



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Immune thrombocytopenia: exploring antibodies, scintigraphy and immune modulation. Moving towards a new era for patients with ITP**

Amini, S.N.

### **Citation**

Amini, S. N. (2023, January 10). *Immune thrombocytopenia: exploring antibodies, scintigraphy and immune modulation. Moving towards a new era for patients with ITP*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3505699>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3505699>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



# Chapter 10

## Implementation in the Netherlands

This chapter contains implementation initiatives from research for the clinical practice in the Netherlands.

## Abstract

This chapter focuses on the implementation of (our) research in clinical practice. Thereby aiming to improve information and ultimately outcomes for patients with ITP. The implementation is focused on patients with ITP in the Netherlands. Therefore, the content of this chapter will be in Dutch.

The content of this chapter includes:

1. A chapter on the new Dutch ITP guidelines, updating the old guideline from 2013, including recommendations for diagnostics and treatment of ITP.
2. A chapter on the association between *Helicobacter Pylori* and immune thrombocytopenia in the Dutch Hematology Journal.
3. A chapter on a decision aid for patients with ITP. The author of this thesis constructed a decision aid in close cooperation with the Dutch Patient Organization for ITP patients. This decision aid is currently online, and free to use for every ITP patient.
4. A chapter on the development of a patient reported outcome measure (PROM) for Dutch ITP patients. This is the first Dutch ITP PROM to aid patients and clinicians to evaluate symptoms, prioritized by the patient's needs.

# 1. Immuuntrombocytopenie (ITP): Hoofdpunten uit de richtlijn van 2020 met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling.

M.R. Schipperus, voorzitter ITP werkgroep, S.N. Amini, L.K. Schipperus, V.S. Nelson  
Namens de NVvH ITP Werkgroep met medewerking van de ITP patiënten vereniging

ITP Richtlijn - Geautoriseerd 09-09-2020

De volledige richtlijn is te vinden op:

<https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2020/09/Richtlijn-ITP-versie-28-09-met-supplement-MET-toevoeging-van-exclusie-bij-PICOs-def.pdf>

## Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

M.R. Schipperus, V.S. Nelson, S.N. Amini - Jaargang 18, Nummer 1, Januari 2021

### SUMMARY

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

### SAMENVATTING

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

CD20 (rituximab) en de trombopoëtinereceptoragonisten (romiplostim en eltrombopag) hebben een plaats gekregen in de tweedelijnsbehandeling van ITP bij een recidief na corticosteroiden of bij het uitblijven van een respons op corticosteroiden. Een splenectomie wordt nu als derdelijnsbehandeling aanbevolen en wordt afgeraden te verrichten binnen 12 maanden na diagnose.

---

**AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK**

---

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

**INLEIDING**

Primaire immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) kenmerkt zich door verworven geïsoleerde trombocytopenie (trombocyten  $<100 \times 10^9/l$ ) zonder een duidelijke onderliggende ziekte of oorzaak voor de trombocytopenie. (1) Oorspronkelijk werd verondersteld dat de trombocytopenie bij ITP primair werd veroorzaakt door een verhoogde afbraak van trombocyten gemedieerd door auto-antistoffen. Inmiddels weten we dat aanmaakstoornissen van trombocyten en T-cel-gemedieerde processen ook een rol spelen in het ontstaan van ITP. (2,3) De incidentie van ITP is ongeveer 1:30.000. De ziekte is evenredig verdeeld over mannen en vrouwen, behalve in de leeftijdscategorie 30-60 jaar waar ITP vaker voorkomt bij vrouwen. (4) ITP wordt naar de duur van de ziekte ingedeeld in nieuw gediagnosticeerde ITP, persisterende ITP (3-12 maanden) en chronische ITP (>12 maanden). De gereviseerde ITP-richtlijn beschrijft de diagnostiek en behandeling van primaire ITP bij volwassen patiënten. Sinds het verschijnen van de vorige richtlijn in 2013 is de sensitiviteit en specificiteit van de trombocyten-autoantistoffentest (directe MAIPA) sterk verbeterd. (5) Daarnaast hebben de TPO-receptoragonisten (TPO-RA) en rituximab een belangrijke plaats gekregen binnen de tweedelijnsbehandeling voor ITP. Als gevolg hiervan wordt een splenectomie steeds vaker pas ingezet na het falen van deze middelen. Deze ontwikkelingen waren voor de ITP-werkgroep van de NVvH belangrijke redenen om de richtlijn te herzien. De ITP-patiëntenvereniging heeft actief bijgedragen aan de ontwikkeling van de richtlijn.

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

## KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK VAN ITP IN DE NIEUW GEDIAGNOSTICEERDE FASE

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

De diagnose primaire ITP wordt gesteld door het uitsluiten van andere oorzaken en derhalve dient bij verdenking op ITP uitgebreid onderzoek te worden ingezet.

### ANAMNESE

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

### LICHAMELIJK ONDERZOEK

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

---

#### BIJLAGE 1. WHO bleeding scale.

---

Grade 0	No bleeding
Grade 1	Petechial bleeding
Grade 2	Mild blood loss (clinically significant)
Grade 3	Gross blood loss, requires transfusion
Grade 4	Debilitating blood loss, retinal or cerebral associated with fatality

---

## LABORATORIUMONDERZOEK

**Tabel 1** bevat een overzicht van welke laboratoriumonderzoeken standaard en welke op indicatie moeten worden aangevraagd bij het stellen van de diagnose van ITP. De directe MAIPA-assay om autoantistoffen tegen trombocyten aan te tonen werd eerder als niet specifiek genoeg aangeduid door de ITP-werkgroep. (9) Dankzij aanpassingen aan deze methode de afgelopen jaren heeft de MAIPA-assay nu echter een sensitiviteit van 78-80% en een specificiteit van meer dan 95%. (6) De autoantistoffendetectietest kan als 'rule in'-test voor ITP worden gebruikt. De test kan de diagnose ITP bevestigen, maar kan niet worden gebruikt om de diagnose uit te sluiten. Immers 20% van de patiënten met ITP zal een negatieve test hebben; bij deze patiënten speelt cellulaire immuniteit mogelijk een grote rol in het pathofysiologische mechanisme van ITP.

TABEL 1. Laboratoriumonderzoek bij diagnose ITP.

Standaardonderzoek
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABO- en Rhesus (D)-bloedgroep</li> <li>• Bloedbeeld: Hb met indices, reticulocyten, leukocyten en differentiatie, trombocytenaantal</li> <li>• Perifere bloeduitstrijk: microscopische differentiatie, trombocyten-aggregaten (uitsluiten pseudotrombocytopenie, 'grey platelets', fragmentocyt/schistocyt, hypersegmentatie, leukocyteninlusie lichaampjes (MYH9-gerelateerde ziekte))</li> <li>• Routine labonderzoek met PT en aPTT, eiwitspectrum en bij hemolyse: directe antiglobulinetest (DAT)</li> <li>• Immunglobulinespiegels (IgA, IgG, IgM) om 'common variable immunodeficiency' (CVID) en IgA-deficiëntie uit te sluiten (alleen bij kinderen; bij volwassenen volstaat eiwitspectrum)</li> <li>• HIV- en HCV-serologie, onafhankelijk van risicoprofiel of achtergrond</li> <li>• Zwangerschapstest</li> <li>• Helicobacter Pylori-test (ademtest of antigeentest in feces), serologie is minder gevoelig</li> </ul>
Onderzoek op indicatie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoantistoffen tegen trombocyten*</li> <li>• TPO-niveau*</li> <li>• HIT: antilichamen tegen heparine/plaatjesfactor 4</li> <li>• Anticardiolipine-antistoffen (IgG en IgM), lupus anticoagulans-onderzoek: bepaling anticardiolipine en anti-b2-GPI met een herhaling na 3 maanden</li> <li>• Vitamine B12, foliumzuur</li> <li>• CMV, EBV-serologie</li> <li>• Ziekte van von Willebrand type IIB: ristocetine-geïnduceerde plaatsjesaggregatie (RIPA)</li> <li>• TSH en thyroïd-peroxidase antistoffen</li> </ul>

\* Zie toelichting in tekst.

Bij ITP wordt over het algemeen een normale TPO-spiegel gevonden. Een verhoogde TPO-spiegel wijst op een trombocytenaanmaakstoornis. Beenmergonderzoek is, onafhankelijk van de leeftijd, niet geïndiceerd bij patiënten die zich presenteren met een typisch beeld van ITP. (7) Indien wel beenmergonderzoek wordt gedaan, verdient het de aanbeveling ook een beenmergbiopsie te verrichten. MDS moet met name bij de



oudere patiënt worden uitgesloten.

## DIFFERENTIAALDIAGNOSE BIJ TROMBOCYTOPENIE

Zie **Tabel 2** voor de differentiaaldiagnose bij trombocytopenie.

