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: 13-09-26 12:46
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2020-09-09
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Deze richtlijn is geschreven vanuit klinische vraagstellingen (PICO's) over zowel diagnostiek als behandeling. Voor elke fase van de ziekte worden uitgangsvragen gesteld waarna deze worden uitgewerkt middels een literatuursearch waarbij de gevonden literatuur kritisch bekeken en gewaardeerd wordt. Daarbij zijn enkele vragen voorgelegd aan een expert-panel, bestaande uit de 14 leden van de ITP werkgroep, waaruit een expert opinion naar voren is gekomen. Tenslotte wordt een aanbeveling gedaan voor de praktijk. De overige delen van de richtlijn zijn niet veranderd t.o.v de richtlijn uit 2013.

Samenstelling werkgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld door een kleine groep wetenschappers en clinici in samenwerking met de ITP werkgroep, in overeenstemming met de benigne werkgroep. Beide werkgroepen zijn deel van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH).

- Dr. M.R. Schipperus
- Prof.dr. B.J. Biemond
- Dr. P.A.W. te Boekhorst
- Dr. R. Fijnheer
- Dr. G.K.S. Jie
- Dr. H.R. Koene
- Prof.dr. J.J. Zwaginga
- Dr. D. Evers
- Prof.dr. R.E.G. Schutgens
- Dr. A.J.G. Jansen
- Drs. L. Porcelijn
- Theo de Wispelaere

Belangenverklaringen

Alle werkgroep leden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen kunt u inzien via de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
Dr.M.R.Schipperus	Research grant Amgen
Prof.dr.B.J.Biemond	Advisary board Novartis en Amgen
Dr.P.A.W. te Boekhorst	Geen
Dr.R.Fijnheer	Clinical advisor DEKRA
Dr.G.K.S.Jie	Geen
Dr.H.R.Koene	Geen
Prof.dr.J.J.Zwaginga	Medical advisory board en speakers fee Sanofi, Amgen, Novartis
Dr.D.Evers	Geen
Prof.dr.R.E.G.Schutgens	Advisary board Novartis en research grant Novartis
Dr.A.J.G.Jansen	Geen
Drs. L.Porcelijn	Geen
Theo de Wispelaere	Geen

Inbreng patientenperspectief

De ITP patiëntenvereniging heeft bijgedragen aan deze richtlijn.

Samenvatting

Algemeen

Inleiding

Primaire Immuun gemedieerde Trombocytopenie (ITP) is een diagnose, die gesteld wordt door uitsluiting van andere oorzaken, die zich kenmerkt door een verworven geïsoleerde trombocytopenie (trombocyten < 100 x 109/l) zonder een duidelijke onderliggende ziekte of oorzaak voor de trombocytopenie. Bij secundaire ITP wordt er een onderliggende aandoening gevonden die mede moet worden behandeld waarop in de regel de trombocytopenie reageert. Deze richtlijn richt zich op primaire ITP.

Wanneer voor het eerst de diagnose wordt gesteld wordt gesproken van de acute fase. Indien na 3 maanden geen of minimale respons is geweest op de eerste lijn behandeling, wordt dit persisterende ITP genoemd. Vanaf 12 maanden na diagnose spreken we van chronische ITP.

De pathofysiologie van ITP is nog niet volledig opgehelderd. ITP is een immuun gemedieerde ziekte waarbij auto antistoffen tegen trombocyten (GP IIb/IIIa, GP Ib/IV en/of GP V) bewerkstelligen dat de bloedplaatjes versneld worden afgebroken in de milt en/of de lever (Fc-gemedieerde pathway). T-helper cellen (Th), auto antilichaam producerende B-cellen en cytotoxische T cellen (Tc) hebben een belangrijke rol in het proces van afbraak en het tegengaan van aanmaak van de trombocyten, doordat er antistoffen zijn gevormd tegen de plaatjes-specifieke glycoproteïnen en TPO-receptor (MPL). CD25+ T-regulatoire (Treg) cellen blijken in aantal en functie verminderd te zijn bij ITP, waardoor zelftolerantie verminderd is en auto-immuunziekten in de hand werkt.

Voorts zijn er onderzoeken die aantonen dat verouderde bloedplaatje het siaalzuur verliezen (het zogenaamd desialyseren) en versneld worden afgebroken. De gedesialyseerde trombocyten worden door de lever opgeruimd en geven via de Ashwell Morell receptor in de lever een signaal tot het aanmaken van TPO wat de aanmaak van trombocyten bevordert. Dit wordt de Fc-onafhankelijke pathway genoemd.

Epidemiologie

De incidentie van ITP is ongeveer 3.3/100.000. De ziekte komt vaker voor bij jonge vrouwen, maar is vanaf de leeftijd van 65 jaar evenredig verdeeld over mannen en vrouwen. Secundaire ITP, met aantoonbaar onderliggend lijden omvat 18-20% van de nieuw gediagnosticeerde ITP.

Overzicht uitgangsvragen

Overzicht PICO's

1. Wat is de waarde van het verrichten van trombocyt-specifiek autoantistof onderzoek voor de diagnose ITP?
2. Wat is het effect van dexamethason in vergelijking met prednison op de respons, bloedingen, bijwerkingen en gebruiksvriendelijkheid in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP?
3. Hebben patiënten met een milt sequestratiepatroon (I) van de ITP patiënten die een indicatie hebben voor een splenectomie (P) een hogere kans van slagen bij splenectomie (O) dan patiënten met een lever sequestratiepatroon of gemengd patroon (niet-milt patroon)(C) ?
4. Hebben ITP patiënten (P)die worden behandeld met een lage dosis rituximab (I) dezelfde mate van respons (O) als patiënten die worden behandeld met een standaarddosis rituximab(C)?
5. Wordt bij gebruik van TPO-RA (I) bij patiënten met persisterende en chronische ITP (P) een goede (trombocyten en bloedingen) respons en weinig bijwerkingen gezien (O) vergeleken met patiënten die rituximab therapie hebben gehad (C)?
6. Wat zijn de response rates van splenectomie vs. best of care bij ITP patiënten?
7. Wordt bij gebruik van TPO-RA (I) bij patiënten met persisterende en chronische ITP (P) een goede (trombocyten en bloedings)respons en weinig bijwerkingen gezien (O) vergeleken met best of care (C)?
8. Geeft Rituximab (I) een langer voortdurende respons(O) dan splenectomie (C), binnen de behandeling van patiënten met persisterende of chronische ITP (P)?
9. Geeft een behandeling met TPO-RA een beter en/of langer voortdurende respons dan splenectomie binnen de behandeling van patiënten met persisterende of chronische ITP?
10. Wordt er bij patiënten met persisterende en chronische ITP die geen respons op een van de TPO-RA (eltrombopag of romiplostim) wel een respons gezien wanneer zij switchen naar een andere TPO-RA?
11. Faciliteert rituximab in combinatie met corticosteroïden binnen de behandeling van patienten met persisterende of chronische ITP een langer voortdurende respons dan behandeling met enkel rituximab?

Klinisch beeld en diagnostiek van ITP in de nieuw gediagnosticeerde fase

De eerste presentatie van acute ITP kan divers zijn. Patiënten kunnen zich melden met hematomen, of tandvleesbloedingen tot meer ernstige epistaxis, GI-bloeding of hersenbloeding. Het laboratorium onderzoek laat alleen een verlaagd bloedplaatjes aantal zien. Anamnestisch gaan de beginverschijnselen van de ITP gepaard met een immuun respons in de weken voorafgaand, meestal duidend op een virale infectie. Overig laboratorium onderzoek toont geen tot weinig andere afwijkingen. Indien andere lab afwijkingen worden gezien, moet er aan andere diagnoses worden gedacht. Uitlokkende factoren zijn een doorgemaakte (bacteriële of virale) infectie en andere auto-immuunziekten (in 8,7% van de gevallen), maar meestal treedt ITP spontaan op.

Primaire ITP wordt bij uitsluiting gesteld en is de reden dat patiënten met verdenking op ITP uitgebreid worden getest.

Anamnese:

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

Lichamelijk onderzoek:

- **Type en ernst van bloedingen (huid, slijmvliezen)**
- **Graderen bloedingen (WHO graad, zie bijlage).**
- **Lever- en milt grootte, lymfadenopathie.**

- Op indicatie: neurologisch onderzoek, fundoscopie.

Aanvullend onderzoek:

Standaard:

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

Op indicatie:

- Auto antistoffen tegen bloedplaatjes: MAIPA en PIFT (Sanquin Amsterdam)
- TPO-level (Sanquin Amsterdam)
- Beenmerg onderzoek kan overwogen worden indien getwijfeld wordt aan de diagnose, of wanneer een splenectomie wordt overwogen. Een beenmerg onderzoek is niet nodig voor het stellen van de diagnose ITP.

Differentiaal diagnose

Tabel 1: Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnose trombocytopenie	
Pseudo-trombocytopenie	Toegenomen afbraak of verbruik
Congenitale afwijkingen met reuzentrombocyten	Anti-fosfolipiden syndroom
EDTA	Diffuse intravasale stolling
Medicamenteus	Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)
	Heparine geïnduceerde trombopenie (HIT)
Verminderde aanmaak	Hypersplenisme
Erfelijke trombocytopenie (Bernard-Soulier, Gray platelet syndroom)	Medicamenteus
Folaat of vitamine B12 deficiëntie	Parasitaire infectie: malaria

Hypo- of hyperthyreoïdie	Post-transfusie purpura
Lymfoproliferatieve aandoeningen met beenmerginfiltratie	Systemische auto-immuunaandoening
Medicamenteus of toxisch	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
Myelodysplastisch syndroom	Virusinfectie: HIV, HCV, CMV, EBV, rubella, Denque
	Ziekte van von Willebrand type IIb

Criteria voor behandeling

Volwassen ITP patiënten behoeven in principe pas behandeling als ze symptomatisch zijn of een zeer laag trombocytengetal hebben. Een exact trombocytengetal zonder klinische symptomen waarbij behandeling noodzakelijk is, is niet bekend uit de literatuur bij ITP. De ASH 2019 richtlijn suggereert te behandelen bij trombocyten van 30×109/L of lager, echter dit is een aanbeveling met een lage body of evidence en de behandelend arts zou verschillende aspecten van de patiënt mee moeten nemen in deze beslissing (zoals symptomatologie, comorbiditeit, antistollingsmedicatie, ingrepen in de nabije toekomst en leeftijd voor het starten van de behandeling).

Definities van respons

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

Bepaling van trombocyt-specifieke antistoffen in het stellen van de diagnose bij ITP

Vraag: Wat is de waarde van het verrichten van trombocyt-specifiek autoantistof onderzoek voor de diagnose ITP?

Samenvatting literatuur

Immuun Trombocytopenie (ITP) wordt in de huidige richtlijnen gediagnosticeerd door exclusie van andere oorzaken voor trombocytopenie. Primaire ITP wordt gedefinieerd als een geïsoleerde trombocytopenie (< 100 x 109/L) en secundaire ITP als een trombocytopenie geassocieerd met andere aandoeningen, zoals SLE.[1] Tot heden wordt er geen diagnostische test bij de diagnosestelling van ITP geïncludeerd.[2] De reden hiervoor is dat deze testen tot voor kort met name een lage sensitiviteit hadden en derhalve vaak (fout) negatieve resultaten opleverden bij patiënten met klinisch ITP[3,4]. Anderszins wordt door het niet standaard includeren van hoog specifieke testen voor het detecteren van autoantistoffen nogal eens een foute diagnose gesteld.5 De in Canada opgezette McMaster ITP registry liet zien dat 36 van de 295 (12.2%)) patiënten initieel gediagnosticeerd als ITP bij follow up geen ITP bleken te hebben en dat 10 van de 319 (3.1%) patiënten met de diagnose trombocytopenie door andere oorzaak uiteindelijk toch ITP bleken te hebben. Het belang van goede serologie is natuurlijk evident daar als onderliggende pathologie voor ITP autoantistoffen tegen trombocyten centraal staan.[6] Hoewel cellulaire auto-immuun reacties met T cel cytotoxiciteit beschreven zijn [7-9] zou iedere betrouwbare methode voor het detecteren van trombocyten autoantistoffen de klinische diagnose

ondersteunen.[10]

Waar voorheen echter geen betrouwbare methode beschikbaar was, is aangetoond dat, met aanpassingen van de directe monoclonal antibody immobilization of platelet antigens (MAIPA) assay, het mogelijk is om autoantistoffen aan te tonen met een negative predictive value (NPV) van 78-80% en een positive predictive value (PPV) van >95%.[11] Het betreft hier een zogenaamde glycoproteïne specifieke autoantistof detectie methode. Autoantistoffen zijn grotendeels gericht tegen de glycoproteïnen IIb/IIIa, Ib/IX en V.[12,13] In de directe MAIPA worden de trombocyten van de patiënt, met de al dan niet gebonden autoantistoffen, gesolubiliseerd, waardoor de glycoproteïnen vrij komen. Met behulp van specifieke monoclonale antistoffen worden de belangrijke glycoproteïnen op een microtiterplaat gebonden en eventueel gebonden antistoffen zichtbaar gemaakt met een fluorescentie gelabeld conjugaat.[14] Met deze methode wordt vermeden dat aspecifieke antistof binding aan o.a. de FcγRIIa op de trombocyten fout positieve reacties veroorzaakt, iets dat voorheen bij gebruik van 'volledige trombocyten' antistof detectie methoden een lage specificiteit veroorzaakte. Belangrijk daarbij is dat de autoantistof detectie met behulp van de directe MAIPA, d.w.z. detectie van autoantistoffen gebonden aan de trombocyten van de patiënt zelf, veel sensitiever is dan autoantistof detectie in het serum van de patiënt (80% ten opzichte van 40-50%).[14]

Vrbensky et al. (2019) hebben een systematisch review geschreven over en een meta-analyse uitgevoerd van de sensitiviteit en de specificiteit van trombocyten autoantistof detectie.[4] Uit een totaal van 1513 Engelstalige artikelen, met originele data, over ITP en relevante testmethodes, bleven uiteindelijk 18 studies over die voldeden aan de selectie criteria waaronder: > 20 primaire ITP patiënten geïncludeerd, minimaal autoantistoffen getest in de directe antistof detectie methode tegen GPIIb/IIIa en GPIB/IX, detectie van antistoffen van de IgG klasse. Data van negen van deze 18 studies konden worden gebruikt om een gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor de directe autoantistof detectie te berekenen van 53%, respectievelijk > 90%.[15-22] De conclusie van de meta-analyse was dat een positieve uitslag in een glycoproteïne specifieke trombocyten autoantistof detectie onderzoek de diagnose ITP sterk ondersteunt en dat de aandoening ITP waarschijnlijk verschillende onderliggende pathologische oorzaken heeft waardoor bij een deel van de patiënten geen antistoffen aantoonbaar zijn. Met behulp van een gemodificeerde directe MAIPA kon worden aangetoond dat in ieder geval bij 78-80% van ITP patiënten autoantistoffen aantoonbaar zijn. 11 Dat Porcelijn et al. bij dit hoge percentage ITP patiënten antistoffen aantonen kan door meerdere factoren verklaard worden. Ten eerste werd de in 2009 vastgestelde ITP definitie < 100 x 10^9/L trombocyten gehanteerd, in tegenstelling tot verschillende van de andere negen studies[15-17,19,22], waarbij nog de oude definitie (van voor 2009) van < 150 x 10 ^{9}/L werd gebruikt. Porcelijn et al. hebben aangetoond dat bij ITP patiënten met trombocyten aantallen > 80 x 10^9/L autoantistoffen minder frequent kunnen worden aangetoond (data niet gepubliceerd). Ten tweede waren er grote verschillen in de cut-off waarden die gehanteerd werden voor positief/negatief. Doordat een grote groep gezonde personen en niet-ITP trombocytopenie patiënten werden getest, waren we in staat om de cut-off waarde op O.D.= 0.13 te stellen. Verschillende andere studies gebruikten een cut-off van O.D.= 0.2 of een niet nader gedefinieerde waarde.[16,17,19,22] Met onze lage cut-off waarde verbeterde echter de specificiteit van onze assay. Het is nl. bekend uit de praktijk dat bij veel ITP patiënten de autoantistoffen slechts zwak aantoonbaar zijn en dat een groot percentage tussen de O.D. 0.13 en 0.2 ligt. Ten derde werd de autoantistof detectie bij drie van de negen studies met behulp van de (modified) antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay ((M)ACE) verricht[16,20,21], een methode die toch verschilt van de MAIPA. Ten vierde is alleen in de studie van Porcelijn et al., naast autoantistof detectie voor GPIIb/IIIa en GPIb/IX ook autoantistof detectie voor GPV-geassocieerde autoantistoffen geïncludeerd. Autoantistoffen tegen GPV worden in dit opzicht frequent aangetoond, en het mede testen op de aanwezigheid van deze antistoffen verhoogt de sensitiviteit.[11,12,23-25] Porcelijn et al. bevestigen dus de conclusie van Vrbensky et al. dat een positieve uitslag in een glycoproteïne specifieke trombocyten autoantistof detectie onderzoek de diagnose ITP ondersteunt, maar laten tevens zien dat met een geoptimaliseerde assay ook de negatief voorspellende waarde rond de 80% ligt. Recent zijn de bevindingen van Porcelijn et al. voor autoantistof detectie met behulp van de directe MAIPA bevestigd door een Amerikaanse onderzoeksgroep.[26]

Bij ongeveer 20% van de patiënten met ITP toont ook de huidige autoantistof detectie test geen autoantistoffen aan. Hoewel bij een deel van deze patiënten de ITP zou kunnen berusten op cellulaire auto-immuniteit, is de test onvoldoende geschikt als 'rule-out' voor de diagnose ITP. Echter door de waargenomen hoge specificiteit van de test met een PPV van > 95%, kan de test zeker wel als 'rule-in' test voor de diagnose ITP worden gebruikt.

