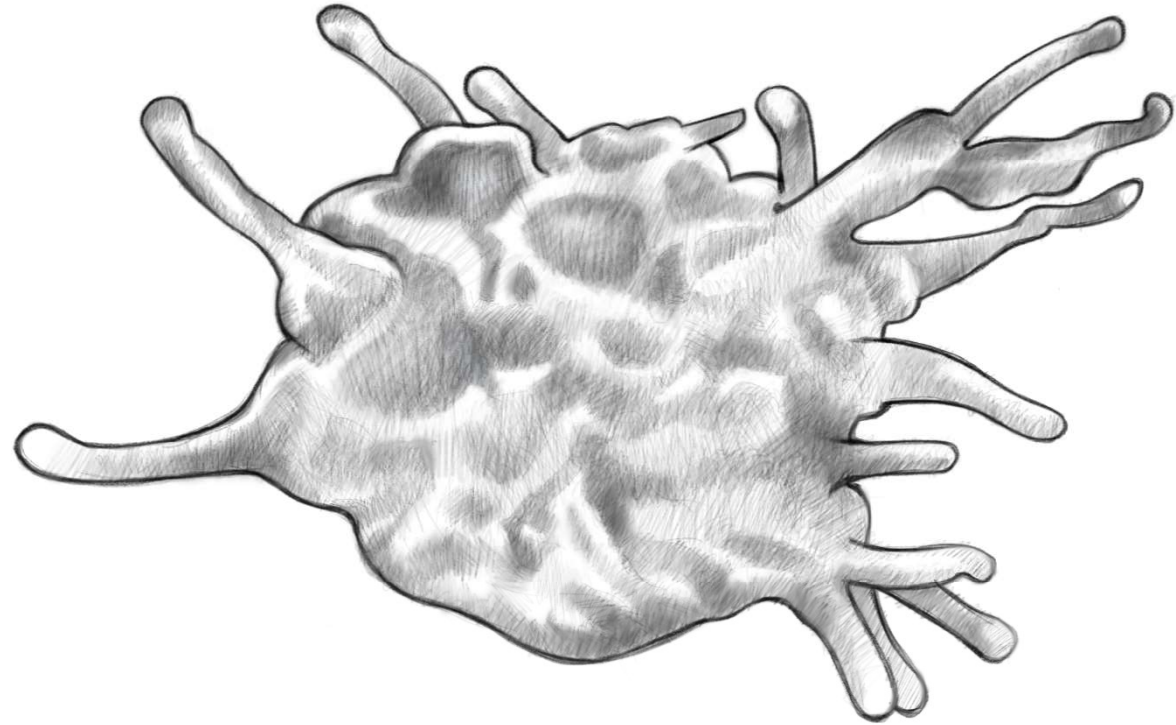


ITP

Cecilia Karlström
med dr, specialistläkare



Karolinska
Institutet

 **KAROLINSKA**
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Disclosures


- Amgen
- Takeda
- Grifols


Trombocyter

- Bildas från megakaryocyter i benmärgen
- 100 miljarder dagligen
- 2–4 μm i diameter
- Saknar cellkärna
- Inblandade i inflammation och immunologiska reaktioner
- Viktiga för koagulationen (primära hemostasen)

Trombocytopeni

• $150-450 \times 10^9/L$ = 150,000 - 450,000/ μL

■ $<50 \times 10^9/L$ 

■ $<20 \times 10^9/L$ 

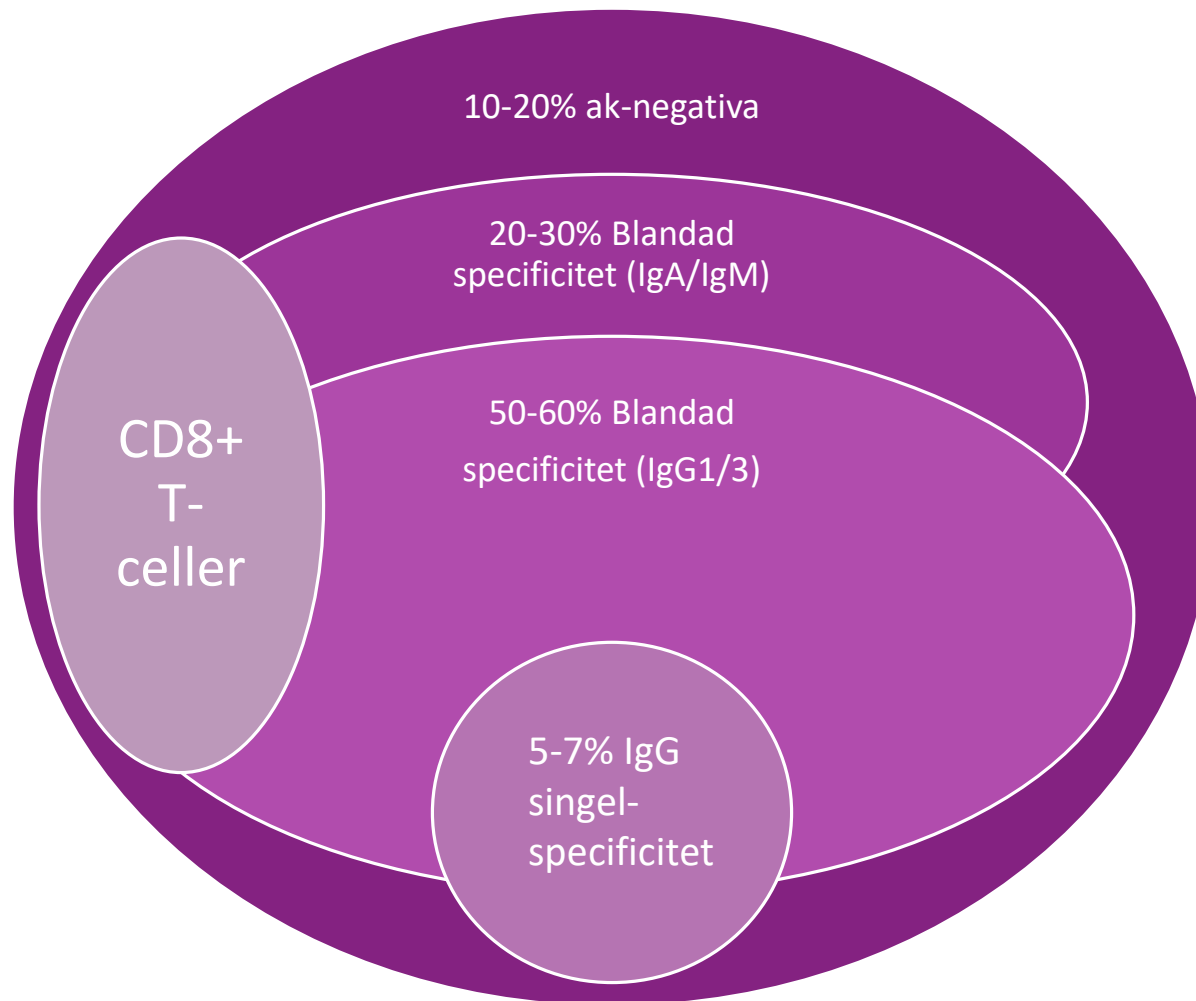
ITP = Immunologisk Trombocytopeni

- Tidigare idiopatisk trombocytopen purpura
- Primär ITP betraktas som en förvärvad immunologisk sjukdom
- Alla har inte purpura vid diagnos

- “Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoantibody and T- cell-mediated disorder characterized by accelerated platelet destruction and impaired platelet production resulting in low platelet counts and variable degrees of bruising and bleeding.”