TABEL 2. Differentiaaldiagnose trombocytopenie.	
Pseudo-trombocytopenie	Toegenomen afbraak of verbruik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenitale afwijkingen met reuzentrombozyten</li> <li>• EDTA</li> <li>• Medicamenteus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifosfolipidensyndroom</li> <li>• Diffuse intravasale stolling</li> <li>• Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)</li> <li>• Heparinegeïnduceerde trombopenie (HIT)</li> </ul>
Verminderde aanmaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersplenisme</li> <li>• Medicamenteus</li> <li>• Parasitaire infectie: malaria</li> <li>• Post-transfusiepurpura</li> <li>• Systemische auto-immuunaandoening</li> <li>• Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)</li> <li>• Virusinfectie: HIV, HCV, CMV, EBV, rubella, Dengue</li> <li>• Ziekte van von Willebrand type IIb</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfelijke trombocytopenie (Bernard-Soulier, 'gray platelet'-syndroom)</li> <li>• Folaat- of vitamine B12-deficiëntie</li> <li>• Hypo- of hyperthyreoïdie</li> <li>• Lymfoproliferatieve aandoeningen met beenmerginfiltratie</li> <li>• Medicamenteus of toxisch</li> <li>• Myelodysplastisch syndroom</li> </ul>	

## BEHANDELINDICATIE

De overwegingen om te behandelen zijn afhankelijk van een aantal factoren, zoals de mate en uitgebreidheid van bloedingen, comorbiditeit, mogelijke complicaties van de behandeling, levensstijl van de patiënt en voorkeuren van de patiënt. Het risico op een fatale bloeding wordt bij volwassenen geschat op 0,0162-0,0389 per patiëntjaar. (8) Vooral patiënten ouder dan 60 jaar en patiënten die eerder bloedingen hebben doorgemaakt, hebben een verhoogd bloedingsrisico.

Complicaties ten gevolge van immuunsuppressieve behandeling veroorzaken evenveel mortaliteit. (9)

Over het algemeen is er sprake van een behandelindicatie:

- bij trombocytopenie <30 x 10<sup>9</sup>/l;
- bij trombocytopenie tussen 30 en 50 x 10<sup>9</sup>/l in combinatie met bloedingen >graad I en/of comorbiditeit (ulcuslijden, antistollingsindicatie).

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

trombocytentransfusies.html.

### CRITERIA VOOR RESPONS

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

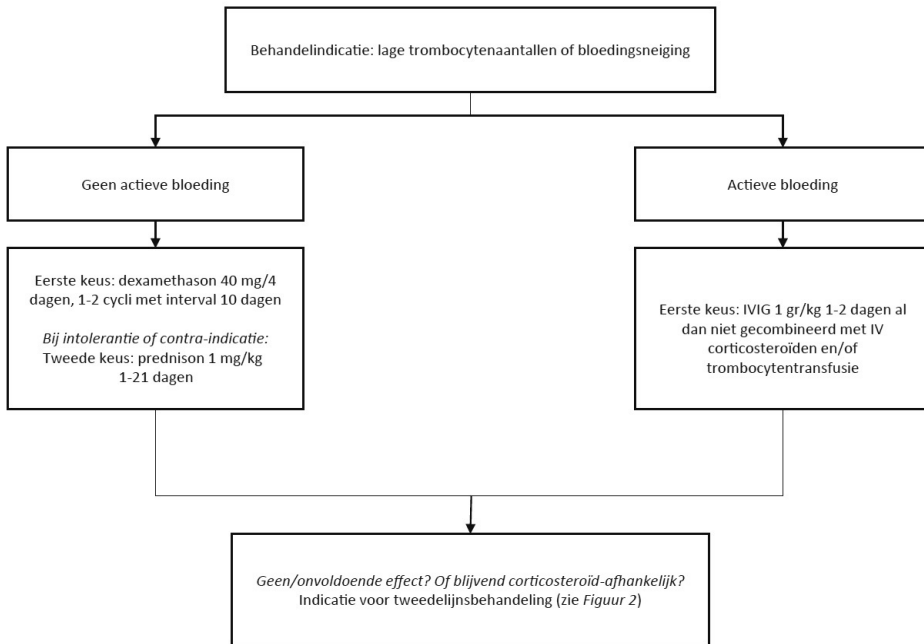
TABEL 3. Criteria voor respons op behandeling.	
Respons	Trombocytengetal
Geen respons (NR)	<30 x 10 <sup>9</sup> /l of minder dan verdubbeling van uitgangswaarde of bij optreden bloeding
Respons (R)	>30 x 10 <sup>9</sup> /l en ten minste verdubbeling van uitgangswaarde en geen bloeding
Complete respons (CR)	Trombocyten >100 x 10 <sup>9</sup> /l en geen bloeding
Recidief na CR of R	Vanaf CR: trombocyten <100 x 10 <sup>9</sup> /l of bij optreden bloeding Vanaf R: trombocyten <30 x 10 <sup>9</sup> /l of minder dan verdubbeling van uitgangswaarde of bij optreden bloeding

## EERSTELIJSBEHANDELING

### CORTICOSTEROÏDEN

Corticosteroïden zijn de standaard eerstelijnsbehandeling voor ITP. Zowel dexamethason als prednison zijn behandel mogelijkheden bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten (zie **Figuur 1**). De aanwezige literatuur laat zien dat een initiële complete respons (binnen drie maanden) vaker bereikt lijkt te worden met dexamethason dan met prednison. (10) De langetermijnrespons (na zes maanden tot een jaar) is in veel studies vergelijkbaar voor beide corticosteroïden, al laten gepoolde resultaten uit een meta-analyse van vier RCT's een significant hogere respons na één jaar zien na behandeling met dexamethason. (10) Er zijn geen aanwijzingen dat de incidentie van bloedingen verschilt tussen een behandeling met dexamethason of prednison, al is de beschikbare literatuur hierover beperkt. Wel laten diverse onderzoeken zien dat ITP-patiënten tijdens of na behandeling met prednison meer bijwerkingen ervaren dan tijdens of na behandeling met dexamethason. (11,12) Dit zou voor een groot deel kunnen worden verklaard door de langere behandelduur van prednison. Dexamethason 40 mg in cycli van 1 tot 4 dagen wordt aanbevolen als de eerste behandelkeus bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met ITP. Wanneer een respons op dexamethason binnen 10 dagen uitblijft, kan de cyclus worden herhaald. Een afbouwschema is bij dexamethason niet gebruikelijk in tegenstelling tot prednison. Bij een verwachte intolerantie of andere contra-indicatie voor dexamethason wordt eerstelijnsbehandeling met prednison 1 mg/kg aanbevolen voor 1 tot 21 dagen gevolgd door een langzaam afbouwschema. Daarbij adviseert de werkgroep, conform de internationale richtlijnen, om langdurige behandeling met corticosteroïden (>6 weken) bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten zo veel mogelijk te vermijden. (11,12)

FIGUUR 1 – Stroomdiagram eerstelijnsbehandeling.



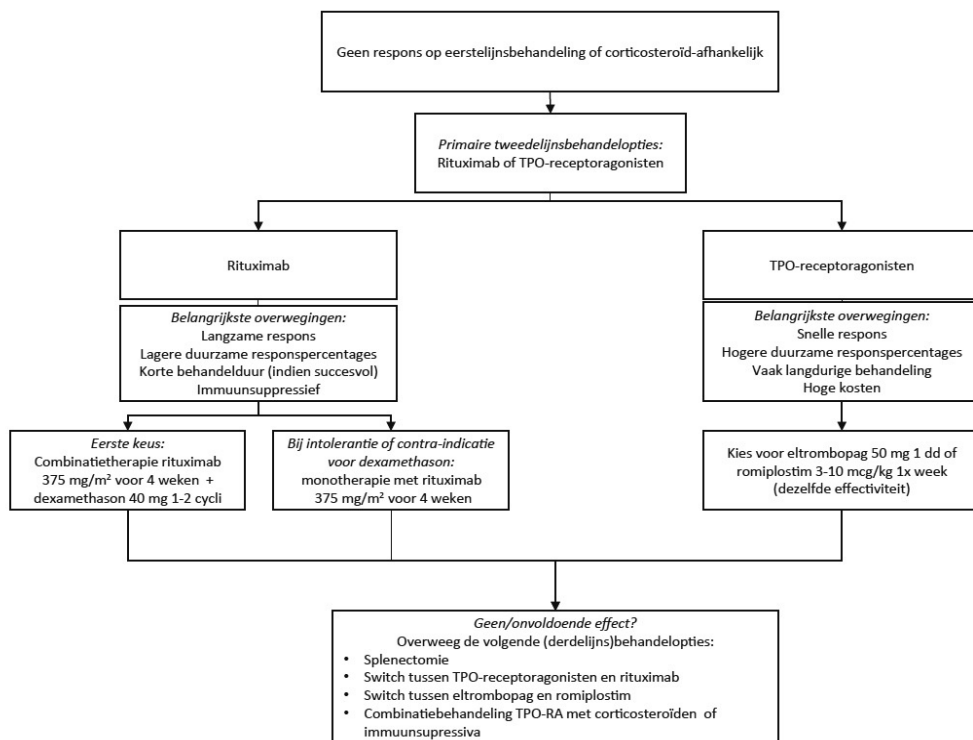
### RESCUETHERAPIE

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

### TWEDELIJNSBEHANDELING

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

FIGUUR 2 – Stroomdiagram tweede en derde lijns behandeling



## RITUXIMAB

Rituximab zorgt voor een initiële respons bij ongeveer 60% en voor een langetermijnrespons (na vijf jaar) bij ongeveer 20% van de patiënten met persistente en/of chronische ITP.<sup>13</sup> De werkgroep adviseert om een behandeling met rituximab te overwegen bij ITP-patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling met corticosteroïden heeft gefaald. De standaarddosering van rituximab van wekelijks 375 mg/m<sup>2</sup> gedurende vier weken is het meest effectieve doseringsschema en wordt daarom ook aanbevolen. Bij een snelle respons op de standaarddosering kan worden overwogen om na twee giften rituximab de volgende twee giften uit te stellen. Indien binnen zes weken een complete respons wordt bereikt, kan worden afgezien van de laatste twee giften. Alhoewel er nog onvoldoende bewijs is om dit uitgestelde behandelingschema te implementeren als de standaard, laat een gerandomiseerde Nederlandse studie (de HOVON 64-studie) een vergelijkbare effectiviteit zien met het standaarddoseringsschema. (13) Een doseringsschema van 100 mg/m<sup>2</sup> voor vier weken wordt niet aanbevolen aangezien dit een minder goed effect en een kortere responsduur laat zien. (14) Rituximab wordt over het algemeen goed verdragen en heeft meestal milde bijwerkingen. Wel moet in acht worden genomen dat in de eerste twee maanden na rituximab geen goede antistofrespons wordt

gezien op een vaccinatie. Vaccinaties moeten dus of vier weken voor start van rituximab of ten minste twee maanden na behandeling van rituximab worden toegediend.

