

Emil Svendsen Eide

# ITP ved St. Olavs Hospital 2002-2021

Hovedoppgave i Medisin

Veileder: Petter Quist-Paulsen

Januar 2024



Emil Svendsen Eide

# **ITP ved St. Olavs Hospital 2002-2021**

Hovedoppgave i Medisin  
Veileder: Petter Quist-Paulsen  
Januar 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden



# Innholdsfortegnelse

Forord .....	2
Sammendrag .....	3
1. Bakgrunn .....	6
1.1 Immun trombocytopeni .....	6
1.2 Behandling .....	9
1.3 Studier .....	11
2. Materiale og metode .....	13
2.1 Materiale .....	13
2.2 Metode .....	15
3. Resultater .....	18
3.1 Generell pasientkarakteristikk .....	18
3.2 Utredning .....	19
3.3 Behandling og oppfølging .....	20
4. Diskusjon .....	27
5. Referanseliste .....	32

# Forord

Denne hovedoppgaven ble skrevet høsten 2023 ved Fakultetet for medisin og helsevitenskap ved NTNU, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Formålet med oppgaven var å kvalitetssikre Avdeling for blodsykdommers håndtering av pasienter med immunologisk trombocytopeni, ITP, de siste 20 årene. Vi ønsket å vurdere om pasientene fikk forsvarlig utredning, i tråd med både lokale, nasjonale og internasjonale retningslinjer. I tillegg ønsket vi å se hvordan behandling og oppfølging var hos denne pasientgruppen. Vi ville også se etter utvikling over tid på disse områdene, og hadde derfor som mål å undersøke to kohorter med pasienter fra ulike tidsintervaller, for å undersøke om det har skjedd endringer, særlig med tanke på at retningslinjer og behandlingsalternativer har endret seg de siste tiårene.

Jeg vil særlig rette en stor takk til veilederen min, Petter Quist-Paulsen, for dyktig veiledning, konstruktive tilbakemeldinger, og god oppfølging under hele oppgaven. Jeg vil også takke Kristin Solli Aune, sekretær ved Avdeling for blodsykdommer, for hjelp med å skaffe rapporten med oversikt over relevante pasienter for studien. Til slutt vil jeg takke Bibliotek for medisin og helse for svært nyttige kurs i litteratursøking og bruk av EndNote, og ikke minst Øyvind Salvesen for en god innføring i SPSS, samt hjelp til statistiske analyser.

Trondheim, desember 2023

Emil Svendsen Eide

# Sammendrag

Immunologisk trombocytopeni (ITP) er en autoimmun sykdom karakterisert ved lave blodplater. Det er en eksklusjonsdiagnose som baserer seg på utelukkelsen av andre årsaker til lave blodplater. Pasientene har stor risiko for blødning, men en del er også asymptomatiske ved diagnosetidspunkt. Behandlingsalternativene til denne pasientgruppen har endret seg betraktelig de siste tiårene, med innføring av en rekke nye medikamenter. Vi har sett på utredning, behandling og oppfølging av 2 pasientkohorter med denne tilstanden, for å kvalitetssikre arbeidet Avdeling for blodsykdommer gjør med disse pasientene etter nasjonale og internasjonale standarder.

## Metode og materiale

Alle pasienter over 16 år diagnostisert med ITP og fulgt opp ved St. Olavs Hospital i periodene 01.01.2002 til 15.11.2007 og 16.11.2018 til 31.12.2021 som oppfylte inklusjonskriteriene ble inkludert. Informasjonen ble innhentet ved diagnosesøk ved St. Olavs Hospital, og gjennomgang av journaler. Dataen ble anonymisert og oppbevart sikkert på trygge databaser. Listen over pasientene ble makulert etter anonymiseringen. Pasientene ble analysert med tanke på utredning, behandling og oppfølging.

## Resultater

55 pasienter ble inkludert i studien. Utredning av alle pasientene sett under ett var noe mangelfull, særlig med tanke på antifosfolipidsyndrom og virusinfeksjoner, som bare henholdsvis 22% og 58% av alle pasientene ble utredet for. Benmargsundersøkelse blir gjort i mindre grad i siste kohort, med 30% av pasientene i kohort 2, mot 79% blant pasientene i kohort 1. Samlet respons etter behandling var på 100%, men det var store variasjoner i hvor mange behandlingsalternativer som måtte forsøkes før effekt, da eksempelvis 61% i kohort 1 og 52% i kohort 2 responderte på steroider. 36% av pasientene ble splenektomert i kohort 1 mot 7% i kohort 2. 86% av pasientene opplevde blødning i varierende grad, fra mild til alvorlig. Ingen pasienter hadde livstruende blødning. 52% av pasientene i kohort 1, og 29% i kohort 2, opplevde komplikasjoner til behandling. 22% av alle pasientene fikk residiv innen 2 år etter vellykket behandling.

## Konklusjon

Utredningen ved ITP var mangelfull, men visse deler har sett forbedring siden tidlig 2000-tall. Behandlingen har endret seg, særlig med større bruk av trombopoietin-analoger (TPO-RA),

bruk av deksametason istedenfor prednisolon og færre splenektomier. Respons på behandling er god og omtrent lik som i internasjonale materialer. Færre pasienter enn hva man ser internasjonalt opplever residiv innen 2 år etter vellykket behandling.

## Abstract

Immune thrombocytopenia is an autoimmune disease characterised by low platelets. It is an exclusion diagnosis based on exclusion of other causes of low platelets. Patients have a high risk of bleeding, but some are also asymptomatic at the time of diagnosis. The treatment alternatives for this patient group have significantly changed the last decades, with the addition of numerous new drugs. We have looked at investigations, treatment, and follow-up of two patient cohorts with this condition, to assess the quality of the work the Department of blood disorders does with these patients, after national and international standards.

### Method and material

All patients over 16 years of age with ITP, and who have had their follow-up at St. Olavs Hospital in the periods 01.01.2002 to 15.11.2007 and 16.11.2018 to 31.12.2021, that fulfilled the inclusion criteria were included. Information was collected through a diagnosis search at St. Olavs Hospital, and review of journals. The data was anonymised and saved securely in safe databases. The list of patients was destroyed after anonymisation. The patients were analysed with focus on investigations, treatment, and follow-up.

### Results

55 patients were included in the study. The investigations of all the patients seen together was somewhat insufficient, especially for antiphospholipid syndrome and viral infections, which only 22% and 58%, respectively, of the patients were investigated for. Bone marrow examination is done to a lesser extent among the latest cohort, with 30% of patients in cohort 2, against 79% in cohort 1. Total response of treatment was 100%, but there were variations in how many treatment alternatives had to be tried before effect, as for example 61% in cohort 1 and 52% in cohort 2 responded to steroids. 36% of patients had a splenectomy in cohort 1, compared to 7% in cohort 2. 86% of the patients experienced bleeding of varying degree, from mild to serious. No patients had life-threatening bleeding. 52% of the patients in cohort



1, and 29% in cohort 2, experienced complications related to treatment. 22% of all patients got relapse of their disease in under 2 years from successful treatment.

### **Conclusion**

The investigations to rule out other diseases was somewhat insufficient, but certain parts have seen improvements since the early 2000s. Treatment have changed, especially towards higher use of thrombopoietin analogs, use of dexamethasone instead of prednisolone and fewer splenectomies. Response to treatment is good and similar to international materials. Fewer patients than what we see internationally experience relapse in the 2 years after successful treatment.

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Immun trombocytopeni

Immun trombocytopeni (ITP), tidligere kjent som idiopatisk trombocytopenisk purpura, er en ervervet tilstand karakterisert ved lave trombocyttnivåer i blodet,  $< 100 \times 10^9/L$ .

Diagnosekriteriene er nevnte trombocyttnivåer, samt utelukkelse av andre årsaker til lave trombocytter. Trombocytopenien skyldes både nedsatt produksjon og immunmediert destruksjon av trombocytter. Mange pasienter er asymptomatiske, men over halvparten presenterer blødningssymptomer ved diagnosetidspunkt, hvorav 6,6% har alvorlig blødning (1). Disse blødningene kan variere i alvorlighetsgrad, men er vanligvis hudblødninger, som petekker eller større ekkymoser, eller slimhinneblødninger. Hudblødningene er vanligst på armer og ben, og har gjerne oppstått uten at pasienten kan identifisere noen klar årsak. Hos kvinner kan man i tillegg i noen tilfeller se langvarig eller uregelmessig menstruasjonsblødning (2).

I Norge er insidensen av ITP mellom 1-4/100 000/år (3) for alle varianter av ITP, mens insidens for kronisk ITP er antatt å være 2,1/100 000/år. Insidensen øker med alderen, og er høyest blant menn over 80 når man vurderer insidens per 100 000/år. I tillegg er det noe høyere insidens blant pasienter mellom 18-29, i forhold til pasienter mellom 30-59, særlig blant kvinner. I Skandinavia er 58% av pasienter med kronisk ITP kvinner, og 30,2% av pasienter med kronisk ITP er 70 år eller eldre (4). Gjennomsnittsalder ved diagnosepunkt er i Norge mellom 55-60 år (5), selv om studier fra USA har vist litt lavere aldersgjennomsnitt, med en alder på 46 år hos kvinner og 51 år hos menn (6).