Resultaten

1) Voor de diagnose ITP is een glycoproteïne specifieke autoantistof detectie methode beschikbaar, met 78-80% sensitiviteit en >95% specificiteit.

2) Ondanks de lagere sensitiviteit, kan het herhaaldelijk niet aantonen van trombocyt-reactieve autoantistoffen een reden zijn voor de behandelaar om cellulaire auto-immuniteit of een andere diagnose te overwegen. Dit geldt met name voor patiënten waarbij de behandeling met conventionele therapie onvoldoende effect heeft.

Bewijskracht literatuur

De bewijskracht van de literatuur kan als “high evidence quality” worden beoordeeld aangezien verschillende prospectieve studies een hoge PPV hebben aangetoond. Tevens is in deze onderzoeken aangetoond dat, mits met de juiste detectie methode en ITP definitie een acceptabele NPV wordt gezien.

Conclusies

Geconcludeerd kan worden, dat voor het stellen van de diagnose ITP, naast een trombocyten aantal < 100 x 109/L, het uitsluiten van andere oorzaken en het effect van therapie, het verrichten van een directe glycoproteïne specifieke autoantistofdetectie test overwogen kan worden.

Aanbevelingen

Overweeg voor het ondersteunen van de diagnose ITP een auto-antistof bepaling (directe MAIPA) tegen GPIIb/IIIa, GPIb/IX en GPV.

Geselecteerde artikelen

1. Schipperus MRB, B.J. Te Boekhorst, P.A.W. et al. namens de kerngroep ITP van de Nederslandse Vereniging voor Hematologie. Richtlijn immuun gemedieerde trombocytopenie. NTVH. 2013;10:122-131.
2. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):561-567.*
3. Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017;1(25):2414-2420.
4. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):787-794.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
6. Joutsi L, Kekomaki R. Comparison of the direct platelet immunofluorescence test (direct PIFT) with a modified direct monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (direct MAIPA) in detection of platelet-associated IgG. *Br J Haematol*. 1997;96(1):204-209.
7. Porcelijn L, Folman CC, Bossers B, et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1998;79(6):1101-1105
8. Vollenberg R, Jouni R, Norris PAA, et al. Glycoprotein V is a relevant immune target in patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2019;104(6):1237-1243.
9. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, de Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol*. 2018;182(3):423-426.
10. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4(1):9-18.

Eerstelijns therapie van nieuw gediagnosticeerde immuun trombopenie

Vraag: Wat is het effect van dexamethason in vergelijking met prednison op de respons, bloedingen, bijwerkingen en gebruiksvriendelijkheid in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP?

Samenvatting literatuur

Nadat in de jaren ’60 werd ontdekt dat ITP een auto-immuun aandoening is, werden corticosteroïden de standaard eerstelijns behandeling voor ITP (Neunert, 2019; Connell, 2016; Stasi, 2011). Net zoals bij andere auto-immuun aandoeningen zijn sindsdien

hoge doseringen orale prednison gebruikt met, na bereik van een adequate respons, een vaak langdurig afbouwschema. Met de standaard orale prednison behandeling (0.5 – 2.0 mg/kg/dag gedurende 2 – 4 weken, daarna afbouwen gedurende enkele weken) wordt in twee derde van de patiënten een trombocyten respons gezien. Maar met het afbouwen van de behandeling daalt het aantal trombocyten vaak opnieuw (Mithoowani, 2016; Godeau, 2016; Cines, 2002). Lange termijn remissie wordt in minder dan 30% van de patiënten geobserveerd (George, 1996; Cines, 2002). Veel patiënten tolereren de hoge dosering corticosteroïden tijdens de weken of maanden durende behandeling niet vanwege bijwerkingen (Cines, 2005). In 1994 lieten Andersen et al. zien dat 'pulsed' dexamethason (elke 28 dagen gedurende 6 cycli) een effectieve behandeling was voor patiënten met ITP die niet reageerden op eerdere behandelingen met bijvoorbeeld prednison (Andersen, 1994). Nadien zijn er verschillende studies gedaan naar het effect van 'pulsed' dexamethason behandeling vergeleken met standaard doses prednison behandeling in patiënten die niet eerder waren behandeld voor ITP. Conclusies afgeleid uit deze studies staan in Tabel 1.

Tabel 2. Conclusies

GRADE	Conclusie
B	De initiële 'overall' respons lijkt gelijk of hoger te zijn bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan met prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP (Arai 2018; Arai, 2017; Mithoowani 2016; Matschke 2016; Wei 2016; Din 2015; Mashhadi 2012; Bae 2010; Praituan 2009).
A	Een initiële complete respons lijkt vaker bereikt te worden bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan met prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP (Arai, 2017; Mithoowani 2016; Wei 2016; Mashhadi 2012).
B	Een initiële complete respons lijkt sneller bereikt te worden bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan met prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP (Wei 2016).
B	De 'sustained' respons na 6 maanden lijkt vergelijkbaar tussen eerstelijns behandeling met dexamethason of prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP (Arai 2018; Arai, 2017; Din, 2015).
A	Gepoolde resultaten laten een hogere 'sustained' respons na 1 jaar zien na behandeling met dexamethason in vergelijking met prednison (Arai, 2017).
B	Het beperkte beschikbare bewijs over de incidentie van bloedingen bij behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP tussen dexamethason en prednison laat geen duidelijk verschil zien (Wang, 2019; Matschke, 2016; Wei, 2016;; Sakamoto, 2014; Praituan, 2009).
B	Bijwerkingen treden vaker op in patiënten die behandeld worden met prednison in vergelijking met dexamethason. Dit lijkt voornamelijk veroorzaakt door de langere therapieduur bij prednison (Wang, 2019; Arai, 2018; Arai, 2017; Mithoowani, 2016; Matschke, 2016; Wei, 2016; Din, 2015; Sakamoto, 2014; Mashhadi, 2012; Nakazaki, 2012; Bae, 2010; Praituan, 2009).

Resultaten

In 2003 bleek een enkele cyclus van 'pulsed' dexamethason (40 mg/day gedurende 4 dagen) effectief te zijn in patiënten die niet eerder waren behandeld voor ITP, met een initiële respons van 85% (Cheng, 2003). Van deze patiënten had 50% een blijvende

respons na 6 maanden (trombocyten > 50 x 10^9/l). Tijdens een follow-up periode van 2 – 5 jaar hadden deze patiënten (42% van het gehele cohort (n = 125)) geen verdere behandeling nodig (Cheng, 2003).

In een volgende studie uit 2007 werden 2 cohorten patiënten behandeld met 'pulsed' dexamethason (elke 14 dagen gedurende 4 cycli (n = 37) of elke 28 dagen gedurende 6 cycli (n = 95)) (Mazzucconi, 2007). De initiële respons was in beide cohorten vergelijkbaar met de resultaten van Cheng et al. In het cohort met 4 cycli dexamethason was de 'relapse-free survival' na 15 maanden (trombocyten > 20 x 10^9/l) in de patiënten met een initiële respons 90%. Na ruim 4 jaar na behandeling was 58% (50% van het gehele cohort) nog 'relapse-free'. In het cohort met 6 cycli dexamethason was de 'relapse-free survival' na 15 maanden (trombocyten > 30 x 10^9/l) in de patiënten met een initiële respons 81%. In zowel de studie van Cheng et al. als de studie van Mazzucconi et al. werd geen vergelijking gemaakt met prednison. Vanaf 2009 volgden een aantal studies (observationeel, 'randomized clinical trials' (RCTs) en meta-analyses) waarin deze vergelijking wel werd gemaakt. Deze studies zijn samengevat in Tabel 3.

In de laatste kolom van Tabel 3 ('Conclusie artikel + antwoord deelvragen) wordt voor ieder artikel, indien mogelijk, antwoord gegeven op de geformuleerde deelvragen (zie ook zoekverantwoording). Hieronder zijn de deelvragen genoteerd met nummering (terug te vinden in de laatste kolom van Tabel 3) en per deelvraag de precieze uitkomsten die gebruikt zijn om een antwoord te formuleren. In een aantal artikelen zijn terminologie en definities uit Rodeghiero et al. (Rodeghiero, 2009) gebruikt.

1. Geeft dexamethason een betere en snellere initiële respons dan prednison, binnen de eerstelijns behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten?
    - Uitkomsten betreffende initiële respons: complete respons (CR), respons (R), geen respons (NR), 'overall' respons (CR + R), tijd tot respons (TTR).
2. Geeft dexamethason een langer voortdurende respons dan prednison, binnen de eerstelijns behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten?
    - Uitkomsten betreffende lange termijn respons: 'sustained' respons (SR) na 6 maanden wordt vaak gebruikt. Soms wordt er na 12 maanden of aan het einde van follow-up gemeten. Deze term wordt niet besproken in Rodeghiero et al. (2009). Duur respons (DOR).
3. Hebben nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten die dexamethason gebruiken minder bloedingen dan patiënten die prednison gebruiken?
    - Uitkomsten: bloedingen, bloedingsscore.
4. Ervaren nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn met dexamethason worden behandeld minder bijwerkingen dan patiënten die worden behandeld met prednison?
    - Uitkomsten: bijwerkingen.
5. Beoordelen nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn worden behandeld met corticosteroïden, dexamethason als gebruiksvriendelijker dan prednison
    - Uitkomsten: kwaliteit van leven, duur van de behandeling.

Overwegingen

In Tabel 3 zijn de studie ontwerpen, resultaten en conclusies per observationele studie, RCT of meta-analyse samengevat. Om deelvragen 1 en 2, betreffende de initiële en lange termijn respons, te kunnen beantwoorden zijn de resultaten van de RCT's en 2 meta-analyses samengevat in een 'Summary of Findings Table' volgens 'GRADE' (Tabel 4). Deelvragen 3 en 4 worden beantwoord op basis van Tabel 3. Voor de formulering van het antwoord op vraag 5 is informatie gebruikt uit Tabel 3, Tabel 4 en een korte extra literatuur 'search'.

1. ***Geeft dexamethason een betere en snellere initiële respons dan prednison, binnen de eerstelijns behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten?***

In Tabel 4 betreffen de eerste 3 uitkomsten de initiële respons ('overall' respons, CR en TTR). Op basis van het beschikbare bewijs lijkt de initiële 'overall' respons gelijk of hoger bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan bij prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde primaire ITP. De resultaten van de verschillende studies spreken elkaar echter enigszins tegen en de behandelingen in de RCT's zijn niet allen gelijk. In de RCT van Matschke et al. (2016) kregen alle patiënten voor randomisatie een week prednison (1 mg/kg/dag). In een andere RCT werd een deel van de patiënten met een onderhoudsdosering dexamethason behandeld tussen de 'pulses' door (Din, 2015). Praituan et al. (2009) en Mashhadi et al. (2012) behandelden de interventie groep met dexamethason gevolgd door prednisolon. Ook het aantal cycli dexamethason verschilt tussen de studies (1 – 6 cycli). De behandeling in de 'comparison' groep is vergelijkbaar tussen de studies. In alle studies is prednison of prednisolon (0.5

– 2.0 mg/kg/dag; meestal 1 mg/kg/dag) gedurende 14 – 28 dagen gegeven, gevolgd door een afbouwschema.

Er zijn 3 meta-analyses gepubliceerd (Tabel 4), waarvan de eerste geen verschil concludeert in de initiële 'overall' respons tussen dexamethason en prednison behandeling (Arai, 2018). De tweede meta-analyse vindt een verschil tussen de behandelingen (Arai, 2017) en de derde meta-analyse vindt een verschil wat net statistisch significant blijkt (Mithoowani, 2016).

Tegenwoordig zijn er meerdere eerstelijns therapeutische opties voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde primaire ITP. RCT's vergelijken meestal 2 opties, waarvan de resultaten samengevat worden in reviews en meta-analyses. Er zijn echter zo veel therapeutische opties dat deze nooit allemaal met elkaar vergeleken kunnen worden in RCT's. Het toepassen van netwerk meta-analyses, zoals door Arai et al. (2018), kan hierbij een oplossing zijn. De methode maakt het mogelijk om indirecte vergelijkingen tussen behandelingen uit verschillende RCT's te maken. Het doel van de netwerk meta-analyse van Arai et al. (2018) is om een hierarchie op te stellen in de behandeling (doeltreffendheid en veiligheid) van nieuw gediagnosticeerde ITP in volwassenen. Data betreffende de initiële 'overall' respons (trombocyten > 30 x 10^9/l 2 – 4 weken na start eerstelijns behandeling) werd gebruikt uit verschillende studies met in totaal 437 patiënten in de dexamethason groep en 440 patiënten in de prednison groep. Er werd geen verschil in 'overall' respons gemeten: 65.7% van de met dexamethason behandelde patiënten vs. 63.2% van de met prednison behandelde patiënten (RR 1.12 (95% CI 0.97 – 1.30)) (Arai, 2018). De absolute aantallen patiënten en 'responders' zijn terug te vinden in 'Online Supplementary Table 6'.

In 2017 heeft Arai et al. een meta-analyse gepubliceerd waarin enkel RCT's met de vergelijking dexamethason en prednison zijn opgenomen. O.b.v. 8 RCT's, waarvan 2 in het Chinees gepubliceerd, bleek de 'overall' respons na 28 dagen hoger in de met dexamethason dan in de met prednison behandelde patiënten (70.1% vs. 65.8%, RR 1.11 (95% CI 1.01 – 1.22); p = 0.03). Ook de meta-analyse van Mithoowani et al. (2016) laat een verschil zien, hoewel minder uitgesproken dan Arai et al. (2017), tussen de initiële 'overall' respons bij behandeling met dexamethason vs. prednison (79% vs. 59%, RR 1.22 (95% CI 1.00 – 1.49; p = 0.048)). Deze meta-analyse (Mithoowani, 2016) is gebaseerd op 5 RCT's die ook gebruikt zijn door Arai et al. (2017), maar mist de 2 in het Chinees gepubliceerde studies en een later gepubliceerd artikel.

De studies die rapporteren over een initiële complete respons laten allen zien dat deze vaker behaald wordt met dexamethason behandeling dan met prednison behandeling (Arai, 2017; Mithoowani, 2016; Wei, 2016; Mashhadi, 2012) (Tabel 4).

Een recente 'real-world' studie van Wang et al. is niet opgenomen in de 'Summary of Findings' Tabel, omdat het een observationele retrospectieve studie betreft (Wang, 2019). Echter, deze studie is wel het vermelden waard. Van de 271 patiënten in de dexamethason groep kregen 265 patiënten een dosering van 40 mg/dag gedurende 4 dagen (elke 2 weken, 1 – 2 cycli). De overige patiënten kregen een aangepast behandelschema's vanwege co-morbiditeit. De 289 patiënten in de prednison groep kregen 0.5 – 2.0 mg/kg/dag prednison of 0.4 – 1.6 mg/kg/dag methylprednison. In beide groepen ontving ongeveer 25% van de patiënten additionele therapie, zoals IVIg of rhTPO. De initiële 'overall' respons was 88.6% in de dexamethason groep en 86.5% in de prednison groep (p = 0.462), met een complete respons van 58.7% vs. 59.5% (p = 0.839), respectievelijk. De mediane tijd tot respons (TTR) was korter in de dexamethason groep dan in de prednison groep (3 dagen (range 1 – 12) vs. 5 dagen (range 1 – 39); p < 0.001).

In 1 andere studie dan die van Wang et al. wordt de TTR besproken. In de RCT van Wei et al. is de respons eveneens sneller in patiënten die behandeld worden met dexamethason (mediane TTR 3 dagen (range 1 – 9) vs. 6 dagen (range 2 – 24); p < 0.001) (Wei, 2016). Uit de meta-analyse van Arai et al. (2017) blijkt het verschil in 'overall' respons na 14 dagen tussen dexamethason en prednison (RR 1.19; (95% CI 1.04 – 1.37); p = 0.01) nog groter dan na 28 dagen. Dit zou kunnen betekenen dat dexamethason het trombocyten aantal sneller kan herstellen dan prednison.

Conclusie: de initiële 'overall' respons lijkt gelijk of hoger bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan met prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde primaire ITP. Een initiële complete respons lijkt vaker bereikt te worden bij eerstelijns behandeling met dexamethason dan met prednison. De initiële respons lijkt sneller op te treden bij dexamethason behandeling dan bij prednison behandeling.