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

#### *TPO-RECEPTORAGONISTEN*

TPO-receptoragonisten (TPO-RA) stimuleren de aanmaak van trombocyten en kunnen zo het trombocytenaantal bij ITP-patiënten verhogen en bloedingen verminderen. De werkgroep adviseert om een behandeling met TPO-RA te overwegen bij ITP-patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden heeft gefaald. In diverse RCT's laten beide middelen (eltrombopag en romiplostim) een initiële respons zien bij 70-95% van de patiënten met persisterende en/of chronische ITP. (16,17) Een duurzame respons wordt gezien bij 40-60% van de patiënten. (16,17) Na het staken van een TPO-RA lijkt slechts 10-35% in een therapievrije remissie te blijven, waardoor TPO-RA vaak niet definitief kunnen worden gestopt en langdurig worden gebruikt. (18) Daarnaast worden bij TPO-RA relatief weinig (ernstige) bijwerkingen gezien.<sup>19</sup> Bij 10% van de patiënten wordt milde reticulinefibrose van het beenmerg gezien, maar dit blijkt reversibel na het staken van de medicatie.

Verschillende systematische reviews en meta-analyses laten zien dat TPO-RA vaker zorgen voor een complete of partiële respons in vergelijking met rituximab. (20) Hierbij moet echter in overweging worden genomen dat TPO-RA vaak een langdurige behandeling is, waarbij de kosten voor de behandeling en de belasting voor de patiënt vele malen groter zijn dan bij een (succesvolle) rituximab-behandeling. Een TPO-RA moet dus sterk worden overwogen als tweedelijnsbehandeling, maar uit kosten- en/of belastingsoverwegingen kan ook worden gekozen voor rituximab. De werkgroep adviseert om in overleg met de patiënt en met de beoogde responsnelheid in gedachten te kiezen voor rituximab of een TPO-RA als tweedelijnsbehandeling. De respons op rituximab zal meestal na twee tot acht weken

optreden en mogelijk minder zijn in de afwezigheid van autoantistoffen tegen trombocyten. (21) De TPO-RA laten over het algemeen een respons zien na 5-10 dagen. Indien een snelle respons noodzakelijk is, verdient daarom een behandeling met een TPO-RA de voorkeur.

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

## **DERDELIJNSBEHANDELING**

### *SPLENECTOMIE*

De effectiviteit van splenectomie is onderzocht in verschillende retrospectieve onderzoeken. Uit deze onderzoeken kan worden geconcludeerd dat splenectomie leidt tot langdurige remissies (>5 jaar) bij 60-70% van de ITP-patiënten. (22) Het risico op infecties (met o.a. gekapselde bacteriën) is verhoogd na splenectomie. (23) Om dit risico te beperken worden vaccinaties en antibioticaprofylaxe altijd aanbevolen (zie <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>). Daarnaast is het risico op trombose zo'n twee- tot viermaal verhoogd voor patiënten na een splenectomie ten opzichte van patiënten die hun milt hebben behouden. (23) Ondanks de hoge remissiegraad brengt een splenectomie dus substantiële risico's met zich mee, zowel direct na de operatie als op de lange termijn. Daarom adviseert de werkgroep om ten minste 12 maanden na de diagnose van ITP te wachten met het verrichten van een splenectomie en splenectomie bij patiënten ouder dan 60 jaar zo veel mogelijk te vermijden vanwege het substantiële risico op complicaties. Ook adviseert de werkgroep om eerst een behandeling met rituximab of een TPO-RA te overwegen voordat een splenectomie wordt verricht. Volgens diverse retrospectieve onderzoeken die rituximab met splenectomie vergeleken leidt splenectomie weliswaar tot hogere plaatjesaantallen dan rituximab, maar ook tot meer bijwerkingen, risico's en kosten. Er zijn geen onderzoeken gedaan die TPO-RA en splenectomie direct met elkaar vergelijken, maar afzonderlijke onderzoeken laten hoge responspercentages zien voor beide behandelingen (60 tot 70% voor splenectomie vs. 80% voor TPO-RA). Alhoewel de kosten voor een TPO-RA-behandeling vele malen hoger zijn dan die van splenectomie, heeft TPO-RA toch de voorkeur vanwege het milde bijwerkingenpatroon.

*ITP-LEVER/MILTSCAN*

Een ITP-lever- en miltscan kan met behulp van autologe indium-gelabelde trombocyten het sequestratiepatroon van de trombocyten zichtbaar maken. Deze afbraak van trombocyten kan gebeuren in de milt, in de lever of in beide organen. De werkgroep adviseert om te overwegen een sequestratieonderzoek met indium-gelabelde autologe trombocyten te verrichten voordat wordt besloten tot een splenectomie. Beschikbare literatuur laat zien dat een milt-sequestratiepatroon een redelijk goede voorspellende waarde heeft voor de kans van slagen van een splenectomie. (24,25) Zo wordt in een gepoolde analyse van acht onderzoeken in de systematische review van Amini et al. een oddsratio (milt-patroon vs. lever/gemixt-patroon) van 14,21 (betrouwbaarheidsinterval 3,65-55,37) gevonden voor respons na splenectomie. (25) Het verrichten van de ITP-lever- en milt scan voorafgaande aan een splenectomie kan zo artsen en ITP-patiënten helpen om een betere afweging te maken tussen de succeskans en de risico's van een splenectomie. Vooralsnog kan de ITP-lever/miltscan alleen in het Haga-Ziekenhuis in Den Haag worden verricht. Het verdient aanbeveling deze techniek ook in een aantal andere centra in Nederland te ontwikkelen.

**CONCLUSIE**

Primaire ITP is een veelvoorkomende oorzaak van trombocytopenie, waarbij het bloedingsrisico op de voorgrond staat. Het bepalen van autoantistoffen tegen trombocyten bij patiënten kan de diagnose ITP bevestigen, maar niet uitsluiten. De keuze tot behandelen en de keuze voor een specifieke behandeling moet per individu worden afgewogen. De richtlijn probeert hierbij een overzicht te geven en adviezen ter overweging uit te brengen. Zo wordt aanbevolen om een eerstelijnsbehandeling met dexamethason te verkiezen boven prednison, gezien de hogere effectiviteit en snellere respons. Daarnaast adviseert de werkgroep om bij het falen van de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden, een behandeling met rituximab of een TPO-RA in te stellen. Een splenectomie wordt door de werkgroep als een derdelijnsbehandeling gezien. De keuze voor een behandeling blijft echter afhankelijk van verschillende factoren en het is aan de behandeld arts om in samenspraak met de patiënt tot een weloverwogen beslissing te komen.

**LEDEN ITP-WERKGROEP (PARTICIPATIE RICHTLIJNREVISIE)**

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



## REFERENTIES

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-93.
2. Olsson B, Andersson PO, Jernas M., et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9:1123-4.
3. Zhang F, Chu X, Wang L, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76:427-31.
4. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377-83.
5. Schipperus MR, Fijnheer R, Koene HR, et al. Richtlijn immuungemedieerde trombocytopenie. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:122-31.
6. Porcelijn L, Huiskens E, Oldert G, et al. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol* 2018; 182:423-6.
7. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:73-6.
8. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8.
9. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
10. Arai Y, Matsui H, Tomoyasu Jo T, et al. Efficacy of dexamethasone for acute primary immune thrombocytopenia compared to prednisolon: a systematic review and meta-analysis. *TH Open* 2017;1:e73-e81.
11. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019:3829-66.
12. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2019;3:3780-817.
13. Zwaginga J, Van der Holt B, Te Boekhorst PA, et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica* 2015;100:e90-2.
14. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010;85:329-34.
15. Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014;99:1264-71.
16. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;123:3887-94.
17. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.
18. Zaja F, Carpenedo M, Baraté C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real-world recommendations. *Blood Rev* 2020;41:100647.
19. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol* 2017;106:508-16.
20. Arai Y, Matsui H, Jo T, et al. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets* 2019;30:946-56.
21. Porcelijn L, Huiskens E, Schipperus MR, et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood* 2017;129:3389-91.
22. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol* 2016; 91:E267-72.
23. Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5098.
24. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol* 2010;151:477-87.
25. Amini SN, Nelson VS, Sobels A, et al. Autologous platelet scintigraphy and clinical outcome of splenectomy in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;153:103040.