ITP kan klassifiseres etter flere kriterier, som hvilken del av populasjonen pasienten befinner seg i, eller hvilket stadie av sykdommen pasienten befinner seg i. Man skiller gjerne mellom ITP hos voksne, barn og gravide. Hos voksne er tilstanden oftere kronisk, mens kun 20-25% av barn fyller kriteriene for ITP 6 måneder etter diagnosen først ble stilt (7). Etter internasjonal standardisering kan ITP deles inn i 3 undergrupper etter hvor lenge tilstanden har vart. Nylig diagnostisert er definert som innen 3 måneder fra diagnosetidspunkt, persistent ITP er ITP som fremdeles er til stede 3-12 måneder etter diagnosetidspunkt, og kronisk ITP er definert som  $>12$  måneder fra diagnosetidspunkt (8). I tillegg kan man også dele pasienter inn etter respons på behandling, altså respons på førstelinjebehandling, andrelinjebehandling, respons etter ytterligere behandling, eller refraktær ITP, altså pasienter som ikke oppnår bedrede nivåer av trombocytter etter en rekke forskjellige behandlingsforsøk, og har

persisterende blødningsrisiko. Definisjonen av refraktær ITP har variert i stor grad de siste årene, men en ny artikkel av Arnold, Clerici, Ilicheva og Ghanima (9) forsøker å finne konsensus rundt én definisjon. I denne oppgaven vil vi derfor bruke deres definisjon av refraktær ITP, som er persisterende, alvorlig trombocytopeni (trombocytter  $< 20 \times 10^9/L$ ) og blødning hos en pasient med ITP som har fått behandling med rituximab, to forskjellige trombopoietinreseptoragonister (TPO-RA) og minst ett immunsupprimerende medikament, samt uten, eller med svært kortvarig ( $< 7$  dager), respons på høydose kortikosteroider eller høydose IVIG. For første kohort hadde man ikke tilgang til TPO-analoger. Vi har derfor definert resistens etter samme kriterier for kohort 1, med unntak av kravet om TPO-analoger.

Primær ITP står for ca. 80% av ITP-tilfeller, og er brukt når kriteriet for diagnosen er tilfredsstillt, og i fravær av andre årsaker eller sykdommer som kan gi trombocytopeni (10). Sekundær ITP er et begrep som favner alle typer immun-medierte trombocytopenier som skyldes underliggende sykdom eller eksponering til visse medikamenter. Sekundær ITP ses i assosiasjon med sykdommer som eksempelvis systemisk lupus erythematosus (SLE), annen autoimmun sykdom, HIV-infeksjon, HCV-infeksjon, antifosfolipidantistoffsyndrom og lymfoproliferativ sykdom. For å stille en sikker primær ITP-diagnose bør det altså gjøres grundig utredning i forkant for å utelukke andre årsaker til trombocytopeni.

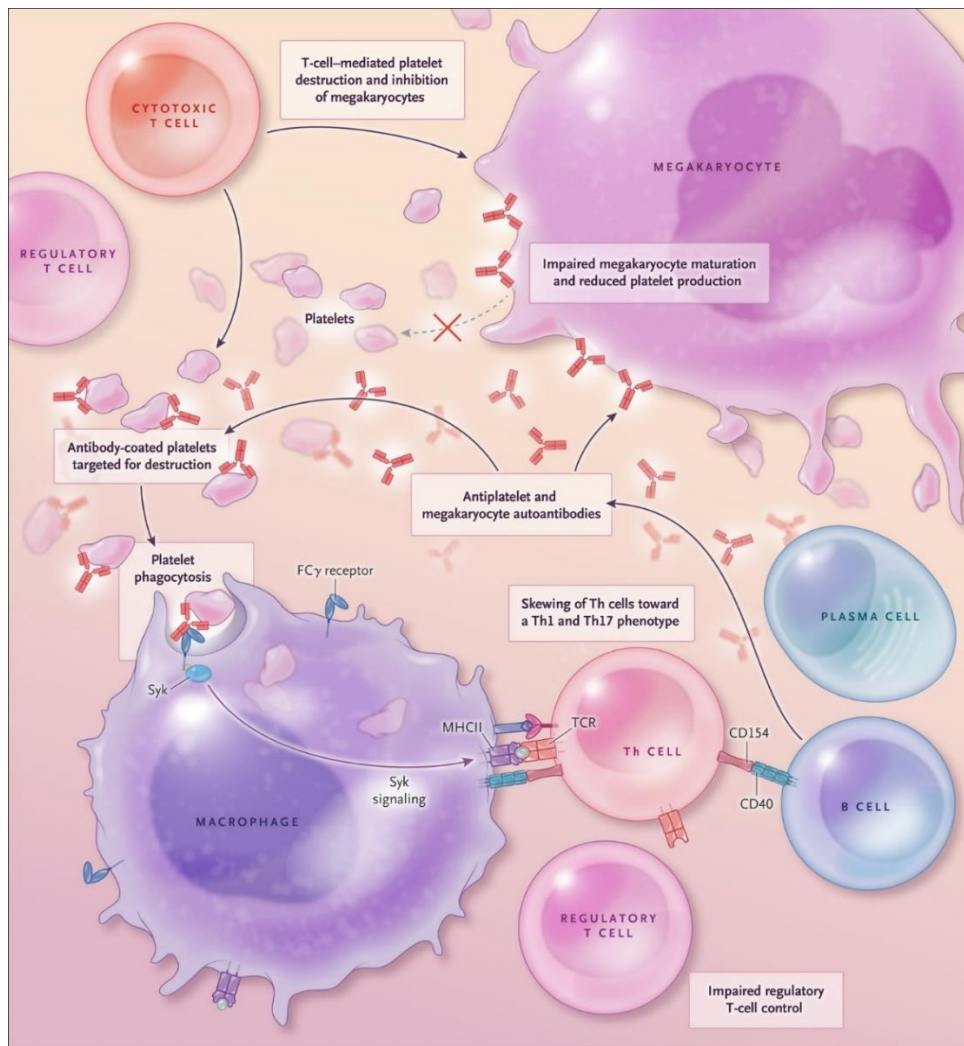
Det finnes ingen gullstandard i utredningen av ITP. Diagnostikken utføres derfor ofte forskjellig fra individ til individ, og mellom ulike sykehus. Utelukkelse av andre tilstander er en viktig komponent av utredningen. Noen eksempler på hva som gjøres under en slik utredning er blodprøver for å teste for nevnte tilstander, som antistoffer mot virus, og ANA og lupus antikoagulans for å undersøke autoimmunitet. For å utelukke malignitet er det viktig med gode kliniske undersøkelser, særlig av abdomen og lymfeknuter (11). Det brukes også bildediagnostikk, ofte ultralyd, men også MR og CT. Undersøkelser av benmarg kan gjøres, særlig i tilfeller hvor man er usikker på diagnosen, eller før behandlingsendringer, særlig splenektomi. Man har lenge vurdert det til at man kan avstå fra benmargsundersøkelser i nydiagnostiserte pasienter med klassisk presentasjon av ITP (12). Fra St. Olavs eget kvalitetssystem, EQS, står det anbefalt utredning av infeksjon, hvor HIV, CMV, EBV og Hep. B/C bør tas. I tillegg utredning av autoimmun sykdom, blant annet SLE og antifosfolipidsyndrom, som oftest utredes med ANA og lupus antikoagulans. Lymfom/malignitet og medikamenter må også vurderes. EQS-prosedyren nevner ikke benmargsundersøkelser (13).

## Patofysiologien bak ITP

ITP har tradisjonelt vært ansett som forårsaket av økt trombocyttdestruksjon og nedsatt trombocyttoproduksjon, til tross for at den nøyaktige mekanismen bak dette ikke er fullstendig kartlagt. En til nå ukjent mekanisme gjør at membranproteiner på trombocytterne blir antigene, og stimulerer immunsystemet til å produsere antistoffer og cytotoksiske T-celler.

Sannsynligvis starter den initiale immunresponsen i milten, før andre antistoff-produserende organer, særlig benmargen, også blir stimulert. IgG-autoantistoffer rettet mot glycoprotein IIb-IIIa og/eller GPIb-IX påvises hos 50-60% av pasienter. Disse antistoffene kan binde seg til trombocytterne og føre til ødeleggelse av dem via fagocytose, og muligens også komplementaktivering. Antistoffene kan i tillegg binde seg til megakaryocytter, og dermed føre til redusert produksjon av nye trombocytter (14). Som oftest finner man likevel mange megakaryocytter i benmargen, og dette brukes ofte diagnostisk. Gamle trombocytter virker på Ashwell Morell-reseptorer i leveren, og stimulerer dannelse av trombopoietin. Ved ITP har pasienten gjerne få gamle trombocytter, og det er kanskje derfor TPO-analoger har effekt.

Man har også funnet avvikende T-celler hos ITP-pasienter. Oppregulering av de spesifikke cellerekkene som omgjør T-hjelpeceller til Th1 og Th17 kan være en del av årsaken til hvorfor denne pasientgruppen utvikler en autoimmun prosess (15). I tillegg er regulatoriske T-celler redusert i både antall og funksjon, noe som kan være en del av mekanismen bak nedsatt toleranse for egne celler. Dette har særlig vært påvist i studier hvor visse behandlingsalternativ har gitt økning i regulatorisk T-celleaktivitet, slik som hos Bao et. al (16).