2. ***Geeft dexamethason een langer voortdurende respons dan prednison, binnen de eerstelijns behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten?***

In Tabel 4 betreffen de laatste 2 uitkomsten de lange termijn respons ('sustained' respons na 6 maanden en na 1 jaar). Op basis van het beschikbare bewijs, samengevat in 3 meta-analyses, lijkt de 'sustained' respons na 6 maanden vergelijkbaar tussen eerstelijns behandeling met dexamethason of prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde primaire ITP. In de netwerk

meta-analyse van Arai et al. (2018) is gekeken naar de lange termijn 'sustained' respons (trombocyten > 30 x 10^9/l 3 – 6 maanden na afronden eerstelijns behandeling). In de 'Online Supplementary Table 5' zijn de absolute aantallen patiënten en 'responders' terug te vinden (Arai, 2018). Er werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten behandeld met dexamethason of patiënten behandeld met prednison: 40.7% (149/366) vs. 41.1% (138/336); RR 1.21 (95% CI 0.91 – 1.62). Deze resultaten komen overeen met die uit de eerdere meta-analyse van Arai et al. (2017; RR 1.13 (95% CI 0.94 – 1.36) en de meta-analyse van Mithoowani et al. (2016; RR 1.16 (95% CI 0.79 – 1.71). De resultaten uit de afzonderlijke RCT's spreken elkaar tegen. Waar Matschke et al. (2016) en Mashhadi et al. (2012) een significant hogere respons na 6 maanden in de dexamethason groep meten, laten de studies van Wei et al. (2016), Din et al. (2015) en Bae et al (2010) dit niet zien.

Opgemerkt moet worden dat in de meta-analyse van Arai et al. (2017) in een subgroep analyse onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten die 1 cyclus dexamethason (monotherapie; 3 studies) kregen en patiënten die na 1 cylcus dexamethason een additionele behandeling kregen (posttherapie; 2 – 6 cylci dexamethason, lage dosis dexamethason of prednison onderhoudsbehandeling; 5 studies). Uit de subgroep analyse blijkt dat de 'sustained' respons na 6 maanden wel significant hoger is in de dexamethason met posttherapie groep in vergelijking met de prednison groep (RR 1.82 (95% CI 1.38 – 2.51); p <0.01).

Vier RCT's rapporteren over een 'sustained' respons na 1 jaar. Wei et al. (2016) laat geen verschil zien in de respons na 1 jaar tussen met dexamethason of met prednison behandelde patiënten. Matschke et al. (2016) en Masshadi et al. (2012) meten, net als na 6 maanden, na 1 jaar ook een significant verschil. Met de gegevens uit het artikel van Din et al. (2015) kan berekend worden dat er een verschil bestaat tussen dexamethason en prednison behandeling wat betreft de 'sustained' respons na 1 jaar (risk difference 25.5% (95% CI 8.0 – 43.0)). De resultaten uit de 4 RCT's (plus een RCT gepubliceerd in het Chinees) voor deze uitkomstmaat zijn samengevat in de meta-analyse van Arai et al. uit 2017. De gepoolde resultaten laten een significant hogere 'sustained' respons na 1 jaar zien na behandeling met dexamethason in vergelijking met prednison (RR 1.54 (95% CI 1.17 – 2.03).

In de retrospectieve studie van Wang et al. was de 'sustained' respons na 6 maanden 35.4% in de met dexamethason behandelde patiënten en 47.1% in de met prednison behandelde patiënten (p = 0.040) (Wang, 2019). Dit verschil was niet terug te zien na 12 maanden (dexamethason 32.1% 'sustained' respons vs. prednison 34.3% 'sustained' respons; p = 0.589). Aan het einde van de follow-up (mediaan 18.9 maanden (range 1 – 60) had 19.2% van de patiënten uit de dexamethason groep nog een respons en 17.1% in de prednison groep (p = 0.638). Tijdens de follow-up periode was de duur van respons (DOR) beter in de prednison groep dan in de dexamethason groep (Kaplan-Meier analyse: p = 0.007).

Conclusie: de 'sustained' respons na 6 maanden lijkt vergelijkbaar tussen eerstelijns behandeling met dexamethason of prednison in volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde primaire ITP. Gepoolde resultaten laten een significant hogere 'sustained' respons na 1 jaar zien na behandeling met dexamethason in vergelijking met prednison (RR 1.54 (95% CI 1.17 – 2.03).

3. ***Hebben nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten die dexamethason gebruiken minder bloedingen dan patiënten die prednison gebruiken?***

In de artikelen waar dexamethason behandeling wordt vergeleken met prednison behandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde ITP, wordt niet uitgebreid stil gestaan bij het voorkomen van bloedingen of bloedingsscores (Tabel 3). Vaak wordt kort iets gezegd over een bloedingsscore voor behandeling (Wang, 2019; Wei, 2016; Din, 2015; Sakamoto, 2014; Praituan, 2009) of over het voorkomen van bloedingen tijdens behandeling of follow-up (Wang, 2019; Matschke, 2016; Wei, 2016; Sakamoto, 2014; Praituan, 2009).

In de netwerk meta-analyse van Arai et al. werd geen duidelijke relatie gevonden tussen de behandeling en de incidentie van bloedingen (variërend van petechiën tot intracraniële bloedingen) (Arai, 2018). In de meta-analyse uit 2017 van Arai et al. wordt 'relapse' gedefinieerd als verlies van respons of het voorkomen van een bloeding. Over bloedingen alleen worden geen uitspraken gedaan. 'Relapse' is gelijk tussen de dexamethason en prednison groep. Wanneer, in een subgroep analyse, de patiënten behandeld met dexamethason en aanvullende therapie vergeleken worden met de patiënten behandeld met prednison, blijkt 'relapse' minder voor te komen in de eerste groep (RR 'nonevent' 1.32; 95% CI 1.10 – 1.59). Uit de meta-analyse van Mithoowani et al. blijkt het aantal bloedingen bij dexamethason behandeling lager dan bij prednison behandeling (13 bloedingen in 113 patiënten behandeld met dexamethason vs. 28 bloedingen in 115 patiënten behandeld met prednison) (Mithoowani, 2016). Dit is gebaseerd op de resultaten van 2 RCT's (Wei, 2016; Praituan, 2009).

De incidentie van bloedingen is lager (p = 0.028) met dexamethason behandeling (12 bloedingen in 95 patiënten) dan met prednison behandeling (25 bloedingen in 97 patiënten) in de RCT van Wei et al. (Wei, 2016). De bloedingen worden niet verder gespecificeerd. Drie patiënten in de prednison groep (n = 18) en 1 patiënt in de dexamethason groep (n = 18) ontwikkelden

bloedingen in de RCT van Praituan et al. (Praituan, 2009). Er wordt in dit artikel niet vermeldt of het om een significant verschil gaat of niet.

In de studies van Matschke et al. en Sakamoto et al. (Matschke, 2016; Sakamoto, 2014) wordt geen verschil in de incidentie van bloedingen bij patiënten behandeld met dexamethason of prednison. De informatie die gegeven wordt is echter beperkt in deze artikelen.

Conclusie: informatie over de incidentie van bloedingen of bloedingsscores bij behandeling van nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten met dexamethason in vergelijking met prednison is beperkt. Het beschikbare bewijs laat geen duidelijke relatie zien tussen de behandeling en bloedingen.

4. ***Ervaren nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn met dexamethason worden behandeld minder bijwerkingen dan patiënten die worden behandeld met prednison?***

In iedere studie uit Tabel 3 wordt stil gestaan bij de bijwerkingen veroorzaakt door dexamethason in vergelijking met prednison. Vrijwel alle studies melden de meeste bijwerkingen mild tot matig waren. De meeste studies laten minder bijwerkingen zien bij dexamethason behandeling dan bij prednison behandeling.

In de publicatie van Wang et al. wordt een goed gedocumenteerde retrospectieve studie beschreven naar de effecten van eerstelijns dexamethason behandeling vs. prednison behandeling in patiënten met primaire ITP (Wang, 2019). In 61 patiënten uit de dexamethason groep (n = 271; 22.5%) traden 83 bijwerkingen op, terwijl er 285 bijwerkingen in 133 patiënten uit de prednison groep (n = 289; 46.0%) geregistreerd werden. De frequentie van bijwerkingen was hoger onder de patiënten die werden behandeld met prednison, vooral wat betreft gewichtstoename, Cushingsyndroom, acné, slapeloosheid, vermoeidheid en osteoporose. Van invloed op het voorkomen van bijwerkingen is waarschijnlijk de duur van de therapie. De mediane therapie duur in de dexamethason groep was 4 dagen (1 cyclus; range 3 – 8 dagen) en in de prednison groep 90 dagen (range 3 – 1825) (Wang, 2019).

De meta-analyse van Mithoowani et al. ondersteunt de resultaten van Wang et al. (Mithoowani, 2016). In de dexamethason groep (67 bijwerkingen in 280 patiënten (24 bijwerkingen/100 patiënten)) was het aantal gerapporteerde bijwerkingen minder dan in de prednison groep (115 bijwerkingen in 249 patiënten (46 bijwerkingen/100 patiënten)). Dit is gebaseerd op de resultaten van 5 RCT's, waarvan 3 studies meer bijwerkingen in de prednison groep laten zien (Wei, 2016; Mashhadi, 2012; Bae, 2010) en 2 studies geen verschillen rapporteren (Din, 2014; Praituan, 2009). Ook in de meta-analyse van Arai et al. uit 2017 wordt een lagere incidentie van bijwerkingen gemeld in de dexamethason groep dan in de prednison groep. De totale dosering corticosteroïden in de dexamethason groep is omgerekend naar hoeveelheden prednison. In de 3 studies met 1 cyclus dexamethason is omgerekend 1000 mg prednison gebruikt. In de studies met dexamethason en additionele therapie komen de doseringen boven de 1000 mg uit. In deze studies is het corticosteroïden gebruik vaak hoger dan in de prednison groep. Voor beide dexamethason subgroepen is de incidentie van bijwerkingen lager dan in de prednison groep. Dit komt waarschijnlijk door de kortere therapeutische periode bij dexamethason behandeling (Arai, 2017). In de netwerk meta-analyse van Arai et al. wordt de incidentie van ernstige bijwerkingen ('severe adverse events') besproken (Arai, 2018). In de dexamethason groep (12 RCT's) was de incidentie van bijwerkingen 4.1% (22/531) vergeleken met 6.0% (2/33) in de rituximab + prednison groep (1 trial). Dit verschil was niet significant. Met een 'surface under the cumulative ranking curve' werd een hierarchie gemaakt van de risico's op bijwerkingen voor de verschillende onderzochte behandelingen. Het laagste risico op bijwerkingen werd gezien in de dexamethason groep en het hoogste risico in de rituximab + prednison groep (Arai, 2018).

Conclusie: bijwerkingen zijn in vrijwel alle studies secundaire uitkomsten. Op basis van het beschikbare bewijs kan geconcludeerd worden dat bijwerkingen vaker optreden bij nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten die behandeld worden met prednison in vergelijking met dexamethason. De duur van de behandeling zou hier mede een verklaring voor kunnen zijn.

5. ***Beoordelen nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn worden behandeld met corticosteroïden, dexamethason als gebruiksvriendelijker dan prednison?***

Gebruiksvriendelijkheid of kwaliteit van leven van patiënten met ITP behandeld met dexamethason of prednison is niet onderzocht in de studies samengevat in Tabel 3. Het voorkomen van bijwerkingen zou mogelijk invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven (zie deelvraag 4), evenals de duur van de behandeling.

Wang et al. rapporteert een mediane therapie duur van 4 dagen (1 cyclus; range 3 – 8 dagen) in de dexamethason groep vs. 90

dagen (range 3 – 1825) in de prednison groep (Wang, 2019). De mediane therapie duur van de prednison groep in de RCT van Matschke et al. was 85 dagen (range 28 – 153) en het mediane aantal cycli in de dexamethason groep 5 (range 3 – 7; cyclus is 3 weken; per cyclus 3 dagen behandeling) (Matschke, 2016). In de meta-analyses wordt de duur van de behandeling niet besproken (Arai, 2018; Mithoowani, 2016).

Na een 'search' in PubMed met de termen 'immune thrombocytopenia' en 'quality of life' worden 173 publicaties gevonden:

- ((("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR ((((immune thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR immune thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]) OR idiopathic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]) OR itp[Title/Abstract]))) AND (("Quality of Life"[Mesh]) OR quality of life[Title/Abstract])

Veel studies naar kwaliteit van leven betreffen kinderen of volwassenen met chronische ITP (Grainger, 2018; Flores, 2017; Mathias, 2016; Zhang, 2016; Lebioda, 2015; Strullu, 2013).

In een recente review over kwaliteit van leven van patiënten met ITP wordt samengevat dat 'health-related quality of life' (HRQoL) verslechterd in het eerste jaar na de diagnose (Trotter, 2018). De HRQoL was vooral laag bij patiënten met persisterende ITP en verbeterde weer na 12 maanden (Efficace, 2016; Trotter, 2018). HRQoL werd vooral beïnvloed door beperkingen in werk en andere activiteiten door fysieke problemen (vermoeidheid) en door beperkingen door emotionele problemen (angst voor bloedingen) (Trotter, 2018; Sestøl, 2018). Trotter et al. bespreekt ook de invloed van behandeling op HRQoL. De last van behandeling, door bijvoorbeeld ziekenhuis bezoeken of bijwerkingen, beïnvloedt de HRQoL negatief. Patiënten vinden vooral de bijwerkingen van corticosteroïden erg hinderlijk. De meest voorkomende bijwerkingen waaraan patiënten zich vooral storen zijn: volle maansgezicht, toename gewicht en eetlust, slapeloosheid, angst, depressie en vermoeidheid (Trotter, 2018; Guidry, 2009). Guidry et al. vond een significante associatie tussen de duur van de corticosteroïd behandeling en het aantal bijwerkingen en de ernst daarvan. Een vergelijking tussen prednison en dexamethason behandeling wordt niet gemaakt (Trotter, 2018; Sestøl, 2018).

Conclusie: gebruiksvriendelijkheid of kwaliteit van leven is niet direct vergeleken in nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten behandeld met dexamethason vs. prednison. Het voorkomen van bijwerkingen heeft invloed op de kwaliteit van leven, en bijwerkingen komen meer voor en zijn ernstiger bij een langere duur van de behandeling. Naar aanleiding van de resultaten bij deelvraag 4 hebben we geconcludeerd dat bijwerkingen vaker optreden bij prednison behandeling. De duur van de therapie (aantal dagen behandeling met corticosteroïden) is langer bij prednison dan bij dexamethason.

Aanbevelingen

- Overweeg dexamethason 40mg d1-4 als eerstelijns therapie bij nieuw gediagnosticeerde ITP; geef een 2 ^{e} cyclus na 10 dagen bij uitblijven van een respons.
- Overweeg prednison 1mg/kg d1-21, gevolgd door een langzaam afbouwschema, als eerstelijns therapie bij nieuw gediagnosticeerde ITP in patiënten in wie verwacht wordt intolerant te zijn voor dexamethason.
- Vermijd langdurige blootstelling aan corticosteroïden.

Geselecteerde artikelen

Tabel 3. 'Summary of Findings Table' volgens 'GRADE'

Rescue therapie bij ernstige bloedingen

Overwegingen

Wanneer een acute interventie bij ernstige bloedingen (WHO graad III of IV) en/of zeer lage trombocytenaantallen noodzakelijk is, kan Intraveneus Immuunglobuline (IVIG) gecombineerd met (IV) corticosteroïden worden ingezet als rescue therapie (1). Hierbij wordt 40 mg dexamethason gedurende 4 dagen of 1000mg methylprednisolon IV, dag 1 t/m 3 en IVIG (1 g/kg x 1-2 dagen) geadviseerd. Bij een vitale (graad IV cerebrale/fundus) bloeding moeten er tevens trombocytentransfusies worden gegeven, bij voorkeur nadat de IVIG is gegeven of desnoods tegelijkertijd met de toediening van IVIG. In noodgevallen kan Novoseven overwogen worden (graad IV bloeding niet reagerend op cyklokapron, IVIG en trombocytentransfusie). IVIG heeft een snel (binnen 1-3 dagen), maar kortdurend effect van ongeveer 2 tot 4 weken. Het is geïndiceerd als acute interventie bij ernstige bloedingen (in zeer ernstige situaties gecombineerd met trombocyten transfusies), voor ingrepen en eventueel in de zwangerschap. Indien een

patiënt zich presenteert met acute ITP bij een recente of actieve EBV, CMV, rubella, varicella of HIV infectie dient IVIG 1 gram/ kg IV in 2 dagen (1 gram/kg per dag) als eerste lijn gegeven te worden, hierna kan een CR optreden. IVIG is geen optie voor de definitieve controle of chronische behandeling van (primaire) ITP.

Aanbevelingen

- Geef bij ernstige bloedingen IVIG 1 g/kg x 1-2 dagen gecombineerd met 40mg dexamethason gedurende 4 dagen of 1000mg methylprednisolon IV, dag 1,2 en 3.
- Geef een trombocytentransfusie bij de acute therapie (IVIG + corticosteroïden) bij vitale bloedingen (graad IV cerebraal/ fundus).

Referenties

1. Provan et al, Updated International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood, 2019, 3:22; 3780- 3817

Tweedelijnsbehandeling persisterende en chronische ITP (vanaf 3 maanden), Rituximab: dosering en effectiviteit

Vraag: Hebben ITP patiënten (P) die worden behandeld met een lage dosis rituximab (I) dezelfde mate van respons (O) als patiënten die worden behandeld met een standaarddosis rituximab (C)?