## 2. Helicobacter Pylori en immuuntrombocytopenie: de klinische praktijk

S.N. Amini, M. de Haas, J.J. Zwaginga, M.R. Schipperus

### Publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Jaargang 16, Nummer 5, Juli 2019

#### SUMMARY

Immune thrombocytopenia (ITP) is an immune mediated disorder characterized by low platelets due to high clearance and impaired production. Clinical consequences vary from mild hematomas to life threatening gastro-intestinal tract or cerebral bleedings. In only 20% of ITP patients a secondary cause is found and an association between H. pylori and ITP is known since 1988. Several studies showed promising results in improving platelet counts after eradication therapy. However, the results from prospective trials are not consistent and show large variability in improving platelet counts. This review evaluates the clinical practice and the role of H. pylori infection in ITP.

#### SAMENVATTING

Immuuntrombocytopenie (ITP) is een auto-immuunaandoening waarbij door versnelde afbraak van trombocyten, zonder adequate toename van de productie, een tekort aan trombocyten ontstaat. De klinische consequenties variëren van milde hematomen tot levensbedreigende gastro-intestinale en hersenbloedingen. Hoewel slechts bij 20% van de ITP-patiënten een secundaire oorzaak voor ITP wordt gevonden, is in dit opzicht reeds sinds 1998 een associatie bekend tussen Helicobacter pylori-infectie en ITP. Het werkingsmechanisme van de H. pylori-infectie bij het ontstaan van ITP is echter nog niet geheel opgehelderd en eradication van H. pylori met tripletherapie laat in prospectieve onderzoeken geen eenduidige en wisselende succespercentages zien op het verbeteren van het trombocytenaantal. Dit overzichtsartikel zet de huidige inzichten over het klinisch beeld en behandeling van H. pylori-infectie bij ITP uiteen. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:217–22)

---

#### AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

---

- 1 Er is een associatie tussen H. pylori en immuuntrombocytopenie (ITP).
- 2 De lage kosten en geringe toxiciteit van eradication in combinatie met het mogelijk voorkomen van zwaardere immuunsuppressieve behandelingen lijken het routinematig testen en eradiceren van H. pylori bij ITP te rechtvaardigen.
- 3 Test nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten routinematig op H. pylori.
- 4 Gebruik de fecesantigeentest voor de diagnose en start tripletherapie bij een positieve H. pylori-test.

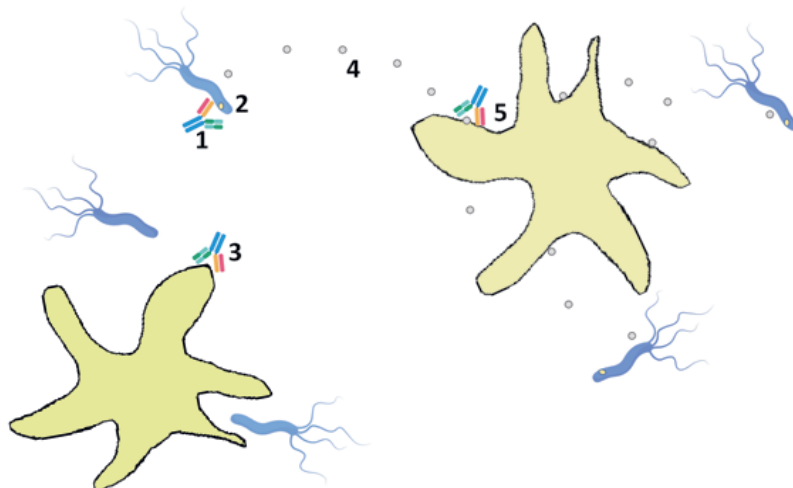
- 5           Evalueer succes van de eradicietherapie met de fecesantigeentest indien geen trombocytenrespons is opgetreden ten minste vier weken na het staken van antibiotica en twee weken na het staken van de protonpompremmer.

## INLEIDING

Immuun trombocytopenie (ITP) is een auto-immuunaandoening waarbij door versnelde afbraak met een suboptimale toename van de productie een tekort aan trombocyten ontstaat. De oorzaak van ITP is bij veel patiënten niet te achterhalen. Bij ongeveer 80% van de ITP-patiënten wordt geen onderliggende ziekte gevonden en noemt men dit primaire ITP. In de overige 20% van de gevallen wordt wel onderliggend lijden gevonden en noemt men dit secundaire ITP. (1) De lijst met mogelijke secundaire oorzaken loopt uiteen van infecties en medicatie tot auto-immuunprocessen. Ook een infectie met *Helicobacter pylori* wordt hierbij genoemd. *H. pylori*-infectie is een bacteriële infectie met een hoge prevalentie wereldwijd. *H. pylori* is een gram-negatieve spirocheet die de mucosa in de maag koloniseert. (2) Deze bacterie is voornamelijk bekend van zijn rol in het ontstaan van peptische ulcera. Bevolkingsonderzoek laat zien dat *H. pylori* toeneemt bij hogere leeftijd en bij bijna de helft van de wereldbevolking is aan te tonen. Er zijn echter grote regionale verschillen, met prevalenties variërend van 90% in Nigeria tot 10% in Indonesië. (3) Sociaaleconomische factoren, genetische opmaak van de bevolking en omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol in de prevalentieverschillen. *H. pylori* lijkt minder voor te komen in de Europese en Kaukasische Noord-Amerikaanse populatie vergeleken met populaties uit het Middellandse Zeegebied, Azië en Zuid-Amerika. *H. pylori*-infectie is daarnaast geassocieerd met verschillende systeemziekten, waaronder verschillende auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses. (4) Hoewel onderzoek tot nu toe laat zien dat de prevalentie van een *H. pylori*-infectie bij patiënten met immuun trombocytopenie (ITP) gelijk is aan die in de algemene populatie, is ook *H. pylori*-infectie geassocieerd met het ontstaan van ITP. (5) Dit is geconcludeerd op basis van de waarnemingen dat eradiceren van *H. pylori* infectie in verschillende onderzoeken was geassocieerd met het verbeteren van het plaatjesaantal. (6-8) Voor het eerst werd dit in 1988 beschreven door een Italiaanse groep onderzoekers die een significante stijging van het trombocytengetal zag bij 8 van de 11 ITP-patiënten na eradicaie. Ook meer recente observationele onderzoeken bevestigen dat bij een deel van de ITP-patiënten op deze manier langdurige stijging in het aantal trombocyten kan worden bewerkstelligd. (9) Hoe *H. pylori*-infectie ITP zou induceren is nog grotendeels onopgehelderd. (10) Een van de theorieën is het optreden van moleculaire mimicry, waarbij structuren op pathogene organismen grotendeels overeenkomen met structuren van humane cellen en er naast de initieel op het pathogeen gerichte afweerreactie ook een auto-immuunrespons optreedt. Bij de *H. pylori*-infectie is het de vraag of er zogenoemde kruisreagerende antistoffen aanwezig zijn, of dat eiwitten van *H. pylori* zelf aan het bloedplaatje binden en de antistoffen alleen tegen *H. pylori* zijn gericht. Hoe in dat laatste geval een continue

trombocytopenie ontstaat blijft een vraag (zie **Figuur 1**). (1) In dit artikel gaan we echter niet dieper in op de pathofysiologie van deze theorieën. Dit artikel richt zich op de kliniek, diagnostiek en behandeling van een H. pylori infectie bij ITP-patiënten.

Figuur 1 – Trombocyten, H. pylori en antistoffen.



De antistof (1) kruisreageert met H. pylori (2) en trombocyten (3). Hierdoor ontstaat een immuunrespons tegen trombocyten als gevolg van aanwezigheid van H. pylori. Dit leidt tot afbraak van trombocyten. Een andere theorie is dat de antistof gericht is tegen eiwitten afkomstig van H. pylori (4) die binden op de trombocyt (5).