Översikt

- Patofysiologi
- Diagnostik
- Behandling
- Nya läkemedel

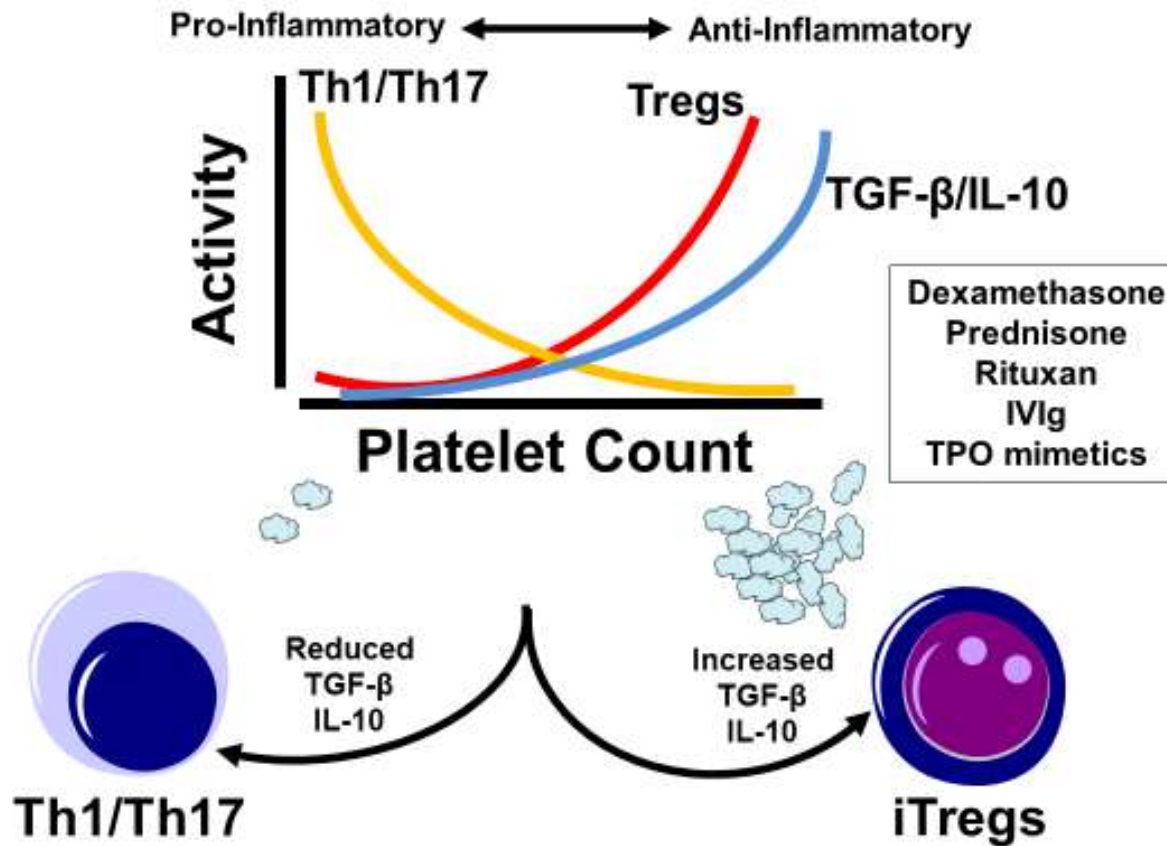


1. Chan H et al. *Br J Haematol* 2003;122:818–24; 2. He R et al. *Blood* 1994;83:1024–32; 3. McMillan R. *Semin Hematol* 2000;37:239–48; 4. Porcelijn L et al. *Bailliere's Clin Hematol* 1998;11:331–41; 5. Stahl D et al. *Eur J Haematol* 2005;75:318–27; 6. Zhao C et al. *Haematologica* 2008;93:428; 7. Guo L et al. *Blood* 2006;127:735; 8. Nishioka T et al. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;68:37–42; 9. Hymes K et al. *Blood* 1980;56:84; 10. Olsson B et al. *Nat Med* 2003;9:1123–4; 11. Al-Samkari H et al. *Blood Adv* 2020;4:9–18; 12. Porcelijn L et al. *Br J Haematol* 2018;182,423–6.

Varför har 20% inga antikroppar?

- Är testerna inte tillräckligt känsliga?
- eller
- Är de sant negativa och vad är då mekanismen? T cells medierat?

Relationships in ITP:



Semple JW et al. ISBT Science Series (2020) 15, 315–319

Slide från prof. John Semple

Diagnostik



Primär ITP

Primär ITP: TPK < 100 x 10⁹/L utan tydlig bakomliggande orsak

- Förvärvat komplex autoimmun sjukdom
 - 1,6-3,9 per 100000 och år
 - Autoantikroppar mot trombocyter (+megakaryocyter)
 - Leder till destruktions, sannolikt i mjälten (men inte enbart)
 - En av de vanligaste orsakerna till låga trombocyter
-
- Sekundär ITP (cirka 20 %) orsakas av tillstånd som triggas immunförsvaret. Exempel är systemisk lupus erythematosus, lymfom, hepatit C, HIV, vaccinationer och immunbristtillstånd.

ITP – en uteslutningsdiagnos

- Uteslut andra orsaker till trombocytopeni:
 - Benmärgssjukdomar (Vid ITP har benmärgen normal morfologi)
 - Splenomegali
 - Leversjukdom
 - TTP
 - Läkemedel
 - Ärftliga trombocytopenier

Diagnosen kan fastställas när sjukhistoria, fysisk undersökning och laboratorieutredning inte talar för någon annan orsak till trombocytopenin.

Klinisk sannolikhetsbedömning!

Ur uppdaterade svenska riktlinjer

- Avsnitt 5 – tumregler för tidig diagnostik
 - Allmänpåverkade/sjukhusvårdade patienter – överväg DIC, akut leukemi, TTP/HUS, HIT, HLH och läkemedelsutlöst trombocytopeni
 - Isolerad trombocytopeni – uteslut hepatit och HIV (extremt sällan H. pylori)
 - **Isolerad, nyttillkommen, trombocytopeni hos en i övrigt till synes frisk patient är oftast ITP** (portal hypertension, MDS är de differentialdiagnoser som i första hand kan misstänkas i oklara fall av måttlig isolerad trombocytopeni)
 - Läkemedelsutlöst immunologisk trombocytopeni är ett ovanligt tillstånd
 - Trombocytopeni kan vara en del av blodavvikelser som orsakas av alkoholöverkonsumtion
 - Långvarigt – hereditär trombocytopeni? Blödning – von Willebrand?

