “real-world” populatie te komen is te kijken naar data uit retrospectieve studies.

Bewijs vanuit retrospectieve studies

In drie studies die het algemene risico op trombose in ITP bekijken wordt het gebruik van TPO-RA gerapporteerd als een significante onafhankelijke risicofactor (Tabel 2). In de grootste studie (10.039 patiënten) wordt gekeken naar het risico op hospitalisatie voor trombose. Deze vindt hazard ratio’s van 2,28 (95% CI: 1,59-3,26) en 1,64 (95% CI: 1,26-2,13) voor veneuze en arteriële trombose bij TPO-RA gebruik, respectievelijk [16]. In de tweede studie wordt een hazard ratio van 3.15 (95% CI: 1,45-6,86, p =0,04) gevonden voor TPO-RA behandeling als predictor voor trombose [8]. De laatste studie noemt enkel dat het risico op trombose bij TPO-RA significant verhoogd was (*p=0,02*) [4]. Een Franse klinische database bekeek de cumulatieve incidentie van trombose in ITP patiënten met veel eerdere behandelingen (n=29) en vond dat de 4 patiënten die een trombotisch complicatie hadden allemaal TPO-RA behandeling kregen, al hadden er 3 van de 4 ook andere pre-existente risicofactoren [32]. In overige

studies die het tromboserisico evalueren wordt er niet naar TPO-RA gebruik gekeken of zijn de groepen die TPO-RA gebruiken te klein (*Tabel 2*). Andere significante onafhankelijke risicofactoren op trombose die meerdere malen gerapporteerd worden in ITP patiënten zijn oudere leeftijd, mannelijk geslacht en voorgeschiedenis met trombose of bekende risicofactoren voor trombose (*Tabel 2*). Er is een review en meta-analyse die 29 single-arm cohort studies includeert met 3227 patiënten in totaal [15]. Deze concludeert dat de gepoolde incidentie van trombotische complicaties geobserveerd in deze studies 2,2% is (95% CI: 1,9%-3,7%) en dat hetrombopag de laagste gepoolde incidentie had (0,3% vs. 2,1% voor eltrombopag, 3,2% voor avatrombopag en 3,0% voor romiplostim) [15]. Verder laten ze middels subgroep analyses zien dat een oudere leeftijd, voorgeschiedenis met trombose en het ontvangen van TPO-RA voor langere tijd het risico op trombose verder verhoogden [15].

Studies naar TPO-RA in patiënten met ITP in de aanwezigheid van andere risicofactoren op trombose

Leeftijd

Er zijn drie recente retrospectieve studies gedaan waarin specifiek gekeken wordt naar de veiligheid van TPO-RA in oudere patiënten (>60 jaar). De studie van Palandri et al. vond dat de algemene trombose-incidentie per 1000 persoonsjaren verhoogd was van 11 naar 36 in oudere patiënten die starten met TPO-RA (arteriële trombose: 5 naar 18, veneuze trombose: 6 naar 18). Ook lieten deze auteurs in deze studie zien dat het hebben van een eerdere trombose en daarna inadequate secundaire antitrombotische profylaxe geassocieerd was met een verhoogd risico op het krijgen van een recidief van een trombose [17]. Ook hier worden longembolieën al dan niet samen met een DVT het vaakst geobserveerd, gevolgd door myocardinfarcten en/of een CVA [17]. De studie van Castelli et al. keek specifiek naar patiënten die wel of niet behandeld werden met een TPO-RA [34]. In 10% (8/80) van de patiënten met TPO-RA werd een veneuze trombose gezien versus 2,25% (2/80) van de patiënten zonder TPO-RA (arteriële trombose niet geobserveerd in beide groepen) [34]. In een Spaanse ITP populatie die behandeld werd met eltrombopag, werd in (4%) 3/75 patiënten boven de 75 jaar een trombotische complicatie gezien (2x veneuze events, 1x voorbijgaande ischemische aanval (TIA)). De 2 patiënten met een veneuze trombose hadden beide diverse cardiovasculaire risicofactoren en secundaire ITP [35].

Secundaire ITP

Goncalves et al. vindt een hazard ratio van 2,63 (95% CI: 1,20-5,76) van het hebben van secundaire ITP als risicofactor van trombose [8]. Een andere studie vergelijkt het risico op trombose minimaal 6 maanden voor en na de start van eltrombopag uitsluitend in patiënten met secundaire ITP [9]. In de pre-eltrombopag periode worden er 1 of meer trombotische complicaties gezien in 15,7% (38/242) terwijl tijdens de eltrombopag periode in 7,8% (19/242) van de patiënten 1 of meer trombotische complicaties worden geobserveerd [9].

Antifosfolipiden syndroom

Het antifosfolipiden syndroom (APS) is een auto-immuun aandoening die gekenmerkt wordt door trombotische of obstetrische complicaties en de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen (lupus anticoagulans (LAC), anti-cardiolipiden (anti-CL) en/of anti-beta-2-glycoproteine (anti-β2-GP) antistoffen) [36]. Antifosfolipiden antistoffen worden bij zo'n 16-67% (gemiddeld: 36%) van de patiënten met ITP gevonden [20, 21, 24, 25, 37-40] (*Tabel 3)*. In veel van deze studies wordt er geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen primaire of secundaire ITP, zoals in de studie van Kim et al. waarin bij 35,4% (60/165 deelnemers) systemische lupus erythematosus (SLE) werd vastgesteld [22]. Bij alle patiënten die voldoen aan de criteria van APS wordt in 20-40% van de gevallen ook een trombocytopenie gezien [36, 41]. In patiënten met ITP is de klinische relevantie van antifosfolipiden antistoffen onduidelijk. Het is de vraag of alle antifosfolipiden antistoffen even pathogeen zijn en of de antifosfolipiden antistoffen die gedetecteerd worden in ITP anders zijn dan die in APS [42]. Ook in gezonde individuen worden antifosfolipiden antistoffen gevonden, hetzij in lagere frequentie dan in de gerapporteerde waarden voor ITP (anti-CL <10% bij volwassenen, vaker meer anti-CL dan anti-β2-GP) [43]. Een meta-analyse met studies tot en met 2016 laat zien dat het hebben van antifosfolipiden antistoffen het risico op trombose bij ITP verhoogd [23]. Voornamelijk bij aanwezigheid van LAC (OR: 6,11 (3,4-10,99)) gevolgd door anti-CL (OR: 2,14 (1,11-4,12) wordt een verhoogd tromboserisico gezien in ITP, met vergelijkbare risico's voor veneuze en arteriële trombose [23]. Een recente studie onderzocht 152 patiënten met primaire en secundaire ITP en vond een hogere incidentie van 32 per 1000 persoonsjaren in de groep met ≥1 antifosfolipiden antistoffen versus 9,2 per 1000 persoonsjaren zonder antistoffen [25]. Ook zij laten zien dat zowel veneuze als arteriële events vaker voorkomen in de groep met antifosfolipiden antistoffen (hazard ratio veneuze trombose: 5,89, arteriële trombose: 7,24) en vinden dat anti-CL positiviteit geassocieerd is met trombose [25]. Acht van de 18 trombosegevallen in deze studie gebruikten een TPO-RA, maar dit was geen significante associatie [25]. Behoudens enkele case reports, zijn er nog vrijwel geen andere studies gedaan naar de combinatie TPO-RA & aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen in ITP [44, 45]. In een retrospectieve cohortstudie die patiënten met SLE-geassocieerde ITP en behandeling met TPO-RA evalueert, werden in 5 patiënten (28%) één of meerdere trombotische complicaties gezien. Vier van deze 5 patiënten hadden APS (n=3) of de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen (n=1) [46].

Tromboserisico van TPO-RA in vergelijking met andere ITP behandelingen

Zoals de studies van Lafaurie et al en Ruggeri et al. laten zien zijn TPO-RA niet de enige ITP behandeling die een verhoogd risico kan geven op trombose (*Tabel 2,* [5, 16]). Ook corticosteroïden, intraveneuze immunoglobulines (IVIG) en een splenectomie zijn geassocieerd met een verhoogd tromboserisico [5, 16]. In een Japanse studie uit 2021 worden patiënten die behandeld worden met corticosteroïden vergeleken zij die behandeld worden met eltrombopag al dan niet in combinatie met andere behandelingen (inclusief corticosteroïden) [47]. Deze studie vond geen verschil in tromboserisico tussen beide groepen (eltrombopag: n= 258 vs. corticosteroïden: n = 770, hazard ratio = 1,00 (0,62-1,62), [47]). Voor patiënten met een splenectomie is het tromboserisico het hoogst in het eerste jaar, maar ook daarna is het risico nog verhoogd ten opzichte van patiënten zonder splenectomie [48,49]. Sommige studies suggereren daarbij dat antifosfolipiden antistoffen dit risico nog verder verhogen [49]. Zo werd bij patiënten met een lupus anticoagulans een 5-jaar trombose-vrije overleving na splenectomie van 39,9% vastgesteld, tegenover 97,7% bij patiënten zonder positieve lupus anticoagulans [49]. Er zijn echter geen direct vergelijkende studies naar tromboserisico verricht tussen splenectomie en TPO-RA.

De resultaten over het tromboserisico van rituximab versus TPO-RA zijn conflicterend. De studie van Laufarie et al. laat een verhoogd risico zien op veneuze en arterieel trombose voor TPO-RA (hazard ratio veneus: 2,28 (1,59-3,26) en arterieel: 1,64 (1,26-2,13)), maar niet voor rituximab (hazard ratio veneus: 1,29 (0,83-2,02) en arterieel: 1,28 (0,89-1,83)) [16]. Een systematische review en meta-analyse gericht op effectiviteit van TPO-RA vond geen significant verhoogd risico op trombose bij het vergelijken van eltrombopag/romiplostim met rituximab [27]. De gerapporteerde betrouwbaarheidsintervallen in deze studie zijn echter zeer ruim, wat op veel onzekerheid in de schatting en/of veel heterogeniteit tussen studies kan duiden [27]. Ook twee andere retrospectieve studies (TPO-RA: n=149 vs. rituximab: n=74 en TPO-RA: n=35 vs. rituximab: n=20) laten geen significant verschil zien in het aantal trombotische events tussen beide behandelingen. [26, 28]. Een abstract voor het jaarlijkse Amerikaanse Hematologiecongres meldt een iets hogere incidentie van trombose bij patiënten behandeld met TPO-RA (153 per 1000 persoonsjaren) in vergelijking met rituximab (110 per 1000 persoonsjaren), maar het abstract bevat beperkte informatie [29].