## KLINIEK

Een H. pylori-infectie geeft in de regel geen klachten bij de patiënten. Prospectieve onderzoeken hebben laten zien dat er geen consistente of significante verschillen zijn in de klinische presentatie van ITP-patiënten met en zonder H. pylori-infectie. Een significante associatie tussen H. pylori en symptomen van dyspepsie zijn gerapporteerd door Michel et al., maar niet door Stasi et al. (11,12) Mede door de wisselend aanwezige klinische symptomen, wordt zowel in de Nederlandse richtlijn als de richtlijn van de 'American Society of Hematology' aanbevolen bij alle ITP-patiënten H. pylori-diagnostiek in te zetten. (13,14)

## DIAGNOSTIEK

Een H. pylori-infectie is onder andere aan te tonen door middel van een urea-ademtest, een antigeentest in feces en een antistof in serum. De urea-ademtest en de feces antigeentest hebben de voorkeur vanwege hun hoge sensitiviteit (95%) en specificiteit (respectievelijk 93 en 92%). De feces antigeentest is echter gemakkelijker uit te voeren en goedkoper in vergelijking met de invasievere urea-ademtest. Fecestesten zijn tevens geschikt als controle na eradicatie, hierbij is het belangrijk om rekening te houden met een vals-negatieve bevinding als de controletest binnen vier weken na staken van antibiotica en binnen twee weken na staken van de protonpompremmer wordt uitgevoerd. (15)

Serumantistofbepalingen zijn wegens hun relatief lage sensitiviteit en specificiteit sinds lange tijd niet aanbevolen voor het aantonen of uitsluiten van *H. pylori*. (16,17)

## BEHANDELING EN EFFECTIVITEIT

Eradicatietherapie van *H. pylori* bestaat uit de zogenoemde 'tripletherapie': pantoprazol 40 mg tweemaal daags, amoxicilline 1.000 mg tweemaal daags en claritromycine 500 mg tweemaal daags, gedurende zeven dagen. Bij penicillineovergevoeligheid wordt amoxicilline vervangen door metronidazol 500 mg tweemaal daags. Een meta-analyse uit 2007 laat voor niet-ITP-patiënten een succesvolle eradicatie van 82-84% zien na tripletherapie. (18) Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar de effectiviteit van eradicatie in relatie tot het verbeteren van het trombocytengetal bij ITP-patiënten. Een onderzoek uit Japan laat een verbetering zien in het trombocytengetal bij 10 van de 14 (71%) patiënten met *H. pylori*, bij wie een partiële of complete respons werd gezien (trombocytengetal hoger dan  $50 \times 10^9/l$ ) na eradicatietherapie. (19) De auteurs beschrijven echter dezelfde verbetering bij 9 van de 15 (60%) ITP patiënten zonder *H. pylori* na tripletherapie. Dit roept de vraag op in hoeverre de trombocytenrespons bij patiënten met ITP gerelateerd is aan de *H. pylori*-infectie of wellicht deels ook aan de eradicatietherapie zelf. Een systematische review uit 2009 naar eradicatietherapie bij *H. pylori*-positieve en -negatieve patiënten vond echter een oddsratio van 14,5 (95%-BI 4,17-83,01) van 11 publicaties met een totaalaantal van 283 patiënten voor een verbetering van het trombocytengetal bij patiënten met *H. pylori*-positieve infectie versus *H. pylori*-negatieve ITP-patiënten na behandeling met tripletherapie (zie **Tabel 1**). (20)

Tabel 1 – Systematische review van Arnold et al. (20)

Auteur	Jaar	Land	N ITP	N HP- pos	N HP- pos treated	N HP- neg treated	% respons HP-pos	% respons HP-neg
Emilia	2007	Italië	75	38	38	5	24	0
Michel	2004	VS	74	16	15	10	1	0
Asahi	2006	Japan	37	26	26	11	16	0
Inaba	2005	Japan	35	25	25	10	11	0
Hino	2003	Japan	30	21	0	0		
Jackson	2008	Canada	22	4	4	18	3	3
Takahashi	2004	Japan	20	15	0	0		
Ando	2004	Japan	20	17	0	0		
Kato	2004	Japan	20	17	17	3	9	2
Morimoto	2007	Japan	15	12	0	0		
Ohguchi	2005	Japan	7	2	0	0		
Totaal			355	193	125	57	64	5

Concluderend lijkt er op basis van de huidige literatuur dan ook geen rol te zijn weggelegd voor de tripletherapie bij ITP-patiënten zonder *H. pylori*-infectie. Onderzoeken naar de effectiviteit van eradicatie in het verbeteren van het trombocytengetal bij Europese ITP-patiënten zijn schaars. Een systematische review uit 2009 van Stasi et al. van 25 publicaties met een totaal van 825 patiënten laat een algehele respons van 35,2% en een complete respons (trombocyten boven  $100 \times 10^9/l$ ) van 20,1% zien na succesvolle eradicatie van een *H. pylori*-infectie bij ITP-patiënten.(12) De systematische review van Arnold et al. beschrijft een algehele respons van 53% na eradicatie, waarbij in de review van Arnold et al. 8 van de 11 onderzoeken van Japanse auteurs zijn. (20) De respons verschilt verder per regio, met in Amerikaanse onderzoeken een respons van 7% en in Japan een respons tot 100%. (12,20) De variabiliteit in respons die wordt gevonden zou mogelijk te maken hebben met de genetische stam van de *H. pylori*, maar een eenduidig antwoord ontbreekt vooralsnog. Tevens is weinig bekend over de langetermijneffecten van eradicatietherapie op trombocytenaantallen van ITP patiënten.

Concluderend lijkt er voldoende bewijs te zijn voor een verbetering van het trombocytengetal na eradicatie van *H. pylori* bij ITP-patiënten, waar de grote variabiliteit per regio de verwachte responspercentages in Nederland niet direct duidelijk maakt (zie **Tabel 2**). (21-25) Een controletest van *H. pylori* na eradicatie wordt niet standaard aanbevolen in de huidige richtlijnen. Bij het uitblijven van een adequate trombocytenrespons kan mogelijk wel sprake zijn van resistentie tegen de tripletherapie. Daarnaast is therapie-ontrouw te overwegen bij therapiefalen. Hwang et al. onderzochten het succespercentage van *H. pylori*-eradicatie bij chronische ITP-patiënten. (24) Een succesvolle eradicatie werd gedefinieerd als een negatieve controletest met de urea-ademtest na vier weken na het staken van de eradicatietherapie. Dit onderzoek liet zien dat bij 92% van de ITP-patiënten een succesvolle eradicatie is bereikt. Het onderzoek laat zien dat succesvolle eradicatie een significant hoger trombocytengetal geeft twee en zes maanden na de eradicatie vergeleken met de groepen met *H. pylori* waarbij de eradicatie niet was geslaagd en patiënten zonder *H. pylori*-infectie. Concluderend lijkt een controle fecesantigeentest aangewezen indien eradicatietherapie bij *H. pylori*-positieve ITP-patiënten geen trombocytenrespons tot gevolg heeft.

Tabel 2 – Systematische review van Stasi et al. (12)

Auteur	Jaar	Land	N ITP	N HP- pos	N HP- neg	Eradicatietherapie bij aantal patiënten	Succesvolle eradicatie bij re-test	Algehele respons in %
Gasbarrini	1998	Italië	18	11	7	11	8	.
Jarque	2001	Spanje	56	40	16	32	23	13
Kohda	2002	Japan	40	25	15	19	19	63
Hino	2003	Japan	30	21	9	21	18	44

Hashino	2003	Japan	22	14	8	14	13	69
Ando	2003	Japan	61	50	11	29	27	59
Michel	2004	VS	74	16	58	15	14	29
Takahashi	2004	Japan	20	15	5	15	13	54
Sato	2004	Japan	53	39	14	32	27	56
Ando	2004	Japan	20	17	3	17	15	67
Nomura	2004	Japan	42	28	14	28	12	100
Veneri	2005	Italië	52	34	18	34	32	56
Inaba	2005	Japan	35	25	10	25	25	44
Stasi	2005	Italië en VK	137	64	73	52	52	31
Fujimura	2005	Japan	435	300	135	207	161	55
Suzuki	2005	Japan	36	25	11	25	22	28
Suvajdzic	2006	Servië	54	39	15	30	23	26
Ahn	2006	VS	15	15	0	15	15	7
Sayan	2006	Turkije	34	20	14	20	18	61
Asahi	2006	Japan	37	26	11	26	26	61
Kodama	2007	Japan	116	67	49	52	44	61
Campuzano- Maya	2007	Colombia	32	29	3	29	26	81
Estrada- Gómez	2007	Mexico	23	14	9	14	14	14
Satake	2007	Japan	38	12	26	25	23	57
Emilia	2007	Italië	75	38	37	38	25	74

## CONCLUSIE

Verskillende onderzoeken laten zien dat er een relatie bestaat tussen een *H. pylori*-infectie en secundaire ITP. Hoewel de pathofysiologie grotendeels onduidelijk is, lijkt eradicatie van *H. pylori* wisselend een verbetering van het trombocytengetal te induceren, waarbij succesvolle eradicatie effectiever bleek. De grote regionale verschillen maken het belang voor de Nederlandse situatie onduidelijk. Onderzoeken naar de effectiviteit van eradicatie in het verbeteren van het trombocytengetal bij Europese ITP-patiënten zijn in dit opzicht schaars. De lage kosten, geringe toxiciteit en het mogelijk voorkomen van zwaardere immuunsuppressieve behandelingen lijken het routinematig testen en het geverifieerd succesvol eradiceren van *H. pylori* bij ITP-patiënten te rechtvaardigen.