Figur 1: Patofysiologiske trekk ved immun trombocytopeni (reproduced with permission from Cooper and Ghanima (17). Copyright Massachusetts Medical Society)

## 1.2 Behandling

Normalt sett vil ikke pasienten oppleve alvorlig blødningstendens før antall blodplater er under  $20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$ . Retningslinjer for behandling, etter nasjonale retningslinjer for ITP (5), er derfor følgende:

- alvorlig trombocytopeni, med trombocytter  $< 10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$
- moderat trombocytopeni med trombocytter  $< 10\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$  og risikofaktorer for blødning
- mild trombocytopeni med trombocytter  $< 30\text{-}50 \times 10^9/\text{L}$  og klinisk relevant blødning eller uttalte risikofaktorer for blødning

Følgende risikofaktorer for blødning har blitt definert:

- traumerisiko utfra alder, yrke og livsstil
- sykdommer som øker sjansen for infeksjon eller blødning, for eksempel kronisk leversykdom, uremi, kronisk/residiverende GI-blødning
- medikamenter som øker sjansen for infeksjon eller blødning
- alkoholoverforbruk

For gravide kvinner anbefales hyppig kontroll og behandling dersom symptomatisk blødning eller trombocytter  $< 30 \times 10^9/L$ . Normal vaginal fødsel anses som trygt, men hvis sectio anbefales av andre årsaker bør trombocytter være  $> 50 \times 10^9/L$ .

Før kirurgiske inngrep vil man ofte ønske høyere trombocyttnivåer. Forskjellige medikamenter kan brukes, og mål for behandlingen avhenger av inngrepets art. Inngrep i munnhule, eksempelvis trekking av tenner, krever som oftest ikke en veldig stor økning i trombocytter, da man anser et nivå på  $20-50 \times 10^9/L$  som tilfredsstillende, avhengig av hvor komplisert inngrepet er. Større kirurgi, da særlig nevrokirurgi, krever høyere trombocyttnivåer. Alle grensene er bestemt basert på konsensus (11).

Førstevalg for behandling hos voksne pasienter med ITP er kortikosteroider, så lenge det ikke foreligger kontraindikasjon for bruk av dette. Vanligvis brukes prednis(ol)on 1mg/kg (maksdose 80mg, selv for pasienter over 80 kg) i 2 til maks 3 uker, evt. deksametason 40mg/dag i 4 dager, repetert inntil 3 ganger hver 2.-4. uke. Mellom 50-90% av pasienter har effekt av behandlingen, men få oppnår varig remisjon. Behandling med steroider bør begrenses til kurer på under 6 uker (18).

For pasienter som ikke har effekt av steroider, eller må bruke uakseptabelt høye doser for å beholde effekt, finnes flere alternativer. I senere år har man begynt å vektlegge pasientens ønsker i større grad, særlig når valget står mellom TPO-RA, rituximab og splenektomi. Dette kommer tydelig frem i retningslinjene fra American Society of Hematology i 2019 (19). Her vil anbefalt andrelinjebehandling etter svikt i førstelinjebehandling variere etter pasientens preferanser, med særlig fokus på om pasienter ønsker å unngå eksempelvis kirurgiske inngrep eller medisiner over lengre tid.

Rituximab er en mye brukt andrelinjebehandling for ITP. Behandlingen gis som oftest i 4 kurer. Respons og komplett respons etter denne behandlingen er i en studie 55% og 36% respektivt, mens langtidsrespons var 36% etter 48 måneder (20). I en oppsummerende studie

oppgis remisjonsrate til mellom 60 og 80% (11). Komplikasjoner, som infeksjon, er som oftest av mild grad, men noen opplever også komplikasjoner som eksempelvis infusjonsreaksjoner og alvorlig kutane og mukøse reaksjoner.

Trombopoietin-reseptoragonister (TPO-RA), eksisterte ikke som behandlingsalternativ på tidlig 2000-tall, men har vært i økende bruk de siste årene. TPO-RA fører til økt produksjon av trombocytter, og må anses som en vedlikeholdsbehandling, da mange pasienter får tilbakefall hvis de slutter på medikamentene. Eltrombopag er en kjent TPO-RA. Her varierer respons mellom 55% og 88,8% hos pasienter med kronisk ITP. Benmargsfibrose er en komplikasjon som ses hos noen få pasienter, ellers rapporteres det om få komplikasjoner (11).

Splenektomi er forbundet med langvarig remisjon av ITP. Likevel er det ikke anbefalt å utføre dette før minst ett år etter diagnose, grunnet sjansen for spontan remisjon eller stabilisering av blodplatenivåer innenfor akseptable grenser. En oversiktsstudie viser til at opptil 90% av pasienter oppnår remisjon etter splenektomi, men disse tallene kan være falskt forhøyet grunnet spontane remisjoner (11). Pasienter har postoperativt økt risiko for infeksjon og tromboemboliske hendelser, som venøs trombose.

Andre, mindre brukte medikamentelle behandlinger for ITP er blant annet cyclosporin A, danazol og azathioprin.

### **1.3 Studier**

Noen av pasientene i denne studien har vært deltagere i andre studier under behandlingsforløpet deres. 2 pasienter fra kohort 1 var med i RITP-studien, mens 5 pasienter fra kohort 2 var med i Prolong-studien.

#### **RITP**

RITP var en multisenter, internasjonal studie med oppstart i 2006, og fullførelse i 2014. Studien ble ledet fra Sykehuset Østfold. Målet var å vurdere om tidlig behandling med rituximab som andrelinjeterapi, hos ITP-pasienter som ikke responderte på steroider kunne lede til varig remisjon av sykdommen. I tillegg så man på om rituximab kunne ha en splenektomi-sparende effekt. På denne tiden var splenektomi den mest brukte andrelinjeterapien. Studien var dobbelblindet og med placebo-kontroll. Den viste ingen

signifikant reduksjon i raten av langtids behandlingssvikt, men utelukket likevel ikke en liten effekt av rituximab, grunnet lengre responsvarighet og høyere responsrate enn placebo (21).

### **Prolong**

Prolong er en multisenter, internasjonal, tofase-studie med oppstart i 2016. Studien ledes av Waleed Ghanima ved Sykehuset Østfold. Målet med studien er å vurdere om lavdose rituximab vedlikeholdsbehandling kan forlenge effekten av rituximab hos pasienter med ITP. Første fase består av behandling med rituximab, med randomisering av deksametason eller ikke i tillegg, for å evaluere om dette kan forbedre effekten av rituximab. Hoveddelen av studien er en dobbelblindet randomisering av lavdose rituximab eller placebo hos pasienter som har hatt tilfredsstillende effekt av rituximab i første fase, for å vurdere om man kan forlenge responsen pasienten fikk i første fase med vedlikeholdsbehandling (22). Studien pågår fortsatt, og resultatene avventes.



## 2. Materiale og metode

### 2.1 Materiale

Studien er en retrospektiv, anonymisert systematisering av diagnostisering, oppfølging og behandlingsresultater av ITP-pasienter, i kvalitetssikringsøyemed ved Avdeling for blodsykdommer, St. Olavs Hospital. Slike studier er på generelt grunnlag godkjent av klinikksjef, og kan gjennomføres uten godkjenning fra Regional Etisk Komité (REK). Intern kvalitetssikring går under Helsepersonelloven §26.

Datainnsamlingen besto av en gjennomgang av journaler, inklusivt prøvesvar, til 56 pasienter over 16 år inkludert i studien. Inklusjonskriteriene var at pasienten hadde fått stilt diagnosen ITP innen tidsintervallet dataen er hentet, og at pasienten har blitt fulgt ved Avdeling for blodsykdommer på St. Olavs Hospital. Data fra 01.01.2002 til 31.12.2022 har blitt brukt. For å identifisere pasientjournaler ble det gjort søk i St. Olavs elektroniske diagnoseregistrering på personer som i perioden mellom 01.01.2002 og 31.12.2021 har fått registrert diagnosekoden for ITP, ICD D69.3, og tilhørte St. Olavs Hospital. Tilstedeværelse av tidligere nevnte diagnosekriterier for ITP måtte være til stede.

Målet med datainnsamlingen var å danne to kohorter av ca. lik størrelse, med rundt 25 pasienter i hver kohort. Ved første gjennomgang av diagnosesøket fikk vi 116 pasienter, altså betydelig flere enn ønsket. Disse var likt fordelt, det vil si at 58 av pasientene var de som hadde hatt kontakt med helsevesenet nærmest 01.01.2002, og de resterende 58 var de av alle pasientene som hadde hatt kontakt med helsevesenet nærmest 31.12.2021. Dette er fordi man kunne mistenke at mange av pasientene ikke kunne bli inkludert, og man ville derfor ha rom for å ekskludere pasienter. Ved ytterligere gjennomgang av disse pasientene viste det seg at 61 av pasientene ikke oppfylte inklusjonskriteriene. Årsaker til brudd på inklusjonskriteriene er gitt i avsnittet under. Ved eksklusjon av disse oppnådde vi da to kohorter. Kohort 1 hadde 28 pasienter, med diagnosedato mellom 01.01.2002 og 15.11.2007, og kohort 2 hadde 27 pasienter, med diagnosedato mellom 16.11.2018 og 31.12.2021. Totalt antall pasienter inkludert ble dermed 55.