Tabel 1. Studies over de incidentie van trombose bij patiënten met ITP
Tabel 2. Beschikbare studies die risicofactoren voor een trombotisch event onderzoeken
Tabel 3. Studies naar antifosfolipiden antistoffen en trombose bij patiënten met ITP

Bewijskracht van literatuur

Overwegingen

Patiënten met ITP hebben paradoxaal genoeg een hoger risico op trombose, zowel arterieel als veneus. Dit risico wordt veroorzaakt door de ziekte zelf, maar ook het type behandeling en patiënt-specifieke factoren spelen een belangrijke rol. Er is in de praktijk een gebrek aan handvatten om het individuele risico op trombose in te schatten. In dit onderdeel van de richtlijn wordt de vraag behandeld of TPO-RA behandeling het risico op trombotische complicaties verhoogt. De systematische reviews van RCTs naar het tromboserisico bij TPO-RA laten geen significant verhoogd risico zien. Deze systematische reviews zijn vermoedelijk niet informatief of representatief genoeg voor de gehele ITP patiëntenpopulatie, gezien individuele risicofactoren niet of onvoldoende onderzocht worden. Daarbij worden patiënten met trombose in de voorgeschiedenis in veel RCTs geëxcludeerd van deelname. Retrospectieve studies laten een onafhankelijk risico-verhogend effect zien van TPO-RA. Pathofysiologisch kan dit onder meer worden verklaard doordat er meer jonge trombocyten worden aangemaakt, welke mogelijk makkelijker geactiveerd raken. Daarnaast zou het feit dat trombocytenaantallen onder TPO-RA therapie soms te snel stijgen tot boven de normaalgrens mogelijk kunnen bijdragen aan dit effect, al is dit nooit goed onderzocht. Een andere theorie zou een verhoogd gehalte van trombocyten-micropartikels in het bloed kunnen zijn, waarvan wordt gesuggereerd dat ze betrokken zijn bij het ontstaan van trombose. Al met al lijkt de literatuur te suggereren dat in patiënten zonder (of met weinig) trombotische risicofactoren TPO-RA het risico op trombose niet duidelijk verhoogd ten opzichte van het al verhoogde risico door ITP. Echter, bij patiënten met één of meerdere risicofactoren zou, gebaseerd op de data uit retrospectieve cohorten, TPO-RA wel het risico op trombose kunnen verhogen. Op dit moment is er nog onvoldoende data beschikbaar om een goede inschatting te maken van het individuele risicoverhogende effect. TPO-RA zijn niet de enige behandeling die het risico op trombose mogelijk verhogen; ook bij IVIG, corticosteroïden en splenectomie is een hoger risico beschreven. Gezien de heterogeniteit in de verschillende studies en het ziektebeeld zelf, zijn deze studies lastig met elkaar te vergelijken. Concluderend blijft het starten van een behandeling voor ITP een individuele afweging tussen de noodzaak een behandeling te starten en het risico op trombose en hangt dit sterk af van patiënt-specifieke factoren. Een gestandaardiseerde tool voor trombotische risicofactoren in ITP zou bij deze keuze voor een behandeling kunnen helpen, maar is (nog) niet beschikbaar. Indien er gekozen wordt om een TPO-RA te starten, dan is het advies van de werkgroep om te streven naar (sub)normale trombocytenaantallen tussen de 50-150 x 10^9/L. Indien een patiënt veel bekende trombotische risicofactoren heeft (denk aan leeftijd, secundaire ITP, comorbiditeit, voorgeschiedenis met trombose, APS of aantoonbare antifosfolipiden antistoffen), kan een alternatieve behandeling in plaats van TPO-RA binnen de tweede lijn behandeling overwogen worden. Indien

er sprake is van een bekend antifosfolipiden syndroom bij SLE, dan is dit een relatieve contra-indicatie voor TPO-RA.

Hoofdconclusies

1. De incidentie van trombose is hoger bij patiënten met ITP in vergelijking met de gezonde populatie
2. TPO-RA, onafhankelijk van het type, kunnen het risico op trombose verhogen bij patiënten met een of meerdere risicofactoren voor trombose.
3. Mogelijke risicofactoren, naast ITP, kunnen zijn: leeftijd, comorbiditeit, een voorgeschiedenis met trombose en het hebben van antifosfolipiden antistoffen.

Aanbevelingen

1. Overweeg om antifosfolipiden antistoffen te bepalen, indien dit nog niet verricht is, bij patiënten met een verhoogd risico op trombose bij het starten van behandelingen zoals
   TPO-RA of splenectomie.
2. Bij een duidelijk verhoogd risico op trombose, overweeg een alternatieve behandeling in plaats van TPO-RA.
3. In lijn met het farmaceutisch kompas adviseert de ITP werkgroep om te streven naar trombocytenaantallen tussen de 50-150 x 10^9/L bij het doseren van TPO-RA.

Referenties- PICO 1

1. Langeberg, W.J., et al., *Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies.* International Journal of Hematology, 2016. **103**(6): p. 655–664.
2. Doobaree, I.U., et al., *Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis.* European Journal of Haematology, 2016. **97**(4): p. 321–330.
3. Nørgaard, M., et al., *Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study.* Br J Haematol, 2016. **174**(4): p. 639–42.
4. Palandri F, et al., *Understanding how older age drives decision-making and outcome in Immune Thrombocytopenia. A single centre study on 465 adult patients.* Br J Haematol, 2019. **184**(3): p. 424–430.
5. Ruggeri M, et al., *Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors.* JTH, 2014. **12**(8): p. 1266–73.
6. Sarpatwari, A., et al., *Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database.* Haematologica, 2010. **95**(7): p. 1167–75.
7. Ekstrand, C., et al., *Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia – Results from two nationwide cohorts.* Thrombosis Research, 2019. **178**: p. 124–131.
8. Goncalves I, et al., *Thrombosis in patients with immune thrombocytopenia: incidence, risk, and clinical outcomes.* RPTH, 2024. **8**(1): p. 102342.
9. Patwardhan P, et al., *Eltrombopag treatment of patients with secondary immune thrombocytopenia: retrospective EHR analysis.* Ann Hematol, 2022. **101**(1): p. 11–19.
10. Shen N, et al., *Thrombopoietin receptor agonists use and risk of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Biomed Rep, 2024. **20**(3): p. 44.
11. Tjepkema M, Amini S, and Schipperus M, *Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis.* Crit Rev Oncol Hematol, 2022. **171**: p. 103581.
12. Cines DB, et al., *Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia.* Haematologica, 2017. **102**(8): p. 1342–1351.
13. Catalá-López F, et al., *Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Med Clin, 2015. **145**(12): p. 511–9.
14. Cooper, N., et al., *Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib.* Therapeutic advances in hematology, 2021. **12**: p. 20406207211010875.
15. Dong Y, et al., *Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis.* Thrombo J, 2023. **21**(1): p. 69.
16. Lafaurie M, et al., *Risk factors of hospitalisation for thrombosis in adults with primary immune thrombocytopenia, including disease-specific treatments: a French nationwide cohort study.* Br J Haematol, 2021. **195**(3): p. 456–465.
17. Palandri F, et al., *Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia.* Blood, 2021. **138**(7): p. 571–583.
18. Adelborg K, et al., *Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune*

thrombocytopenia. JTH, 2019. **17**(6): p. 912–924.
19. Rodeghiero, F. and M. Ruggeri, *Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists.* Seminars in hematology, 2015. **52**(1): p. 16–24.
20. Diz-Küçükkaya, R., et al., *Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study.* Blood, 2001. **98**(6): p. 1760–4.
21. Pierrot-Deseilligny Despujol, C., et al., *Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura.* British Journal of Haematology, 2008. **142**(4): p. 638–643.
22. Kim, K.J., et al., *Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies.* Br J Haematol, 2013. **161**(5): p. 706–714.
23. Moulis, G., et al., *Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis.* Autoimmunity Reviews, 2016. **15**(3): p. 203–209.
24. Frison, L., et al., *Relevance of antiphospholipid antibody profile in the clinical outcome of ITP: a single-centre study.* Hematology, 2019. **24**(1): p. 134–138.
25. Fayard, D., et al., *Risk of thrombosis associated with antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic Purpura: A single center retrospective study of 152 patients.* Thrombosis Research, 2023. **221**: p. 7–9.
26. Podstawka, J., et al., *Treatment patterns and outcomes of second-line rituximab and thrombopoietin receptor agonists in adult immune thrombocytopenia: A Canadian retrospective cohort study.* Thromb Res, 2022. **220**: p. 5–11.
27. Arai, Y., et al., *Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis.* Platelets, 2019. **30**(8): p. 946–956.
28. Stolz, S.M., et al., *Efficacy of thrombopoietin receptor agonists versus rituximab in non-responsive immune thrombocytopenia—A single centre retrospective analysis.* Br J Haematol, 2024. **205**(3): p. 1121–1125.
29. Kuter, D.J., et al., *Clinical and Economic Burden of Illness in Patients with Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia Treated with TPO-Ras and Rituximab.* Blood, 2023. **142**(Supplement 1): p. 3953–3953.
30. Nørgaard, M., et al., *Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study.* Br J Haematol, 2012. **159**(1): p. 109–11.
31. Severinsen, M.T., et al., *Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study.* Br J Haematol, 2011. **152**(3): p. 360–2.
32. Moulis, G., et al., *Difficult-to-treat primary immune thrombocytopenia in adults: Prevalence and burden. Results from the CARMEN-France registry.* Br J Haematol, 2024. **204**(4): p. 1476–1482.
33. Birocchi, S., et al., *Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review.* Platelets, 2021. **32**(2): p. 216–226.
34. Castelli R, Gidaro A, and Deliliers GL, *Risk Of Thrombosis In Elderly Immune Primary Trombocytopenic Patients Treated with Thrombopoietin Receptors Agonists.* J Thromb Thrombolysis, 2020. **50**(4): p. 903–907.
35. González-López, T.J., et al., *Use of eltrombopag for patients 65 years old or older with immune thrombocytopenia.* Eur J Haematol, 2020. **104**(3): p. 259–270.
36. Tomasello, R., et al., *Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary?* Biomedicines, 2021. **9**(9).
37. Stasi, R., et al., *Prevalence and Clinical Significance of Elevated Antiphospholipid Antibodies in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.* Blood, 1994. **84**(12): p. 4203–4208.
38. Yang, Y.J., et al., *Clinical implications of elevated antiphospholipid antibodies in adult patients with primary immune thrombocytopenia.* Korean J Intern Med, 2011. **26**(4): p. 449–54.
39. Kim, Y.K., et al., *Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia.* Blood Res, 2015. **50**(1): p. 19–25.
40. Bidot, C.J., et al., *Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS).* Am J Hematol, 2006. **81**(6): p. 391–6.
41. Diz-Küçükkaya, R., et al., *Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study.* Blood, 2001. **98**(6): p. 1760–1764.
42. Bidot, C.J., et al., *Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS).* American Journal of Hematology, 2006. **81**(6): p. 391–396.
43. Dabit, J.Y., et al., *Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population.* Curr Rheumatol Rep, 2022. **23**(12): p. 85.
44. Van de Vondel, S., et al., *Catastrophic antiphospholipid syndrome in an immune thrombocytopenia patient treated with avatrombopag.* Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2023. **7**(3): p. 100125.
45. Jansen, A.J.G., R.M. Swart, and P.A.W.t. Boekhorst, *Thrombopoietin-Receptor Agonists for Immune Thrombocytopenia.* New