Samenvatting van de literatuur

Rituximab (anti-CD20) wordt gezien als een mogelijke tweedelijns behandeling voor chronische of persisterende ITP. De standaarddosis die binnen deze behandeling wordt gegeven is wekelijks 375 mg/m^2 voor vier weken. Echter zijn er ook aanwijzingen dat een lagere dosis, 100mg/ m^2 voor vier weken, effectief is. Nu luidt de vraag welke verschillen in respons en bijwerkingen er worden gezien, wanneer deze twee therapieën met elkaar vergeleken worden en of er mogelijk nog andere doseringen effectief zijn.

De HOVON 64 studie van Zwaginga et al. (1) is de enige prospectieve, gerandomiseerde studie die verschillende doseringen rituximab onderzoekt. In dit onderzoek werden drie verschillende doseringen rituximab gerandomiseerd toegediend aan 138 volwassen patiënten met chronische of persisterende ITP . De standaarddosis rituximab van 4x 375 mg/m^2 met een interval van 1 week, werd vergeleken met 2x 375 mg/m^2 (bij geen response of relaps binnen 6 weken, werd nogmaals 2x 375 mg/m^2 toegediend) en een schema van 2x 750 mg/m^2. Zaja et al. (2) beschrijft een prospectieve fase-2 studie waarbij een wekelijkse lage dosis rituximab van 100 mg/m^2 gedurende 4 weken wordt vergeleken met de resultaten van andere onderzoeken, waarbij een standaard wekelijkse dosis van 375 mg/m^2 gedurende 4 weken is gebruikt. De studies van Mahevas et al. (3), en Brah S et al. (4) zijn retrospectieve studies waarbij de standaarddosering van 4 x 375mg/m^2 wordt vergeleken met 2 x 1000 mg rituximab. De studie van Kapoor et al. (5) beschrijft de respons op 4 x 100 mg/m^2, maar is voornamelijk een feasibility studie met een klein aantal patiënten.

Tabel 4. Conclusies

GRADE	Conclusie
B	De standaard dosis rituximab van wekelijks 375 mg/m^2, gedurende 4 weken, is over het algemeen het meest effectieve doseringsschema qua respons percentage en respons duur. (Zwaginga 2015)

B	De behandel schemata van 2 x 375 mg/m^2 (aangevuld met nogmaals 2 x 375 mg/m^2 bij onvoldoende respons) en 2 x 750 mg/m^2 lijken even effectief te zijn als het standaard doseringsschema, maar dit is maar in een RCT onderzocht. (Zwaginga 2015)
B	Over het algemeen is het lage doseringsschema rituximab van 4 x 100 mg/m^2 minder effectief dan het standaard doseringsschema. (Zwaginga 2015, Zaja 2010, Mahevas 2013, Kapoor 2017)

Resultaten

De responspercentages die werden gevonden in de HOVON 64 studie (1) waren 63% voor het standaard 4 x 375 mg/m ^{2} schema, 59% voor het 2 x 375 mg/m^2 (met zo nodig nog 2 giften extra) en 61% bij een dosering van 2 x 750 mg/m ^{2}. Tweeënzeventig procent van de gehele patiënten populatie had een RFS (relaps free survival) na 1 jaar en 58% na twee jaar. De responspercentages van de verschillende doseringen rituximab zijn niet significant verschillend. De waarde van een dosis sparende strategie zal echter bevestigd moeten worden door toekomstige studies.

Een lagere dosering rituximab in een schema van 4 x 100 mg/m ^{2} laat in de studie van Zaja et al. (2) redelijke resultaten zien met een overall respons (OR) van 60,5% en een complete respons (CR) van 39,5%. De mediane tijd tot het optreden van een respons was 35 dagen (range: 7–112 dagen). De mediane observatie tijd was 18 maanden (range 3–49 maanden). De cumulatieve relapse-free survival na 12 en 24 maanden betrof respectievelijk 61% en 45%. Kapoor et al. (5) vonden in een kleine groep van 21 patiënten, die behandeld werden met een 4 x 100 mg/m^2 rituximab schema, overall response (OR), complete response (CR) and partial response (PR) percentages van respectievelijk 47.6% (10/21), 33.3% (7/21) en 14.3% (3/21). Zowel het responspercentage als de responsduur van de lage dosering rituximab zijn minder goed als die van de standaard dosis rituximab (4 x 375 mg/m^2).

Mahevas et al. vergeleken retrospectief een 2 x 1000 mg rituximab doseringsschema met de standaard 4 x 375 mg/m ^{2} dosering. De respons percentages bleken niet significant verschillend te zijn (respectievelijk 36 en 50%). In de studie van Brah et al. werd voor beide groepen een OR van 71.8% en een CR van 56.4% gevonden.

Bewijskracht literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat respons op een lage dosis rituximab is matig (moderate evidence quality) aangezien er maar 1 RCT beschikbaar is, die een lagere dosis rituximab vergelijkt met de standaard dosis rituximab.

Conclusies

De standaarddosis rituximab van wekelijks 375 mg/m^2, gedurende 4 weken, is over het algemeen het meest effectieve doseringsschema qua respons percentage en respons duur.

De behandel schemata van 2 x 375 mg/m^2 (aangevuld met nogmaals 2 x 375 mg/m^2 bij onvoldoende respons) en 2 x 750 mg/m^2 lijken even effectief te zijn als het standaarddoseringsschema, maar dit is maar in een RCT onderzocht

Over het algemeen is het lage doseringsschema rituximab van 4 x 100 mg/m^2 minder effectief dan het standaarddoseringsschema

Overwegingen

Rituximab als tweedelijns behandeling bij persisterende en chronische ITP patiënten is een geaccepteerde behandeling en wordt tegenwoordig ook over het algemeen vergoed door de zorgverzekeraars. Het responspercentage op een rituximab behandeling is op de korte termijn ongeveer 60% en op de lange termijn (> 5 jaar) slechts 20% (6). De standaarddosering voor rituximab is wekelijks 375 mg/m^2, gedurende 4 weken. Er bestaat maar 1 prospectieve, gerandomiseerde studie (1) waarin lagere doseringen rituximab worden vergeleken met de standaarddosering. Bij een aantal patiënten is een dosering van slechts 2 x 375mg/m^2 voldoende, maar de resultaten van deze ene studie zijn niet afdoende om een ander behandelschema te adviseren. Doseringsschemata van 2 x 750 mg/m^2 of 2 x 1000 mg zijn mogelijk even effectief als het standaard schema, maar zijn niet kosteneffectiever of patiëntvriendelijker. Het lage doseringsschema met 4 x 100 mg/m^2 rituximab laat in fase 2 of retrospectieve

studies een minder goed effect en responsduur zien dan de standaardbehandeling. De gegevens in de literatuur geven derhalve geen aanleiding om een ander doseringsschema dan 4 x 375 mg/m^2 aan te bevelen. Bij een goede en snelle respons na 2 giften rituximab kan eventueel overwogen worden de 2 volgende giften 6 weken uit te stellen en indien er en CR wordt bereikt in deze 6 weken, af te zien van de 2 laatste giften rituximab. Onbekend is echter of dit vervolgens een negatief effect heeft op de remissieduur op de lange termijn.

Aanbevelingen

- Geef bij de tweedelijns behandeling van persisterende en chronische ITP patiënten rituximab in een doseringsschema van wekelijks 375 mg/m^2 gedurende totaal 4 weken
- Overweeg bij snelle responders na 2 giften rituximab de 2 volgende giften rituximab maximaal 6 weken uit te stellen. Indien in deze 6 weken een CR wordt bereikt, kan eventueel worden afgezien van het geven van de 2 laatste doseringen rituximab.
- Geef niet een lage dosis rituximab (100 mg/m^2), aangezien dit minder effectief is dan de standaarddosering rituximab.

Geselecteerde artikelen

1. Zwaginga, J. et al. (2015). Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica, 2015 March (100(3): e90-e92).*
2. Zaja, F. et al. (2010). Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology (85; 329-334).*
3. Mahevas, M., et al. (2013). "Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia." Am J Hematol 88(10): 858-861.
4. Brah, S., et al. (2012). Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol (2012) 91:279–285*
5. Kapoor, R., et al. (2017). "Low Dose Rituximab in Chronic ITP: Still an Option in Resource Limited Settings." Indian J Hematol Blood Transfus 33(4): 568-573.

Referenties

6. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-5995.

Combinatietherapie rituximab met corticosteroïden versus monotherapie met rituximab

Vraagstelling

Faciliteert rituximab in combinatie met corticosteroïden binnen de behandeling van patiënten met persisterende of chronische ITP een langer voortdurende respons dan behandeling met enkel rituximab?

Samenvatting van de literatuur

Er is een enkele prospectieve, gerandomiseerde studie gedaan waarbij het effect van de combinatie van rituximab en dexamethason is vergeleken met monotherapie dexamethason (1). Retrospectieve data zijn beschikbaar waarbij de combinatie van dexamethason en rituximab is vergeleken met rituximab alleen (2). In de meta-analyse en systematic review van Chugh (3) is de meerwaarde van de toevoeging van rituximab aan "standard of care" (SOC) onderzocht. SOC is hierbij vrijwel altijd een vorm van corticosteroïden (prednisolon of dexamethason) geweest. In de review van Cuker et al (4) worden verschillende combinatietherapieën waaronder rituximab, gecombineerd met corticosteroïden, onderzocht. In al deze publicaties is de onderzochte ITP populatie vrij heterogeen en bevat zowel onbehandelde patiënten als patiënten die een relapse hebben gekregen na een eerdere behandeling.

Tabel 5. Conclusie

B	Een combinatiebehandeling van rituximab met corticosteroïden (meestal dexamethason) heeft een betere respons dan dexamethason alleen (Zaja 2010, Bussel 2014, Chugh 2015, Cuker 2015)

Resultaten

Zowel de prospectieve studie als de retrospectieve data verzameld zowel in als buiten de systematic reviews en meta-analyses laten een betere respons zien met de combinatie van rituximab met corticosteroïden (meestal dexamethason) in vergelijking met dexamethason alleen. De beste respons wordt gevonden met de combinatie van rituximab (4 x wekelijks 375 mg/m^2) met dexamethason (3 x 4 dagen 28mg/m^2 iedere 2 weken) bij zowel nieuw gediagnostiseerde als patiënten met een relaps (63 v 36% na 6 maanden follow-up voor respectievelijk de combinatie R-Dex en monoDex). Bussel et al. (2) laten een duurzame respons van 44% zien na follow up van 67 maanden bij de R3Dex behandeling. Over het algemeen werden de internationale respons criteria van F. Rodeghiero et al. gebruikt voor het definiëren van de respons.

Bewijskracht van de literatuur

De literatuur bevat tenminste 1 gerandomiseerde studie en een meta-analyse van voornamelijk observationele en retrospectieve studies. De bewijskracht kan derhalve volgens GRADE als 1b of hoog beoordeeld worden.

Conclusie

Een combinatiebehandeling van rituximab met corticosteroïden (meestal dexamethason) heeft een betere respons dan dexamethason alleen.

Expert opinion
64,3% oftewel 9 van de 14 leden van de ITP werkgroep gaven aan de voorkeur te geven aan de combinatiebehandeling rituximab met dexamethason boven monotherapie met rituximab.

Overwegingen

De combinatie van rituximab en dexamethason lijkt een effectieve behandeling te zijn voor ITP patiënten, die een relapse hebben gekregen na een aanvankelijke behandeling met monotherapie corticosteroïden (prednisolon of dexamethason). De maximale respons op de combinatie R-3x 4 dagen dex na 6 maanden komt ongeveer op 63% uit. Een duurzame respons van 44% na 67 maanden is ook aanmerkelijk hoger dan de respons duur van ongeveer 20% na 5 jaar, die beschreven is voor monotherapie rituximab.

Aanbevelingen

- Overweeg bij ITP patiënten, die een recidief hebben gekregen na eerstelijns behandeling met corticosteroïden, rituximab (4x 375 mg/m^2) in combinatie met dexamethason (3 x 4 dagen 28mg/m^2 (max 40 mg) á 2 weken), te geven i.p.v. monotherapie rituximab.

Geselecteerde artikelen

1. Zaja, F., et al. (2010). “Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia.” Blood 115(14): 2755-2762.
2. Bussel, J. B., et al. (2014). “Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration.” Haematologica 99(7): 1264-1271.
3. Chugh, S. et al. (2015). “Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis”
4. Cuker, A., et al. (2015). “Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy?” Semin Thromb Hemost 41(4): 395-404.
5. Gudbrandsdottir, S., et al. (2018). “Effects of rituximab and dexamethasone on regulatory and proinflammatory B-cell subsets in patients with primary immune thrombocytopenia.” Eur J Haematol 100(1): 45-52.

TPO-receptor agonisten: effectiviteit en bijwerkingen

Vraag: Wordt bij gebruik van TPO-RA (I) bij patiënten met persisterende en chronische ITP (P) een goede (trombocyten en bloedings)respons en weinig bijwerkingen gezien (O) vergeleken met best of care (C)?

Samenvatting van de literatuur

De TPO-receptor agonisten (TPO-RA) Eltrombopag, Avatrombopag en Romiplostim zijn over het algemeen onderzocht bij chronische ITP patiënten in gerandomiseerde, prospectieve dubbelblinde, placebo gecontroleerde klinische studies. De primaire uitkomstmaat voor het merendeel van de studies was het verschil in trombocyten respons tussen de behandeling met een TPO-RA en placebo of de incidentie van treatment failure. Als secundaire uitkomstmaten werden o.a. bloedingen, gebruik van immunosuppressiva, uitstel van splenectomie en kwaliteit van leven gebruikt.

Tabel 6. Conclusies

GRADE	Conclusie
A	De overall effectiviteit van TPO-RA is 70-95% in verschillende studies voor zowel het verhogen van bloedplaatjes als het verminderen van bloedingen of hematomen (Cheng 2011, Kuter 2008, Yang 2017, Bussel 2014, Shirasugi 2011)
A	Bijwerking profielen zijn voor de beschikbare middelen mild (Yang 2017, Kuter 2010)

Resultaten

Ongeveer 70 – 95% van de patiënten heeft een initiële respons op een van beide middelen en 40 – 60% heeft een duurzame respons op een TPO-RA. Tevens wordt het aantal bloedingen gereduceerd en is minder rescue medicatie nodig bij het gebruik van een van de TPO-RA ten opzichte van placebo. Eltrombopag en Romiplostim zijn nooit head-to-head vergeleken, maar de responspercentages lijken vergelijkbaar te zijn. Beide middelen mogen voorgeschreven worden bij chronische ITP patiënten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur moet hoog ingeschat worden (GRADE) aangezien het RCT's betreft die allen gelijkgerichte resultaten opleveren.

Conclusies

De overall effectiviteit van TPO-RA is 70-95% in verschillende studies voor zowel het verhogen van bloedplaatjes als het verminderen van bloedingen of hematomen (Cheng 2011, Kuter 2008, Yang 2017, Bussel 2014, Shirasugi 2011)

Bijwerking profielen zijn voor de beschikbare middelen mild (Yang 2017, Kuter 2010)

Overwegingen

De TPO-RA's Eltrombopag, Avatrombopag en Romiplostim zijn effectieve middelen die ingezet kunnen worden voor ITP patiënten die refractair zijn of een recidief krijgen na initiële behandeling met corticosteroïden. De hoge responspercentages van 75-90% lijken voor beide TPO-RA's vergelijkbaar te zijn, al zijn ze nooit head-to-head vergeleken. Na het staken van een TPO-RA lijkt slechts 10-35% in remissie te blijven, waardoor TPO-RA's vaak niet gestopt kunnen worden en voor lange duur gebruikt worden (7). Het bijwerkingen patroon van beide middelen is zeer acceptabel. Milde reticuline fibrose treedt in ongeveer 10% van de patiënten op met beide middelen, maar is reversibel gebleken na het staken van de medicatie. Het verrichten van een beenmerg onderzoek voorafgaande aan het starten van een TPO-RA is derhalve niet noodzakelijk. Enkele studies rapporteren een mogelijk hoger risico op veneuze trombose voor ITP patienten die TPO-RA gebruiken, maar in geen van deze studies is dit risico statistisch significant verhoogd. De TPO/RA mogen tegenwoordig gegeven worden bij patiënten die falen op corticosteroïden of een recidief

na aanvankelijk succes op corticosteroïden hebben gekregen, onafhankelijk van de tijdsduur na het stellen van de diagnose ITP.

Aanbevelingen

- Overweeg een behandeling met een TPO-RA (Eltrombopag, Avatrombopag of Romiplostim) bij ITP patiënten die refractair zijn op corticosteroïden of een relaps hebben gekregen na het staken van corticosteroïden.

Geselecteerde artikelen

1. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393-402.
2. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010;363(20):1889-99.
3. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2017;176(1):101-10.
4. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2014;123(25):3887-94.
5. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:395–403.
6. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. Int J Hematol. 2011;94(1):71-80.
7. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. Blood Rev., 2020;41:100647.

Afwisselen TPO-RA bij falen TPO-RA

Vraag: Afwisselen TPO-RA bij falen TPO-RA

Wordt er bij patiënten met persisterende en chronische ITP die geen respons op een van de TPO-RA's (eltrombopag of romiplostim) wel een respons gezien wanneer zij switchen naar de andere TPO-RA?