Vi har ikke inkludert pasienter som ikke har fått stilt diagnosen ved St. Olavs Hospital, eller som har fått stilt diagnosen før 01.01.2002 eller etter 31.12.2021, da hovedmålet for denne oppgaven er å vurdere diagnostikk og behandling lokalt ved St. Olavs Hospital innen det

definerte tidsrommet. Vi har heller ikke inkludert pasienter som av ulike grunner ikke har hatt oppfølging over tilstrekkelig lang tid til at kriteriene for studien har blitt vurdert. Den vanligste årsaken for dette er at pasienten har fått stilt diagnosen ved St. Olavs Hospital, men er bosatt i en annen del av landet, eller at pasienten er utenlandsk statsborger. Ved tvilstilfeller på om pasienten har hatt tilstrekkelig oppfølging har pasienten ikke blitt inkludert. Tvil kan skyldes at pasienten har få journalnotater etter stilt diagnose, og at det ikke kommer tydelig frem i journalnotat om pasientens kontroller er bestemt avsluttet eller ikke. Pasientene burde følges i minst 1 år for å oppdage endring eller komplikasjoner, men dette har ikke blitt satt som et definitivt krav, da noen tilfeller av ITP går over spontant. Ved noen tilfeller har pasienter i diagnosesøket ikke fått diagnosen ITP, men andre hematologiske diagnoser. Disse pasientene er heller ikke inkludert. Pasienter som har dødd kort tid etter diagnosetidspunkt er inkludert, med tid fra diagnose til dødsfall registrert.

De kriteriene som har blitt vurdert i hvert enkelt tilfelle er som følger:

- Kategorisering av pasient
  - Kjønn
  - Alder ved diagnosetidspunkt
- Primær eller sekundær ITP
- Utredning
  - Virus (CMV, EBV, HIV, hepatitter)
  - ANA
  - Antifosfolipid
  - Malignitet
- Platetall
  - Ved diagnosetidspunkt, etter 2 uker, 4 uker, 2 måneder, 3 måneder, 6 måneder, 1 år, 2 år og ved siste kontakt
  - Ved alvorlige hendelser (behandling, blødning)
- Behandling
- Komplikasjoner til sykdommen
  - Blødning
    - Alvorlighetsgrad (WHO bleeding scale)
  - Infeksjon med innleggelse

- Komplikasjon etter splenektomi
- Komplikasjon etter annen behandling
- Oppfølging
  - Dato for diagnose
  - Evt. dødsdato
  - Dato for slutt på oppfølging
- Inklusjon i PROLONG-studien eller RITP-studien

## 2.2 Metode

Microsoft Excel ble brukt under innsamling av data, for å ha mulighet til å lage et mer komplekst datasett. All data har så blitt overført til, og blitt behandlet med, programmet IBM SPSS versjon 29. Krysstabulering har blitt gjort for å sammenligne de to kohortene. Resultatene av krysstabulering har blitt vurdert med Kji-kvadrattest for å bedømme statistisk signifikans. I de oppnådde tabellene gis tallene som antall pasienter som oppnår kriteriet, i parentes andel av disse som del av den totale pasientgruppen, eller i visse tilfeller som andel av pasienter som mottok samme behandling. For å vurdere tid til residiv, sett i lys av hvilke ulike behandlinger som er gitt, har vi brukt Kaplan-Meier overlevelsesanalyse. Excel har blitt brukt for å lage linjediagram.

ITP er en eksklusjonsdiagnose. Diagnosen stilles ved trombocyttnivå  $< 100 \times 10^9/L$ . Respons på behandling er vurdert som platetall  $> 30 \times 10^9/L$  og minst dobling av utgangsverdi, samt fravær av blødningssymptomer. Komplett respons defineres som platetall  $> 100 \times 10^9/L$  og fravær av blødningssymptomer. Residiv er vurdert som platetall  $< 30 \times 10^9/L$  eller blødningssymptomer, i løpet av behandling. Første effektive behandling er definert som første behandling som gir respons.

Blødning er den mest klinisk relevante komplikasjonen tilknyttet ITP. For å vurdere grad av blødning brukes oftest WHO Bleeding Scale (23), eller varianter av dette verktøyet. I denne oppgaven bruker vi en modifisert versjon av WHO Bleeding Scale (24). Grad 0 er ikke definert spesifikt i tabellen, men anses som ingen blødning. Det er pasientens mest alvorlige registrerte blødning som er registrert under datainnsamlingen.

WHO Grade	Definition of bleeding event
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petechiae/purpura that is localized to 1 or 2 dependent sites, or sparse/non-confluent</li> <li>• Oropharyngeal bleeding, epistaxis &lt;30 minutes duration</li> </ul>
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melena, hematemesis, hemoptysis, fresh blood in stool, musculoskeletal bleeding or soft tissue bleeding <b><i>not requiring red cell transfusion within 24 hours of onset and without hemodynamic instability</i></b></li> <li>• Profuse epistaxis or oropharyngeal bleeding i.e. &gt;30 minutes in continuous duration</li> <li>• Symptomatic oral blood blisters ie. Bleeding or causing major discomfort</li> <li>• Multiple bruises, each &gt;2cm or any one &gt;10cm</li> <li>• Petechiae/purpura that is diffuse or numerous, or &gt;5 distinct purpuric lesions</li> <li>• Visible blood in urine</li> <li>• Abnormal bleeding from invasive or procedure sites</li> <li>• Unexpected vaginal bleeding saturating more than 2 pads with blood in a 24hr period</li> <li>• Bleeding in cavity fluids evident macroscopically</li> <li>• Retinal hemorrhage with/without visual impairment</li> </ul>
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melena, hematemesis, hemoptysis, hematuria – including intermittent gross bleeding without clots, abnormal vaginal bleeding, fresh blood in stool, epistaxis and oropharyngeal bleeding, bleeding from invasive sites, musculoskeletal bleeding, or soft tissue bleeding <b><i>requiring red cell transfusion specifically for support of bleeding within 24 hours of onset and without hemodynamic instability</i></b></li> <li>• Bleeding in body cavity fluids grossly visible</li> <li>• Cerebral bleeding noted on CT (computerized tomography) without neurological signs and symptoms</li> </ul>
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilitating bleeding including retinal bleeding and visual impairment (visual impairment is defined as field deficit, and</li> </ul>

	<p>patients with suspected visual impairment require an ophthalmologic consultation)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Non-fatal cerebral bleeding with neurological signs and symptoms</li><li>• Bleeding associated with hemodynamic instability (hypotension, &gt;30mmHg change in systolic or diastolic BP)</li><li>• Fatal bleeding from any source</li></ul>
--	--

*Tabell 1: Modified WHO Bleeding Scale*

### 3. Resultater

#### 3.1 Generell pasientkarakteristikk

I periodene fra 01.01.02 til 15.11.2007 og fra 16.11.18 til 31.12.2021 fikk henholdsvis 28 og 27 pasienter over 16 år, totalt 55 pasienter, stilt diagnosen ITP ved St. Olavs Hospital. Av disse var 22 (40%) menn og 33 (60%) kvinner. Medianalderen blant pasientene var 49 år, nærmere bestemt 55 år blant menn, og 35 år blant kvinner. Ved diagnosetidspunkt var medianverdi for trombocytter hos pasientene  $17 \times 10^9/L$ . I de to kohortene var medianverdi for trombocytter henholdsvis 16,5 og  $17 \times 10^9/L$ . Diagnosen ITP ble vurdert til å være primær i 44 (80%) av tilfellene, mens 11 (20%) ble vurdert til å være sekundære. Dette ble vurdert av diagnostiserende lege ved diagnosetidspunkt. Ved ett tilfelle ble en primær diagnose endret til sekundær underveis i behandlingen.

<i>Generell karakteristikk</i>	<i>Alle pasienter (n=55)</i>	<i>Kohort 1 (n=28)</i>	<i>Kohort 2 (n=27)</i>
Alder - år median	49 (16-87)	35,5 (16-87)	53 (18-86)
Mann	55 (20-87)		
Kvinne	35 (16-86)		
Alder - år gjennomsnitt	47	44	49
Mann	52		
Kvinne	43		
Kjønn - antall			
Mann	22 (40%)	10 (35,7%)	12 (44,4%)
Kvinne	33 (60%)	18 (64,3%)	15 (55,6%)
Trombocytter ved diagnosetidspunkt ( $\times 10^9/L$ ) - median	17 (1-97)	16,5 (1-97)	17 (1-56)
Mann	9 (1-64)		
Kvinne	21 (1-97)		
ITP-diagnose - antall			
Primær	44 (80%)	23 (82,1%)	21 (77,8%)
Sekundær	11 (20%)	5 (17,9%)	6 (22,2%)

Tabell 2: Pasientkarakteristikk

### 3.2 Utredning

ITP er en utelukkelsesdiagnose. For å vurdere andre årsaker kan en rekke undersøkelser utføres. Disse har blitt nevnt tidligere. Hvis pasienten kun har blitt utredet for noen typer virus, men ikke alle nevnte, er dette markert som nei under utredning av virus.