England Journal of Medicine, 2011. **365**(23): p. 2240–2241.
46. Guitton, Z., et al., *Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists.* Rheumatology, 2018. **57**(8): p. 1432–1438.
47. Wong TF, Majewska R, and Tomiyama Y, *Management of primary immune thrombocytopenia in a real-world setting in Japan: eltrombopag versus corticosteroids.* Int J Hematol, 2021. **114**(2): p. 152–163.
48. Thomsen R.W. et al., *Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort stud*y, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8:6, p. 1413-1416
49. Chaturvedi S. et al., *Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out . Blood*2018; 131 (11): 1172–1182

Bijlage 1A. PICO & zoekstrategie

Vraag: Hoe frequent komt een trombotische complicatie voor bij patiënten met persisterende of chronische ITP die TPO-receptor agonisten gebruiken?
P = Patiënten met persisterende of chronische ITP
I = TPO-RA
C = Andere tweedelijnsbehandeling
O = Incidentie/prevalentie nieuwe trombotische complicaties (veneus en arterieel)

Zoekstrategie
("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Immune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Immune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "ITP"[tiab] OR "ITP's"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "Thrombocytopenia purpura"[tiab] OR "Werlhof Disease*"[tiab] OR "Werlhof's Disease*"[tiab] OR "Platelet Count"[Mesh] OR "Platelet Count"[tiab] OR "Thrombopenia"[tiab] OR "Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Blood Platelet disorder*"[tiab]) AND ("Receptors, Thrombopoietin"[Mesh] OR "Thrombopoietin Receptor*"[tiab] OR "TPO-RA*"[tiab] OR "MPL Ligand Receptor*"[tiab] OR "TPO-Receptor*"[tiab] OR "TPO-Agonist*"[tiab] OR "thrombopoietin agonist*"[tiab] OR "thrombopoietic growth factor*"[tiab] OR "TPO growth factor*"[tiab] OR "MPL protein, human"[Supplementary Concept] OR "Thrombopoietin Agonist*"[tiab] OR "Avatrombopag"[tiab] OR "Eltrombopag"[tiab] OR "Lusutrombopag"[tiab] OR "Romiplostim"[tiab] OR "Doptelet"[tiab] OR "Revolade"[tiab] OR "Nplate"[tiab] OR "romiplostim" [Supplementary Concept] OR "avatrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "lusutrombopag" [Supplementary Concept]) AND ("Embolism and Thrombosis"[Mesh] OR "Thrombos*" [tiab] OR "Embol*" [tiab] OR "Blood Clot*" [tiab] OR "Atherothrombo*" [tiab] OR "Phlebothrombos*" [tiab] OR "Thrombus" [tiab] OR "Thrombi" [tiab])
#271 resultaten, 06-10-2024

Stap 1: Exclusie gebaseerd op titel & abstract

Selectie van artikelen
Voorwaarden:
– Primaire of secundaire ITP
– Moet gaan over incidentie/ prevalentie van trombotische events
– Gebruik TPO-RA of algemene incidentie (ook qua vergelijking)
– Geen case reports of case series

Eerste selectie: #50 artikelen over

Stap 2: Scannen van gehele tekst

Stap 3: extra artikelen toegevoegd
Over algemene incidentie trombose bij ITP, los van TPO-RA (sneeuwbalmethode).

Totaal: #48 artikelen geïncludeerd.

Addendum Richtlijn- PICO2

Auteur: Vivianne Nelson, coauteurs: Tanja Netelenbos, Gerard Jansen, Rick Kapur, Martin Schipperus

Vraag 2a: Is het voordelig (in termen van goede respons, geen bloedingen, minder bijwerkingen, betere kwaliteit van leven en minder kosten) om TPO-receptor agonisten af te bouwen?
Vraag 2b: Zo ja, wat zijn de kenmerken van patiënten waarbij TPO-receptor agonisten succesvol kunnen worden afgebouwd vergeleken met patiënten waarbij niet succesvol kan worden afgebouwd?

Samenvatting van de literatuur

Trombopoëtine-receptoragonisten (TPO-RA), zoals romiplostim, eltrombopag en avatrombopag, stimuleren de aanmaak van trombocyten door binding aan de TPO-receptor op megakaryocyten en andere trombocyt-voorlopercellen. Dit leidt tot een vermindering van het bloedingsrisico en verhoging van trombocytenaantallen in ongeveer 70-80% van de patiënten bij continue behandeling [1]. Bij de introductie van de TPO-RA voor ITP werd deze behandeling gezien als een uitsluitend symptomatische behandeling. Deze visie impliceert een continue en langdurige behandeling, wat kan leiden tot hogere gezondheidskosten, ongemak voor de patiënt en onzekerheid over de langetermijneffecten op o.a. het beenmerg. Tegenwoordig weten we dat er een groep patiënten met ITP is waarbij TPO-RA behandeling gestopt kan worden waarna ze in remissie blijven. Deze groep betreft ongeveer 25-50% van de patiënten die een TPO-RA behandeling afbouwt, afhankelijk van de selectiecriteria die worden gebruikt. Een grotere kans op een remissie wordt over het algemeen gezien bij patiënten met hogere trombocytenaantallen en een (lagere) stabiele dosering tijdens behandeling. Naast deze bevinding, zijn er tot op heden nog geen overtuigende parameters of biomarkers geïdentificeerd die een remissie na het stoppen van TPO-RA behandeling kunnen voorspellen of verklaren. Wel zijn er een aantal hypotheses, die in de discussie uiteen worden gezet.

Tabel A. Conclusies

Grade	Conclusie
2B	Het afbouwen van TPO-RA leidt in gemiddeld 39% (prospectieve data) en 46% (retrospectieve data) van de patiënten tot een aanhoudende klinische remissie. *(Nelson 2025, Cooper 2024, Guillet 2023, Sun 2023, Schifferli 2023, Palandri 2021, Lucchini 2021, Iino 2020, Mazzuconi 2017, Marshall 2016, González-López 2015, Červinek 2015, Carpenedo 2015, Mahévas 2014)*
2B	Er wordt geen verschil gevonden in aanhoudend klinische remissie tussen het afbouwen van eltrombopag of romiplostim. *(Palandri 2021, Guillet 2023, Cooper 2024)*
1B	Een stabiele complete respons op TPO-RA met trombocytenaantallen >100 x10^9/L verhoogt de kans op een aanhoudende klinische remissie na afbouwen. (*Nelson 2025, Guillet 2023, Schifferli 2023, Palandri 2021, Lucchini 2021, Newland 2015*)
2C	Een lage stabiele onderhoudsdosering TPO-RA in combinatie met hogere trombocytenaantallen wordt ook genoemd als gunstige voorspeller van een aanhoudende klinische remissie na afbouwen van de TPO-RA *(Nelson 2025, Schifferli 2023)*
2C	Er is geen consensus over hoe lang TPO-RA behandeling gegeven moet worden alvorens er kan worden afgebouwd. Vrijwel alle studies zijn uitgevoerd met minimaal 3 maanden behandeling. *(González-López 2023, Guillet 2023, Lucchini 2021).*

1C	Het initiëren van TPO-RA behandeling in de vroege fase van de ziekte (<12 maanden na diagnose) kan mogelijk een grotere kans geven op succesvol afbouwen van de TPO RA *(Cooper 2024, Cooper-retro 2024, Schifferli 2023, Guillet 2023)*
1C	Hoewel er geen eenduidige consensus bestaat over het optimale afbouwschema, gaat de voorkeur doorgaans uit naar een geleidelijke afbouw in plaats van een versneld schema. *(Nelson 2025, González-López 2023, Barlassina 2023, Choi 2022, Cuker 2021, Zaja 2019)*
1C	Er zijn tot dusver geen eenduidige biomarkers geïdentificeerd die een aanhoudende remissie na afbouwen TPO-RA kunnen voorspellen. *(Nelson 2025, Guillet 2023, Lucchini 2021, Schifferli 2021)*
2B	Bij frequente monitoring van de trombocytenaantallen en tijdige herstart van behandeling, worden er slechts milde bloedingen geobserveerd ondanks het voorkomen van rebound trombocytopenieën (<10 x10^9/L) na afbouwen. *(Nelson 2025, Guillet 2023, Kim 2015)*
1B	Bij het merendeel van de patiënten (>80%) wordt er opnieuw een respons waargenomen na herstarten van TPO-RA. *(Nelson 2025, Cooper 2024, Guillet 2023, Palandri 2021, González-López 2015, Carpenedo 2015, Kim 2015).*

Resultaten

Definitie klinische remissie

Met een klinische remissie na het stoppen van TPO-RA wordt bedoeld:

(1) trombocytenaantallen >30 x10^9/L, (2) geen bloedingen en (3) geen ITP behandeling meer nodig.

Dit in overeenstemming met de meeste studies. Als de definitie afwijkend was binnen de studie, staat dit expliciet benoemd in (*Tabel 1&2)*. De duur van een dergelijke remissie wordt ook in de tabellen aangegeven. In enkele studies wordt alleen het behandelvrij zijn als klinische remissie gezien, onafhankelijk van de trombocytenaantallen. Nota bene: in dit onderdeel van de richtlijn bespreken we met name het bewijs over het afbouwen van TPO-RA als monotherapie.

Vraag 1: Effectiviteit en veiligheid van het afbouwen van TPO-RA

Bewijs vanuit retrospectieve studies

In de beschikbare retrospectieve studies is er in gelijke mate naar eltrombopag (n=10) en romiplostim (n=10) gekeken, terwijl slechts één studie het afbouwen met avatrombopag heeft onderzocht (*Tabel 1*, [1-14]). Gemiddeld gezien werd er in 46% een klinische remissie of behandelvrije periode geobserveerd na het stoppen van eltrombopag of romiplostim, met een erg brede spreiding tussen studies (21-85%) [1-9]. De spreiding kan verklaard worden doordat er geen uniforme criteria waren voor het stoppen van TPO-RA en doordat er grote verschillen zitten tussen studies in de opbouw van het cohort. Het aantal patiënten dat had kunnen proberen te stoppen is dus vertekend, wat ook het aantal patiënten met een klinische remissie kan beïnvloeden. Wanneer we kijken naar grote studies (>100 patiënten) die in een "real-world" setting bekijken of patiënten wel/niet stoppen met TPO-RA, zien we dat er gemiddeld genomen in 28% van de gevallen gestopt wordt vanwege een respons of verbetering van symptomen [4, 8, 10, 12, 14]. Daarnaast verschillen de studies van elkaar in hoeverre gelijktijdige behandeling met andere ITP medicatie werd meegenomen. Een studie observeert dat wel of geen gelijktijdige behandeling met corticosteroïden tijdens TPO-RA geen effect heeft op de trombocytenaantallen na afbouw (*p= 0,48*) [7]. Indien we separaat kijken naar studies waar patiënten met een combinatiebehandeling niet meegenomen worden in de uitkomst zien we een gemiddeld remissie percentage van 46% (24-57%) [1-4] versus 52% (24-85%) bij studies met een combinatiebehandeling [5-8] (*Tabel 1*).