## REFERENTIES

1. Cines DB, et al. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
2. Suerbaum S, et al. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
3. Ansari S, et al. Current understanding and management of Helicobacter pylori infection: an updated appraisal. *F1000 Res* 2018;7.
4. Liu Y, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study. *Medicine* 2016;95:e5565.
5. Stasi R, et al. Helicobacter pylori and chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:206-11.
6. Gasbarrini A, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1998;352:878.
7. Emilia G, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-4.
8. Franchini M, et al. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17:71-7.
9. Frydman GH, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter* 2015;20:239-51.
10. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20:714-23.
11. Michel M, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
12. Stasi R, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113:1231-40.
13. Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
14. Schipperus MR, et al. Richtlijn ITP. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:122-31.
15. Asfeldt AM, et al. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1073-7.
16. Saad RJ. Helicobacter pylori infection: who and how to test? *J Clin Outcomes Management* 2012;19:158-66.
17. Wang D, et al. Clinical implication of immunoglobulin G levels in the management of patients with Helicobacter pylori infection. *J Am Board Fam Med* 2014;27:682-9.
18. Rodgers C, et al. A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:295-300.
19. Nagata A, et al. Significance of lymphocyte counts at diagnosis in the management of ITP: the relationship between lymphocyte counts and treatment success in H. pylori-infected patients. *Int J Hematol* 2015;101:268-72.
20. Arnold DM, et al. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94:850-6.
21. Akl HK, et al. Usefulness of Helicobacter pylori eradication for platelet recovery in Egyptian idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Life Sci J Acta Zhengzhou University Overseas Ed* 2012;9:825-9.
22. Amiri M. Impact of Helicobacter pylori eradication therapy on platelet counts in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Glob J Health Sci* 2015;8:35-40.
23. Barbosa AM, et al. Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2018;40:12-7.
24. Hwang JJ, et al. The effects of Helicobacter pylori eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver* 2016;10:356-61.
25. Li CX, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nan fang yi ke da xue xue bao [Journal of Southern Medical University]* 2009;29:1243-4.



### 3. Keuzehulp voor ITP patiënten

#### Deze keuzehulp is geschreven door:

S.N. Amini (arts-onderzoeker), D. Determann (patient+), A. Rakic (patient+), M. Schipperus (hematoloog), R. Schouten (ITP verpleegkundige), I. van Rosenstiel (integrative medicine expert)

#### De volgende patiëntenvereniging heeft meegewerkt:

ITP Patiëntenvereniging Nederland.

Informatie
Vergelijken
Belangrijke punten
Uw voorkeur
Afsluiting

## Welkom bij de keuzehulp: Immuun trombopenie

Voor immuun trombopenie (ITP) zijn verschillende behandelingen mogelijk. In deze keuzehulp krijgt u informatie over de voordelen en nadelen van iedere behandeling. Met de keuzehulp kunt u zich voorbereiden op het gesprek bij de arts. Samen kiest u de behandeling die het best bij u past. U kunt de keuzehulp na het invullen uitprinten. Zo kunt u alles nog eens rustig nalezen en bespreken met uw huisarts, familie en vrienden.

Deze keuzehulp is voor mensen die 18 jaar of ouder zijn en bij wie de ziekte terugkomt na de eerste behandeling met ontstekingsremmers (corticosteroïden).

---

**Zó kiest u de behandeling die bij u past:**

1. Begin de keuzehulp
2. Vul de keuzehulp in
3. Download uw persoonlijke samenvatting
4. Bespreek de samenvatting met uw arts

---

Informatie

Vergelijken

Belangrijke punten

Uw voorkeur

Afsluiting

**Informatie**

Wat is immuun trombopenie?

Wat kunt u zelf doen?

**Behandelingen****Afwachten**

Voordelen en nadelen

**Medicijnen**

Specifieke afweer-remmers

Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken

Zwaardere algemene afweer-remmers

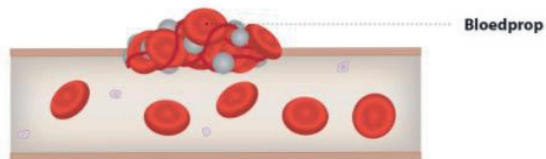
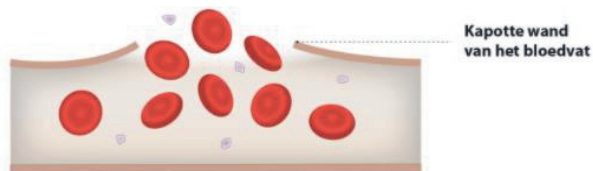
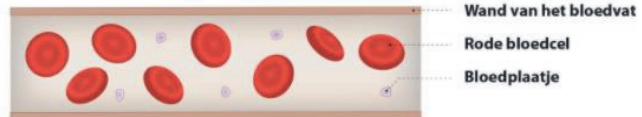
**Operatie**

Resultaten

**i** Wat is immuun trombopenie?

Bij immuun trombopenie heeft u te weinig bloedplaatjes in uw bloed. Dit komt omdat uw lichaam te weinig nieuwe bloedplaatjes aanmaakt en te veel bloedplaatjes afbreekt. Uw eigen afweersysteem breekt de bloedplaatjes af, vooral in de milt, maar ook in de lever. Immuun trombopenie wordt ook wel ITP genoemd.

Bloedplaatjes zorgen dat uw bloed kan stollen. Hierdoor stopt een wondje met bloeden.



Informatie
Vergelijken
Belangrijke punten
Uw voorkeur
Afsluiting

**Informatie**

[Wat is immuun trombopenie?](#)

[Wat kunt u zelf doen?](#)

---

**Behandelingen**

**Afwachten**

[Voordelen en nadelen](#)

---

**Medicijnen**

[Specifieke afweer-remmers](#)

[Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken](#)

[Zwaardere algemene afweer-remmers](#)

---

**Operatie**

[Resultaten](#)

---

## i Wat zijn de behandelingen?

Deze keuzehulp geeft u informatie over de verschillende behandelingen van ITP. De keuzehulp helpt u om samen met uw arts te beslissen over de behandeling.

Deze keuzehulp is bedoeld voor mensen bij wie de ziekte terugkomt na de eerste behandeling. Dit noemen we de aanhoudende of chronische vorm van ITP. Klik hieronder om meer te lezen over de verschillende vormen van ITP.

+ Verschillende vormen van ITP

Er zijn 3 keuze mogelijkheden voor u:

1. Afwachten
2. Medicijnen
3. Operatie

[? Vragen?](#)

[🔍 Aantekeningen](#)

[⏪ Vorige](#)

[Volgende ⏩](#)

**Informatie**

Wat is immuun trombopenie?

Wat kunt u zelf doen?

**Behandelingen****Afwachten**

Voordelen en nadelen

**Medicijnen**

Specifieke afweer-remmers

Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken

Zwaardere algemene afweer-remmers

**Operatie**

Resultaten

**Specifieke afweer-remmers**

Het medicijn rituximab zorgt voor minder specifieke afweercellen. Daardoor worden er dan ook minder bloedplaatjes afgebroken. In uw bloed kunnen we meten of de specifieke afweercellen een rol spelen bij uw ITP. Spelen de afweercellen geen rol bij uw ITP? Dan werkt rituximab bij u niet zo goed of helemaal niet.<sup>2</sup>

U krijgt rituximab 1 keer per week via een infuus in het ziekenhuis. U gaat na een paar uur weer naar huis. De meeste mensen krijgen 4 keer een infuus.

Alle poppetjes samen staan voor 100 mensen. De groene poppetjes staan voor de mensen die geen verhoogd risico meer hebben op ernstige bloedingen. De rode poppetjes staan voor de mensen die nog wel een verhoogd risico hebben op bloedingen.

Resultaten:

- 57 van de 100 mensen hebben geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer.



- Na 5 jaar is dit nog 20 van de 100 mensen.<sup>3,4</sup>



Mogelijke bijwerkingen tijdens of na het infuus:

- Allergische reacties. U heeft dan koorts en huiduitslag. Ook kunt u benauwd zijn en uw bloeddruk kan dalen;
- Hoofdpijn;
- Misselijkheid.

U krijgt het infuus in het ziekenhuis. Als u last krijgt van bijwerkingen kan de arts u snel behandelen.

Vragen?

Aantekeningen

Vorige

Volgende

Informatie

Vergelijken

Belangrijke punten

Uw voorkeur

Afsluiting

**Informatie**

Wat is immuun trombopenie?

Wat kunt u zelf doen?

**Behandelingen****Afwachten**

Voordelen en nadelen

**Medicijnen**

Specifieke afweer-remmers

Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken

Zwaardere algemene afweer-remmers

**Operatie**

Resultaten

**Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken**

De volgende medicijnen zorgen ervoor dat uw lichaam meer bloedplaatjes maakt:

1. Eltrombopag (merknaam: Revolade). U neemt 1x per dag een pil. U mag vanaf twee uur voor het innemen en vier u na het innemen geen melkproducten eten of drinken.
2. Romiplostim (merknaam: Nplate). U krijgt 1x per week een injectie. U kunt dit zelf doen, of de thuiszorg kan u hierbij helpen.

Tot nu toe was het zo dat deze medicijnen langere tijd moeten worden gebruikt. Op dit moment wordt onderzocht of de medicijnen misschien na een jaar afgebouwd kunnen worden.

**Hoe werken deze medicijnen?**

Resultaten:

- 88 van de 100 mensen hebben geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer. <sup>5</sup>



- Bij mensen zonder milt werkt dit medicijn nog maar bij 79 van de 100 mensen.



Kans op bijwerkingen:

- Hoofdpijn;
- Slechter worden van uw beenmerg. U moet dan stoppen met de medicijnen en kunt niet meer opnieuw met deze medicijnen beginnen; <sup>6</sup>
- Bij eltrombopag:
  - Bloedstolsels in uw bloedvaten;
  - Staar.

Informatie
Vergelijken
Belangrijke punten
Uw voorkeur
Afsluiting

**Informatie**

Wat is immuun trombopenie?

Wat kunt u zelf doen?