Utredning av infeksjon som årsak til ITP har blitt gjort hos 12 (42,9%) av pasientene i kohort 1, og 20 (62,5%) av pasientene i kohort 2. Forskjellen mellom kohortene var signifikant etter Pearsons kji-kvadrattest,  $p=0,019$ . Det betyr at pasienter i kohort 2 var mer sannsynlig å få utredet virus som årsak til ITP enn pasienter i kohort 1. Utredning av ANA ble utført hos 12 (42,9%) av pasientene i kohort 1, og 16 (59,3%) av pasientene i kohort 2. Her var forskjellen mellom kohortene ikke signifikant,  $p=0,224$ . Antifosfolipidsyndrom ble undersøkt hos 7 (25,0%) av pasientene i kohort 1, og 5 (18,5%) av pasientene i kohort 2. Forskjellen mellom kohortene var ikke signifikant,  $p=0,561$ . For å undersøke abdomen ble palpasjon utført hos 11 (39,3%) av pasientene i kohort 1, 16 (57,1%) fikk bildeutredning med ultralyd, MR eller CT, og 1 (3,6%) pasient ble ikke utredet. I kohort 2 ble palpasjon av abdomen utført hos 16 (59,3%) av pasientene, 8 (29,6%) fikk bildediagnostikk, og 3 (11,1%) ble ikke utredet. Forskjellene mellom kohortene er ikke signifikant,  $p=0,101$ . I kohort 1 ble det utført undersøkelse av benmarg hos 22 (78,6%) av pasientene, mens 8 (29,6%) av pasientene i kohort 2 fikk utført benmargsundersøkelse. Forskjellen mellom kohortene er signifikant,  $p<0,01$ . Det betyr at pasienter i kohort 1 var mer sannsynlig å få utført benmargsundersøkelse enn pasienter i kohort 2. 7 (25%) av pasientene i kohort fikk utført røntgen thorax som del av utredningen, mens 8 (29,6%) av pasientene i kohort 2 fikk utført denne undersøkelsen. Forskjellen er ikke signifikant,  $p=0,700$ .

<i>Utredning</i>	<b>Kohort 1</b>	<b>Kohort 2</b>	<b>Totalt</b>
<i>Virus</i>	12 (42,9%)	20 (74,1%)	32 (58,2%)
<i>ANA</i>	12 (42,9%)	16 (59,3%)	28 (50,9%)
<i>Antifosfolipidsyndrom</i>	7 (25,0%)	5 (18,5%)	12 (21,8%)

<i>Abdomen</i>			
<i>Palpasjon</i>	11 (39,3%)	16 (59,3%)	27 (49,1%)
<i>Bildeutredning</i>	16 (57,1%)	8 (29,6%)	24 (43,6%)
<i>Ingen</i>	1 (3,6%)	3 (11,1%)	4 (7,3%)
<i>Benmarg</i>	22 (78,6%)	8 (29,6%)	30 (54,5%)
<i>Røntgen thorax</i>	7 (25,0%)	8 (29,6%)	15 (27,3%)

Tabell 3: Utredning av ITP etter kohort

### 3.3 Behandling og oppfølging

TPO-RA, Ciclosporin, Azatioprin, Danazol, og Mykofenolsyre var behandlinger som ikke var i bruk eller utviklet under oppfølgingen til første kohort, og tallene her er derfor 0. Grunnet dette er det ikke naturlig å sammenligne de to kohortene når det gjelder disse behandlingsoalternativene. Legg merke til at hver pasient kan ha mottatt flere ulike behandlinger i løpet av sitt sykdomsforløp, de samlede totalverdiene vil derfor overstige 100%.

Forskjellen mellom kohortene når det gjelder ubehandlet observasjon er ikke signifikant,  $p=0,686$ . Forskjellen mellom kohortene for prednisolon er  $p=0,014$ . Forskjellen er dermed signifikant, det vil si at pasienter i kohort 2 var mindre sannsynlig å få prednisolon som behandling enn pasienter i kohort 1. For sammenligning ved behandling med deksametason er  $p=0,004$ . Denne forskjellen er også signifikant, pasientene i kohort 2 var mer sannsynlig å få behandling med deksametason enn pasienter i kohort 1. Ved sammenligning av kohortene for behandling med rituximab er  $p=0,680$ . Det er ikke en signifikant forskjell mellom gruppene. For splenektomi er  $p=0,011$ , altså er det en signifikant forskjell mellom kohortene. Færre pasienter blir splenektomert i kohort 2 enn kohort 1. I tillegg må det nevnes at 1 pasient fra kohort 2 fikk utført splenektomi på annen indikasjon enn ITP, og at denne splenektomien ble utført mens pasienten var i komplett remisjon. Reelt er det derfor kun 1 pasient i denne kohorten som har fått utført splenektomi på indikasjon ITP. I kohort 1 er median tid til



splenektomi 123 dager. Etter den tidligere gitte definisjonen på refraktær ITP, har vi kun oppdaget 1 pasient i utvalget som tilfredsstillte kriteriene for dette.

<b>Behandling</b>	<b>Kohort 1</b>	<b>Kohort 2</b>	<b>Totalt</b>
<i>Ubehandlet observasjon</i>	5 (17,9%)	6 (22,2%)	11 (20%)
<i>Prednisolon</i>	24 (85,7%)	15 (55,6%)	39 (70,9%)
<i>Deksametason</i>	1 (3,6%)	9 (33,3%,)	10 (18,2%)
<i>Rituximab</i>	14 (50%)	12 (44,4%)	26 (47,3%)
<i>Eltrombopag</i>	0 (0%)	7 (25,9%)	7 (12,7%)
<i>Romiplostim</i>	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,8%)
<i>Ciclosporin</i>	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,8%)
<i>Azatioprin</i>	0 (0%)	2 (7,4%)	2 (3,6%)
<i>Danazol</i>	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,8%)
<i>Avatrombopag</i>	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,8%)
<i>Mykofenolsyre</i>	0 (0%)	1 (3,7%)	1 (1,8%)
<i>Splenektomi</i>	10 (35,7%)	2 (7,4%)	12 (21,8%)

Tabell 4: Behandling av ITP etter kohort

For å skille hvilke behandlinger pasienten har fått fra hva pasienten har hatt respons på, har vi også registrert hva som var pasientens første effektive behandling. Første effektive behandling er definert tidligere. Medikamentene er klassifisert som grupper i stedet for enkeltstående medikamenter. Pasientene som kun ble observert uten behandling opprettholdt alle platetall over behandlingsgrense under utredning og den første delen av oppfølgingen, og hadde ikke symptomer på blødning. Pasienter med respons som på senere tidspunkt har hatt fall i platetall og/eller blødning er da telt som residiv. Hvis man utelukker pasientene som blir observert uten behandling har 60,9% og 52,4%, i henholdsvis kohort 1 og 2, respons på førstelinjebehandling (steroider).

<b>Behandling</b>	<b>Kohort 1</b>	<b>Kohort 2</b>	<b>Totalt</b>
<i>Ubehandlet observasjon</i>	5 (17,9%)	6 (22,2%)	11 (20%)
<i>Steroider</i>	14 (50%)	11 (40,7%)	25 (45,5%)
<i>Rituximab</i>	4 (14,3%)	5 (18,5%)	9 (16,4%)
<i>Splenektomi</i>	5 (17,9%)	0 (0%)	5 (9,1%)
<i>TRO-RA</i>	0 (0%)	5 (18,5%)	5 (9,1%)
<i>Samlet respons</i>	28 (100%)	27 (100%)	55 (100%)

Tabell 5: Første effektive behandling

Alle pasienter med ITP blir vurdert med tanke på blødning. Hver pasients mest alvorlige blødning, i perioden fra diagnose til behandlingseffekt, har blitt registrert. Typen blødning har deretter blitt klassifisert i henhold til modifisert WHO Bleeding Scale, se tabell 1. Median WHO Bleeding Score er 1. Blant alle pasientene hadde åtte (14,5%) pasienter ingen symptomer på blødning, altså presenterte 47 (85,5%) pasienter symptomer på blødning, av varierende grad.

<b>WHO Bleeding Score</b>	<b>Kohort 1</b>	<b>Kohort 2</b>	<b>Totalt</b>
0	5 (17,9%)	3 (11,1%)	8 (14,5%)
1	11 (39,3%)	18 (66,7%)	29 (52,7%)
2	9 (32,1%)	5 (18,5%)	14 (25,5%)
3	3 (10,7%)	1 (3,7%)	4 (7,3%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabell 6: Blødningshendelser klassifisert etter Modified WHO Bleeding Score

Vi registrerte alle komplikasjoner i forbindelse med behandling, med særlig fokus på komplikasjoner etter splenektomi. 12 av pasientene ble splenektomert. 44 pasienter mottok medikamentell behandling. Innleggelses grunnet infeksjon ble også registrert. Ingen av forskjellene mellom gruppene var signifikante (tabell 7).