Utredning

- Anamnes och status (bukpalp, Ilg)
- Blodstatus inkl diff
- TPK i citratrör
- El- och leverstatus
- TSH
- S-Haptoglobin, B-Retikulocyter och S-LD
- Perifert blodutstryk
- HIV, Hep B och Hep C

Utredning forts

- Vitamin B12 och Folat
- ANA
- Ev. antifosfolipid-antikroppar (APLA)
- Ig nivåer (proteinfraktioner)
- Helicobacter pylori (ffa i endemiska områden)

- Benmärgsprov om tex atypisk bild, dåligt svar, relaps, andra avvikelser etc

Kan övervägas

- Trombocytantikroppstest (MAIPA och PAIgG)
 - sensitivitet ca 50 procent och specificiteten ca 80 procent som också varierar enligt metod som används – rekommenderas ej enl riktlinjerna, utvärderas?
- Fosfolipidantikroppar (APLA)
 - APLA oberoende riskfaktor för trombos vid ITP? Kim et al Br J Haematol. 2013
- Plasma-trombopoietin (P-TPO) – ej rutin i Sverige (forskning?)
- Retikulerade trombocyter (omogna trombocyter) Immature Platelet Fraction (IPF)
 - Hög andel retikulerade trombocyter med stor medeltrombocytvolym (MPV) - ökad trombocytproduktion i benmärgen - perifer konsumtion. Låg andel retikulerade trombocyter och lågt MPV - nedsatt produktion i benmärgen.



Behandling

Behandlingsindikation

CLINICAL GUIDELINES

 blood advances

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

TPK < 30 x 10⁹

REVIEW ARTICLE

 blood advances

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

TPK < 20 x 10⁹ eller blödning

Patienter ska behandlas om de har

- aktiv blödning (livshotande blödning, omfattande purpura med rikliga petekier och hematom, med eller utan slemhinneblödning)
eller
- TPK <10 (20) x 10⁹/L.

Frågan om behandling eller inte är kontroversiell för patienter med

- inga eller smärre blödningar (ett fåtal hematom och petekier) och TPK 20-30 x 10⁹/L.

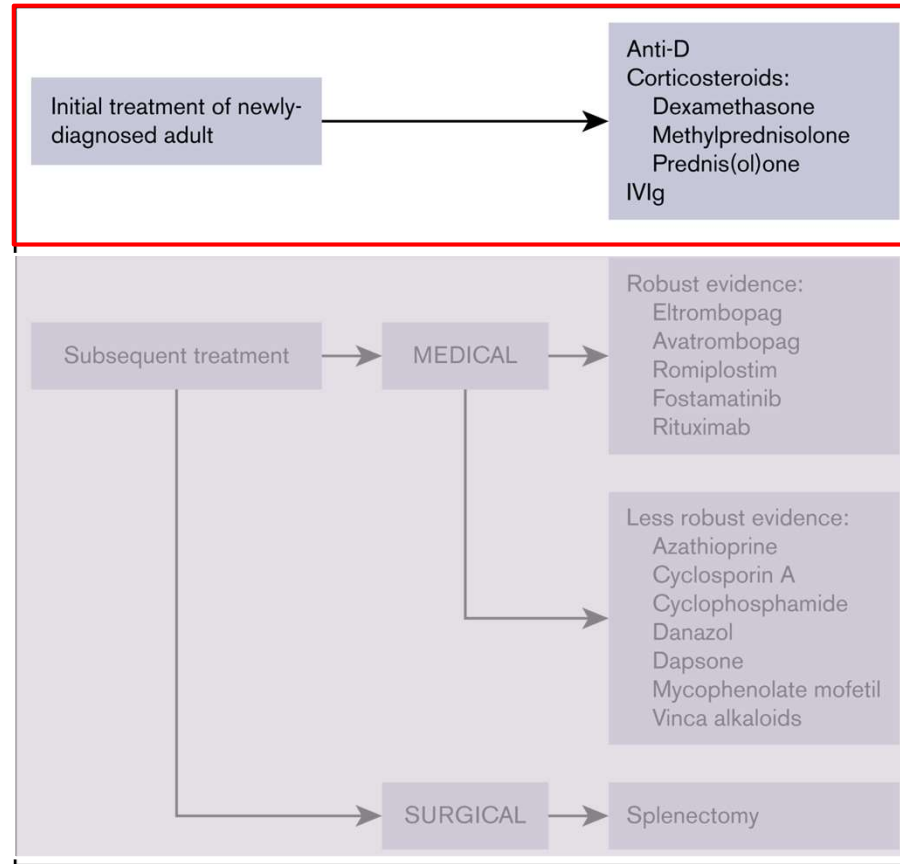
Goals of therapy

Recommendations for treatment goals

1. Treatment goals should be individualized to the patient and the phase of the disease.
2. Treatment should prevent severe bleeding episodes.
3. Treatment should maintain a target platelet level $>20-30 \times 10^9/L$ at least for symptomatic patients (because risk for major bleeding increases below this level).
4. Treatment should be with minimal toxicity.
5. Treatment should optimize health-related quality of life (HRQoL).

Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Anti-D är bara godkänt och tillgängligt i ett fåtal länder

Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood Adv, 2019, Figure 1.



Primärbehandling

- Syftet är att reducera/angripa den autoantikropps-medierade destruktionsen av trombocyter
- Steroider minskar T- och B-cellsreaktivitet
- **Steroider**
 - Har varit förstahandsbehandling sedan 50-talet
 - 70-80% svarar på steroider
 - Många recidiverar (se nästa slide)
- **IvIG**

In adult patients, however, relapse is common after treatment with corticosteroids.

Approximately 50% of patients have relapsed by 6 months, with an additional 25% relapsing beyond 1 year. 14 Nov 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5737126> ⋮

[Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia](#)

Steroider - guidelines

CLINICAL GUIDELINES



American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Prednisolon
0,5-2,0 mg/kg
Nedtrappning över
max 6 veckor

Dexametason
40 mg/dag i 4 dagar

REVIEW ARTICLE



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Prednisolon
1mg/kg
(max 80 mg)
2-3 veckor

Dexametason
40 mg/dag i 4 dagar
Upp till 3 cykler

Respons:
Nedtrappning
över 6-8 veckor

Icke respons:
Nedtrappning
över en vecka

8.1.1 Kortikosteroider

Prednisolon 1 mg/kg/dag (ingen maximal dos) ges i upp till 21 dagar, följt av nedtrappning under 1-2 månader (evidensgrad A).

Dexametason

- Första artikeln på högdos dexametason publicerades 1994 (Andersen 1994)
- 40 mg/dag i 4 dagar, upprepades var 4:e vecka.
- 6 cykler, därefter 12 mån uppföljning
- 10 patienter, alla svarade. Ingen recidiverade.

- Dock! Resultaten har aldrig kunnat upprepas...