Behoudens diepe trombocytopenieën bij het terugvallen na stoppen van TPO-RA worden er weinig tot geen nadelige effecten gerapporteerd van het afbouwen/stoppen. Bloedingen worden echter veelal niet gerapporteerd of niet expliciet onderzocht tijdens of na de afbouwperiode in deze retrospectieve studies, waardoor het lastig is om hierover klinisch relevante conclusies te trekken. Bij >80% patiënten met een terugval werd opnieuw een respons gezien na het herstarten van TPO-RA behandeling [2, 4, 8]. In de geïncludeerde studies zijn geen gegevens beschikbaar op het gebied van kwaliteit van leven en/of kostenbesparing.

Bewijs vanuit prospectieve studies
In de 8 prospectieve studies naar het afbouwen van TPO-RA werden eltrombopag (n=5) en romiplostim (n=4) ook in gelijke mate onderzocht (*Tabel 2&3,* [15-23]). Tot op heden is er nog geen prospectief onderzoek gedaan naar het afbouwen van avatrombopag. We kunnen twee duidelijke typen in studieopzet onderscheiden. Sommige studies includeren uitsluitend patiënten die een complete of goede respons op TPO-RA hebben [16, 17]. Andere studies includeren patiënten ongeacht of zij wel of geen respons hebben op TPO-RA; bij deze studies is het inclusiecriterium veelal onvoldoende respons op een eerstelijnsbehandeling [15, 18, 19]. Een ander duidelijk verschil ligt bij de duur van de ITP. Slechts 4/8 studies includeren uitsluitend patiënten met >3 maanden ITP bij TPO-RA initiatie [15, 17, 21, 22]. Dit is van belang om de invloed van spontane remissie op de onderzoeksresultaten te minimaliseren. De STIP studie van Nederlandse bodem is de enige studie die patiënten includeert voor het starten van een TPO-RA [15]. TPO-RA worden in alle studies minimaal 3 maanden gegeven voordat er wordt gestart met het afbouwen.

Wanneer we kijken naar de studies die alleen patiënten geïncludeerd hadden met een goede respons op TPO-RA (T >70 x10 ^{9}/L) [16, 17], zien we een gemiddeld remissie percentage van 62,4% op 52 weken na het afbouwen (range: 52,1-72,7%). Wanneer we kijken naar de studies zonder dat selectiecriterium zien we gemiddeld in 31,4% van de patiënten een klinische remissie (range: 16,7-46,1%) op 24 tot 52 weken na het afbouwen [15, 18-22]. Opmerkelijk is dat in de STIP studie het aantal patiënten dat gedurende het volledige jaar na afbouwen behandelvrij bleef, tweemaal zo hoog was als het aantal patiënten dat voldeed aan de criteria voor klinische remissie (45,4% vs. 22,7%, [15]). Tot op heden is er slechts één studie met een follow-up van meer dan één jaar beschikbaar. Deze studie rapporteert dat bij patiënten met een complete respons (T >100 x10^{9}/L) op eltrombopag of romiplostim, het afbouwen resulteerde in een klinische remissie in 47,9% (23/48) bij een mediane follow-up van 5 jaar [23].

Het afbouwen van TPO-RA lijkt relatief veilig te zijn over alle studies (*Tabel 3*). In vrijwel alle studies werd er tijdens en na de afbouwperiode nauwlettend het beloop gemonitord, waarbij er slechts milde bloedingen werden gevonden in patiënten met een terugval [15, 17, 20, 21]. Diepe trombocytopenieën (T <10 x10^{9}/L) bij een terugval na het stoppen van TPO-RA werden geobserveerd [15, 21]. Meer dan 80% van de patiënten met een terugval hadden opnieuw een respons na herstart van de TPO-RA behandeling [15-17]. Terugval gebeurde in de meeste studies vrij snel na het start van het afbouwen, met een mediane tijd tot terugval die uiteenloopt van 15 tot 58 dagen tussen studies [15, 17, 21].

Vraag 2: Kenmerken van patiënten met een klinische remissie
Bewijs vanuit retrospectieve studies
In ongeveer de helft van de studies werd er gezocht naar voorspellende factoren voor succesvol afbouwen van TPO-RA. Enkele studies vonden geen associaties [4]. Een Italiaanse studie met 62 patiënten ≥60 jaar vond dat patiënten met een complete respons op TPO-RA (T >100 x 10^{9}/L) een grotere kan op remissie hadden [8]. Zij vonden geen associatie met leeftijd, type TPO-RA of de fase van de ziekte waarin de TPO-RA gestart werd [8]. Dit in tegenstelling tot een recentere studie die een hogere kans op klinische remissie vond bij patiënten die binnen 6 maanden na diagnose gestart waren met TPO-RA (OR: 0,94,[11]). Deze studie vond ook een hogere kans op klinische remissie voor patiënten met secundaire ITP (OR: 3,64) en in de aanwezigheid van 1 of meer co-existerende aandoeningen waar onder diverse virale, bloedings- en auto-immuun aandoeningen (OR: 2,50). Een Japanse studie vond dat een snellere respons op TPO-RA (binnen 2 weken na start) mogelijk geassocieerd zou zijn met een klinische remissie na afbouwen later [7]. Een andere studie uit 2016 vond dat er een hogere kans was op een behandelvrije periode na TPO-RA behandeling bij patiënten met een status na een splenectomie [5]. Dit wordt tegengesproken door andere data, waarbij juist een hogere kans op behandelvrije periode wordt gezien bij patiënten zonder voorgeschiedenis met een splenectomie (OR: 0,28, [11]).

Bewijs vanuit prospectieve studies
Het grote verschil in klinische remissie aantallen tussen studies die wel/of niet een goede respons als criteria voor afbouwen hanteren, laat zien dat hogere trombocytenaantallen tijdens behandeling een hogere kans geven op een klinische remissie (*Tabel 3*). Dit wordt bevestigd in het merendeel van de studies [15, 17-20]. In enkele studies worden ook lagere stabiele TPO-RA doseringen geobserveerd als een voorspeller voor succesvol afbouwen [15, 18]. Ook het hebben van ITP ofwel <3 maanden [16, 18] ofwel <12 maanden bij TPO-RA initiatie [17] zou een gunstige factor voor het krijgen van een klinische remissie kunnen zijn. Vooralsnog komen geen eenduidig voorspellende demografische factoren (leeftijd, geslacht etc.) naar voren uit deze studies. Er werd geen duidelijk verschil gezien in TPO- of trombocyten autoantistoffen levels tussen patiënten met en zonder klinische remissie na afbouw TPO-RA [15, 17, 19]. In enkele studies is onderzocht of er ook biomarkers te vinden zijn die karakteristiek of

voorspellend zijn voor patiënten met een klinische remissie [15, 17-19]. Vooralsnog ontbreekt het aan overtuigend bewijs voor specifieke biomarkers en vraagt dit om verder onderzoek van enkele bevindingen die mogelijk interessant kunnen zijn zoals CD69 overexpressie op CD8-T-cellen en een grotere toename van regulatoire T-cellen in de remissie groep [17, 18].

Bewijskracht van literatuur

Overwegingen

Het aandeel patiënten met een klinische remissie na het afbouwen van TPO-RA bedraagt naar schatting ongeveer een derde, met hogere proporties wanneer afbouwen uitsluitend plaatsvindt bij een stabiele (T >70 $x10^9$/L) of complete respons (T >100 $x10^9$/L) op TPO-RA. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen dat het type TPO-RA invloed heeft op het aandeel patiënten met klinische remissie, alhoewel er vrijwel geen studies naar avatrombopag verricht zijn. Een goede behandelrespons met TPO-RA, gekenmerkt door hoge trombocytenaantallen (>100 $x10^9$/L) gevolgd door stabilisatie op een (lage) onderhoudsdosering, lijkt een gunstige factor te zijn voor het bereiken van klinische remissie na afbouwen. De zekerheid van het bewijs rond het effect van hoge trombocytenaantallen tijdens behandeling op klinische remissie is hoog, gezien de consistente resultaten binnen meerdere studies. Dit in combinatie met pathofysiologisch onderzoek, waarin een belangrijke rol wordt toegekend aan de trombocyt zelf en diens cytokines in het initiëren van immuun modulatie tijdens TPO-RA behandeling [19], rechtvaardigt een sterke aanbeveling. Het feit dat hoge trombocytenaantallen minder vaak als voorspellende factor wordt aangemerkt door retrospectief onderzoek is hoogstwaarschijnlijk te wijten aan dat daar al preselectie op de betere responders heeft plaatsgevonden. Het bewijs wat betreft de onderhoudsdosering is minder overtuigend. Alhoewel meerdere studies aanwijzingen vinden dat de combinatie van hoge trombocytenaantallen met lagere onderhoudsdoseringen een grotere kans geeft op een remissie, is er nog geen duidelijke consensus over wat als een lage of een hoge dosering wordt beschouwd [15, 24]. Hierbij lijkt het profiel (hoge trombocytenaantallen, stabiele dosering, weinig fluctuaties en geen bloedingen) belangrijker te zijn dan de hoogte van de dosering zelf [24-26].

Er is geen eenduidig antwoord over hoe lang TPO-RA behandeling moet worden gegeven alvorens er kan worden afgebouwd [17, 27]. De keuze om pas na 6 maanden of 1 jaar te starten met afbouwen is in de meeste studies arbitrair [19] en behalve expert opinion [26, 28, 29] tot dusver niet gestoeld op wetenschappelijk bewijs. Feit blijft dat vrijwel alle studies pas afbouwen na minimaal 3 maanden behandeling met TPO-RA [16, 17]. Het initiëren van TPO-RA behandeling in de vroege fase van de ziekte (<12 maanden na diagnose) is geassocieerd met een hogere kans op een klinische remissie. Onduidelijk hierbij is of deze associatie verklaard wordt door de patiënten met een spontane remissie of dat verhoging van trombocytenaantallen door TPO-RA een groter effect heeft in het begin van het ziekteproces [17]. Er zijn geen duidelijke demografische factoren of biomarkers geïdentificeerd die kunnen worden ingezet om de kans op een klinische remissie in te schatten. Er is anekdotisch bewijs dat patiënten met secundaire ITP mogelijk een hogere kans hebben op een klinische remissie na afbouwen TPO RA, maar dit moet verder onderzocht worden.