---

**Behandelingen**

**Afwachten**

Voordelen en nadelen

---

**Medicijnen**

Specifieke afweer-remmers

Medicijnen om meer bloedplaatjes aan te maken

Zwaardere algemene afweer-remmers

---


**Operatie**

Resultaten


---

**i Resultaten<sup>8,9</sup>**


- Worden de bloedplaatjes vooral in de milt afgebroken? Dan hebben 80 van de 100 mensen geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer.




- Worden de bloedplaatjes vooral in de lever afgebroken? Dan hebben 20 van de 100 mensen geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer.



- Worden de bloedplaatjes in de milt EN de lever afgebroken? Dan hebben 50 van de 100 mensen geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer.



- Is het onbekend waar de bloedplaatjes vooral worden afgebroken omdat er geen scan is gedaan? Dan hebben 66 van de 100 mensen geen verhoogd risico op ernstige bloedingen meer.



**Voordeel**

- Grote kans dat u minder klachten heeft.

**Nadelen**

- Ongemak van de operatie;
- Meer kans om ziek te worden;
- Na de operatie bent u uw milt voor altijd kwijt.

Informatie

Vergelijken

Belangrijke punten

Uw voorkeur

Afsluiting

## ? Wat is voor u belangrijk?

Voor ITP zijn verschillende behandelingen mogelijk. U bepaalt samen met uw arts welke behandeling voor u het beste is. Dit hangt af van wat u belangrijk vindt. De uitspraken<sup>10</sup> hieronder kunnen u helpen bij uw keuze. Welke uitspraken passen het beste bij u? Kijk welke behandeling daar bij hoort.

### Onzekerheid over bloedplaatjes

- Afwachten geeft mij teveel onrust en onzekerheid over het aantal bloedplaatjes en de kans op ernstige bloedingen.

Dit antwoord past bij medicijnen en operatie.

- Ik denk dat mijn arts mijn bloedplaatjes goed controleert. Ik maak mij geen zorgen.
- Geen mening.

### Ziekenhuisbezoek

- Ik wil zo min mogelijk naar het ziekenhuis.

Dit antwoord past bij operatie.

- Ik vind het geen probleem om vaak naar het ziekenhuis te gaan.
- Geen mening.

### Lang medicijnen gebruiken

- Ik wil liever niet voor lange tijd medicijnen gebruiken.

Dit antwoord past bij afwachten en operatie.

## 4. Patient Reported Outcome Measure (PROM) voor ITP

S.N. Amini, T. Netelenbos, M.R. Schipperus – versie september 2019

### **Waarde gedreven zorg (Value Based Health Care): Immun trombopenie (ITP)**

De filosofie van waarde gedreven zorg is om tijdens een ziekte te kijken naar de gehele patiënt. Een patiënt wil de beste zorg, met oog voor wat hem of haar persoonlijk belangrijk is. Daarnaast is het belangrijk dat de medische kennis over de ziekte en behandel mogelijkheden worden verbeterd zodat er in de toekomst beter of specifiek behandeld kan worden. Gedeeld door de kosten die in het gehele traject zijn gemaakt, wordt 'waarde' vastgesteld. Door betere uitkomsten te genereren voor de patiënt, of te snijden in kosten terwijl de uitkomst hetzelfde blijft kan extra waarde worden toegevoegd voor de patiënt en de gezondheidszorg. Dit kan per patiënt anders zijn – en daarom is deze aanpak patiënt-georiënteerd om de juiste zorg te leveren.

Dit document is geschreven voor de klinische praktijk in het Hagaziekenhuis in Den Haag. De hier gepresenteerde PROM is met de landelijke patiëntvereniging ontwikkeld en de visie vanuit de patiëntenvereniging is dat de PROM landelijk gebruikt kan worden.

Het doel van VBHC bij de ITP is te verdelen op drie niveaus:

1. Medisch: Uitstekende ITP zorg leveren
  - a. Trombocyten-getal hoog genoeg houden
  - b. Bloedingsscore zo laag mogelijk houden
2. Patiënt op individueel niveau: voelt zich gehoord: vragenlijst (PROMs) uitvragen en dit bespreken/hierop acteren
3. Patiënt-populatie niveau: Kennis en behandeling van ITP d.m.v. inzicht en researchvragen creëren. Tevens aanpassingen ziekenhuislogistiek o.b.v. resultaten.

### **Ontwikkeling VBHC patient journey & PROMS**

Ons team is in 2015 bij elkaar gekomen om de patient journey van ITP patiënten te inventariseren. The patient journey – vanaf moment van eerste klacht tot wanneer de ziekte als genezen beschouwd kan worden is minutieus in kaart gebracht. Het huidige team bestaat uit:

- a. Martin Schipperus, internist-hematoloog (Hematologie en UMCG)
- b. Tanja Netelenbos, internist-hematoloog (Hematologie)
- c. Sufia Amini, arts onderzoeker (Hematologie)
- d. Annemieke Sobels, apotheker (Apotheek Hagaziekenhuis)
- e. Ditta van den Berg, beleidsmedewerker (Kwaliteit & Beleid Hagaziekenhuis)



## Voor wie

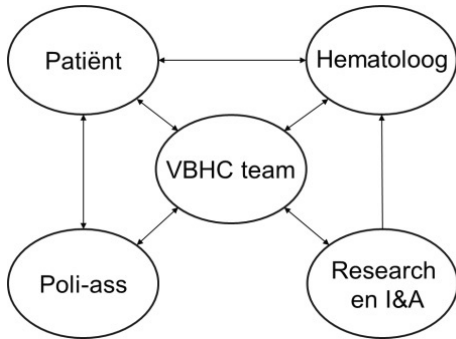
Alle volwassen ITP patiënten die in het Hagaziekenhuis worden behandeld door een hematoloog worden benaderd voor deelname aan informatie verschaffing omtrent hun medische gegevens en krijgen een vragenlijst als onderdeel van reguliere zorg. Tevens wordt hun specifiek gevraagd of de gegevens mogen worden gebruikt voor medisch wetenschappelijke doeleinden om kennis te vergaren of de zorg te verbeteren – dit wordt apart besproken met de medisch ethische toetsingscommissie (METC) en is geen onderdeel van reguliere zorg. Patiënten moeten te allen tijde in de gelegenheid zijn om hier niet aan mee te werken of op een later moment hun instemming in te trekken.

## Logistiek

1. Medisch: Bij elk bezoek wordt het trombocytengetal tevoren bepaald in het laboratorium. Trombocytengetal wordt ingevuld in een apart invul-veld in HIX indien patiënt elders bloed prikt. Het trombocytengetal wordt elk bezoek bekeken door de arts en de behandeling wordt hierop aangepast indien nodig. De bloedingsscore wordt ten minste 1x per jaar, en hoogstens 6x per jaar uitgevraagd om een beeld te krijgen van de lichamelijke klachten die patiënten hebben. Een deel van de patiënten met ITP komen 1-2x per jaar op de polikliniek hematologie. Een deel in actieve behandeling heeft frequentere contactmomenten.
2. PROMS: De vragen die aan patiënten worden voorgelegd bestaan uit 2 vragenlijsten. De een is een [ShortForm12](#) met 12 vragen over de algehele ervaren gezondheid. De tweede vragenlijst is vragenlijst gebaseerd op de [ITP-PAQ questionnaire](#) met 30 vragen. Geschat wordt dat het tussen de 20-25 min kost om de vragenlijst in te vullen. Aan ITP patiënten wordt 1x per jaar gevraagd of zij de vragenlijst invullen in de maand maart. Nieuwe patiënten krijgen 2x een vragenlijst in het eerste jaar. De poli-assistent stuurt de vragenlijsten via het patiënten portaal uit. Twee weken later wordt een herinnering gestuurd indien de vragenlijst niet is ingevuld. Op indicatie kan de behandelaar de vragenlijst extra opsturen. De arts bespreekt op het eerstvolgende polibezoek de ingevulde vragenlijst, en beslist samen met de patiënt of aanvullende zorg nodig is voor de patiënt.
3. Elk jaar op een vast moment wordt samen met I&A een uitdraai gemaakt van de ingevulde vragenlijsten, de trombocyten waarden en de bloedingsscores van de ITP patiënten. Deze gegevens worden geanalyseerd door het research-team van de afdeling hematologie. Hieruit kan worden opgemaakt hoe het gaat voor de gehele populatie ITP patiënten in het Hagaziekenhuis. De kosten per patiënt kunnen worden gedistilleerd uit de jaarrekeningen per DBC. Hieruit kan de rekensom gemaakt worden om te vergelijken voor de volgende jaren (met inachtneming van inflatie).

## Communicatie

De communicatie zal als volgt gaan: Het VBHC-team bespreekt vooraf het doel en de logistiek met de hematologen en de gehele (poli)afdeling. Tevens wordt de researchgroep meegenomen, gezien zij een belangrijke rol krijgen bij het analyseren van de jaarlijkse data.



De patiënt krijgt een brief met uitleg over de aangepaste reguliere zorg en instructies voor het kunnen inloggen via patiënten-portaal van de poli-assistent. Zowel de patiënt, de hematologen, de poli assistent als research geeft feedback en bespreekt de logistieke zaken met het VBHC om er een gezamenlijk succes van te maken.