<i>Hendelse</i>	<b>Kohort 1</b>	<b>Kohort 2</b>	<b>Totalt</b>
<i>Komplikasjon etter splenektomi</i>	3 (30%)	1 (50%)	4 (33,3%)
<i>Infeksjon med innleggelse</i>	2 (7,1%)	0 (0%)	2 (3,6%)
<i>Komplikasjon fra behandling</i>	10 (43,5%)	5 (23,8%)	15 (34,1%)
<i>Alle komplikasjoner</i>	12 (52,2%)	6 (28,6%)	18 (40,9%)
<i>Alle komplikasjoner + blødninger</i>	24 (85,7%)	24 (88,9%)	48 (87,3%)

Tabell 7: Komplikasjoner hos ITP-pasienter

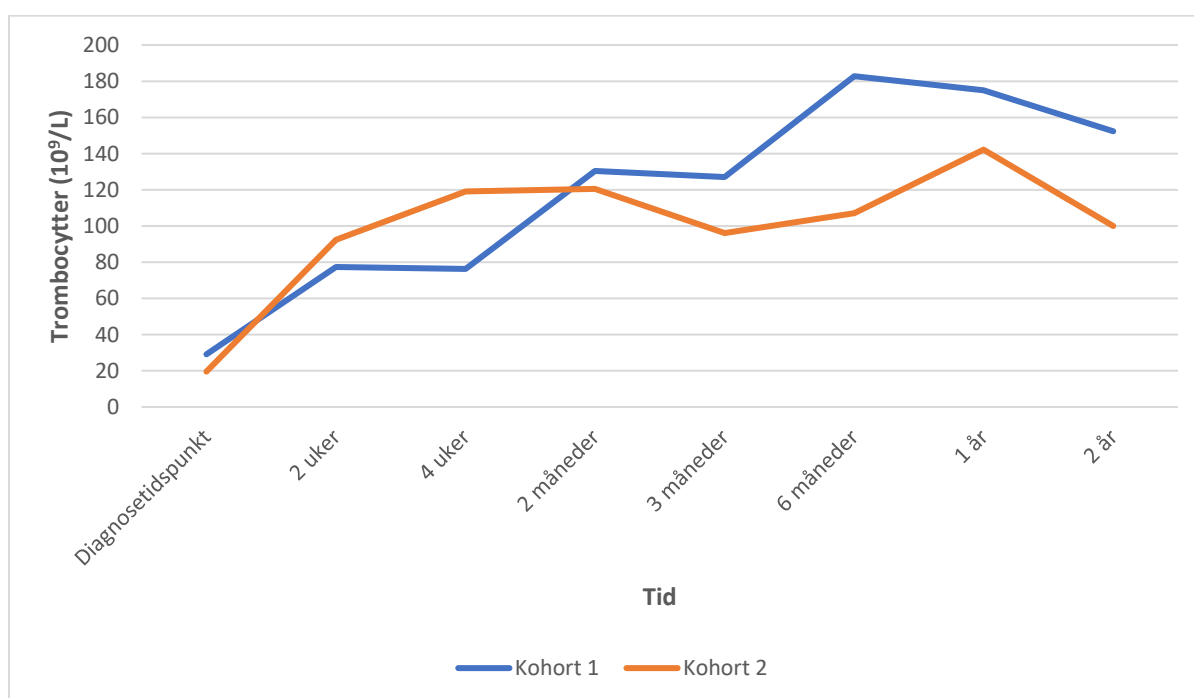
Komplikasjonene varierte betydelig i omfang, og er derfor vanskelige å systematisere. Det er også svært små tall, det har derfor ikke blitt vurdert som hensiktsmessig å gjøre analyser, da usikkerheten blir stor. Legg merke til at samme pasient kan ha flere komplikasjoner. Summen av komplikasjonene hver for seg er derfor større enn antall pasienter med komplikasjoner. Vanlige bivirkninger har ikke blitt vurdert som en komplikasjon til behandling. Derimot har uvanlige eller svært uttalte bivirkninger blitt telt. Eksempler på uttalte bivirkninger av steroider er ekstrem vektoppgang, aggressivitet, takykardi og uttalte søvnforstyrrelser. Komplikasjoner etter IVIG har blitt registrert til tross for at IVIG som behandling ikke er registrert. Dette er fordi IVIG brukes for å akutt heve platetall, men behandlingen i seg selv har ikke effekt på selve grunntilstanden til pasienten.

<b>Komplikasjon</b>	<b>Antall</b>
<b>Splenektomi</b>	<b>4</b>
Nekrotisering av oment, operasjonskrevende	1
Post-operativt hematom, behandlingskrevende	1
Abdominale smerter, utredningskrevende	1
Venøs trombose	1
<b>Steroider</b>	<b>13</b>
Uttalte bivirkninger av steroider <sup>1</sup>	5
Tannrotsabscess	2
Hyperglykemi	2
Pankreatitt	1
Oral soppinfeksjon	1
Herpes Zoster-utbrudd	1

Genital Herpes-utbrudd	1
Subkapsulær katarakt	1
UVI	1
<b>Rituximab</b>	<b>2</b>
Utslett	2
Abdominale smerter, innleggelseskrevede	1
<b>IVIG</b>	<b>2</b>
Akutte brystmerter	2

Tabell 8: Spesifiserte komplikasjoner (1: ekstrem vektoppgang, aggressivitet, takykardi eller uttalte søvnforstyrrelser)

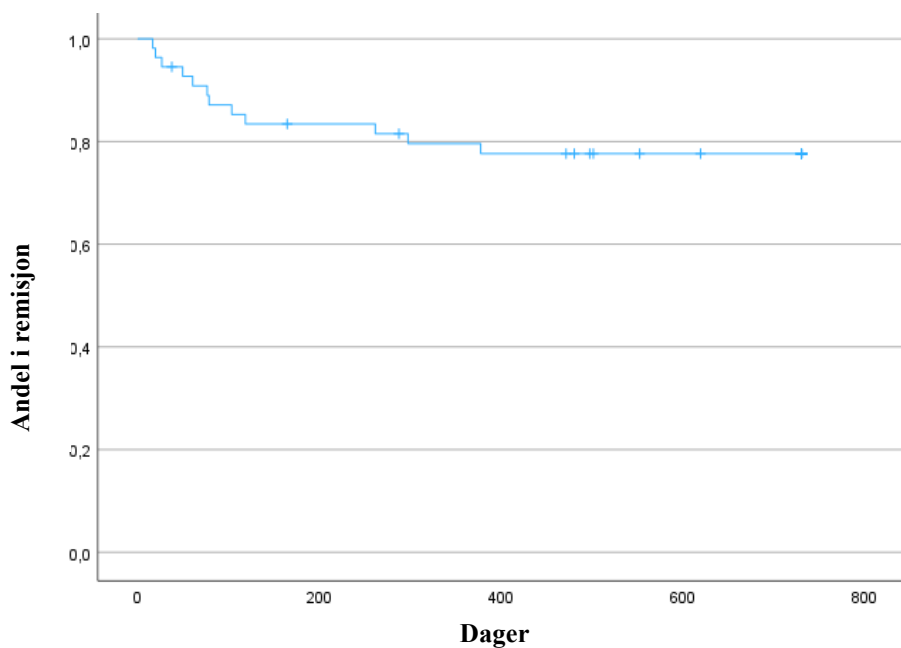
Vi har registrert pasientenes trombocytterverdier ved diagnosetidspunkt, og etter 2 uker, 4 uker, 2 måneder, 3 måneder, 6 måneder, 1 år og 2 år. Mange av pasientene har ikke hatt verdier for alle tidspunktene som er valgt ut. Ved bruk av Excel har gjennomsnittlige blodplateverdier i kohortene ved gitte tidspunkt i sykdomsforløpet blitt regnet ut. Disse er representert i et linjediagram for sammenligning.



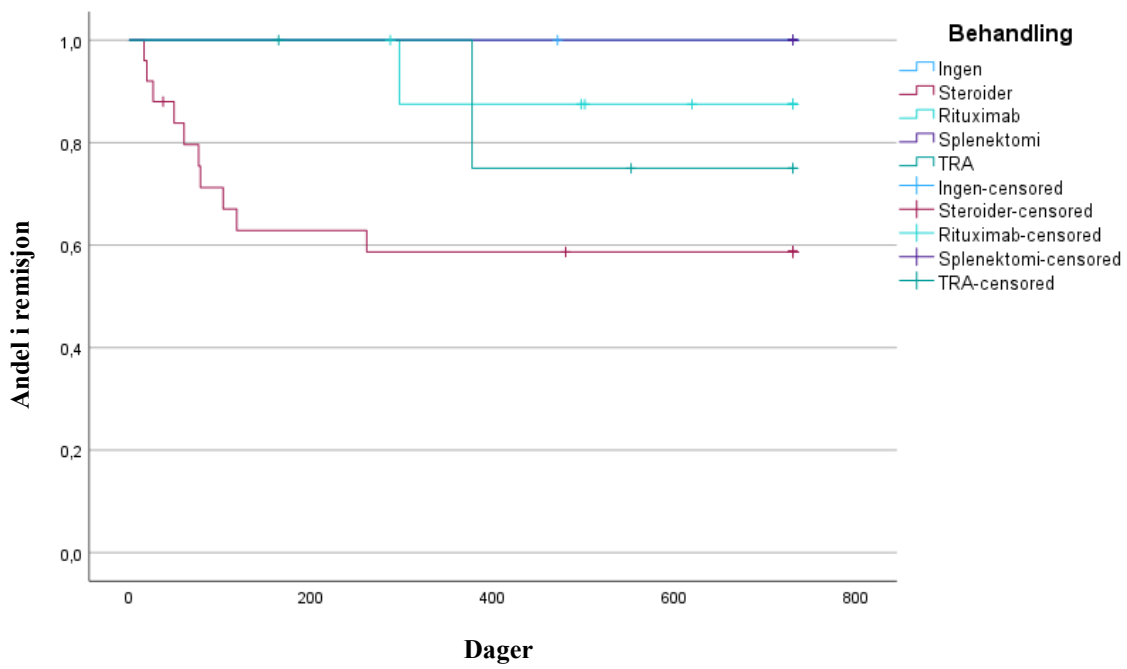
Figur 2: Utvikling i gjennomsnittlig trombocytterverdi over tid, etter kohort