Het afbouwen van TPO-RA lijkt verder relatief veilig te zijn, wanneer er frequente monitoring van de bloedingssymptomen en trombocytenaantallen plaatsvindt. Alhoewel diepe rebound trombocytopenieën (<10 $x10^9$/L) voorkomen, worden er over het algemeen alleen milde bloedingen gemeld door tijdig ingrijpen. Bij het optreden van bloedingssymptomen en lage trombocytenaantallen kan er besloten worden tot het vlot herstarten van dezelfde TPO-RA [28, 29]. Welke grens hier gehanteerd moet worden (<30 $x10^9$/L of <50 $x10^9$/L) is een onderwerp van debat en varieert per studie. Een Expert Opinion artikel van Britse bodem raadt <30 $x10^9$/L aan [29]. Bij herstart van dezelfde of een andere TPO-RA wordt in het merendeel van de patiënten (>80%) een goede respons waargenomen. Daarnaast verdient het hanteren van een afbouwschema de voorkeur boven het abrupt staken van de TPO-RA. In de literatuur is er tot nu geen consensus bereikt over hoe af te bouwen. Er worden diverse afbouwschema's gebruikt [15, 27, 28], variërend van 6-10 weken met verschillende stappen voor doseringsreductie. Wel wordt over het algemeen een langzame afbouw verkozen boven een snelle afbouw om rebound trombocytopenieën te voorkomen, met name bij hogere stabiele doseringen TPO-RA [24-26]. Tot op heden ontbreekt onderzoek naar de effecten van het staken van TPO-RA op kwaliteit van leven en/of kosten voor de gezondheidzorg, alhoewel dit aannemelijke bijkomende voordelen zijn.

Hoofdconclusies

1. Afbouwen van TPO-RA leidt in een aanzienlijk deel, minimaal 30%, van de patiënten tot een aanhoudende klinische remissie, onafhankelijk van het type TPO-RA.
2. Patiënten met een stabiele goede respons op TPO-RA behandeling (T >100 $x10^9$/L, weinig fluctuaties, stabiele onderhoudsdosering en geen bloedingssymptomen) hebben de grootste kans op het verkrijgen van een aanhoudende klinische remissie.
3. Afbouwen van TPO-RA is relatief veilig, indien er gebruik wordt gemaakt van een geleidelijk afbouwschema en frequente

monitoring van trombocytenaantallen en bloedingen.

Aanbevelingen

1. Probeer om TPO-RA behandeling af te bouwen bij patiënten die minimaal 3 maanden behandeld worden met een TPO-RA en daarbij een stabiele respons hebben (trombocytenaantallen >100 x10^9/L, weinig fluctuaties, geen bloedingssymptomen en een stabiele onderhoudsdosering).
2. Gebruik een geleidelijk afbouwschema waarin de TPO-RA behandeling in kleine stappen in minimaal 6 weken wordt afgebouwd naar stop.

Overweeg herstart TPO-RA indien trombocytenaantallen <30 x 10^9/L zijn en/of bloedingssymptomen aanwezig zijn en/of er een snelle daling van de trombocytenaantallen wordt geobserveerd.

Tabel 1: Samenvatting retrospectieve studies naar afbouwen TPO-RA
Tabel 2: Samenvatting prospectieve studies naar aanhoudende klinische remissie na afbouwen TPO-RA (deel 1)
Tabel 3: Samenvatting prospectieve studies naar aanhoudende klinische remissie na afbouwen TPO-RA (deel 2)

Referenties- PICO 2

1. Mahévas, M., et al., *The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study.* Br J Haematol, 2014. **165**(6): p. 865-9.
2. Carpenedo, M., et al., *Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice.* Hematol Rep, 2015. **7**(1): p. 5673.
3. Červinek, L., J. Mayer, and M. Doubek, *Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults.* Int J Hematol, 2015. **102**(1): p. 7-11.
4. González-López, T.J., et al., *Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia.* Am J Hematol, 2015. **90**(3): p. E40-3.
5. Marshall, A.L., et al., *Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia.* Haematologica, 2016. **101**(12): p. e476-e478.
6. Mazzucconi, M.G., et al., *TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response.* Eur J Haematol, 2017. **98**(3): p. 242-249.
7. Iino, M., Y. Sakamoto, and T. Sato, *Treatment-free remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: an observational retrospective analysis in real-world clinical practice.* Int J Hematol, 2020. **112**(2): p. 159-168.
8. Palandri, F., et al., *Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia.* Blood, 2021. **138**(7): p. 571-583.
9. Sun, H.P., et al., *[Maintenance of efficacy and its predictors after discontinuation of eltrombopag in adults with primary immune thrombocytopenia].* Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2023. **44**(1): p. 32-37.
10. Cuker, A., et al., *Thrombopoietin receptor agonist discontinuation rates and reasons among patients with immune thrombocytopenia: a study of administrative claims linked with medical chart review.* Ann Hematol, 2022. **101**(9): p. 1915-1924.
11. Cooper, N., et al., *Real-world use of thrombopoietin receptor agonists for the management of immune thrombocytopenia in adult patients in the United Kingdom: Results from the TRAIT study.* Br J Haematol, 2024. **204**(6): p. 2442-2452.
12. Tian, H., et al., *Real-world evidence of avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia intolerant or ineffective to eltrombopag/hetrombopag.* Br J Haematol, 2024.
13. Patwardhan, P., et al., *Eltrombopag treatment of patients with secondary immune thrombocytopenia: retrospective EHR analysis.* Ann Hematol, 2022. **101**(1): p. 11-19.
14. Obara, N., et al., *Long-term safety and effectiveness of romiplostim for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in real-world settings.* Int J Hematol, 2024.
15. Nelson, V.S., et al., *The 'Stop TPO-RA in ITP Patients' study: Clinical and immune modulatory effects of romiplostim tapering.* Br J Haematol, 2025. **206**(6): p. 1743-1753.
16. Cooper, N., et al., *Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial.* Am J Hematol, 2024. **99**(1): p. 57-67.
17. Guillet, S., et al., *Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study.*

Blood, 2023. **141**(23): p. 2867-2877.
18. Schifferli, A., et al., *Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: The iROM study.* Br J Haematol, 2023. **203**(1): p. 119-130.
19. Lucchini, E., et al., *Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study.* Br J Haematol, 2021. **193**(2): p. 386-396.
20. Newland, 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): p. 262-73.
21. Kim, Y.K., et al., *Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia.* Blood Res, 2015. **50**(1): p. 19-25.
22. Leven, E., et al., *Successful Discontinuation of Eltrombopag Treatment in Patients with Chronic ITP.* Blood, 2012. **120**(21): p. 1085-1085.
23. Cottu, A., et al., *Long-term follow-up of the STOPAGO study.* Blood, 2025. **145**(2): p. 244-247.
24. Barlassina, A., et al., *European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia.* Platelets, 2023. **34**(1): p. 2170999.
25. Cuker, A., et al., *Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method.* Res Pract Thromb Haemost, 2021. **5**(1): p. 69-80.
26. Choi, P.Y., et al., *Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand.* Med J Aust, 2022. **216**(1): p. 43-52.
27. González-López, T.J. and D. Provan, *Sustained Remission Off-Treatment (SROT) of TPO-RAs: The Burgos Ten-Step Eltrombopag Tapering Scheme.* Medicina (Kaunas), 2023. **59**(4).
28. Zaja, F., et al., *Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations.* Blood Rev, 2020. **41**: p. 100647.
29. Cooper, N., et al., *Tapering and Discontinuation of Thrombopoietin Receptor Agonist Therapy in Patients with Immune Thrombocytopenia: Results from a Modified Delphi Panel.* Acta Haematol, 2021. **144**(4): p. 418-426.

Bijlage 2A. PICO & Zoekstrategie

PICO 2a:

Vraag: Is het voordelig (in termen van goede respons, geen bloedingen, minder bijwerkingen, betere kwaliteit van leven en minder kosten) om TPO-receptor agonisten af te bouwen?

P = Patiënten met persisterende of chronische ITP

I = Afbouwen van TPO-RA

C = Niet afbouwen van TPO-RA

O = Respons, bloedingen (WHO graad), bijwerkingen, kosten, kwaliteit van leven (CIS)

PICO 2b:

Vraag: Wat zijn kenmerken van patiënten waarbij TPO-receptor agonisten succesvol kunnen worden afgebouwd vergeleken met patiënten waarbij niet succesvol kan worden afgebouwd?

P = Patiënten die je afbouwt

I = Succesvol afbouwen van TPO-RA

(trombocyten >30 x10^9/L, geen bloedingsneiging, geen therapie)

C = Niet succesvol afbouwen van TPO-RA

O = Trombocytenwaarden, dosering, snelheid, etc.

Zoekstrategie

("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Immune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Immune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "ITP"[tiab] OR "ITP's"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "Thrombocytopenia purpura"[tiab] OR "Werlhof Disease*"[tiab] OR "Werlhof's Disease*"[tiab] OR "Platelet Count"[Mesh] OR "Platelet Count"[tiab] OR "Thrombopenia"[tiab] OR "Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Blood Platelet disorder*"[tiab]) **AND** ("Receptors, Thrombopoietin"[Mesh] OR "Thrombopoietin Receptor*"[tiab] OR "TPO-RA*"[tiab] OR "MPL Ligand Receptor*"[tiab] OR "TPO-

Receptor*”[tiab] OR “TPO-Agonist*”[tiab] OR “thrombopoietin agonist*”[tiab] OR “thrombopoietic growth factor*”[tiab] OR “TPO growth factor*”[tiab] OR “MPL protein, human”[Supplementary Concept] OR “Thrombopoietin Agonist*”[tiab] OR “Avatrombopag”[tiab] OR “Eltrombopag”[tiab] OR “Lusutrombopag”[tiab] OR “Romiplostim”[tiab] OR “Doptelet”[tiab] OR “Revolade”[tiab] OR “Nplate”[tiab] OR “romiplostim” [Supplementary Concept] OR “avatrombopag” [Supplementary Concept] OR “eltrombopag” [Supplementary Concept] OR “lusutrombopag” [Supplementary Concept]) **AND** (“Drug Tapering”[Mesh] OR “Tapering”[tiab] OR “Dose Reduc*”[tiab] OR “Discontin*”[tiab] OR “Deprescriptions”[Mesh] OR “Deprescription*”[tiab] OR “Deprescribing”[tiab] OR “Deprescribe”[tiab] OR “Stopping medication*”[tiab] OR “medication stop*”[tiab] OR “Dose-stopping”[tiab])

229 – 7 Feb 2024

#263 results, 21-06-2025

Selectie van artikelen
Inclusie
– Primaire of secundaire ITP
– Volwassenen
– Moet gaan over afbouwen van TPO-RA in de setting van een (stabiele) respons

Exclusie
– Geen case reports of case series (<=5 patiënten die stoppen met TPO-RA)

Eerste selectie: 28 artikelen over.
Een extra artikel gevonden met sneeuwbalmethode
Total: 29 artikelen

- 9 artikelen over 8 prospectieve trials naar klinische remissie na stoppen TPO-RA
- 14 cohort studies die het stoppen met TPO-RA beschrijven
- 6 review of expert opinion die gaan over het stoppen van TPO-RA.