IVIg

CLINICAL GUIDELINES



American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

- 1 g/kg engångsdos
- Behov av snabb ökning av TPK

REVIEW ARTICLE



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

- 1 g/kg i 1 eller 2 dagar
- eller 0.4 g/kg per dag i 5 dagar
- Patienter som blöder, har hög risk för blödning eller som är aktuella för ingrepp, eller som inte svarar på prednisolon

Age*	
Age over 65 years	2
Age over 75 years	5
Cutaneous bleeding*	
Localized petechial purpura (legs)	1
Localized ecchymotic purpura	2
Two locations of petechial purpura (e.g. legs + chest)	2
Generalized petechial purpura	3
Generalized ecchymotic purpura	4
Mucosal bleeding	
Unilateral epistaxis	2
Bilateral epistaxis	3
Hemorrhagic oral bullae, spontaneous gingival bleeding or both	5
Gastrointestinal bleeding*	
Gastrointestinal hemorrhage without anemia	4
Gastrointestinal hemorrhage with acute anemia (> 2g Hb decrease in 24h) and/or shock	15
Urinary bleeding*	
Macroscopic hematuria without anemia	4
Macroscopic hematuria with acute anemia	10
Genitourinary tract bleeding*	
Major meno/metrorrhagia without anemia	4
Major meno/metrorrhagia with acute anemia	10
Central nervous system bleeding	
Central nervous system bleeding and/or life-threatening hemorrhage	15

**For these items, only the highest value was taken into account.*

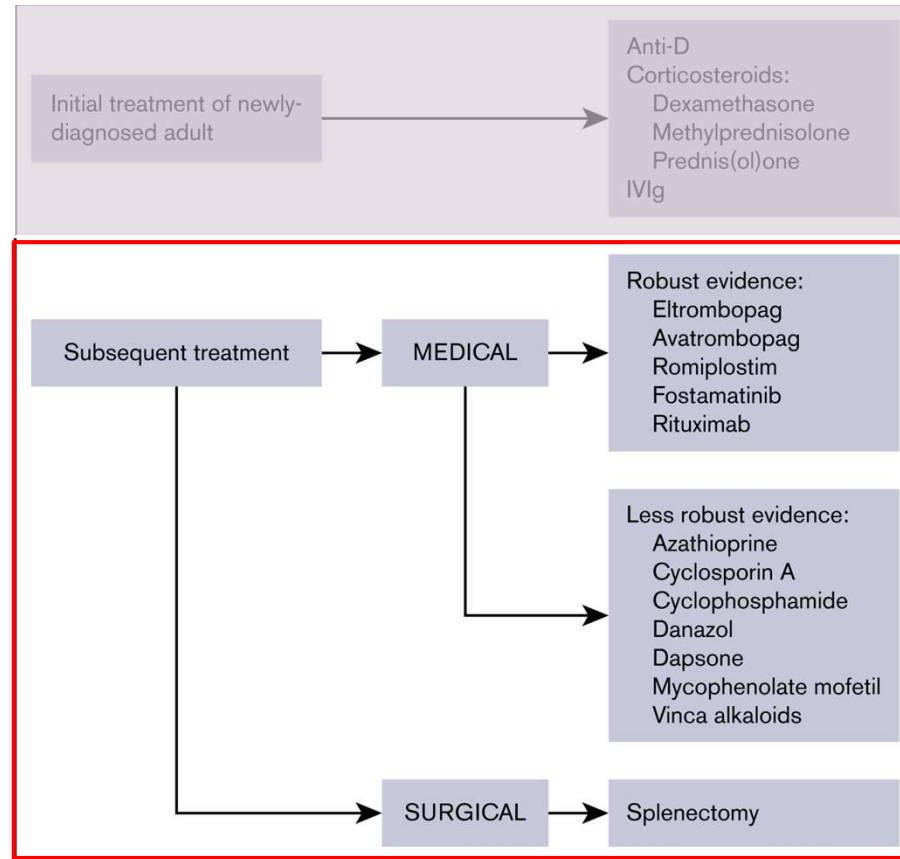
Score >8 – lägg till IVIg

Khellaf, M. et al (2005). *Haematologica*

How do the International Consensus Guidelines define remission from ITP?

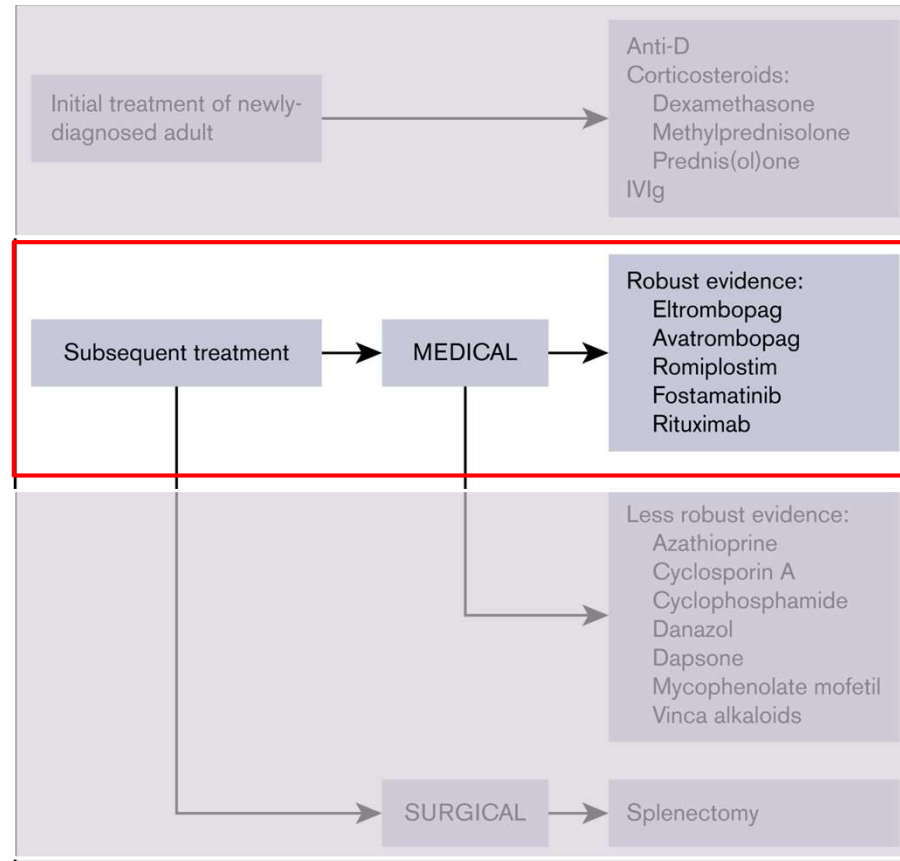
- Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ in absence of any ITP-specific treatment