Vi har sett på alle residivene inndelt etter kohort og etter siste effektive behandlingslinje. Totalt opplevde 12 av 55 pasienter (21,8%) residiv i vårt pasientutvalg. For å vurdere residiv

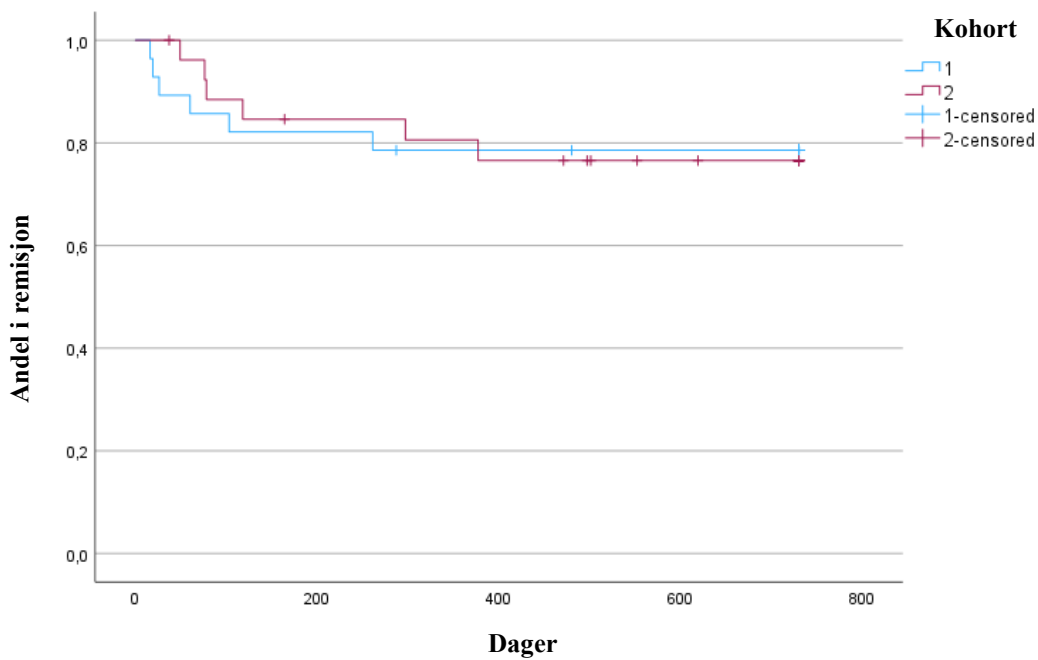
har vi fulgt opp pasientene i 2 år etter behandlingstidspunkt, evt. til dødsdato hvis denne er før 2 år. Noen pasienter har ikke hatt oppfølging i to år, disse har blitt markert som sensurert ved siste oppfølgingsdato. Vi har også sett på pasientene frem til sluttdato for studien, uavhengig av diagnosedato, for å få et inntrykk av sene residiv. Utenfor de residivene som er registrert i figur 3 har vi registrert 7 pasienter som opplevde første residiv senere enn 2 år etter diagnosetidspunkt. Residivene som er registrert i figur 4 er klassifisert etter hvilken behandling pasienten sist hadde fått før residiv. 10 av 25 pasienter (40%) på steroider opplevde residiv innen 2 år. Det samme gjorde 1 av 9 pasienter (11,1%) med rituximab-behandling, og 1 av 5 pasienter (20%) på TPO-RA. I figur 5 sammenlignes de to kohortene. I kohort 1 opplevde 21,4% residiv, mens 22,2% av pasientene i kohort 2 opplevde residiv. Tilfeller hvor pasienten har byttet behandling grunnet manglende respons på annen behandling er ikke registrert som residiv.



Figur 3: Første residiv etter vellykket behandling



Figur 4: Første residiv etter vellykket behandling, etter behandling



Figur 5: Første residiv etter vellykket behandling, etter kohort

## 4. Diskusjon

### **Utredning**

Når man ser på utredningen av pasienter med ITP ved St. Olavs, kan det fremstå som at hverken prosedyre eller oppdatert kunnskap rundt ITP-utredning har blitt etterlevd på alle punkter. Utredning av virus har hatt en signifikant endring i positiv retning, som taler for at det er større fokus på dette nå enn tidligere. 74,1% av pasientene i kohort 2 har blitt utredet for virale infeksjoner, kontra bare 42,9% i kohort 1. Det er ellers manglende utredning av autoimmun sykdom i rundt halvparten av pasientene, og tallene er dårligere for utredning av antifosfolipidsyndrom. Her har bare 21,8% av alle pasientene har blitt utredet, og det er ikke signifikant forskjell mellom kohortene. Det er en risiko for at pasienter med underliggende autoimmun sykdom som årsak til trombocytopeni ikke blir fanget opp under utredning. Det er også en fare for at viktige virusinfeksjoner, som HIV, ikke har blitt oppdaget. Abdomen blir undersøkt i de aller fleste tilfeller, og her er det ikke grunnlag for å hevde at bildeundersøkelser er en bedre utredningsmodalitet enn klinisk undersøkelse. Resultatene fra denne undersøkelsen viser dermed at dette aspektet ved utredningen er ivaretatt. Det er betydelig færre pasienter som får utført benmargsbiopsi i kohort 2 i forhold til kohort 1. Dette kan være positivt, da man har grunnlag for å tro at dette er unødvendig for nydiagnostiserte tilfeller av ITP (12). Røntgen thorax er ikke beskrevet i St. Olavs interne kvalitetssystem, og det er derfor vanskelig å vurdere om tallene for dette er negative eller positive. Konklusivt er utredning av ITP, spesielt med tanke på differensialdiagnoser, noe manglende, særlig når det gjelder autoimmunitet.

### **Behandling og oppfølging**

7,3% av pasientene i studien opplevde en alvorlig blødning, på likt nivå med internasjonale studier (25). Blødning er den vanligste komplikasjonen sett ved ITP. Det er i tillegg et viktig mål for å vurdere effekt av behandling, fordi blødning har en større effekt på pasientens livskvalitet, samt risiko for komorbiditet, enn lave trombocytter isolert sett.

Fra sammenligningen av behandlinger mellom kohortene ser vi et tydelig skifte i tankegang. Steroider er fremdeles hyppig brukt, slik det også var på tidlig 2000-tall, men man har en klar endring fra at svært mange pasienter fikk prednisolon, som ofte krever lengre nedtrappingsperiode, og hos noen pasienter høye doser over tid, til større bruk av deksametason, som gis over korte perioder. Man følger altså internasjonale trender, hvor fokus er å begrense bruk av steroider over lengre tid. Det er verdt å poengtere at prednisolon og deksametason er likestilt når det gjelder effekt mot ITP (18). Endringen er positiv også for reduksjon av mulige komplikasjoner til behandling. Vi ser i tabell 8 at steroider har gitt komplikasjoner hos 13 av pasientene i studien, og steroider er dermed største årsak til komplikasjoner i dette pasientutvalget. Mange av de nevnte komplikasjonene er typiske etter lengre tids behandling med steroider, det er derfor en positiv trend at man har redusert bruk av prednisolon og økt bruk av deksametason-pulser. I vårt materiale er det en tendens til at det oppsto færre bivirkninger av steroider blant pasientene i kohort 2 i forhold til de i kohort 1. Pasientene i kohort 2 fikk oftere deksametason-pulser, og reduksjonen i bivirkninger kan knyttes til dette.