Range in jaren: 2012-2025

Addendum Richtlijn- PICO 3

Auteur: Vivianne Nelson, coauteurs: Tanja Netelenbos, Gerard Jansen & Martin Schipperus

Vraag 3: Wordt bij gebruik van fostamatinib bij patiënten met persisterende en chronische ITP die op minimaal 2 andere behandelingen hebben gefaald een goede respons (trombocyten en bloedingen) en weinig bijwerkingen gezien vergeleken met andere behandelingen?

Samenvatting van de literatuur
Fostamatinib is een remmer van het spleen tyrosine kinase (Syk) enzym, dat onder andere tot expressie komt in B-cellen, T-cellen, macrofagen en trombocyten. Het Syk enzym speelt een belangrijke rol in het activeren van het afweersysteem. In ITP is Syk onder andere betrokken bij fagocytose van de met autoantistof-bedekte trombocyten door macrofagen, na activatie van het enzym via de Fc-γ-receptoren (FcyR). Daarnaast speelt Syk ook een rol bij de autoantistofproductie door B-cellen. Vanaf eind 2022 is fostamatinib goedgekeurd binnen Nederland als behandelmogelijkheid voor patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder TPO-receptor agonisten en/of rituximab. In de klinische praktijk roept het gebruik van fostamatinib nog diverse vragen op, waaronder de exacte positionering binnen de behandeling voor ITP en bij welke patiënten het effectief is. In dit gedeelte van de richtlijn bespreken we de effectiviteit en de veiligheid van fostamatinib op basis van de beschikbare studies.

Tabel A. Conclusies

Grade	Conclusies

1A	Fostamatinib geeft een relatief risico van 6,43 (95% CI: 1,58-25,23) voor een stabiele respons (>50 x 10^9/L) op 24 weken ten opzichte van placebo in patiënten die meerdere behandelingen hebben gehad. (*Kou 2024, Bussel 2018, Kuwana 2023*)
1A	Het aantal patiënten met een stabiele respons op 24 weken met fostamatinib wordt geschat rond de 28% (95% CI: 16-44%). (*Kou 2024, Bussel 2018, Bussel 2019, Kuwana 2023, Kuwana 2025*).
2B	Een substantieel aandeel van de patiënten met een stabiele respons op fostamatinib bij 24 weken, lijkt deze te behouden in de daaropvolgende periode. Alhoewel er meer lange termijn onderzoek nodig is, lopen de gerapporteerde waarden uiteen tot 80% na 1 jaar, afnemend tot 50% na 3 jaar. (*Kuwana 2025, Moore 2024, Bussel 2019*).
2C	Fostamatinib is momenteel geïndiceerd bij volwassen patiënten met een primaire ITP die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroïden, IVIG, TPO-RA, rituximab of splenectomie). Toch zijn er aanwijzingen dat het middel ook in een eerdere fase van behandeling een goede respons oplevert. (*Bocca 2020*)
1C	Er is meer direct vergelijkend onderzoek nodig om vast te stellen of de effectiviteit van fostamatinib wel/niet vergelijkbaar is met andere ITP behandelingen in de tweede en derde lijn. *(Dranitsaris 2024)*
1B	Gezien de lage trombose-incidentie, kan fostamatinib mogelijk een goed behandelalternatief zijn bij patiënten met een hoog trombotisch risico. *(Cooper 2021, Kuwana 2025, Provan 2024, Dranitsaris 2024)*.
1A	Fostamatinib wordt redelijk verdragen, met diarree en hypertensie als de meest voorkomende bijwerkingen (tot 30%). In 8 tot 16% wordt fostamatinib voortijdig gestaakt door bijwerkingen. *(Bussel 2018-2019, Kuwana 2023-2025, González-López 2024, Moore 2024, Jiménez-Bárcenas 2024, Dranitsaris 2024)*
1A	Naast hypertensie en diarree, zijn stijging van leverenzymen en neutropenie belangrijke bijwerkingen waarop tijdens gebruik van fostamatinib gemonitord moet worden. *(Bussel 2018-2019, Kuwana 2023-2025, González-López 2024, Moore 2024, Jiménez-Bárcenas 2024)*

2C	Er zijn aanwijzingen dat fostamatinib na een complete respons (>100 x10^9/L) succesvol gestaakt kan worden. Er is meer onderzoek nodig om de duur van de therapievrije respons te bepalen en welke kenmerken daarbij een rol spelen. (*Ghanima 2025, González-López 2024, Jiménez-Bárcenas 2024, Mingot-Castellano 2024)*

Resultaten

Resultaten uit RCTs en meta-analyses van RCTs

Effectiviteit van fostamatinib

Er zijn tot dusver 3 RCTs uitgevoerd die fostamatinib vergelijken met placebo, waarvan 2 door dezelfde onderzoeksgroep (FIT1&2) [1, 2]. In deze RCTs werden in totaal 184 patiënten met persisterende of chronische ITP geïncludeerd na het falen van minimaal 1 eerdere ITP behandeling [1, 2]. Er werd in alle drie de studies dubbelblind gerandomiseerd tussen fostamatinib (2dd100mg of 2dd150mg) en een placebo. Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden (<20 mg equivalent prednison per dag), azathioprine of danazol was toegestaan in beide groepen [1, 2]. Ook hanteren de drie RCTs dezelfde definitie voor een stabiele respons namelijk; trombocytenaantallen >50 x 10^9/L bij minimaal 4 van de 6 visites tussen week 10 en 24 na het starten [1, 2]. Er zijn diverse meta-analyses gedaan die de RCTs poolen en vergelijken [3, 4]. Hierbij wordt een gunstig effect gezien van fostamatinib (n=123) ten opzichte van placebo (n=61) [3, 4]. Zo rapporteert de meta-analyse van Kou et al. een relatief risico van 6,43 (95% CI: 1,58-25,23) voor een stabiele respons op 24 weken [3]. Door pooling van deze gegevens met 4 studies uitgevoerd vóór 2024 werd het stabiele respons percentage in deze meta-analyse ingeschat op 28% (95% CI: 16-44%) [3]. In de FIT1- en FIT2-trials werd bij 17% van de patiënten een stabiele respons op fostamatinib waargenomen tegenover 2% in de placebogroep [1]. De RCT van Kuwana et al. rapporteerde een aanzienlijk hoger responspercentage van 36% tegenover 0% in de placebogroep [2]. De FIT-studies werden gevolgd door een open-label extensiestudie, waarin in totaal 146 patiënten fostamatinib kregen [5]. In totaal werd in 18% (27/146) patiënten een stabiele respons gezien, vergelijkbaar met het eerder gevonden percentage. In deze studie wordt geschat dat 63% (17/27) hun stabiele respons weet te behouden op 28 maanden na de initiatie van fostamatinib [5]. Ook van de Japanse RCT is een open-label extensiestudie uitgevoerd, waar een stabiele respons werd gezien in 48% (16/33) [6, 7]. Van deze patiënten wist 80% (13/16) een stabiele respons te behouden tot het einde van de studie bij een mediane responsduur van 589 dagen (≈19,4 maanden) [7].

Plek binnen behandelalgoritme

Vanuit de FIT1-3 studies werd een post-hoc analyse uitgevoerd om de effectiviteit van fostamatinib te beoordelen als tweedelijnstherapie versus toepassing in latere behandellijnen [8]. Een respons (trombocyten >50 x10^9/L) werd gezien in 78% (25/32) patiënten met fostamatinib in de tweede lijn versus 48% (54/113) in latere behandellijnen [8]. Ook werden minder bloedingen gezien indien ingezet als tweedelijnstherapie (28% vs. 45%). De stabiliteit van de respons en het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen beide groepen. Concluderend, stelt deze post-hoc analyse dat de inzet van fostamatinib in een eerder lijn mogelijk tot hogere respons kan leiden [8].

Adverse events

Er werd een vergelijkbaar relatief risico op een adverse event tussen de fostamatinib-arm en de placeboarm gevonden gedurende de eerste 24 weken van behandeling (RR: 1,18, 0,99-1,40) [3]. Vergeleken met patiënten met een placebo hadden patiënten met fostamatinib een lagere kans op bloedingen (RR: 0,41, 0,17-0,99) en het gebruik van rescue medicatie (0,59, 0,39-0,90) [3]. Het risico op hypertensie (RR: 2,57, 1,21-5,43) en diarree (2,69, 0,98-7,32) lag echter hoger bij gebruik van fostamatinib [3]. In de Japanse RCT worden deze bijwerkingen elk in ongeveer 30% van de patiënten geobserveerd [2, 6, 7]. In deze studie stopten 5 patiënten (15%) voortijdig met fostamatinib vanwege bijwerkingen, in twee gevallen ging het om een verhoging van leverenzymwaarden [7]. Infecties werden in dezelfde mate gerapporteerd in de placebo en in de fostamatinib groep. Tevens concluderen zij dat de meeste (76%) adverse events optreden in de eerste 12 weken van de behandeling [7]. In de FIT1-3 trials werd diarree (35%), hypertensie (21%) en misselijkheid (19%) het vaakst gerapporteerd onder patiënten met fostamatinib [1, 5]. Verhoging van leverenzymen werd gezien in 16% (24/146) van de patiënten, bij 2 patiënten was deze stijging dusdanig ernstig dat stoppen of verlagen van dosering nodig was [5]. Uiteindelijk stopten 16% van de patiënten met fostamatinib vanwege een adverse event [5]. De meest voorkomende redenen om te stoppen waren diarree (n=6), neutropenie (n=3) en pneumonie (n=2). Er werden meer infecties geobserveerd in de fostamatinib groep, al was het aandeel ernstige infecties gelijk [5].

Tromboserisico

Door Cooper et al. werd een aparte analyse uitgevoerd op het tromboserisico binnen de FIT1-3 trials [1, 5, 9]. In totaal ontvingen hier 146 patiënten fostamatinib met een totale exposure tijd van 229 patiëntjaren [9]. De meeste patiënten (87%) hadden tenminste 1 risicofactor voor trombose, waaronder leeftijd ≥65 jaar (25%), BMI ≥30 (30%), splenectomie in voorgeschiedenis (35%) en diverse comorbiditeiten [9]. Desalniettemin was de incidentie van trombotische gebeurtenissen erg laag, slechts 1/146 (0,7%) [9]. In de Japanse RCT wordt geen trombose gevonden bij zowel de fostamatinib als de placebo groep [7].

Retrospectieve studies

Effectiviteit en veiligheid vergeleken met andere behandelingen voor ITP

In een recente retrospectieve studie wordt de effectiviteit van fostamatinib vergeleken met die van 3 typen TPO-RA: eltrombopag, romiplostim en avatrombopag [10]. Na 6 maanden behandeling werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen fostamatinib en de 3 typen TPO-RA in het behalen van trombocytenaantallen ≥30, ≥50 x10^9/L of een verdubbeling ten opzichte van baseline [10]. Oftewel: de effectiviteit was vergelijkbaar tussen de verschillende middelen. Ook de kosten werden geanalyseerd in deze Amerikaanse studie. Eltrombopag en fostamatinib bleken het voordeligst, terwijl romiplostim en avatrombopag meer kosten met zich meebrachten, al was dit verschil niet statistisch significant [10]. De adverse events die werden geobserveerd bij alle middelen waren mild tot matig van aard en goed te behandelen. Wel werden er meer trombo-embolische events geobserveerd bij gebruik van eltrombopag en avatrombopag (≈10%) in vergelijking met fostamatinib (≈2%) [10].