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



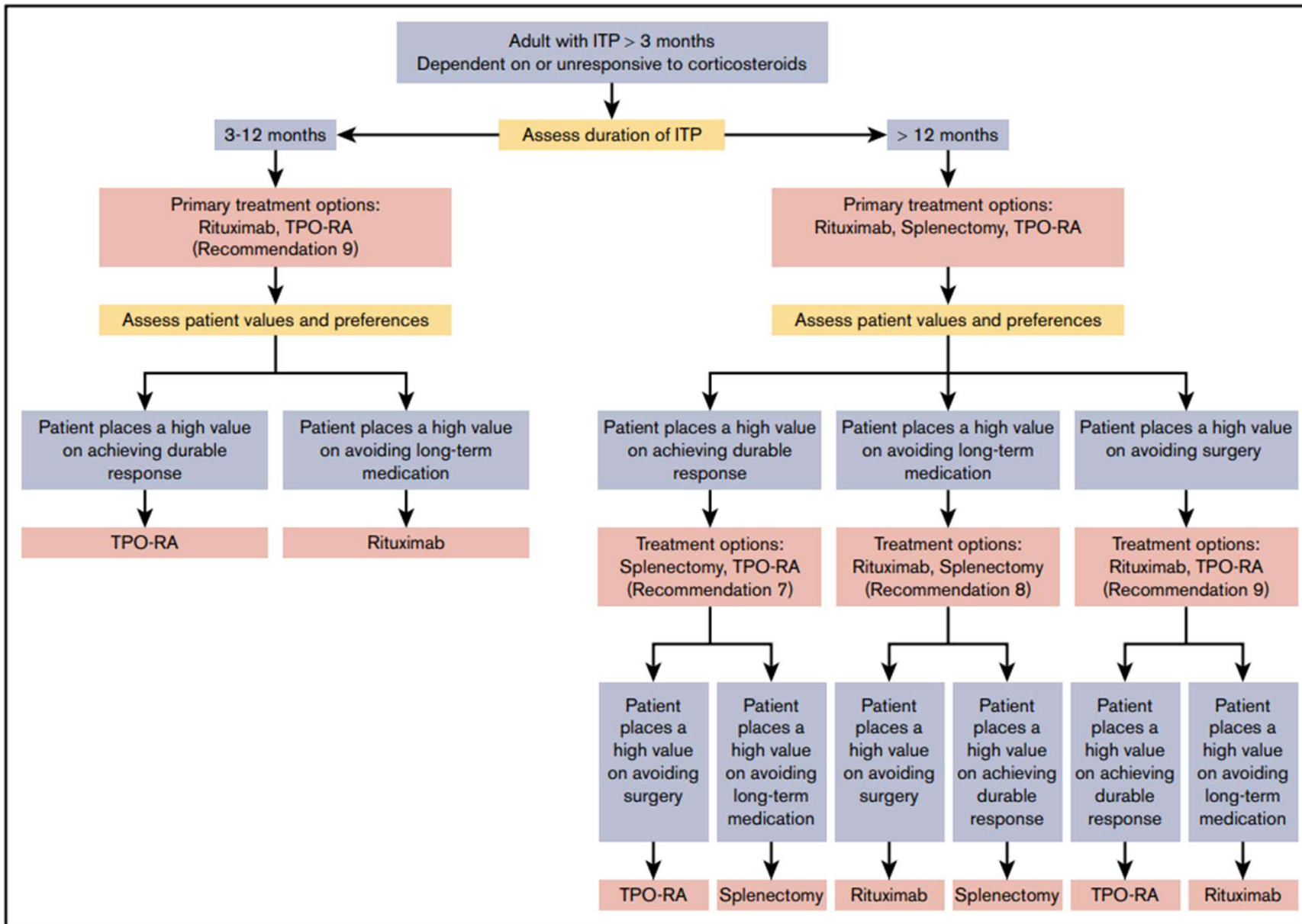
Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Drew Provan,Donald M. Arnold,James B. Bussel,Beng H. Chong,Nichola Cooper,Terry Gernsheimer,Waleed Ghanima,Bertrand Godeau,Tomás José González-López,John Grainger,Ming Hou,Caroline Kruse,Vickie McDonald,Marc Michel,Adrian C. Newland,Sue Pavord,Francesco Rodeghiero,Marie Scully,Yoshiaki Tomiyama,Raymond S. Wong,Francesco Zaja,David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood Adv, 2019, Figure 1.





Trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA)

- Nplate (romiplostim) – subkutant
- Revolade (eltrombopag) – per oralt
Kostrestriktioner
- Doptelet (avatrombopag) – per oralt
Inga kostrestriktioner

Den formella indikationen enligt FASS: ”behandling av primär kronisk ITP hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). De bör övervägas som andra linjens behandling för vuxna, icke-splenektomerade patienter hos vilka kirurgisk behandling är inte möjlig/är kontraindicerad”.

Nplate (romiplostim)

- Rekombinant Fc-peptid fusionsprotein
- Subkutan en gång per vecka, i dosen 1–10 µg/kg
- Vid höga TPK-värden: Gör helst inte uppehåll utan reducera nästa dos med 50 procent för att motverka s.k. ”rebound thrombocytopenia”
- Missa inte en remission – försök hålla TPK-värdet på 50–150 x 10⁹/L
- Endast ITP, ej godkänt vid MDS pga risk för progress