Samenvatting van de literatuur

In de systematic review van Zhang et al. (4) worden met behulp van de gegevens van 9 RCT's de effectiviteit en de bijwerkingen van Romiplostim en Eltrombopag indirect met elkaar vergeleken. In andere, retrospectieve studies, wordt beschreven wat de resultaten zijn van het switchen van romiplostim naar eltrombopag (en visa versa) als het middel waarmee is gestart geen effect heeft gesorteerd. (1,2,3)

Tabel 7. Conclusies

GRADE	Conclusies
B	Er is geen verschil in effectiviteit en/of veiligheid tussen Romiplostim en Eltrombopag (Zhang 2018)
B	Bij meer dan de helft van de patiënten wordt een respons gezien na het switchen naar een andere TPO-RA bij het falen van de eerdere TPO-RA (Khelaf 2013, Lakwani 2017)

Resultaten

In de systematic review van Zhang et al. werden geen verschillen gevonden in de effectiviteit en veiligheid tussen Romiplostim en

Eltrombopag. Khelaf et al. vond in de groep die switchte vanwege het falen van eerdere TPO-RA behandeling een respons van 46% (6/13) voor de switch van romiplostim naar eltrombopag en een respons van 80 % (8/10) voor de switch van eltrombopag naar romiplostim. Daarnaast vonden ze voor de groep die switchte van romiplostim naar eltrombopag vanwege instabiele trombocytenaantallen een respons van 55% (6/11). Lakwani et al. vond een respons na switchen naar een andere TPO-RA in 100% (4/4) van de patiënten die in eerste instantie Romiplostim hadden ontvangen en 66% (4/6) van de patiënten die in eerste instantie Eltrombopag hadden ontvangen. Kuter al. toonde aan dat de plaatjesaantallen verbeterden na het switchen van de ene TPO-RA naar de andere TPO-RA.

Bewijskracht van de literatuur

De vergelijking van de twee TPO-RA's betreft een systematic review en meta-analysis van RCTs. De bewijskracht kan derhalve hoog ingeschat worden. De studies naar de mogelijkheid van het switchen van de ene naar de andere TPO-RA betreffen kleine series patiënten, met een anekdotisch karakter. De bewijskracht moet daarom als erg laag beoordeeld worden.

Conclusie
Er is geen verschil in effectiviteit en/of veiligheid tussen Romiplostim en Eltrombopag.

Bij meer dan de helft van de patiënten wordt een respons gezien na het switchen naar een andere TPO-RA bij het falen van de eerdere TPO-RA.

Overwegingen

De twee TPO-RA zijn weliswaar niet "head-to-head"vergeleken, maar de data zijn robuust en uit systemetic reviews van RCTs verkregen. Er is geen enkele aanleiding om een verschil in effectiviteit of veiligheid van de twee onderzochte TPO-RA te vermoeden.

Aanbevelingen

- Schrijf Romiplostim, Eltrombopag of Avatrombopag voor op basis van persoonlijke voorkeur of die van de patiënt. De effectiviteit en veiligheid van deze middelen zijn vergelijkbaar. (Sterke aanbeveling)
- Overweeg bij het falen van een van de TPO-RA's te switchen naar een andere TPO-RA. In kleine cases series wordt een respons gezien van meer dan 50%, de bewijskracht hiervan is laag.

Geselecteerde artikelen

1. Kuter DJ et al (2015) Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. Int J Hematol 2015 101(3):255-63. doi: 10.1007/s12185-014-1731-7.
2. Khellaf, M., et al. (2013). "A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia." Haematologica 98(6): 881-887.
3. Lakhwani, S., et al. (2017). "Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres." Eur J Haematol 99(4): 372-377.
4. Zhang, J., et al. (2018). "Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis." PLoS One 13(6): e0198504.
5. Chouhan, J. D. and J. D. Herrington (2010). "Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag." Pharmacotherapy 30(7): 666-683.
6. Dolph, M., et al. (2018). "A decision framework for treating chronic immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists." J Comp Eff Res.

TPO-RA versus Rituximab

Vraag: Wordt bij gebruik van TPO-RA (I) bij patiënten met persisterende en chronische ITP (P) een goede (trombocyten en bloedingen) respons en weinig bijwerkingen gezien (O) vergeleken met patiënten die rituximab therapie hebben gehad (C)?

Samenvatting van de literatuur

Om een handvat te geven over de volgorde van de verschillende medicijnen in de tweedelijns behandeling van persisterende en chronische ITP is deze PICO opgesteld. De effectiviteit van TPO-RA wordt hierbij vergeleken met rituximab, waarvoor 3

systematische reviews zijn geselecteerd; waarbij in 2 van de systematic reviews er een netwerk meta-analyse werd verricht. De studie van Arai is een systematische review en netwerk meta analyse van 12 studies. Al deze studies doen onderzoek met een van de therapieën voor ITP vergeleken met placebo of standaard zorg. Voor de netwerk meta-analyse voor de volgende 6 armen gekozen: Placebo, Rituximab, Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag, rhTPO+Rituximab. De review van Bylsma et al heeft op systematische wijze 186 artikelen bekeken, waarvan 12 studies een randomized controlled trial waren. Yang et al voert tevens een systematische review en netwerk meta-analyse uit op 13 gevonden randomized controlled trials.

Tabel 8. Conclusies

GRADE	Conclusie
A	De overall en early response lijkt beter met TPO-RA dan met Rituximab (Arai 2018; Bylsma 2019; Yang 2019; Bohn 2018)

Resultaten

De systematische review en netwerk-meta-analyse van Arai et al (2018) laat zien dat de TPO-RA's eltrombopag en romiplostim superieur zijn aan rituximab. Zij vatten de bevindingen samen in de volgorde van effectiviteit, met 100% als meest effectief en 0% als minst effectief, als zijnde eltrombopag (75.8%), avatrombopag (71.2%), romiplostim (69.7%), rhTPO + rituximab (51.4%), rituximab (21%), placebo (10.9%). De meeste graad 2 bloedingen worden gezien bij placebo, en de minste bloedingen bij eltrombopag en romiplostim. Er is tevens gekeken naar trombose incidentie, waarbij er geen verschillen zijn gevonden in de originele studies. Ook Bylsma et al. vindt in alle studies die vergeleken zijn met elkaar (de 12 RCT's) dat TPO-RA effectiever zijn in de behandeling van ITP dan rituximab. De systematische review en network meta-analyse van Yang et al vindt deze volgorde in effectiviteit voor tweedelijns therapie: romiplostim, avatrombopag, eltrombopag, fostamatinib en rituximab. Adverse events worden in alle therapeutische armen in ongeveer dezelfde mate gevonden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor deze studie mag worden gezien als hoog. Voor deze vraagstelling zijn enkel systematische reviews van randomized controlled trials geselecteerd, al dan niet met netwerk meta-analyse. Hierbij wordt in alle studies resultaten gevonden die in dezelfde richting wijzen.

Conclusie

De overall en early response lijkt beter met TPO-RA dan met Rituximab (Arai 2018; Bylsma 2019; Yang 2019; Bohn 2018)

Overwegingen

Wat betreft de overall (complete en partial response) en early response (in korter dan 2 weken response) lijken de TPO-RA's superieur aan rituximab. Rituximab en TPO-RA's hebben beide een mild bijwerkingenpatroon, waarbij bij rituximab het immunosuppressieve effect op de voorgrond staat en bij TPO-RA's het voorkomen van milde reticuline fibrose. Naast de resultaten uit de systematische reviews moet ook naar het kostenaspect worden gekeken alvorens patiënten worden behandeld met al dan niet levenslang TPO-RA. Daarnaast moet worden meegenomen dat bij rituximab de belasting voor de patiënt lager ligt indien het succesvol is, daar ze 1 maal een blok van 4 keer rituximab krijgen, terwijl bij TPO-RA dit wekelijks of dagelijks medicijnen betekent voor de patiënt. Als laatste moet in de beslissing voor TPO-RA en/of rituximab ook worden meegenomen dat bij rituximab de respons pas na 1-8 weken (mediaan: 3.5 weken) optreedt (5), terwijl TPO-RA een snellere respons heeft.

Expert opinion

De werkgroep was verdeeld over de keuze voor TPO-RA of rituximab. De helft van de werkgroep (50% oftewel 7 leden) liet weten de voorkeur te geven aan rituximab als tweedelijnsbehandeling en de andere helft gaf de voorkeur aan TPO-RA als tweedelijnsbehandeling.

Aanbevelingen

- Overweeg TPO-RA of rituximab als tweedelijnsbehandeling.
- Uit kostenoverwegingen kan voor rituximab gekozen worden als tweedelijnsbehandeling. De respons snelheid is bij rituximab echter over het algemeen minder dan bij een TPO-RA. De keuze voor rituximab wordt door de helft van de leden van de benigne werkgroep ondersteund. De andere helft kiest voor een TPO-RA als tweedelijnsbehandeling.
- Welke van de beschikbare TPO-RA op dit moment (eltrombopag en romiplostim) als eerste zal moeten worden overwogen is een keuze die patiënt en arts gezamenlijk moeten maken op basis van de voorkeuren van de patiënt en de expertise van de arts. Hierin kan rekening worden gehouden met toedieningsweg, frequentie en bijwerkingsprofielen.

Geselecteerde artikelen

1. Arai, Y., et al. (2018). "Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis." Platelets: 1-11.
2. Bylsma, L. C., et al. (2019). "Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting." Am J Hematol 94(1): 118-132.
3. Yang, R., et al. (2019). "Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis." Hematology 24(1): 290-299.
4. Bohn, J. P. and M. Steurer (2018). "Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia." Memo 11(3): 241-246.

Referenties

5. Cooper et al., The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura, Br J. Haematol, 2004; 125:232-239

Splenectomie

Vraag: Wat zijn de response rates van splenectomie vs. best of care bij ITP patiënten?

Samenvatting van de literatuur:

Een vergelijkend prospectief onderzoek naar het effect van splenectomie is nooit gedaan. Er zijn alleen retrospectieve vergelijkende studies beschikbaar in de literatuur, waarbij meestal vergeleken wordt met een medicamenteuze behandeling, zoals azathioprine of rituximab. Uitkomstmaat is over het algemeen het responspercentage en responsduur o.b.v. het trombocyten getal. Soms wordt de bloedingsneiging als uitkomstmaat gebruikt.

Tabel 9. Conclusies

GRADE	Conclusie
A	De vijfjaars succeskans van splenectomie is 60-70% (Thai 2016, Chater 2016, Palandri 2016, Kojouri 2004)
A	Infectie (met onder andere gekapselde bacteriën) en tromboserisico's bij zijn na splenectomie verhoogd te opzichte van patiënten die hun milt hebben behouden. De tromboserisico na splenectomie is 16% op de lange termijn versus 2% in de controle groep (Thai 2016)
B	Het vaakst wordt splenectomie vergeleken met rituximab. Initiële response van rituximab is 40-60%, echter – de vijf-jaar success rate is slechts 20% bij rituximab. (Al Askar 2018)

Resultaten

Splenectomie induceert langdurige remissies in 60 – 70% van de patiënten. Complicaties bestaan grotendeels uit veneuze trombose en sepsis. Het risico om een veneuze trombose te ontwikkelen na een splenectomie is ongeveer 2 – 4 maal verhoogd t.o.v. patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan. Infectierisico's op de korte en lang termijn zijn na een splenectomie ook verhoogd. Vaccinaties en antibiotica profylaxe wordt daarom altijd aanbevolen.

Bewijskracht van de literatuur

Er zijn goede studies beschikbaar over de langetermijneffecten van splenectomie. Echter, de bewijskracht van vergelijkende literatuur is zeer gering aangezien er geen RCTs beschikbaar zijn waarbij splenectomie wordt vergeleken met een medicamenteuze behandeling of (andere) best supportive care. De resultaten van retrospectieve studies, mede weergegeven in systematic review en meta-analyses, zeer goed vergelijkbaar. Hierdoor kan met redelijke zekerheid de overall respons kans van een splenectomie worden ingeschat.

Conclusies

De 5-jaars success rate van splenectomie is 60-70% (Thai 2016, Chater 2016, Palandri 2016, Kojouri 2004)

Het vaakst wordt splenectomie vergeleken met rituximab. Initiële response van rituximab is 40-60%, echter – de vijf-jaar success rate is slechts 20% bij rituximab.

Infectie (met onder andere gekapselde bacteriën) en tromboserisico's bij zijn na splenectomie verhoogd te opzichte van patiënten die hun milt hebben behouden. De tromboserisico na splenectomie is 16% op de lange termijn versus 2% in de controle groep (Thai 2016)

Overwegingen

Splenectomie blijft een zeer effectieve behandeling die langdurige remissies kan bewerkstelligen. Als gevolg van het beschikbaar komen van alternatieve effectieve medicamenteuze behandelingen, de potentiele complicaties van een splenectomie en het gebrek aan goede voorspellende parameters voor het succes van een splenectomie (behoudens het sequestratie patroon van gelabelde autologe trombocyten), hebben er voor gezorgd dat een splenectomie nog maar zelden wordt uitgevoerd. Over het algemeen wordt tegenwoordig splenectomie ingezet na het falen van tweedelijns medicatie zoals rituximab of een TPO-RA.

Aanbevelingen

Overweeg een splenectomie bij ITP patiënten die een recidief krijgen na behandeling met rituximab en TPO-RA.

Overweeg voorafgaande aan een eventuele splenectomie om een ITP-lever/miltscan maken om de individuele kans op het slagen van de splenectomie te kunnen inschatten.

Geselecteerde artikelen

1. Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, Dumas G, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. Medicine (Baltimore). 2016;95(48):e5098
2. Al Askar AS, Shaheen NA, Al ZM, Al Otaibi MG, Al Qahtani BS, Ahmed F, et al. Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience. Int J Hematol. 2018;107(1):69-74.
3. Chang H, Tang TC, Hung YS, Li PL, Kuo MC, Wu JH, et al. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. Eur J Haematol. 2018;101(4):549-55.
4. Chater C, Terriou L, Duhamel A, Launay D, Chambon JP, Pruvot FR, et al. Reemergence of Splenectomy for ITP Second-line Treatment? Ann Surg. 2016;264(5):772-7.
5. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. Am J Hematol. 2014;89(1):41-6.
6. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. Am J Hematol. 2016;91(4):E267-E72.
7. Kojouri K, Vesely SK, Terell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004; 104: 2623 – 34.

Aanvullende diagnostiek bij overweging splenectomie: ITP lever- en miltscan

Vraag: Hebben patiënten met een milt sequestratiepatroon (I) van de ITP patiënten die een indicatie hebben voor een splenectomie (P) een hogere kans van slagen bij splenectomie (O) dan patiënten met een lever sequestratiepatroon of gemengd patroon (niet-milt patroon)(C) ?

Samenvatting van de literatuur:

Alle 5 geselecteerde publicaties hebben betrekking op retrospectief onderzoek. Sarpatwari et al. beschrijven het grootste cohort patiënten (256, waarvan 91 een splenectomie hebben ondergaan) en definiëren duidelijk het sequestratie patroon: X= milt/lever ratio toename. X > 2 = puur milt, 1,4 – 2.0 = voornamelijk milt, 0,8 < X < 1,4 = mixed en X < 0,8 = lever. Palandri et al. beschrijven een kleine serie van 70 patiënten, waarvan ook 70 een splenectomie hebben ondergaan. Zij gebruiken echter andere criteria voor het bepalen van het sequestratiepatroon (miltpatroon: milt/hart ratio > 4,8, lever patroon: lever/hart ratio > 8,0 of anders diffuus). Navez et al. beschrijven niet hoe het sequestratie patroon is gedefinieerd. In de publicatie van Najean et al. worden 222 patiënten beschreven, waarvan 103 een splenectomie hebben ondergaan. De criteria voor het definiëren van het sequestratie patroon komen grotendeels overeen met de criteria die gebruikt worden door Sarpatwari et al. Lamy et al. hebben 111 ITP patiënten geïncludeerd, waarvan 51 een splenectomie hebben ondergaan. Het de sequestratie patronen worden anders gedefinieerd: milt: S > 1,2, Lever: L > 1,2 en mixed: S en L > 1,2. Primaire uitkomstmaat voor alle studies is het trombocyten getal, waarbij meestal de criteria volgens Rodeghiero worden aangehouden: CR > 100, R 30 – 100, NR < 30. De follow-up duur varieerde van 1 – 240 maanden na splenectomie.

Tabel 10. Conclusies

GRADE	Conclusie
B	Sequestratie onderzoek met Indium gelabelde autologe trombocyten kan een redelijk goede voorspellende waarde hebben voor het succes van een splenectomie. In de publicatie van Sarpatwari et al. wordt deze relatie het duidelijks beschreven waarbij er een OR van 5,39 (miltpatroon versus lever/mixed patroon) met als uitkomstmaat een CR bij een mediane follow-up van 3,8 jaar. (Sarpatwari 2010; Navez 2015; Palandri 2014)

Resultaten

Vier van de 5 geselecteerde publicaties laten een associatie zien tussen het gevonden sequestratie patroon en de respons na splenectomie (zie tabel 1 – 5 in bijlage). Bij Sarpatwari et al. zijn zowel de definities van het sequestratie patroon, als de responscriteria het best beschreven. Zij vinden odds ratio's (OR, milt v lever/mixed) van 7,47 (95% CI, 1.89 – 29.43) 1 – 3 maanden na splenectomie, 4,85 (95% CI 1.04 – 22.54) 6 – 12 maanden na splenectomie en 5,39 (95% CI1,34 – 21,65) na een mediane follow-up van 3,8 jaar. Alleen Navez et al. vinden geen relatie tussen het sequestratiepatroon en de respons na splenectomie. Helaas beschrijven de auteurs niet wat de gehanteerde definities voor de verschillende sequestratie patronen zijn geweest, zodat enige vergelijking met andere publicaties onmogelijk is.