Real-life data

De meest recent data komen uit een Italiaanse retrospectieve analyse van 95 patiënten met primaire (94%) en secundaire ITP (6%) met overwegend chronische ITP (89,5%) en mediaan 4 eerdere behandellijnen [11]. Zij vonden dat 43/95 (45,3%) van de patiënten minimaal 6 maanden behandeld werden met fostamatinib en een respons hadden [11]. De impact van combinatietherapieën op de uitkomst is lastig vaststellen, in totaal gebruikten 29 gevallen (30%) fostamatinib in combinatie [11]. Eén of meerdere adverse events werden ervaren door 42% (38/95) van de patiënten, waarbij diarree, verhoging van transaminase, hypertensie en neuropenie het vaakst voorkwamen en het vaakst reden waren tot stoppen [11].

Een retrospectieve studie uit de Spaanse streek Andalusië (n=44) toonde na 12 weken een respons bij 62,5% (25/40) van de patiënten die behandeld werden met fostamatinib [12]. Bijwerkingen waren meestal mild tot matig, met diarree en hypertensie als meest gemelde (13,6% en 4,5%) [12]. De redenen voor het starten van fostamatinib waren voornamelijk refractoriteit, intolerantie of bijwerkingen bij eerdere therapieën, voorkeur voor orale toediening en verhoogd tromboserisico. Naast patiënten met chronische ITP (79,5%, 35/44) werden er ook patiënten met persisterende (13,6%, 6/44) en nieuw-gediagnosticeerde ITP (6,8%, 3/44) geïncludeerd [12]. Mediaan hadden de patiënten gemiddeld 4 eerdere behandellijnen ontvangen [12].

In een grotere Spaanse studie door González-López et al. (n=138) werd fostamatinib onderzocht als mono- en combinatietherapie [13]. In deze studie werden zowel patiënten met primaire (n=122, waarvan 70,5% (n=86) chronische ITP) als secundaire ITP (n=16) geïncludeerd, met een mediaan van vier eerdere behandellijnen (IQR: 2–5) [13]. Van de 83 patiënten die monotherapie ontvingen, bereikte 85,4% in deze studie een respons (>30 ×10^9/L, met minimaal 8 weken geen bloeding of rescue therapie) [13]. Dit was significant hoger dan patiënten die fostamatinib in combinatie met andere middelen gebruikten (69,6%, *p= 0,026*, zowel steroïden, IVIG en/of TPO-RA) [13]. Ook werd een hogere trombocytenaantallen bij baseline (>20×10^9/L) geassocieerd met een hogere kans op een respons op fostamatinib (88,7% vs. 67,2%; *p= 0,002*) [13]. De mediane tijd tot respons was 11 dagen (IQR: 7-21). Een langere tijd tot respons werd geobserveerd in patiënten die eerder rituximab ontvingen (32 vs. 12,8 dagen, *p = 0,000*) en patiënten die fostamatinib kregen in combinatie met andere behandelingen (22,4 vs. 15,0 dagen, *p= 0,076*) [13]. Wanneer in deze studie dezelfde cut-off voor trombocytenaantallen wordt gehanteerd als in eerdere RCTs, wordt bij 99/138 (71,7%) patiënten een respons gezien [13]. 67 patiënten (48%) hadden in deze studie last van bijwerkingen, waarbij 13 (7,7%) stopten met fostamatinib [13]. Diarree en hypertensie kwamen het vaakst voor en leidden het vaakst tot staken.

In een single-center retrospectieve studie van Amerikaanse bodem wordt een duurzame respons (>30 x10^9/L en verdubbeling trombocytenaantallen t.o.v. baseline op 6 maanden) gezien in 32% (10/32) [14]. Bij 3 jaar na start van fostamatinib was deze respons nog maar aanwezig bij de helft van de patiënten (16%) [14]. Diarree en hypertensie werden opnieuw het vaakst gerapporteerd, waarbij 13% (4/32) patiënten stopten met fostamatinib vanwege een bijwerking [14].

Combinatietherapie

Behoudens de eerder genoemde studie van González-López [13], is nog maar weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van combinatietherapie van fostamatinib met een ander middel. Een studie keek naar 18 patiënten met minimaal 3 eerdere ITP behandellijnen die de combinatie avatrombopag met fostamatinib kregen [15]. In deze patiënten had 15/18 (83,3%) een respons, waarbij 10/15 hun respons behielden tot mediaan 256 dagen en 5/15 patiënten terugvielen na het afbouwen/stoppen van één van beide middelen [15]. Er werd in 6/18 patiënten een adverse event gezien. Neutropenie leidde bij 2 patiënten tot het

stoppen van fostamatinib, waarbij bij 1 patiënt de fostamatinib na een korte periode weer kon worden hervat zonder dat de neutropenie terugkwam [15]. Een andere kleine retrospectieve analyse bekeek 15 patiënten met mediaan 4 eerdere behandellijnen die fostamatinib ontvangen in combinatie met prednison (7, 47%) of een TPO-RA (8, 53%, zowel eltrombopag als romiplostim) [16]. In totaal slaagden 3/7 (43%) patiënten erin om prednison en 3/8 (38%) patiënten om TPO-RA af te bouwen en over te gaan op monotherapie met fostamatinib [16]. In een geval werd de behandeling gestaakt vanwege gastro-intestinale bijwerkingen (graad <3) [16]. Hypertensie en diarree werd elk gezien in 20 (3/15 per bijwerking) van gevallen. Na een mediaan van 4 maanden follow-up (1,3-8,1 maanden) hadden 12/15 patiënten (80%) nog een respons op danwel monotherapie danwel combinatietherapie [16]. In een recent ASH abstract werd gekeken naar patiënt-gerapporteerde uitkomsten van 113 patiënten met ITP die de combinatie fostamatinib met TPO-RA gebruikten [17]. In deze groep rapporteerde 60% van de patiënten dat tenminste de helft van hun trombocyten metingen boven de 50 $x10^9$/L waren. De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (23%), hypertensie (18%), bloeding (12%), vermoeidheid (8%), hoofdpijn (5%) en trombotische events (4%) [17].

Bijwerkingen database (FAERS)
De FAERS-database, een systeem beheerd door de FDA waarin patiënten en zorgverleners meldingen kunnen doen van bijwerkingen, is ook gescreend door een Chinese onderzoeksgroep voor fostamatinib [18]. Zij vinden dat de meeste bijwerkingen (33,9%) worden gerapporteerd binnen 1 maand na initiatie van fostamatinib, met een mediane tijd van 86 dagen [18]. Ook in deze database worden hypertensie, verhoging van leverenzymen en diarree het vaakst gemeld. In de database worden ook twee onverwachte bijwerkingen gevonden, namelijk cerebrale trombose en necrotiserende wekedeleninfectie [18]. Gezien de grote beperkingen van de FAERS database, zoals onderrapportage, dubbele meldingen en onduidelijkheid over comedicatie, is voorzichtigheid echter geboden bij interpretatie van deze resultaten.

Aanhoudende remissie na het stoppen van fostamatinib
Het verkrijgen van een duurzame remissie na het stoppen van fostamatinib is in meerdere studies beschreven [12, 13, 19, 20]. In de twee real-world studies werd in slechts 5,1% (5/99) [13] en 21% (4/19) [12] van de patiënten fostamatinib succesvol gestaakt na een (complete) respons. Er is een specifieke studie gedaan naar het afbouwen en stoppen van fostamatinib [20]. In deze Spaanse cohortstudie met 61 patiënten met ITP en fostamatinib behandeling bereikte 24,6% (15/61) een complete respons (T >100 $\times10^9$/L gedurende ≥6 maanden). Van deze groep startten 13 patiënten met afbouwen (mediaan trombocytenaantal: 232 $\times10^9$/L) [20]. Negen patiënten voltooiden het protocol, waarvan er 7 tot het einde van de follow-up periode in remissie waren (mediane follow-up: 263 dagen (IQR: 247-313) [20]. Bij de 2 die terugvielen werd na herstart van fostamatinib opnieuw een respons gezien [20].

Overige Syk remmers
Sovleplenib en cevidoplenib, twee nieuwe Syk-remmers, worden op dit moment alleen in studieverband uitgegeven (18). Een dubbel geblindeerde RCT uit China liet voor sovleplenib zien dat een duurzame respons bereikt werd in 48% (61/126), tegenover 0% in de placebogroep [21]. In deze studie wordt ook gesuggereerd dat de mediane tijd tot respons bij sovleplenib sneller zou zijn dan bij fostamatinib (8 vs. 14 dagen), maar meer onderzoek is nodig (17).

Bewijskracht van literatuur

Overwegingen
Er is slechts één retrospectieve studie beschikbaar die fostamatinib direct vergelijkt met een andere (tweedelijns)behandeling, namelijk TPO-RA [10]. Alhoewel deze retrospectieve studie concludeert dat fostamatinib een vergelijkbare effectiviteit heeft als TPO-RA, liggen de gerapporteerde duurzame en langdurige responspercentages in de literatuur hoger voor TPO-RA (zo rond de 40-60% bij TPO-RA vs. 28% bij fostamatinib) [3], deze richtlijn). Interessant zijn de aanwijzingen dat fostamatinib inzetten in eerdere behandellijnen mogelijk leidt tot hogere responspercentages [8]. Deze gevonden associatie kan goed verklaard worden door ziektespecifieke kenmerken. Immers, patiënten die meerdere behandellijnen ondergaan zullen in het algemeen een meer refractoir fenotype hebben. In de geïncludeerde studies in deze richtlijn hebben patiënten mediaan 3-4 eerdere behandellijnen gehad, behalve voor de RCT van Kuwana et al. [2] waar de mediaan 2 behandellijnen is (spreiding 1-7) [1, 10, 12-14]. Deze RCT heeft bijna 2x hogere stabiele respons percentages dan de andere RCTs (FIT1-2, 36% vs. 17%) [1, 2]. In de post-hoc analyse van de FIT1-2 trials wordt ook een duidelijk hoger responspercentage gezien bij het inzetten van fostamatinib in een eerdere lijn, terwijl in de retrospectieve studie van González-López et al. deze associatie niet wordt gevonden [8, 13]. Concluderend is meer direct vergelijkend onderzoek nodig om de juiste plek van fostamatinib in de behandeling van ITP te bepalen.