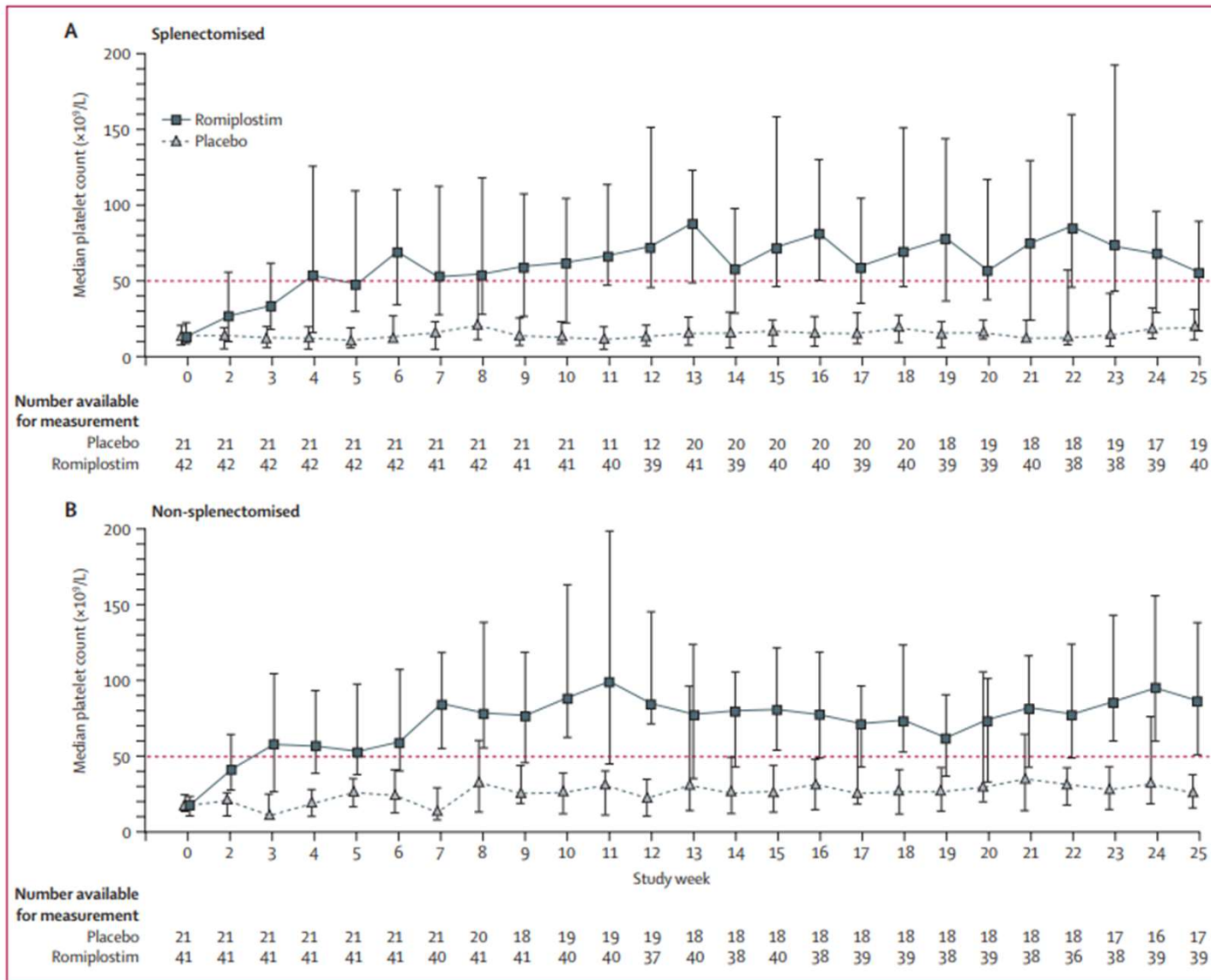


Figure 3: Median platelet count at every weekly study visit for splenectomised (A) and non-splenectomised (B) patients
Data includes all patients, even those who received rescue drugs. Error bars indicate the range from the first to third quartiles. Dashed line indicates platelet count of $50 \times 10^9/L$.

	Placebo (n=41)	Romiplostim (n=84)
Headache	13 (32%)	29 (35%)
Fatigue	12 (29%)	28 (33%)
Epistaxis	10 (24%)	27 (32%)
Arthralgia	8 (20%)	22 (26%)
Contusion	10 (24%)	21 (25%)
Petechiae	9 (22%)	14 (17%)
Diarrhoea	6 (15%)	14 (17%)
Upper respiratory tract infection	5 (12%)	14 (17%)
Dizziness	0	14 (17%)
Insomnia	3 (7%)	13 (16%)
Myalgia	1 (2%)	12 (14%)
Back pain	4 (10%)	11 (13%)
Nausea	4 (10%)	11 (13%)
Pain in extremity	2 (5%)	11 (13%)
Cough	7 (17%)	10 (12%)
Anxiety	5 (12%)	9 (11%)
Gingival bleeding	5 (12%)	9 (11%)
Abdominal pain	0	9 (11%)
Nasopharyngitis	7 (17%)	7 (8%)
Ecchymosis	6 (15%)	6 (7%)

*Because no statistically significant difference between splenectomised and non-splenectomised patients was recorded, the results for this analysis were pooled.

Table 3: Adverse events occurring in at least 10% of patients in either treatment group*

Arteriell och venös
thromboembolism 2-4%

Kuter et al *Lancet* 2008

Revolade (eltrombopag)

- Liten molekyl
- Startdos 50 mg/dag (lägre hos patienter med östasiatiskt ursprung)
- Intas fastande eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll, då kalcium motverkar upptaget i magtarmkanalen
- Kontrollera levervärden regelbundet
- Biverkningar: Huvudvärk, trötthet, diarrée
- Tromboembolism 6-8%

Doptelet (avatrombopag)

- Nyast
- Fördelar:
 - har inga interaktioner med mat eller katjoner
 - ger inte levertoxicitet och kräver inte övervakning av leverenzzymer
- Startdos 20 mg/dag
 - 93% av vuxna ITP-patienter hade ett trombocytsvar (>50) 7 dagar efter start
- Biverkningar: huvudvärk, led-muskelvärk och magtarmbiverkningar
- Tromboembolis: upp till 10% i en fas 3 studie. Patienter med multipla riskfaktorer för trombos.

TPO-RA: Fibrosutveckling

- Förekommer vid alla tre preparat
- Reversibelt

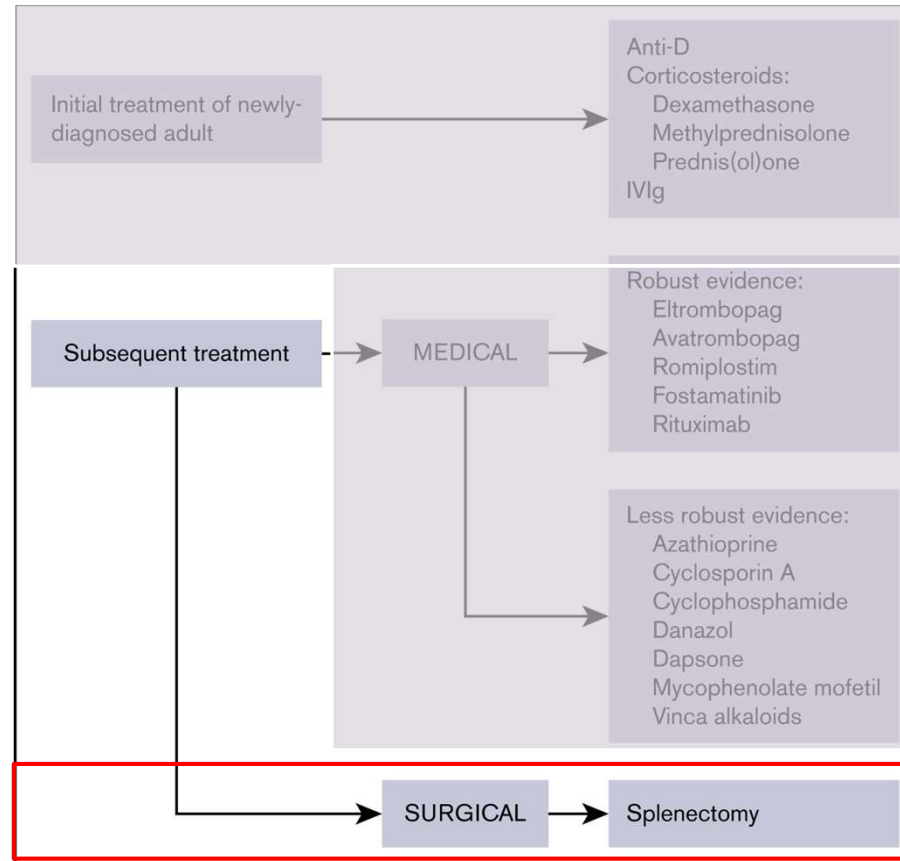
Mabthera (rituximab)

- CD20-antikropp
- 375 mg/m² i.v. en gång per vecka under 4 konsekutiva veckor
- Behandlings svar ("overall response") hos ca 50–60 procent
 - kvarstående kompletta remissioner hos 20–30% procent, efter 2 till 5 år
- Kontraindicerat hos patienter med aktiv hepatit B-infection

Tavlesse (fostamatinib)

- SYK-hämmare
- EMA-godkänt, ej TLV-förhandlat (än, men snart?)
- I region Stockholm på recept med individuell subvention
- 43% overall response
- 18% sustained response (upp till 28 månader)
- Mediantid till respons 2 veckor
- Bättre effekt som andralinjens behandling jmf med senare
- Biverkningar: diarré (31%) och hypertoni (28%)

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia



Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, Blood Adv, 2019, Figure 1.