Tabel 1. Patiëntenpad t.a.v. vragenlijst en informed consent

Onderwerp	Methode
Informatie over vragenlijst en bloedingsscore	informatiebrief
<i>Informed consent</i> over gebruik data voor research doeleinden Hagaziekenhuis	Getekend document in dossier ingescand in multimedia
Invullen vragenlijst	via patientportaal
Bekijken ingevulde vragenlijst	Tijdens voorbereiding consult
Bespreken uitkomst vragenlijst op de poli	Bij consult

Tabel 2. Taken en verantwoordelijkheden tabel

Verantwoordelijke	Acties			
Hematoloog of verpleegkundig specialist	Informeert patiënt en vraagt IC	Bespreekt vragenlijst op spreekuur	Neemt bloedingsscore af minimaal 1x/jaar	Vult trombocytenuit slag elders bepaald in in speciaal invulveld in HIX
Polimedewerker	Scant IC in en plaatst in multimedia	Zet vragenlijsten uit via patientportaal 1x per jaar, bij NP 2x per jaar in eerste jaar	Bekijkt wie het heeft ingevuld en stuurt z.n. herinneringsmail na 2 weken	
I&A of BI	Maakt jaarlijks uitdraai van vragenlijsten, trombocytentallen (lab west en invulveld HIX) en bloedingsscores			
Hematologie research ITP-hematoloog	Verwerkt data uit jaarlijkse uitdraai Interpreteert data t.b.v. verbetering patiëntenzorg en t.b.v. research			

Tabel 3. Nodig vanuit I&amp;A ter voorbereiding

1	Inbouwen vragenlijsten in patiëntportaal: SF12 en ITP-vragenlijst
2	Maken invulveld voor waarde trombocyten (getal in $\times 10^9/l$ ) in HIX
3	Inbouwen ITP bloedingscore in HIX scorelijsten

**PROM deel I: Bloedingscore ITP**

Plaats	Bloedingscore		
	0	1	2
Huid	Geen	1–5 hematomen of enkele petechiën	>5 hematomen >2 cm en/of diffuse petechiën Meerdere bloedblaren
Oraal	Geen	1 bloedblaar of >5 petechiën en/of tandvleesbloeding <5 min	en/of tandvleesbloeding >5 min
Epistaxis	Geen	Bloed bij snuiten van de neus en/of epistaxis <5 min (per episode)	Bloeding >5 min (per episode)
Gastro-intestinaal	Geen	Occult bloedverlies	Fors bloedverlies
Urinewegen	Geen	Microscopisch (+dipstick)	Macroscopisch
Gynaecologisch	Geen (normale menstruatie)	Spotting buiten menstruatie	Bloeding buiten de menstruatie of hevige menstruaties
Pulmonaal	Geen	n.v.t.	Ja
Intracraniale bloeding	Geen	n.v.t.	Ja
Subconjunctivale bloeding	Geen	Ja	n.v.t.

Bron: The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Lemke K. Page Bethan Psaila Drew Provan J. Michael Hamilton Julian M. Jenkins Andrew S. Elish Martin L. Lesser James B. Busse

## **PROM deel II: Vragenlijsten ITP**

ShortForm12 (12 vragen) over de algehele ervaren gezondheid en een naar de Nederlandse situatie aangepaste ITP vragenlijst (30 vragen) gebaseerd op de uitgebreid onderzochte en gevalideerde ITP-PAQ.

### **Deel A. SF-12**

De volgende vragen gaan over uw standpunten t.a.v. uw gezondheid. Met behulp van deze gegevens kan worden bijgehouden hoe u zich voelt en hoe goed u in staat bent uw gebruikelijke bezigheden uit te voeren.

1. Hoe zou u over het algemeen uw gezondheid noemen? (GH: general health)
  - a. Uitstekend – Zeer goed – Goed – Matig – Slecht

De volgende vragen gaan over bezigheden die u misschien doet op een doorsnee dag. Wordt u door uw gezondheid op dit moment beperkt bij deze bezigheden? Zo ja, in welke mate? (PF: physical functioning)

2. Matige inspanning, zoals het verplaatsen van een tafel, stofzuigen, zwemmen of fietsen
  - a. Ja, ernstig beperkt – Ja, een beetje beperkt – Nee, helemaal niet beperkt
3. Een paar trappen oplopen
  - a. Ja, ernstig beperkt – Ja, een beetje beperkt – Nee, helemaal niet beperkt

Hoe vaak heeft u in de afgelopen 4 weken een van de volgende problemen bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden gehad, ten gevolge van uw lichamelijke gezondheid? (RP: role physical)

4. U heeft minder bereikt dan u zou willen
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
5. U was beperkt in het soort werk of andere bezigheden
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit

Hoe vaak heeft u in de afgelopen 4 weken een van de volgende problemen ondervonden bij uw werk of andere dagelijkse bezigheden ten gevolge van emotionele problemen (zoals depressieve of angstige gevoelens)? (RE: role emotional)

6. U heeft minder bereikt dan u zou willen
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
7. U deed uw werk of andere bezigheden niet zo zorgvuldig als gewoonlijk
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
8. In welke mate bent u de afgelopen 4 weken door pijn gehinderd in uw normale werk (zowel werk buitenshuis als huishoudelijk werk)? (BP: bodily pain)
  - a. Helemaal niet – Klein beetje – Nogal – Veel – Heel erg veel

Deze vragen gaan over hoe u zich voelt en hoe het met u ging in de afgelopen 4 weken. Wilt u a.u.b. bij elke vraag het antwoord geven dat het best benadert hoe u zich voelde. Hoe vaak gedurende de afgelopen 4 weken...

9. Voelde u zich rustig en tevreden? (MH: mental health)
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
10. Voelde u zich somber en neerslachtig? (MH: mental health)
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
11. Had u veel energie? (VT: vitality)
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit
12. Hoe vaak hebben uw lichamelijke gezondheid of emotionele problemen u gedurende de afgelopen 4 weken gehinderd bij uw sociale activiteiten (zoals vrienden of familie bezoeken, etc.)? (SF: social functioning)
  - a. Altijd – Meestal – Soms – Zelden – Nooit

### **Deel B. ITP Vragenlijst**

Lichamelijke klachten

Moeheid en slapen - *In de afgelopen maand, hoe vaak heeft u de volgende klachten gehad?*

*Keuze Dagelijks – Regelmatig – Soms -Nauwelijks – Nooit*

1. Moeite met slapen?
2. Lichamelijke vermoeidheid?

Last - *In de afgelopen maand, hoe vaak had u last van de volgende situaties?*

*Keuze: Dagelijks – Regelmatig – Soms -Nauwelijks – Nooit*

3. Dat u zich onaantrekkelijk voelde door blauwe plekken of wondjes?
4. Dat u zich onaantrekkelijk voelde door de effecten van ITP-medicijnen (zoals prednison etc.)?

*Keuze: Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet*

5. In hoeverre heeft ITP en de behandeling hiervan in het algemeen invloed op uw lichamelijke gezondheid?

Activiteit - *In de afgelopen maand ...*

6. Heeft de diagnose ITP effect op uw dagelijkse activiteiten?

*Ja – Nee*

*Keuze uit Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet – nvt bij 'nee'*

7. In hoeverre voelt u zich belemmerd in de dagelijkse activiteiten?

8. In hoeverre voelt u zich belemmerd in de mate van bewegen?
11. In hoeverre wordt u ervan weerhouden om een bepaalde soort sport of andere activiteiten uit te oefenen?

### Emotionele gezondheid

#### Psychologische schaal

*Keuze: Dagelijks – Regelmatig – Soms -Nauwelijks – Nooit*

12. Hoe vaak had u het gevoel geen controle te hebben over uw gezondheid?
13. Hoe vaak kon u niet omgaan met spanning/stress?
14. Hoe vaak voelde u zich somber of depressief?

### Angst

*Hoe bang was u in de afgelopen maand ...*

*Keuze uit Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet*

15. Voor een (neus- of tandvlees) bloeding?
16. Voor de dood of doodgaan?
17. Dat u te ver weg was van uw arts in het geval u medische hulp nodig had?
18. Voor het oplopen van een infectie?
19. Voor het bloedingsrisico in het geval van een ongeplande (spoed)operatie?

### Algemene kwaliteit van leven

*In de afgelopen maand ...*

*Keuze uit Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet*

20. In welke mate heeft is de kwaliteit van uw leven veranderd?
21. Ik heb grote aanpassingen gedaan in mijn leven omdat ik ITP heb.
22. ITP beperkt mij in de dingen die ik wil doen in mijn leven.
23. ITP beperkt mijn partner of familieleden in dingen die zij willen doen in hun leven.

### Sociale activiteiten

*In de afgelopen maand ...*

*Keuze: Dagelijks – Regelmatig – Soms -Nauwelijks – Nooit*

24. Hoe vaak heeft u sociale activiteiten vermeden uit angst voor het oplopen van een infectie?
25. Hoeveel last heeft u ervan dat anderen een mening hebben over uw blauwe plekken?

*Keuze uit Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet*

26. In hoeverre wordt u beperkt om een normaal sociaal leven te leiden?

Werk

*Keuze uit Extreem – Zeer – Gemiddeld – Nauwelijks – Helemaal niet - NVT*

27. In hoeverre heeft de ITP uw carrière negatief beïnvloed?
28. In hoeverre heeft de ITP het krijgen van een promotie op het werk negatief beïnvloed?
29. In hoeverre heeft de ITP uw relatie met uw collega's negatief beïnvloed?
30. Hoe bang bent u dat u uw baan (of bedrijf) zult verliezen door ITP?