Bewijskracht literatuur

De bewijskracht van de literatuur moet als " moderate evidence quality" worden beoordeeld aangezien het alleen retrospectieve studies betreffen, die echter wel grotendeels gelijke resultaten laten zien. Follow-up is alleen van patiënten gedaan die een splenectomie hebben ondergaan. Ook zal er selectiebias zijn opgetreden aangezien de resultaten van miltscan niet geblindeerd waren voordat een splenectomie werd uitgevoerd. Tevens kan er confounding by indication zijn opgetreden aangezien behandelaren bij een lever en/of gemengd sekwestratie patroon mogelijk minder vaak voor een splenectomie gekozen hebben.

Conclusies

Sequestratie onderzoek met Indium gelabelde autologe trombocyten kan een redelijk goede voorspellende waarde hebben voor het succes van een splenectomie. In de publicatie van Sarpatwari et al. wordt deze relatie het duidelijkst beschreven waarbij er een OR

van 5,39 (miltpatroon versus lever/mixed patroon) met als uitkomstmaat een CR bij een mediane follow-up van 3,8 jaar.

Overwegingen

Het verrichten van overlevings- en sequestratie studies met indium gelabelde autologe trombocyten bij ITP is de laatste jaren een onderwerp van discussie geweest. Door de grote variatie in labelingstechnieken en definities van de verschillende sequestratie patronen waren de gepubliceerde resultaten vaak tegenstrijdig. De nu geselecteerde artikelen laten echter in de meerderheid van de gevallen een duidelijke relatie zien tussen het sequestratie patroon van de indium gelabelde trombocyten en de respons op een splenectomie bij ITP patiënten. Deze resultaten worden ondersteund door een nog recent gepubliceerde review en meta-analyse van Amini et al. naar de relatie tussen het sequestratie patroon en de respons op splenectomie waarbij een OR van 14,21 werd gevonden (splenic vs. non-splenic) met een kans op een respons van 87,1% bij een milt-, 47,1% bij een gemengd- en 25,5% bij een lever patroon. Ondanks het feit dat er sprake kan zijn van confounding by indication en de resultaten van een splenectomie bij een splenic vs. non-splenic sequestratie patroon mogelijk dichter bij elkaar kunnen liggen, is de werkgroep van mening dat het verrichten van een ITP-lever/milt scan voorafgaande aan een voorgenomen splenectomie van waarde is. De resultaten kunnen vervolgens besproken worden met de patiënt en gebruikt worden om tot een gezamenlijk besluit te komen t.a.v. de behandeling.

Aanbevelingen

- Overweeg om voordat besloten wordt tot een splenectomie, sequestratie onderzoek met Indium gelabelde autologe trombocyten te laten verrichten.
- Bespreek de resultaten van de ITP-lever/milt scan met uw patiënt in relatie tot beschikbare medicamenteuze behandelingen en de mogelijke complicaties van een splenectomie.

Geselecteerde artikelen

1. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. Br J Haematol. 2010;151(5):477-87.
2. Palandri F, Polverelli N, Catani L, Sollazzo D, Romano M, Levorato M, et al. The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. Am J Hematol. 2014;89(11):1047-50.
3. Navez J, Hubert C, Gigot JF, Navez B, Lambert C, Jamar F, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? Platelets. 2015;26(6):573-6.
4. Najean Y, Dufour V, Rain JD, Toubert ME. The site of platelet destruction in thrombocytopenic purpura as a predictive index of the efficacy of splenectomy. Br J Haematol. 1991;79(2):271-6.
5. Lamy T, Moisan A, Dauriac C, Ghandour C, Morice P, Le Prise PY. Splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the sequestration of autologous indium-111-labeled platelets. J Nucl Med. 1993;34(2):182-6.

Rituximab versus splenectomie

Vraag: Geeft Rituximab (I) een langer voortdurende respons(O) dan splenectomie (C), binnen de behandeling van patiënten met persisterende of chronische ITP (P)?

Samenvatting van de literatuur

Om de vergelijking tussen splenectomie en rituximab te kunnen maken zijn 5 artikelen gevonden. Drie van deze studies is een origineel artikel en retrospectief van aard, wat het vergelijken bemoeilijkt; en 2 zijn (systematische) reviews naar verschillende tweedelijns behandelingen bij ITP, waaronder splenectomie en rituximab, maar niet specifiek tegen elkaar uitgezet. De studie van Al Askar et al uit 2018 (1) laat een vergelijking zien tussen rituximab therapie en splenectomie bij 30 patiënten met ITP waarvan 19 patiënten rituximab kregen en 11 patiënten splenectomie ondergingen. Moulis et al (2) hebben bij 105 ITP patiënten retrospectief gekeken naar de effectiviteit en adverse events van rituximab versus splenectomie. De twee groepen zijn door middel van propensity score matching vergelijkbaar gemaakt. Het overzichtsartikel van Palandri et al (4) hebben in hun retrospectieve cohort van 557 patiënten gekeken naar de afname van splenectomiën in de tijd bij het oprukken van andere tweede- en derdelijns therapieën als rituximab en TPO-ra's. Het cohort is onderverdeeld in verschillende tijdsperioden (1980-1989, 1990-1999, 2000-2009 en 2010-2015). In totaal ondergingen 49 patiënten een splenectomie en 61 patiënten kregen rituximab.

Ghanima et al (3) beschrijft de keuze tussen splenectomie en medicijnen als tweedelijnstherapie in de behandeling van ITP; echter zijn hierin geen studies beschikbaar die splenectomie tegen rituximab head-to-head vergelijken. De systematische literatuur review van Bylsma et al (5) zet verschillende tweedelijns behandelingen uiteen; hierbij gaan 83 studies over splenectomie en 49 studies over rituximab.

Tabel 11. Conclusies

GRADE	Conclusie
B	De effectiviteit van splenectomie is beter dan rituximab op basis van plaatjes aantallen. (Moulis 2014; Ghanima 2012)
C	Kosten en bijwerkingen van rituximab zijn lager dan bij splenectomie. Daarnaast is splenectomie een irreversibel proces met hogere infectie- en tromboserisico. Derhalve wordt de voorkeur gegeven aan rituximab boven splenectomie bij persisterende en chronische ITP patiënten. (expert opinion)

Resultaten

De belangrijkste conclusie uit de studie van Al Askar et al (1) is dat de plaatjesaantallen bij beide groepen vergelijkbaar waren na interventie; en in beide gevallen hoger dan 100×10^9/L zijn. Patiënten die met rituximab zijn behandeld hebben een langere responsduur, echter zijn deze patiënten begonnen met een gemiddeld plaatjesaantal van 127×10^9/L versus 38×10^9/L bij patiënten die splenectomie hebben ondergaan. Moulis et al (2) vinden in hun studie dat splenectomie een betere overall, complete en langdurige remissie gaf dan rituximab behandeling. Splenectomie heeft een OR van 4.4 (95%CI 1.7-11.88) op 12 maanden ten opzichte van een behandeling met rituximab. Ghanima (3) vindt ook dat splenectomie een goed overall resultaat geeft, naast dat het kostenefficiënt is. Rituximab heeft een vergelijkbaar resultaat als elke andere medicamenteuze keuze, echter de lange termijnresultaten zijn hierin teleurstellend. Palandri et al. (4) concluderen dat hoewel splenectomie opschuift in de volgorde van behandelingen, deze alsnog plaatsvindt in 24,3% en 16,1% van de corticosteroïd-refractaire patiënten in 2000-2009 en 2010-2015 respectievelijk. Splenectomie laat in dat cohort de minste relapse zien vergeleken met andere therapieën (19.5% vs. 42%, 52% en 60.5% in patiënten behandeld met azathioprine, corticosteroïden en rituximab). Het overzichtsartikel van Bylsma et al. (5) onderzoekt het effect van rituximab en splenectomie apart. Rituximab werd onderzocht in 2 RCT's waarbij de OR voor effect van rituximab vs. placebo 0.86 (95% CI 0.60-1.22) en 1.09 (95% CI 0.85-1.40). De range voor overall response voor splenectomie 63.4% tot 100% met een mediaan van 86.5%. Mediane responsduur werd slechts in 5 artikelen genoemd en was 29.5 tot 120 maanden (mediaan 81 maanden) en in 20% (range 0-81.8%) van de gevallen was er sprake van een relapse.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur moet worden beschouwd als "low evidence quality", waarbij slechts drie retrospectieve en relatief kleine studies beschikbaar zijn voor de vergelijking tussen splenectomie en rituximab bij ITP patiënten. De resultaten komen daarentegen wel overeen.

Conclusies

De effectiviteit van splenectomie is beter dan rituximab op basis van plaatjes aantallen. (Moulis 2014; Ghanima 2012)

Kosten en bijwerkingen van rituximab zijn lager dan bij splenectomie. Daarnaast is splenectomie een irreversibel proces met hoger infectie en trombose risico. Derhalve wordt de voorkeur gegeven aan rituximab boven splenectomie bij persisterende en chronische ITP patiënten. (expert opinion)

Overwegingen

Alle drie de retrospectieve studies tonen aan dat de effectiviteit van splenectomie overall beter is in eerste instantie. Ook bij langere follow up lijkt de responsduur na splenectomie beter doen dan 4 giften rituximab. Splenectomie is echter een invasieve en irreversibele ingreep, waarbij de morbiditeit en mortaliteit hoger liggen dan bij het geven van rituximab. Dat maakt de keuze tussen

de twee behandelingen per patiënt anders. Zo kan overwogen worden om een eerst een ITP lever- en miltscan te verrichten om de kansen op succes bij splenectomie beter in te kunnen schatten. Daarnaast is het belangrijk de persoonlijke voorkeuren van de patiënt te bespreken en in overweging te nemen. Gezien de relatief lage kosten van rituximab (biosimilars) en de geringe bijwerkingen, die verbonden zijn aan rituximab geeft het merendeel (85,7%) van de leden van de benigne werkgroep de voorkeur aan een behandeling met rituximab. Dit komt overeen met de mening van het expert panel van de ASH ITP richtlijn, waarvan 12 van de 16 leden de voorkeur gaven aan de behandeling met rituximab boven een splenectomie.

Expert opinion
85,7% oftewel 12 van de 14 leden van de ITP werkgroep gaven aan de voorkeur te geven aan rituximab boven splenectomie als tweedelijnsbehandeling.

Aanbevelingen

- Behandel patiënten bij een recidief na corticosteroïden behandeling of die refractair zijn op corticosteroïden met rituximab. Rituximab heeft als tweedelijnsbehandeling de voorkeur boven een splenectomie (expert opinion).

Geselecteerde artikelen

1. Al Askar, A. S., et al. (2018). “Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience.” Int J Hematol 107(1): 69-74.
2. Moulis, G., et al. (2014). “Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity.” Am J Hematol 89(1): 41-46.
3. Ghanima, W., et al. (2012). “How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment.” Blood 120(5): 960-969.
4. Palandri, F., et al. (2016). “Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years.” Am J Hematol 91(4): E267-E272.
5. Bylsma, L. C., et al. (2019). “Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting.” Am J Hematol 94(1): 118-132.
6. Cuker, A. (2018). “Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices.” American Journal of Hematology 93(6): 816-823.

TPO-RA’s versus splenectomie

Vraagstelling: TPO-RA’s gebruik versus Splenectomie

Geeft een behandeling met TPO-RA een beter en/of langer voortdurende respons dan splenectomie binnen de behandeling van patiënten met persisterende of chronische ITP?

Samenvatting van de literatuur

De vraagstelling of de behandeling met een TPO-RA de voorkeur geniet boven een splenectomie bij chronische ITP patiënten is nooit in prospectieve vergelijkende studies onderzocht. In een review van Rodeghiero et al. (1), worden de resultaten van de respons op een TPO-RA vergeleken met de resultaten van een splenectomie op basis van gegevens uit een aantal observationele studies. Ook werd er gekeken naar de complicaties en bijwerkingen van de beide behandelingen. De systematic review uit 2019 van Bylsma et al (2) bevatten alleen prospectieve gerandomiseerde studies met betrekking tot de TPO-RA, waarbij altijd is vergeleken met een placebo of standard of care (SOC). Ghanima et al. (3) geven een review van 7 (inter)nationale richtlijnen, waarbij naast de effectiviteit van de behandelingen ook de kosten in overweging zijn genomen. Giudice et al (4) gaan dieper in op de rol van splenectomie bij de oudere ITP patiënt, waarbij ook de bijwerkingen en complicaties zoals de kans op postoperatieve infecties en trombose wordt beschreven. Lozano et al. (5) beschrijven de mate waarin richtlijnen voor de behandeling van ITP worden gevolgd, maar laten zich niet uit over de keuze tussen een splenectomie en een TPO-RA als tweedelijns behandeling.

Table 12. Conclusies

GRADE	Conclusie

B	Splenectomie heeft een (lange termijn) responsepercentage van 60-70% (Rodeghiero 2018, Bylsma 2019, Ghanima 2012)
B	Splenectomie brengt een substantieel risico op complicaties met zich mee, zeker bij patiënten boven de 60 jaar (Giundice 2016)
B	Een leeftijd van <50 jaar en een miltsekwestratiepatroon zijn mogelijke indicatoren voor een goede respons na splenectomie (Rodeghiero 2018)
A	TPO-RA heeft een responspercentage van rond de 80% (Bylsma 2019, Ghanima 2012)
B	Een behandeling met TPO-RA heeft lage remissie percentages na het beëindigen van de behandeling (Gonzales-Lopez 2015, Newland 2016, Cantoni 2017)

Resultaten

Rodeghiero et al. vinden een gemiddelde respons na een splenectomie van 83% (66 – 86,6%). In een publicatie wordt een relapse free survival (RFS) van 67% bij een follow up van 20 jaar gevonden en in een andere studie een RFS van 70% na 54,3 maanden (ongeveer 4,5 jaar). Een leeftijd < 50 jaar is voorspellend voor een positief resultaat op een splenectomie. Een miltsequestratie patroon bij een scintigrafisch onderzoek met indium gelabelde autologe trombocyten is eveneens een indicator voor een goede respons na splenectomie (91% versus 41% voor een mixed-of leversequestratie patroon). Voor de TPO-RA geldt een respons percentage van ongeveer 80%. De respons houdt in 60 – 70% van de gevallen aan. Tien – 30% blijft minstens 6 maanden in remissie na het beëindigen van de behandeling met een TPO-RA (Gonzales-Lopez et al. 2015; Newland et al. 2016; Cantoni et al. 2017). In het overzicht van Rodeghiero et al. worden veel complicaties beschreven na splenectomie, zoals sepsis (met 40 – 50% sterfte), vooral ten gevolge van streptokokken pneumonie, meningokokken meningitis en haemophilus influenza type b infecties. Ook worden patiënten met een sepsis nog 20 – 40 jaar na een splenectomie gerapporteerd. Ook wordt een hoger risico voor veneuze (VTE) en arteriële trombose (AT) na een splenectomie gevonden: hazard ratio 4,1 voor VTE en 3,2 voor AT. Trombose wordt in 5 – 9% van de patiënten, die met een TPO-RA worden behandeld, gevonden. In het systemetic review van Bylsma et al. worden vergelijkbare resultaten van splenectomie en de behandeling met TPO-RA beschreven: mediane complete respons na splenectomie 70,3% en overall respons percentage van 63,4%. Mediane respons duur is na splenectomie 81 maanden. Voor de TPO-RA vinden deze auteurs ook een respons percentage van ongeveer 80%. Ghanima et al. (3) hebben naast de respons en bijwerkingen ook de kosten van een splenectomie en de TPO-RA vergeleken, waarbij de kosten van de TPO-RA natuurlijk vele malen hoger uitvallen dan die van een splenectomie (2.500 – 4.500 dollar/maand versus eenmalig 20.000 dollar). Giudice et al. laten zien dat er vaker relapses optreden bij patiënten > 60 jaar (39% v 15%) en de complicaties van een splenectomie frequenter optreden en ernstiger zijn bij oudere patiënten.

Bewijskracht van de literatuur

De publicaties over de TPO-RA zijn over het algemeen RCTs. De publicaties over de resultaten van een splenectomie zijn allen observationeel, maar wel gebundeld in een systematic review (Bylsma et al.). De beschreven resultaten in de verschillende publicaties stemmen goed overeen. De kwaliteit van de literatuur kan derhalve als “moderate”(GRADE) beoordeeld worden.

Conclusies

Splenectomie heeft een (lange termijn) responsepercentage van 60-70%. Splenectomie brengt echter een substantieel risico op complicaties met zich mee, zeker bij patiënten boven de 60 jaar. Een leeftijd van <50 jaar en een miltsekwestratiepatroon zijn mogelijke indicatoren voor een goede respons na splenectomie.

TPO-RA heeft een responspercentage van 80%. Een behandeling met TPO-RA betreft vaak een langdurige behandeling, gezien het

lage remissie percentage na het beëindigen van de behandeling met TPO-RA. Hierdoor vallen de kosten voor een behandeling met TPO-RA vele malen hoger uit t.o.v. een splenectomie.