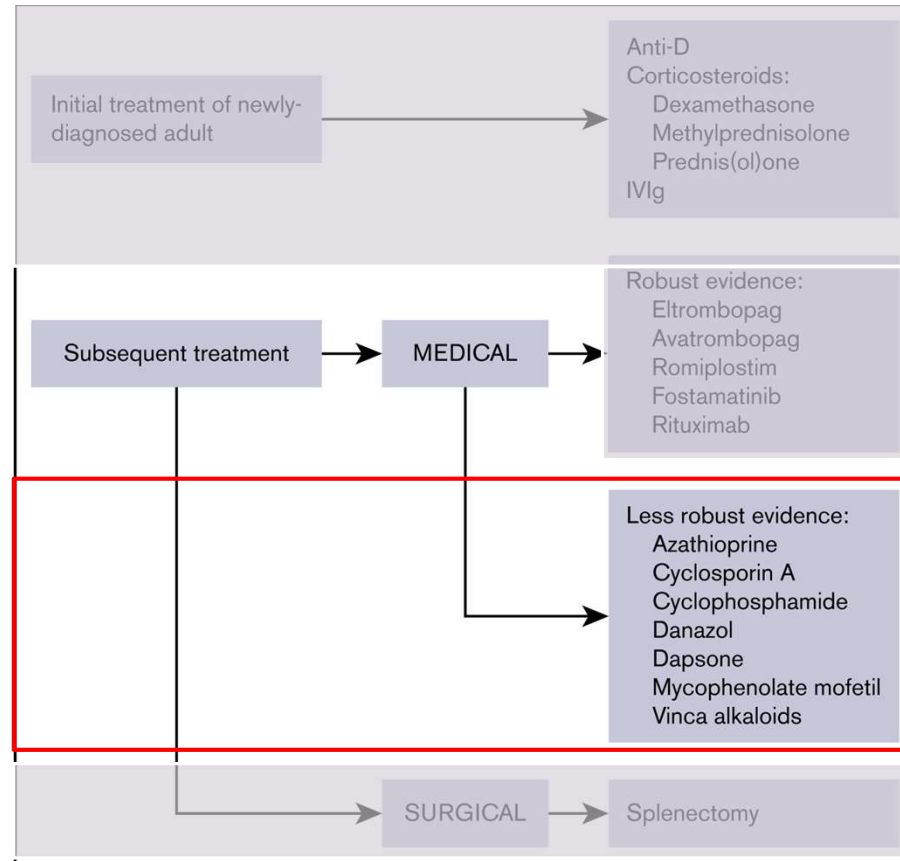
Splenektomi

- Bör inte genomföras under de första (6–)12 månaderna efter diagnos, på grund av möjligheten att patienten tillfrisknar spontant
- Långvariga remissioner (>10 år) hos ca 70 procent av patienterna
- Med fördel laparoskopiskt
- Patienten ska vaccineras mot pneumokocker och meningokocker, senast 2 veckor före

Enligt ett förslag på indikationer kan splenektomi övervägas vid [72, 78] (evidensgrad B):

- (i) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt svår trombocytopeni (TPK <10–20 x 10⁹/L)
- (ii) behandlingssvikt på kortikosteroider och IVIg samt stor risk för blödningar vid TPK <30 x 10⁹/L
- (iii) behov av kontinuerlig kortisonbehandling (>7,5 mg prednisolon/dag) för att vidmakthålla ett säkert TPK (> 30–50 x 10⁹/L).
- (iv) Svikt på andra-linjes behandling (rituximab och/eller TPO-RA)