Splenektomi som behandlingsalternativ har endret seg betydelig mellom kohortene. I kohort 1 var splenektomi vurdert som andrelinjebehandling, og rituximab var så vidt etablert som et mulig behandlingsalternativ. I kohort 2 er det reelt sett kun 1 pasient som fikk utført splenektomi på indikasjon ITP. Dette samsvarer med utviklingen internasjonalt. Flere behandlingsalternativer har blitt tilgjengelige de siste 15 årene, og splenektomi er ikke komplikasjonsfritt. I vårt pasientutvalg har 33,3% av pasientene som fikk utført splenektomi fått komplikasjoner etter behandlingen. Til sammenligning har en oppsummerende artikkel om splenektomi oppgitt at 9,6% av pasienter som får utført splenektomi opplever komplikasjoner (26). Det er likevel vanskelig å si noe konklusivt rundt dette, da vårt pasientutvalg er svært lite (n=12). Det er registrert 1 pasient med refraktær ITP i studien. Dette samsvarer godt med preliminare tall fra det norske ITP-registeret og McMaster-registeret, hvor mellom 0,4-3,8% av pasientene har refraktær ITP (9). Det er viktig å bemerke at den nyeste definisjonen av refraktær ITP ikke kan brukes for noen av pasientene i kohort 1, da den krever forsøk av behandling som ikke eksisterte for denne kohorten ved tidspunkt for diagnose. Når vi ser på alle komplikasjoner, får vi heller ingen signifikante forskjeller. Det er likevel verdt å merke seg at det kan ses en tendens til at pasienter i kohort 2 opplevde færre komplikasjoner totalt sett, da denne kohorten hadde 6 pasienter med komplikasjoner, mot 12 i



kohort 1. Når vi inkluderer blødning i tillegg ser man at de aller fleste pasienter opplever komplikasjoner fra sin ITP.

Ved å vurdere første effektive behandling har vi også dannet et bilde av hvordan pasientene responderer på behandling. Det er verdt å legge merke til at ca. halvparten av pasientene har respons, i hvert fall i en periode, på førstelinjebehandling. Dette samsvarer med internasjonale resultater (18). Vi ser også at pasientene i kohort 2 får rituximab og TPO-RA før de blir vurdert for splenektomi. Dette er i samsvar med nyere retningslinjer, ettersom man skal tilstrebe å vente minst 1 år før splenektomi. Totalt har også 100% av pasientene som har blitt behandlet for ITP endt opp med å få respons på behandling, selv om det varierer hvor mange behandlingslinjer som må testes ut før pasienten får respons. At alle pasientene får respons er svært oppløftende tall for St. Olavs. Fra figur 2 ser vi at platetallene i kohort 2 stiger raskere etter diagnosetidspunkt enn i kohort 1, men at platetallene i kohort 1 i snitt er noe høyere enn i kohort 2 etter 2 måneder. Man kan tolke dette som at en del pasienter får rask respons i kohort 2, hvor man også har flere behandlingsmuligheter, men at pasientene i kohort 1 kanskje har bedre og varig respons når de først får det. Man kan også se dette i sammenheng med splenektomi, som er hyppigere i kohort 1. Splenektomi gir ofte rask og varig respons, og i kohort 1 var median tid til splenektomi fra diagnosetidspunkt 123 dager.

Residiv innen 2 år skjedde hos 21,8% av pasientene i utvalget, etter at de hadde opplevd respons på behandling. Av behandlingalternativene kom steroider dårligst ut, 40% av pasientene som fikk steroider opplevde residiv innen 2 år. Dette er noe bedre enn hva man ser ellers i denne gruppen, da man typisk estimerer at kun 10-30% opplever varig remisjon (18). Likevel er tallene vanskelige å sammenligne, da remisjon ofte blir definert forskjellig i ulike studier, og kan skille seg fra vår definisjon av residiv. Kun 1 av 9 pasienter som hadde respons på rituximab opplevde residiv innen 2 år. Dette er tydelig bedre enn andre steder, hvor for eksempel en studie fra 2014 oppgir at 39% av pasientene hadde varig respons etter 2 år (27). Tallene våre er likevel for små til å kunne utelukke tilfeldigheter som årsak til dette. Det er vanskeligere å vurdere pasienter som har brukt TPO-RA, fordi dette er en behandling som mange pasienter må bruke kontinuerlig, da de fleste får reduksjon i trombocytter ved seponering. Det er rapportert at ca. 60% av pasienter oppnår varig respons ved bruk av dette medikamentet (28). Hos oss opplevde 1 av 5 pasienter residiv innen 2 år. Tallene er små, men man kan anta at resultatene er i tråd med hva man ser andre steder.

For å konkludere viser studien at det er visse mangler ved Avdeling for blodsykdommer når det gjelder utredning av pasienter. Det er likevel lite sannsynlig at dette påvirker forløpet til pasientene i stor grad. Ellers følger avdelingen de samme trendene som ses internasjonalt. Antall splenektomier har gått ned betydelig, og nye behandlingsalternativer, særlig TPO-RA, er tatt i bruk. Det har i tillegg vært et skifte i hvordan man bruker steroider som førstelinjebehandling, fra prednisolon over lengre tid, til deksametason over kortere perioder. Man ser en tendens til at antall komplikasjoner går ned, men tallene er små. Tallene på respons ved St. Olavs tilsvarer det man ser fra internasjonal litteratur, og tallene på residiv er noe bedre enn hva man ser andre steder, når pasientene først har fått effekt av behandling. Et viktig mål på behandling, nemlig blødning, samsvarer også godt med tall fra andre studier.

### **Svakheter ved studien**

Den viktigste svakheten ved denne studien er hvor små pasientgruppene som studeres er. Særlig ved sammenligning av de to kohortene er det mange funn som har usikker eller ingen betydning. Antallet pasienter som får stilt diagnosen ITP ved et sykehus på størrelse med St. Olavs Sykehus er få når målet er å sammenligne pasientgrupper over definerte tidsrom. En annen betydelig svakhet som ble oppdaget underveis i studien er at det er mulighet for at blodprøveresultater fra perioden fra starten på studien til ca. 2005 mangler. Etter innføring av Helseplattformen ved St. Olavs ble alle blodprøvesvar overført fra Doculive. Det kan virke som at denne prosessen ikke har vært feilfri, da man ikke kan gjenfinne alle blodprøvesvar som det refereres til i pasientjournaler, i Helseplattformens blodprøvesvar. Dette har ikke påvirket den andre kohorten, men i den første kohorten kan man ha mistet data, særlig om utredningsforløp, da dette ikke kan finnes i Helseplattformen.

En annen svakhet er at flere rutiner er endret i tiden mellom kohort 1 og 2. Eksempelvis manglet man en god definisjon for residiv på tidlig 2000-tall, og mange pasienter fikk derfor konkludert residiv svært raskt, eller etter andre kriterier enn de man bruker i dag, og i kohort 2. Dette gjenspeiles i residiv-kurvene, hvor man ser flere residiv registrert tidlig i steroidbehandling. I kohort 1 var det mange tilfeller hvor man har latt det gå svært kort tid mellom begynnelse av rituximab-behandling og konklusjon om at behandlingen har manglende effekt. I tilfeller var ikke alle kurene en gang gjennomført før man vurderte det til at man måtte endre behandling. En tredje faktor å poengtere under dette punktet er at man i

kohort 1 ofte ga høyere doser steroider enn det som var ansett som forsvarlig i kohort 2. Det har altså skjedd endringer i hvordan man behandler ITP, også innenfor medikamentgrupper.

## 5. Referanseliste

1. Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1830-42.
2. Oslo Universitetssykehus. Immunologisk Trombocytopeni (ITP) - pasientinformasjon eHåndboken OUS2023 [Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/91165>.
3. Holme PAG, Waleed; Fløisand, Yngvar. Immunologisk trombocytopeni. I: Birkeland KIG, Lars; Aabakken, Lars, red. Indremedisin I. Oslo: Fagbokforlaget; 2017. s. 456-7.
4. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine.* 2019;14:80-7.
5. Ghanima W, Holme PA, Lindås R, Schjesvold F, Stensvold E. Nasjonalt handlingsprogram for diagnose og behandling av immun trombocytopeni (ITP) hos barn og voksne. 2011.
6. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377-83.
7. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Pediatric Clinics of North America.* 2008:393-420.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
9. Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, Ghanima W. Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. *Br J Haematol.* 2023.
10. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2023;108:18-24.
11. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019;3(22):3780-817.
12. Jubelirer SJ, Harpold R. The Role of the Bone Marrow Examination in the Diagnosis of Immune Thrombocytopenic Purpura: Case Series and Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8(1):73-6.
13. Quist-Paulsen P, Sørbrø JH. Blodsykdommer-Immunologisk trombocytopenisk purpura, ITP EQS Kvalitetssystem2020 [oppdatert 08.05.2020. Tilgjengelig fra: [eqsstolavs/cgi-bin/document.pl?pid=stolav&DocumentID=42414UnitID=113](https://eqsstolavs/cgi-bin/document.pl?pid=stolav&DocumentID=42414UnitID=113).
14. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007;44(4 Suppl 5):S3-S11.
15. Andreia Maria Camargos R, Cláudia S, Gifone Aguiar R, Fabrício Freire de M, Nelma Cristina Diogo C, Marília Campos Abreu M, et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2011;96(10):1560-4.
16. Bao W, Bussel JB, Heck S, He W, Karpoff M, Boulad N, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010;116(22):4639-45.

17. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945-55.
18. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(11):1013-25.
19. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
20. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):371-7.
21. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9978):1653-61.
22. Ghanima W. The PROLONG Trial - Rituximab Maintenance Therapy in ITP ClinicalTrials2020 [hentet 06.10. 2023]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03010202>.
23. World Health O. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
24. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1771-80.
25. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-64.
26. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172-82.
27. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viillard J-F, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014;124(22):3228-36.
28. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-23.