Overwegingen

Er zijn nooit vergelijkende studies gedaan waarbij “head-to-head” splenectomie is vergeleken met de behandeling met een TPO-RA. De behandeling met de TPO-RA is echter wel uitgebreid onderzocht in RCTs met als controle arm een placebo of SOC. De respons percentages en respons duur van een splenectomie zijn wel uitgebreid onderzocht in observationele studies, met steeds vergelijkbare resultaten. De infectie- en trombose risico’s van een splenectomie zijn substantieel, zeker bij patiënten boven de 60 jaar.

Expert opinion

92,9% oftewel 13 van de 14 leden van de ITP werkgroep gaven aan de voorkeur te geven aan TPO-RA boven splenectomie als tweedelijnsbehandeling.

Aanbevelingen

- Overweeg een TPO-RA, eerder dan een splenectomie, als behandeling voor ITP patiënten die refractair zijn op een behandeling met corticosteroïden of een recidief hebben gekregen na een initiële behandeling met corticosteroïden (sterke aanbeveling)
- Overweeg om eerst een scintigrafisch onderzoek te doen met indium-gelabelde autologe trombocyten voordat besloten wordt een splenectomie te laten verrichten (sterke aanbeveling)
- Zie af van een splenectomie binnen 12 maanden na de diagnose ITP (sterke aanbeveling)
- Vermijd zo veel mogelijk een splenectomie bij ITP patiënten > 60 jaar (matig sterke aanbeveling)

Geselecteerde artikelen

1. Rodeghiero, F. (2018). “A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP.” Br J Haematol 181(2): 183-195.
2. Bylsma, L. C., et al. (2019). “Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting.” Am J Hematol 94(1): 118-132.
3. Ghanima, W., Godeau, B., Cines, D. B. & Bussel, J. (2012). How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood 120: 960-969.
4. Giudice, V., et al. (2016). Role op Laparoscopic Splenectomy in Elderly Immune Thrombocytopenia. De Gruyter 11: 361-368.
5. Lozano, M. L., et al. (2016). Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol 95: 1089-1098.

Behandeling bij specifieke patiëntengroepen en/of situaties

Zwangerschap en kinderwens

Tijdens de zwangerschap moet er bij trombocytopenie naast de reguliere differentiaaldiagnose ook gedacht worden aan pre-eclampsie, HELLP-syndroom en zwangerschapstrombocytopenie. Bij zwangere patiënten zonder symptomen en met trombocyten > 100 x 10^9/L hoeft er geen verdere diagnostiek te worden ingezet, dit betreft meest waarschijnlijk geen ITP. Bij zwangere patiënten met ITP met lage trombocytenaantallen zonder bloedingsneiging is een initiële behandeling met corticosteroïden aangewezen. Bij een diepe trombocytopenie (<20 x 10^9/L) of trombocyten <30 x 10^9/L met bloedingsneiging is een behandeling met IVIG en corticosteroïden geïndiceerd. Voor de bevalling wordt een trombocytengetal van >50 x 10^9/L aanbevolen. Wanneer de trombocytenaantallen te laag zijn voor bevalling kan IVIG gegeven worden. De manier van bevallen (vaginale bevalling/ sectio caesarea) wordt ook bij ITP-patiënten met name bepaald door obstetrische factoren (1, 2). Epidurale analgesie moet zo veel mogelijk vermeden worden, voor meer informatie over anesthesie bij patiënten met ITP verwijzen wij naar de Anesthesie richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling (4)

Bij ongeveer 12% van de neonaten van moeders met ITP tijdens de zwangerschap treedt neonatale trombocytopenie (trombocyten > 50 x 109/L) op, ongeacht van het maternaal aantal trombocyten. Het aantal trombocyten van de neonaat moet daarom direct na

de geboorte en in de eerste levensdagen goed gecontroleerd worden. Neonatale trombocytopenie kan zich tot 1 week post-partum ontwikkelen, met een nadir op dag 4 (2).

Voor verdere informatie over ITP tijdens de zwangerschap verwijzen we naar de richtlijn van Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie.

Overbruggen bij operaties en ingrepen

In sommige gevallen is een hoger trombocytenaantal tijdelijk noodzakelijk zoals bij een operatie of medische ingreep. Voor de richtlijnen m.b.t. het aantal bloedplaatjes waarbij een ingreep veilig kan worden uitgevoerd, verwijzen we naar de richtlijn Bloedtransfusie (3).

Referenties

1. Provan et al., Updated International consensus report on the investigatoin and managemnet of primary immune thrombocytopenia, Blood advances, 2019, 3;22; 3780-3817
2. Richtlijn Trombocytopenie en zwangerschap, Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie, versie 1.0, 2007
3. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/trombocytentransfusies.html
4. Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, 2014

Eerstelijns therapie van nieuw gediagnosticeerde immuun trombopenie

Deelvraag 4. Ervaren nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn met dexamethason worden behandeld minder bijwerkingen dan patiënten die worden behandeld met prednison?

In iedere studie wordt stil gestaan bij de bijwerkingen veroorzaakt door dexamethason in vergelijking met prednison. Vrijwel alle studies melden de meeste bijwerkingen mild tot matig waren. De meeste studies laten minder bijwerkingen zien bij dexamethason behandeling dan bij prednison behandeling.

In de publicatie van Wang et al. wordt een goed gedocumenteerde retrospectieve studie beschreven naar de effecten van eerstelijns dexamethason behandeling vs. prednison behandeling in patiënten met primaire ITP (Wang, 2019). In 61 patiënten uit de dexamethason groep (n = 271; 22.5%) traden 83 bijwerkingen op, terwijl er 285 bijwerkingen in 133 patiënten uit de prednison groep (n = 289; 46.0%) geregistreerd werden. De frequentie van bijwerkingen was hoger onder de patiënten die werden behandeld met prednison, vooral wat betreft gewichtstoename, Cushingsyndroom, acné, slapeloosheid, vermoeidheid en osteoporose. Van invloed op het voorkomen van bijwerkingen is waarschijnlijk de duur van de therapie. De mediane therapie duur in de dexamethason groep was 4 dagen (1 cyclus; range 3 – 8 dagen) en in de prednison groep 90 dagen (range 3 – 1825) (Wang, 2019).

De meta-analyse van Mithoowani et al. ondersteunt de resultaten van Wang et al. (Mithoowani, 2016). In de dexamethason groep (67 bijwerkingen in 280 patiënten (24 bijwerkingen/100 patiënten)) was het aantal gerapporteerde bijwerkingen minder dan in de prednison groep (115 bijwerkingen in 249 patiënten (46 bijwerkingen/100 patiënten)). Dit is gebaseerd op de resultaten van 5 RCT's, waarvan 3 studies meer bijwerkingen in de prednison groep laten zien (Wei, 2016; Mashhadi, 2012; Bae, 2010) en 2 studies geen verschillen rapporteren (Din, 2014; Praituan, 2009). Ook in de meta-analyse van Arai et al. uit 2017 wordt een lagere incidentie van bijwerkingen gemeld in de dexamethason groep dan in de prednison groep. De totale dosering corticosteroïden in de dexamethason groep is omgerekend naar hoeveelheden prednison. In de 3 studies met 1 cyclus dexamethason is omgerekend 1000 mg prednison gebruikt. In de studies met dexamethason en additionele therapie komen de doseringen boven de 1000 mg uit. In deze studies is het corticosteroïden gebruik vaak hoger dan in de prednison groep. Voor beide dexamethason subgroepen is de incidentie van bijwerkingen lager dan in de prednison groep. Dit komt waarschijnlijk door de kortere therapeutische periode bij dexamethason behandeling (Arai, 2017). In de netwerk meta-analyse van Arai et al. wordt de incidentie van ernstige bijwerkingen ('severe adverse events') besproken (Arai, 2018). In de dexamethason groep (12 RCT's) was de incidentie van bijwerkingen 4.1% (22/531) vergeleken met 6.0% (2/33) in de rituximab + prednison groep (1 trial). Dit verschil was niet significant. Met een 'surface under the cumulative ranking curve' werd een hierarchie gemaakt van de risico's op bijwerkingen voor de verschillende onderzochte behandelingen. Het laagste risico op bijwerkingen werd gezien in de dexamethason groep en het hoogste risico in de rituximab + prednison groep (Arai, 2018).

Conclusie: bijwerkingen zijn in vrijwel alle studies secundaire uitkomsten. Op basis van het beschikbare bewijs kan geconcludeerd worden dat bijwerkingen vaker optreden bij nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten die behandeld worden met prednison in

vergelijking met dexamethason. De duur van de behandeling zou hier mede een verklaring voor kunnen zijn.

Deelvraag 5. Beoordelen nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP, die in de eerste lijn worden behandeld met corticosteroïden, dexamethason als gebruiksvriendelijker dan prednison?

Gebruiksvriendelijkheid of kwaliteit van leven van patiënten met ITP behandeld met dexamethason of prednison is niet onderzocht in de studies samengevat in Tabel X. Het voorkomen van bijwerkingen zou mogelijk invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven (zie deelvraag 4), evenals de duur van de behandeling.

Wang et al. rapporteert een mediane therapie duur van 4 dagen (1 cyclus; range 3 – 8 dagen) in de dexamethason groep vs. 90 dagen (range 3 – 1825) in de prednison groep (Wang, 2019). De mediane therapie duur van de prednison groep in de RCT van Matschke et al. was 85 dagen (range 28 – 153) en het mediane aantal cycli in de dexamethason groep 5 (range 3 – 7; cyclus is 3 weken; per cyclus 3 dagen behandeling) (Matschke, 2016). In de meta-analyses wordt de duur van de behandeling niet besproken (Arai, 2018; Mithoowani, 2016).

Na een 'search' in PubMed met de termen 'immune thrombocytopenia' en 'quality of life' worden 173 publicaties gevonden:

- ((("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]) OR ((((immune thrombocytopenia[Title/Abstract]) OR immune thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]) OR idiopathic thrombocytopenic purpura[Title/Abstract]) OR itp[Title/Abstract]))) AND (("Quality of Life"[Mesh]) OR quality of life[Title/Abstract])

Veel studies naar kwaliteit van leven betreffen kinderen of volwassenen met chronische ITP (Grainger, 2018; Flores, 2017; Mathias, 2016; Zhang, 2016; Lebioda, 2015; Strullu, 2013).

In een recente review over kwaliteit van leven van patiënten met ITP wordt samengevat dat 'health-related quality of life' (HRQoL) verslechterd in het eerste jaar na de diagnose (Trotter, 2018). De HRQoL was vooral laag bij patiënten met persisterende ITP en verbeterde weer na 12 maanden (Efficace, 2016; Trotter, 2018). HRQoL werd vooral beïnvloed door beperkingen in werk en andere activiteiten door fysieke problemen (vermoeidheid) en door beperkingen door emotionele problemen (angst voor bloedingen) (Trotter, 2018; Sestøl, 2018). Trotter et al. bespreekt ook de invloed van behandeling op HRQoL. De last van behandeling, door bijvoorbeeld ziekenhuis bezoeken of bijwerkingen, beïnvloedt de HRQoL negatief. Patiënten vinden vooral de bijwerkingen van corticosteroïden erg hinderlijk. De meest voorkomende bijwerkingen waaraan patiënten zich vooral storen zijn: volle maansgezicht, toename gewicht en eetlust, slapeloosheid, angst, depressie en vermoeidheid (Trotter, 2018; Guidry, 2009). Guidry et al. vond een significante associatie tussen de duur van de corticosteroïd behandeling en het aantal bijwerkingen en de ernst daarvan. Een vergelijking tussen prednison en dexamethason behandeling wordt niet gemaakt (Trotter, 2018; Sestøl, 2018).

Conclusie: gebruiksvriendelijkheid of kwaliteit van leven is niet direct vergeleken in nieuw gediagnosticeerde ITP patiënten behandeld met dexamethason vs. prednison. Het voorkomen van bijwerkingen heeft invloed op de kwaliteit van leven, en bijwerkingen komen meer voor en zijn ernstiger bij een langere duur van de behandeling. Naar aanleiding van de resultaten bij deelvraag 4 hebben we geconcludeerd dat bijwerkingen vaker optreden bij prednison behandeling. De duur van de therapie (aantal dagen behandeling met corticosteroïden) is langer bij prednison dan bij dexamethason.

Tabel X. 'Summary of Findings Table' volgens 'GRADE'

Referenties

1. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med 1994;330(22):1560-4.
2. Arai Y, Jo T, Matsui H, et al. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia -a systematic review and network meta-analysis. Haematologica 2018;103(1):163-171.
3. Bae HS, Ryoo H, Lee SW, et al. High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. Blood 2010;116:3687.
4. Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, et al. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Ann Hematol 2004;83(12):764-8.
5. Calabresi AR, Veith RW, Rigby PG. High-dose cycles of dexamethasone in idiopathic thrombocytopenic purpura. J La State Med Soc 2004;156(5):269-72.
6. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003;349(9):831-6.

7. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346(13):995-1008.
8. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005;106(7):2244-51.
9. Connell NT, Berliner N. Which 'roid is all the rage? Blood 2016;127(3):273.
10. Cuervo DM, Enciso L. A Retrospective Analysis of the Treatment Approach to Immune Thrombocytopenia in the Real World. Cureus. 2019;11(10):e5894.
11. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? Semin Thromb Hemost 2015;41(4):395-404.
12. Din B, Wang X, Shi Y, et al. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasonemaintenance in untreated immune thrombocytopenia. Acta Haematol 2015;133(1):124-8.
13. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol 2016;91(10):995-1001.
14. Flores A, Klaassen RJ, Buchanan GR, et al. Patterns and influences in health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia: A study from the Dallas ITP Cohort. Pediatr Blood Cancer 2017;64(8).
15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88(1):3-40.
16. George JN, Vesely SK. Immune thrombocytopenic purpura–let the treatment fit the patient. N Engl J Med 2003;349(9):903-5.
17. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 2002;359(9300):23-9.
18. Godeau B. High-dose dexamethasone or oral prednisone for immune thrombocytopenia? Lancet Haematol 2016;3(10):e453-e454.
19. Grainger JD, Blanchette VS, Grotzinger KM, et al. Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag in the PETIT study. Br J Haematol 2018 [Epub ahead of print].
20. Guidry JA, George JN, Vesely SK, et al. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol 2009;83(3):175-82.
21. Lebioda A, Batscheider A. Health-Related Quality of Life (Hrqol) In Splenectomized Immune Thrombocytopenia (Itp) Patients – A Targeted Literature Review. Value Health 2015;18(7):A676.
22. Liu XG, Bai XC, Chen FP, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol 2018;107(6):615-623.
23. Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Sepehri Z, et al. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolonetherapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru 2012;20(1):7.
24. Mathias SD, Li X, Eisen M, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents. Pediatr Blood Cancer 2016;63(7):1232-7.
25. Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. Acta Haematol 2016;136(2):101-7.
26. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007;109(4):1401-7.
27. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol 2016;3(10):e489-e496.
28. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, et al. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. Intern Med 2012;51(8):859-63.
29. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.
30. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology 2018;2018(1):568-575.
31. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:23.
32. NVvH richtlijn Primaire Immuun gemedieerde Trombocytopenie (ITP), 2013.
33. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost 2009;7(6):1036-8.
34. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary

immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.
35. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11):2386-93.
36. Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, et al. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. J Thromb Thrombolysis 2014;37(3):279-86.
37. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, et al. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. Expert Rev Hematol 2018:1-11.
38. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. Br J Haematol 2011;153(4):437-50.
39. Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E, et al. Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia with the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. Health Qual Life Outcomes 2013;11:193.
40. Takase K, Nagai H, Kadono M, et al. High-dose dexamethasone therapy as the initial treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2020;2. [Epub ahead of print]
41. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas 2018;9:369-384.
42. Wang L, Xu L, Hao H, et al. First line treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a real-world study. Platelets 2019;11:1-7.
43. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood 2016;127(3):296-302.
44. Zhang H, Wang L, Quan M, et al. Health-related quality of life in children with chronic immune thrombocytopenia in China. Health Qual Life Outcomes 2016;14:45.