Fostamatinib zou een goede alternatieve behandeloptie kunnen zijn voor patiënten met een verhoogd trombotisch risico, zoals ook recentelijk beschreven in een Amerikaans Expert Opinion artikel [22]. In de verschillende RCTs wordt een trombose-incidentie van 0-0,7% gerapporteerd bij gebruik van fostamatinib [2, 9]. Dit is aanzienlijk lager in vergelijking met andere behandelingen voor ITP zoals TPO-receptor agonisten, waarbij volgens de analyse van Cooper et al. een trombotisch event wordt gerapporteerd in 0-9,6%

[9]. Het lagere trombotische risico met fostamatinib kan ook mechanistisch verklaard worden. Het Syk enzym speelt een belangrijke rol in de signaleringspaden van FcyRIIIa, glycoproteïne VI en CLEC-2 receptor op de trombocyt [22]. Syk blokkade kan zo de aggregatie van trombocyten remmen, zonder een toename van bloedingsneiging, gezien andere receptoren die betrokken zijn bij de hemostase wel functioneel intact blijven [22].

Er is nog te weinig onderzoek gedaan naar voorspellende factoren voor respons op fostamatinib. In een studie werd een langere responstijd geobserveerd in patiënten die eerder rituximab ontvingen [13]. De vraag is of dit komt doordat deze patiënten sowieso al degenen zijn die minder goed reageren of dat dit eerder mechanistisch van aard is gezien beide behandelingen (deels) op B-cellen gericht zijn. Gezien de ruime ervaring, de kosten en de plek van rituximab in de behandeling van ITP, is de ITP werkgroep van mening dat rituximab eerder dan fostamatinib overwogen zou moet worden bij patiënten met aangetoonde trombocyten autoantistoffen in de MAIPA.

Ook over het combineren van fostamatinib met andere middelen is nog maar weinig bekend. In alle gerandomiseerde trials was combinatietherapie met corticosteroïden, azathioprine en danazol toegestaan. Het hogere responspercentage bij monotherapie met fostamatinib in vergelijking met combinatietherapie in de retrospectieve studie van González-López et al. [13] kan vertekend zijn door selectie bias en *confounding by indication*. Patiënten met hogere trombocytenaantallen en een milder ziektebeeld kregen mogelijk eerder monotherapie, welke vervolgens beter reageerde op fostamatinib dan patiënten met een heftiger ziektebeeld. In deze studie werd niet apart gekeken naar het effect van de verschillende combinatietherapieën (zowel steroïden als TPO-RA als IVIG). Twee andere studies die kijken naar combinatiebehandelingen van fostamatinib met TPO-RA laten een goede initiële respons zien (≈80%) met een tolerabel aantal bijwerkingen [15, 16]. Deze studies hebben echter een korte follow-up, kleine cohorten (n=18 en n=8) en vergelijken de combinatietherapie niet met monotherapie. Uit de beschikbare studies kan dus nog onvoldoende geconcludeerd worden of het combineren van fostamatinib met TPO-RA wel of niet een betere uitkomst geeft dan monotherapie fostamatinib. In de ITP werkgroep zijn er ervaringen gedeeld dat de combinatie fostamatinib met TPO-RA en/of andere middelen goed werkt, al is dit anno schrijven (Q3 2025) nog anekdotisch bewijs. Wij adviseren dan ook om te overleggen over het beleid met een expertisecentrum op het gebied van ITP indien men overweegt om fostamatinib te starten.

Hoofdconclusies

1. Het aantal patiënten met een stabiele respons op 24 weken met fostamatinib wordt geschat rond de 28% in een groep patiënten die mediaan op 2 tot 4 eerdere behandellijnen heeft gefaald.
2. Fostamatinib wordt over het algemeen goed verdragen, met diarree, hypertensie, neutropenie en verhoging van leverenzymen als belangrijkste bijwerkingen.
3. Vanwege de lage trombose-incidentie kan fostamatinib een geschikt alternatief zijn voor patiënten met ITP met een verhoogd tromboserisico vanaf de derdelijn.

Aanbevelingen

1. Fostamatinib kan worden ingezet bij patiënten met persisterende en chronische ITP die op minimaal 2 eerdere behandelingen gefaald hebben, al dan niet als monotherapie of in combinatie met andere middelen.
2. Bij patiënten met ITP én een verhoogd tromboserisico kan fostamatinib een geschikt alternatief zijn vanaf de derdelijnsbehandeling.
3. Monitor diarree klachten, bloeddruk, leverenzymen en neutrofielen aantallen tijdens behandeling.
4. Overweeg eerst rituximab met name bij patiënten met aangetoonde trombocyten autoantistoffen, alvorens fostamatinib te overwegen.

Overleg laagdrempelig met een collega uit de ITP werkgroep en/of een ITP expertisecentrum over de indicatie voor fostamatinib, inclusief over in welke vorm (mono- versus combinatietherapie).

Tabel 1. Overzicht RCTs naar fostamatinib in vergelijking met placebo
Tabel 2. Overzicht cohortstudies naar effectiviteit en veiligheid fostamatinib.

Referenties – PICO 3

1. Bussel, J., 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): p. 921–930.
2. Kuwana, M., et al., *Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study.* Br J Haematol, 2023. **200**(6): p. 802–811.
3. Kou, R., et al., *Fostamatinib for immune thrombocytopenic purpura in adult patients: A systematic review and meta-analysis.*

EJHaem, 2024. **5**(4): p. 651–660.
4. Tungjitviboonkun, S., et al., *Efficacy and safety of fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: a meta-analysis from randomized controlled trials.* Ann Hematol, 2024. **103**(9): p. 3357–3368.
5. Bussel, J.B., et al., *Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program.* Am J Hematol, 2019. **94**(5): p. 546–553.
6. Kuwana, M., et al., *Long-term treatment with fostamatinib in Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: An open-label extension study following a phase 3 placebo-controlled, double-blind, parallel-group study.* Am J Hematol, 2024. **99**(2): p. E55–e59.
7. Kuwana, M. and Y. Tomiyama, *Long-term safety and efficacy of fostamatinib in Japanese patients with primary immune thrombocytopenia.* Int J Hematol, 2025. **121**(3): p. 356–362.
8. Boccia, R., et al., *Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia.* Br J Haematol, 2020. **190**(6): p. 933–938.
9. Cooper, N., et al., *Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib.* Ther Adv Hematol, 2021. **12**: p. 20406207211010875.
10. Dranitsaris, G., et al., *Fostamatinib or Thrombopoietin for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in Adult Patients: A Real-World Assessment of Safety, Effectiveness and Cost.* Acta Haematol, 2024. **147**(3): p. 333–343.
11. Lucchini, E., et al., *Real-world efficacy and safety of fostamatinib in ITP patients: Italian multicentre experience. GIMEMA ITP1122 study.* British Journal of Haematology, 2025. **00**: p. 1–10.
12. Jiménez-Bárcenas, R., et al., *Treatment with fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: Experience from the Andalusian region in Spain-The Fostasur Study.* Br J Haematol, 2024. **204**(5): p. 1977–1985.
13. González-López, T.J., et al., *Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice.* Blood, 2024. **144**(6): p. 646–656.
14. Moore, D.C., et al., *Real-world clinical outcomes with fostamatinib for the treatment of refractory chronic immune thrombocytopenia: a single-center experience.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2024. **35**(6): p. 316–320.
15. Mingot-Castellano, M.E., et al., *Avatrombopag plus fostamatinib combination as treatment in patients with multirefractory immune thrombocytopenia.* Br J Haematol, 2024. **205**(4): p. 1551–1555.
16. Passucci, M., et al., *Fostamatinib combined with TPO-RAs or steroids as a bridge to monotherapy or as time-limited continuous treatment in relapsed chronic ITP: A single-centre case series.* Br J Haematol, 2024. **204**(5): p. 2129–2132.
17. Bowhay-Carnes, E., et al., *Real-World Experience with Combination Therapy of Fostamatinib and Thrombopoetin Receptor Agonists (TPO-RAs) for Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP): Patient-Reported Outcomes.*Blood, 2024. **144**(Supplement 1): p. 5080–5080.
18. Wei, W., et al., *Post-marketing safety surveillance of fostamatinib: an observational, pharmacovigilance study leveraging FAERS database.* Expert Opin Drug Saf, 2024: p. 1–9.
19. Ghanima, W., et al., *Sustained response off treatment after fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: A series of four case reports.* Hematology, 2025. **30**(1): p. 2456687.
20. Mingot-Castellano, M.E., et al., *Platelet Responses After Tapering and Discontinuation of Fostamatinib in Patients with Immune Thrombocytopenia: A Continuation of the Fostasur Study.* J Clin Med, 2024. **13**(21).
21. Hu, Y., et al., *Efficacy and safety of sovleplenib (HMPL-523) in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia in China (ESLIM-01): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.* Lancet Haematol, 2024. **11**(8): p. e567–e579.
22. Provan, D., J. Thachil, and M.T. Álvarez Román, *Addressing thrombosis concerns in immune thrombocytopenia: the role of fostamatinib in immune thrombocytopenia management.* Expert Rev Hematol, 2024. **17**(1-3): p. 55–66.

Bijlage 3A. PICO & Zoekstrategie

PICO 3

Vraag: Wordt bij gebruik van fostamatinib bij patiënten met persisterende en chronische ITP die op minimaal 2 andere behandelingen hebben gefaald een goede respons (trombocyten en bloedingen) en weinig bijwerkingen gezien vergeleken met andere behandelingen?

P = Patiënten met persisterend en chronische ITP, waarbij minimaal twee andere behandelingen niet hebben geholpen

I = Fostamatinib

C = Geen fostamatinib (o.a. placebo)

O = Respons, bloedingen, bijwerkingen, kosten

Zoekstrategie

("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Immune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Immune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "ITP"[tiab] OR "ITP's"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Autoimmune Thrombocytopaeni*"[tiab] OR "Thrombocytopenia purpura"[tiab] OR "Werlhof Disease*"[tiab] OR "Werlhof's Disease*"[tiab] OR "Platelet Count"[Mesh] OR "Platelet Count"[tiab] OR "Thrombopenia"[tiab] OR "Thrombocytopeni*"[tiab] OR "Blood Platelet disorder*"[tiab]) **AND** ("fostamatinib" [Supplementary Concept] OR "Tavlesse" [tiab] OR "Fostamatinib" [tiab] OR "spleen tyrosine kinase*" [tiab] OR "SYK inhibitor*" [tiab])

#155 results, last searched 30-06-2025

Selectie van artikelen

Inclusie

– Primaire of secundaire ITP
– Volwassenen
– Moet gaan over fostamatinib (of andere Syk inhibitor) behandeling: effectiviteit en/of veiligheid

Exclusie

– Geen case reports of case series (<20 patiënten met fostamatinib behandeld)

Selectie: 18 artikelen.

+ Enkele extra artikelen toegevoegd over mechanisme en reviews.

Bijlagen

Tabel-123 (179 KB) **0**

Tabel-1233 (164 KB) **0**

Eerste (94 KB) **0**