PICO strategieen

- ITP lever- en miltscan

PICO 3: Sequestratiepatroon en uitkomst ITP lever- en miltscan

P = volwassen patienten met immuun trombopenie die splenectomie ondergaan
I = Miltsequestratiepatroon bij ITP lever- en miltscan
C = Lever- of gemengd sequestratiepatroon bij ITP lever- en miltscan
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X)

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“Splenectomy”[Mesh] OR “splenectomy”[tw] OR “splenectomies”[tw] OR splenectom*[tw] OR “spleen removal”[tw] OR spleen remov*[tw] OR spleens remov*[tw]) AND (“splenic sequestration”[tw] OR “spleen sequestration”[tw] OR ((spleen*[tw] OR splenic*[tw] OR splenet*[tw]) AND sequestrat*[tw]) OR “Spleen/diagnostic imaging”[Mesh] OR “Splenic Diseases/diagnostic imaging”[Mesh] OR ((“Spleen”[mesh] OR “Splenic Diseases”[mesh] OR “spleen”[tw] OR spleen*[tw] OR “splenic”[tw] OR splenic*[tw]) AND (“Diagnostic Imaging”[mesh] OR “imaging”[tw] OR radiogr*[tw] OR radiol*[tw] OR tomograph*[tw] OR scan*[tw] OR nuclear*[tw] OR radionuclid*[tw] OR “MRI”[tw] OR “magnetic resonance”[tw] OR mr imag*[tw] OR “Indium-111"[Supplementary Concept] OR “Indium-111"[tw] OR “Indium 111"[tw] OR “Indium111"[tw] OR “Indium”[Mesh] OR “Indium Radioisotopes”[Mesh] OR “indium”[tw] OR indium*[tw] OR “Chromium”[Mesh] OR “Chromium Radioisotopes”[Mesh] OR “Chromium Isotopes”[Mesh] OR “Chromium-51"[Supplementary Concept] OR “chromium”[tw] OR chromium*[tw] OR “Radioisotopes”[Mesh]))) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 15-3-2019: 123 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 100 [RefID/Label 1-15]
- Embase: 72, waarvan 23 uniek [RefID/Label 101-125]
- COCHRANE Library: 1, waarvan 0 uniek
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties
- **geen periodebeperking

Inclusiecriteria

- Het artikel onderzoekt de relatie tussen de uitkomsten van de ITP lever- en miltscan en de uitkomsten van splenectomie.
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- Behandeling persisterende en chronische ITP (vanaf 3 maanden) ↑ ↓

PICO 4: Dosering rituximab

P = volwassen patiënten met immuun trombocytopenie
I = lage dosis rituximab
C = standaard dosis rituximab
O = Effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X) en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“Rituximab”[Mesh] OR “rituximab”[tw] OR rituximab*[tw] OR “RTX”[tw] OR “Mabthera”[tw] OR “IDEC-C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC-C2B8"[tw] OR “IDEC C2B8"[tw] OR “GP2013"[tw] OR “Rituxan”[tw]) AND (“administration and dosage”[Subheading] OR “dose”[tw] OR “doses”[tw] OR “dosage”[tw] OR “dosages”[tw] OR “Dose-Response Relationship, Drug”[Mesh]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 15-3-2019: 122 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 75 [RefID/Label 1-75]
- Embase: 72, waarvan 31 uniek [RefID/Label 76-106]
- COCHRANE Library: 27, waarvan 16 uniek [RefID/Label 107-128]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel gaat over de effectiviteit en bijwerkingen van een bepaalde dosering van rituximab binnen de behandeling van ITP patiënten.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder.
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (non-expirimental en meningen van experts).

- TPO-RA versus Rituximab

PICO 5 : TPO-RA vs Rituximab

P = Volwassen patiënten met persisterende of chronische ITP
I = TPO-RA
C = Rituximab
O = Effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X) en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“Rituximab”[Mesh] OR “rituximab”[tw] OR rituximab*[tw] OR “RTX”[tw] OR “Mabthera”[tw] OR “IDEC-C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC-C2B8"[tw] OR “IDEC C2B8"[tw] OR “GP2013"[tw] OR “Rituxan”[tw]) AND (“Receptors, Thrombopoietin/agonists”[mesh] OR “TPO-RA”[tw] OR “TPO-RAs”[tw] OR “TPO receptor agonist”[tw] OR “TPO receptor agonists”[tw] OR “Thrombopoietin receptor agonist”[tw] OR “Thrombopoietin receptor agonists”[tw] OR “eltrombopag”[Supplementary Concept] OR “Eltrombopag”[tw] OR “Revolade”[tw] OR “SB-497 115"[tw] OR “Promacta”[tw] OR “romiplostim”[Supplementary Concept] OR “Romiplostim”[tw] OR “AMG531"[tw] OR “Amgen Megakaryopoiesis protein 531"[tw] OR “Nplate”[tw]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 19-3-2019: 105 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 75 [RefID/Label 1-75]
- Embase: 78, waarvan 27 uniek [RefID/Label 76-103]
- COCHRANE Library: 7, waarvan 3 uniek [RefID/Label 104-106]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt TPO-RA met rituximab binnen de behandeling van ITP patiënten, óf geeft relevante informatie over één of beide strategieën.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder.
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- Behandeling chronische ITP (> 12 maanden) ↑ ↓

PICO 6 : Effectiviteit splenectomie

P = volwassen patiënten met immuun trombopenie die splenectomie ondergaan
I = splenectomie
C = placebo of best supportive care
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X) en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[ti] OR “immune thrombocytopaenia”[ti] OR immune thrombocytopeni*[ti] OR immune thrombocytopaeni*[ti] OR (“ITP”[ti] AND (purpura*[ti] OR thrombocytop*[ti])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[majr] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[ti] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopenia”[ti] OR “Immune Thrombocytopenias”[ti] OR “Werlhof Disease”[ti] OR “Werlhof’s Disease”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopaenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[ti]) AND (“Splenectomy”[majr] OR “splenectomy”[ti] OR “splenectomies”[ti] OR splenectom*[ti] OR “spleen removal”[ti] OR spleen remov*[ti] OR spleens remov*[ti]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]) NOT (“open”[ti] AND (laparoscop*[ti] OR “Laparoscopy”[majr])))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 26-7-2018: 114 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 96 [RefID/Label 1-96]
- Embase: 83, waarvan 18 uniek [RefID/Label 97-114]
- COCHRANE Library: 3, waarvan 1 uniek [RefID/Label 115]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt splenectomie met de best supportive care/ placebo óf geeft relevante informatie over splenectomie als behandeling van ITP
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- TPO-RA’s: effectiviteit en bijwerkingen

PICO 7: Effectiviteit TPO-RA bij ITP

P = volwassen patienten met immuun trombopenie die behandeld worden met TPO-RA
I = TPO-RA
C = placebo of best supportive care
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X) en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[ti] OR “immune thrombocytopaenia”[ti] OR immune thrombocytopeni*[ti] OR immune thrombocytopaeni*[ti] OR (“ITP”[ti] AND (purpura*[ti] OR thrombocytop*[ti])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[majr] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[ti] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopenia”[ti] OR “Immune Thrombocytopenias”[ti] OR “Werlhof Disease”[ti] OR “Werlhof’s Disease”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[ti] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[ti] OR “Immune Thrombocytopaenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[ti] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[ti]) AND (“Receptors, Thrombopoietin/agonists”[majr] OR “TPO-RA”[ti] OR “TPO-RAs”[ti] OR “TPO receptor agonist”[ti] OR “TPO receptor agonists”[ti] OR “Thrombopoietin receptor agonist”[ti] OR “Thrombopoietin receptor agonists”[ti] OR “eltrombopag”[Supplementary Concept] OR “Eltrombopag”[ti] OR “Revolade”[ti] OR “SB-497 115"[ti] OR “Promacta”[ti] OR “romiplostim”[Supplementary Concept] OR “Romiplostim”[ti] OR “AMG531"[ti] OR “Amgen Megakaryopoiesis protein 531"[ti] OR “Nplate”[ti]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 26-7-2018: 276 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 226 [RefID/Label 1-226]
- Embase: 176, waarvan 31 uniek [RefID/Label 227-262]
- COCHRANE Library: 54, waarvan 19 uniek [RefID/Label 263-285]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt TPO-RA met de best supportive care/ placebo óf geeft relevante informatie over TPO-RA als behandeling voor ITP
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- Rituximab vs. Splenectomie

PICO 8 Rituximab vs. Splenectomie

P = volwassen patienten met chronische of persisterende immuun trombocytopenie
I = rituximab
C = splenectomie
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X), duur van respons en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“Splenectomy”[Mesh] OR “splenectomy”[tw] OR “splenectomies”[tw] OR splenectom*[tw] OR “spleen removal”[tw] OR spleen remov*[tw] OR spleens remov*[tw]) AND (“Rituximab”[Mesh] OR “rituximab”[tw] OR rituximab*[tw] OR “RTX”[tw] OR “Mabthera”[tw] OR “IDEC-C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC C2B8 Antibody”[tw] OR “IDEC-C2B8"[tw] OR “IDEC C2B8"[tw] OR “GP2013"[tw] OR “Rituxan”[tw]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 19-3-2019: 147 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 104 [RefID/Label 1-104]
- Embase: 129, waarvan 40 uniek [RefID/Label 105-145]
- COCHRANE Library: 13, waarvan 3 uniek [RefID/Label 146-148]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt splenectomie met rituximab binnen de behandeling van ITP patiënten, óf geeft relevante informatie over één of beide strategieën.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- TPO-RA’s versus splenectomie

PICO 9 TPO-RA vs Splenectomie

P = volwassen patienten met persisterende of chronische immuun trombocytopenie
I = TPO-RA
C = splenectomie
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X), duur van respons en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“Splenectomy”[Mesh] OR “splenectomy”[tw] OR “splenectomies”[tw] OR splenectom*[tw] OR “spleen removal”[tw] OR spleen remov*[tw] OR spleens remov*[tw]) AND *(“Receptors, Thrombopoietin/agonists”[mesh] OR “TPO-RA”[tw] OR “TPO-RAs”[tw] OR “TPO receptor agonist”[tw] OR “TPO receptor agonists”[tw] OR “Thrombopoietin receptor agonist”[tw] OR “Thrombopoietin receptor agonists”[tw] OR “eltrombopag”[Supplementary Concept] OR “Eltrombopag”[tw] OR “Revolade”[tw] OR “SB-497 115"[tw] OR “Promacta”[tw] OR “romiplostim”[Supplementary Concept] OR “Romiplostim”[tw] OR “AMG531"[tw] OR “Amgen Megakaryopoiesis protein 531"[tw] OR “Nplate”[tw])* NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 19-3-2019: 150 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 119 [RefID/Label 1-119]
- Embase: 122, waarvan 28 uniek [RefID/Label 120-150]
- COCHRANE Library: 7, waarvan 3 uniek [RefID/Label 151-154]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt TPO-RA met splenectomie binnen de behandeling van ITP patiënten, óf geeft relevante informatie over één of beide strategieën.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- Afwisselen TPO-RA bij falen TPO-RA

PICO 10 : TPO afwisselen en effectiviteit, en vergelijk onderling

P = volwassen patienten met immuun trombocytopenie die geen repons hadden op een van de twee TPO-RA
I = switch naar andere TPO-RA (Eltrombopag of Romiplostim)
C = eerdere TPO-RA (Eltrombopag of Romiplostim)
O = effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X) en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[mesh] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras”[tw] OR “Immune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopenia”[tw] OR “Immune Thrombocytopenias”[tw] OR “Werlhof Disease”[tw] OR “Werlhof’s Disease”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenias”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopenic Purpura”[tw] OR “Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenic Purpura”[tw] OR “Immune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenia”[tw] OR “Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura”[tw]) AND (“eltrombopag”[Supplementary Concept] OR “Eltrombopag”[tw] OR “Revolade”[tw] OR “SB-497 115"[tw] OR “Promacta”[tw]) AND (“romiplostim”[Supplementary Concept] OR “Romiplostim”[tw] OR “AMG531"[tw] OR “Amgen Megakaryopoiesis protein 531"[tw] OR “Nplate”[tw]) NOT (“Animals”[mesh] NOT “Humans”[mesh]) NOT ((“Child”[mesh] OR “Infant”[mesh] OR “Adolescent”[mesh] OR “child”[ti] OR “children”[ti] OR “infant”[ti] OR “infants”[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT (“Adult”[mesh] OR “adult”[ti] OR “adults”[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT ((“case reports”[ptyp] OR “case report”[ti]) NOT (“review”[ptyp] OR “review”[ti] OR “Clinical Study”[ptyp] OR “trial”[ti] OR “RCT”[ti])) AND (“2010/01/01"[PDAT] : “3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 19-3-2019: 162 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 145 [RefID/Label 1-145]
- Embase: 111, waarvan 15 uniek [RefID/Label 146-161]
- COCHRANE Library: 7, waarvan 2 uniek [RefID/Label 162-164]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt de TPO-RAs, Eltrombopag en Romiplostim, binnen de behandeling van ITP patiënten, óf geeft relevante informatie over één of beide strategieën.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

- Rituximab en corticosteroïden: combinatie therapie

PICO 11: Effectiviteit combinatie therapie rituximab met corticosteroiden en monotherapie met rituximab

P = volwassen patienten met persisterende of chronische immuun trombocytopenie
I = rituximab in combinatie met corticosteroïden
C = Monotherapie met rituximab
O = Effectiviteit (respons volgens criteria in Tabel X), duur respons en bijwerkingen

Zoekstrategie

((“immune thrombocytopenia”[tw] OR “immune thrombocytopaenia”[tw] OR immune thrombocytopeni*[tw] OR immune thrombocytopaeni*[tw] OR (“ITP”[tw] AND (purpura*[tw] OR thrombocytop*[tw])) OR “Purpura, Thrombocytopenic,

Idiopathic"[mesh] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[tw] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[tw] OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[tw] OR "Immune Thrombocytopenia"[tw] OR "Immune Thrombocytopenias"[tw] OR "Werlhof Disease"[tw] OR "Werlhof's Disease"[tw] OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[tw] OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[tw] OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[tw] OR "Idiopathic Thrombocytopaenic Purpura"[tw] OR "Immune Thrombocytopaenic Purpura"[tw] OR "Immune Thrombocytopaenia"[tw] OR "Autoimmune Thrombocytopaenia"[tw] OR "Autoimmune Thrombocytopaenic Purpura"[tw]) AND ("Rituximab"[Mesh] OR "rituximab"[tw] OR rituximab*[tw] OR "RTX"[tw] OR "Mabthera"[tw] OR "IDEC-C2B8 Antibody"[tw] OR "IDEC C2B8 Antibody"[tw] OR "IDEC-C2B8"[tw] OR "IDEC C2B8"[tw] OR "GP2013"[tw] OR "Rituxan"[tw]) AND ("Dexamethasone"[Mesh] OR "dexamethasone"[tw] OR dexamethason*[tw] OR "Methylfluorprednisolone"[tw] OR "Hexadecadrol"[tw] OR "Decameth"[tw] OR "Decaspray"[tw] OR "Dexasone"[tw] OR "Dexpak"[tw] OR "Maxidex"[tw] OR "Millicorten"[tw] OR "Oradexon"[tw] OR "Decaject"[tw] OR "Hexadrol"[tw] OR "Prednisone"[Mesh] OR "prednisone"[tw] OR prednison*[tw] OR "Dehydrocortisone"[tw] OR "delta-Cortisone"[tw] OR "Rectodelt"[tw] OR "Sterapred"[tw] OR "Ultracorten"[tw] OR "Winpred"[tw] OR "Apo-Prednisone"[tw] OR "Cortan"[tw] OR "Cortancyl"[tw] OR "Panafcort"[tw] OR "Cutason"[tw] OR "Decortin"[tw] OR "Dacortin"[tw] OR "Decortisyl"[tw] OR "Deltasone"[tw] OR "Encortone"[tw] OR "Encorton"[tw] OR "Enkortolon"[tw] OR "Kortancyl"[tw] OR "Liquid Pred"[tw] OR "Meticorten"[tw] OR "Orasone"[tw] OR "Panasol"[tw] OR "Predni Tablinen"[tw] OR "Prednidib"[tw] OR "Predniment"[tw] OR "Pronisone"[tw] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "prednisolone"[tw] OR prednisolon*[tw] OR "Predate"[tw] OR "Predonine"[tw] OR "Di-Adreson-F"[tw] OR "Di Adreson F"[tw] OR "DiAdresonF"[tw] OR "Fluprednisolone"[tw] OR "Methylprednisolone"[tw] OR "Methylprednisolone Hemisuccinate"[tw] OR "Prednimustine"[tw] OR "Glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "Glucocorticoids"[mesh] OR corticosteroid*[tw] OR glucocorticoid*[tw] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) NOT ("Animals"[mesh] NOT "Humans"[mesh]) NOT (("Child"[mesh] OR "Infant"[mesh] OR "Adolescent"[mesh] OR "child"[ti] OR "children"[ti] OR "infant"[ti] OR "infants"[ti] OR adolescen*[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[ti]) NOT ("Adult"[mesh] OR "adult"[ti] OR "adults"[ti])) AND (english[la] OR dutch[la]) NOT (("case reports"[ptyp] OR "case report"[ti]) NOT ("review"[ptyp] OR "review"[ti] OR "Clinical Study"[ptyp] OR "trial"[ti] OR "RCT"[ti])) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))

Zoekresultaten

Totaal d.d. 19-3-2019: 139 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 96 [RefID/Label 1-96]
- Embase: 102, waarvan 26 uniek [RefID/Label 97-123]
- COCHRANE Library: 27, waarvan 17 uniek [RefID/Label 124-143]
- *ontbrekende RefID/Labels betreffen met de hand verwijderde dubbele referenties

Inclusiecriteria

- Het artikel vergelijkt een combinatietherapie van rituximab + corticosteroïden met rituximab therapie, binnen de behandeling van ITP patiënten, óf geeft relevante informatie over één of beide strategieën.
- De deelnemers binnen het onderzoek zijn 18 jaar of ouder
- Het artikel is geschreven in het Engels, Duits of Nederlands.
- Het artikel is een CCT, RCT, systematic review of meta-analyse.

Exclusiecriteria:

- Artikelen ouder dan 10 jaar.
- Lager in de piramide of evidence dan CCT (niet-experimenteel en meningen van experts).

Bijlagen

Tabel-3.-'Summary-of-Findings-Table-volgens-'GRADE (151 KB) 0

Tabel-X (149 KB) 0