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

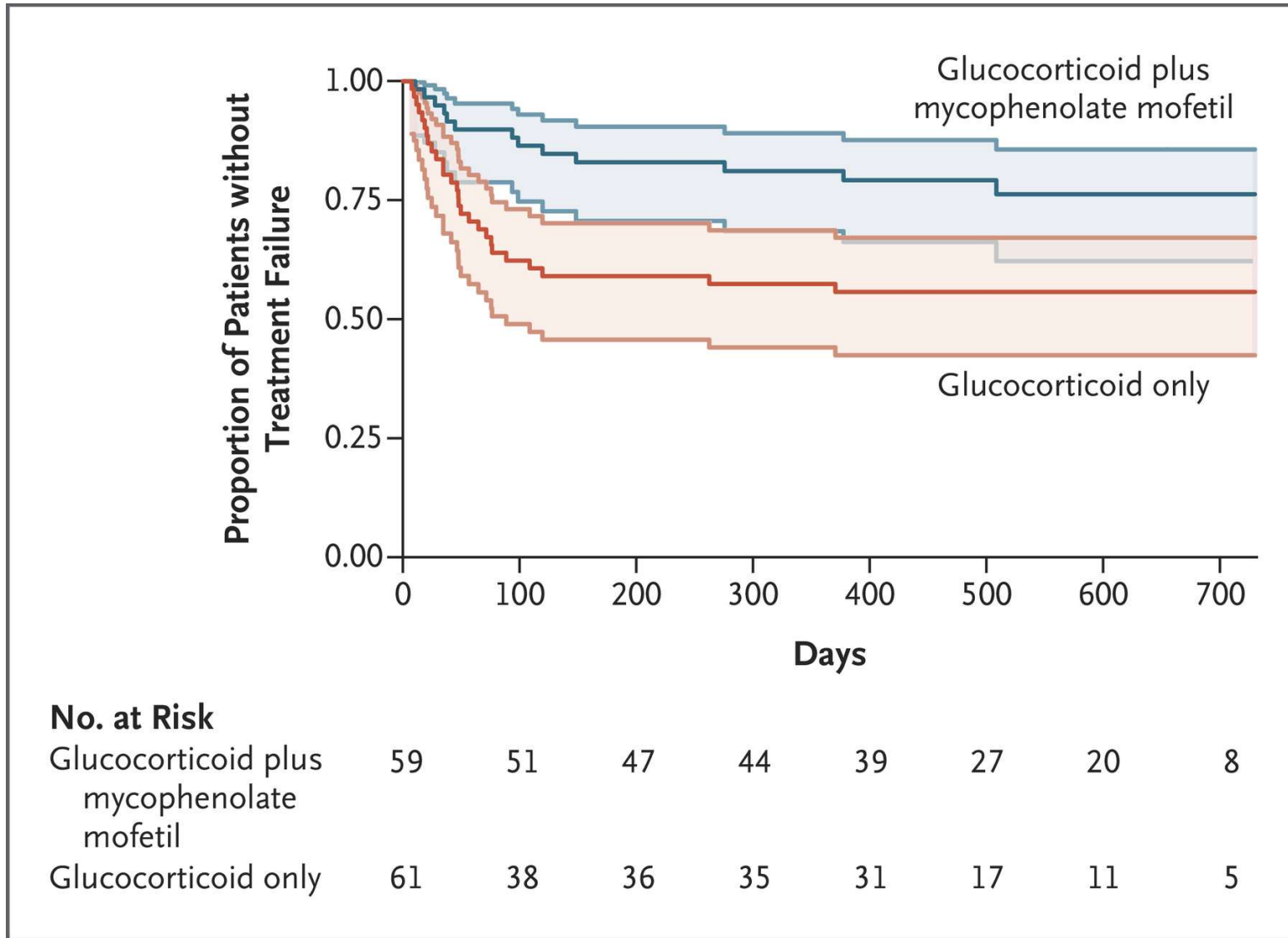


Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, David J. Kuter, Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv*, 2019, Figure 1.

Mykofenolat mofetil MMF (CellCept®)

- Startdos 1,5–2,0 g/dag peroralt
- Behandlingssvar hos ca 50 procent av patienterna, varav ca hälften var kompletta behandlingssvar
- Effekt oberoende av splenektomistatus
- Nylig studie i kombination med steroider som förstalinjens behandling

- Biverkningar: diarré, leukopeni och sekundära maligniteter, särskilt hudtumörer och lymfom



Bradbury CA et al. N Engl J Med. 2021

Azatioprin (Imurel®)

- 50–100 mg 1–2 ggr dagligen
- Dosen justeras efter LPK-värdet
- Ca 50 % stiger i TPK
- Effekten inträder oftast 2–4 månader efter behandlingsstart
- S-TPMT (tiopurinmetyltransferas) ska analyseras före behandlingsstart

- Biverkningar: myelotoxicitet, störd leverfunktion och risk för sekundära maligniteter

Ciklosporin

- 2,5–3,0 mg/kg/dag
- kompletta behandlingssvar hos ca 50–70 procent av patienterna (små studier)
- Biverkningar: trötthet, njurfunktionsnedsättning, hypertoni och neuropati

Cyklofosfamid

- daglig oral dos (1–2 mg/kg/dag) eller som intermitterent (var 3:e–4:e vecka) intravenös infusion (1,0–1,5 g/m²)
- behandlingssvar ses oftast inom 2–10 veckor
- Biverkningar: myelotoxicitet, hemorragisk cystit, infertilitet, teratogenicitet och sekundär malignitet

Danazol

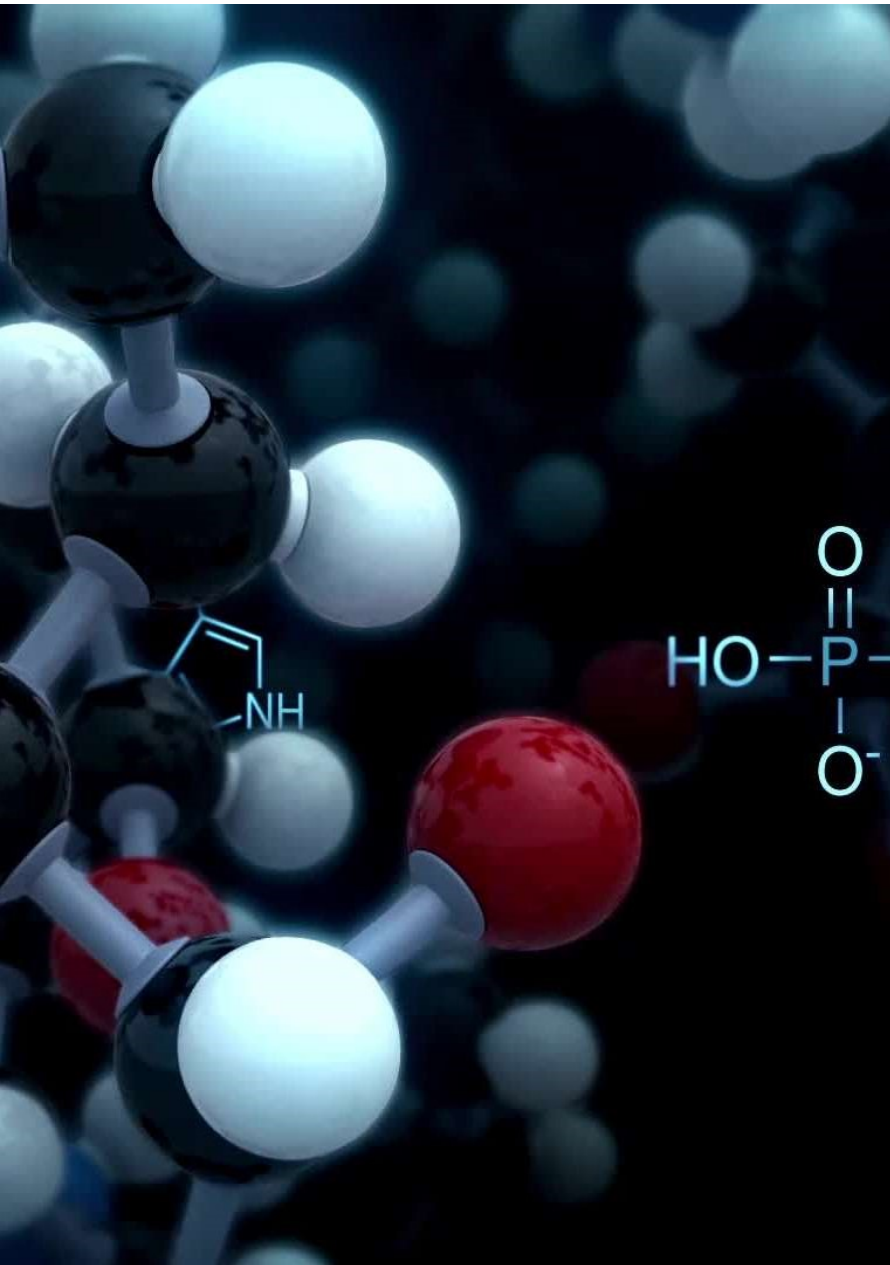
- Standarddosen är 200 mg givet 2–4 gånger dagligen (10–15 mg/kg/dag)
- Androgen – ursprungligen för behandling av endometrios
- Kan användas av män och av kvinnor i icke fertil ålder
- TPK-värdet kan förbättras hos 30–70 procent av patienterna
- Effekten inträder långsamt, i enstaka fall först efter 6–12 månaders behandling
- Licenspreparat i Sverige
- Biverkningar: huvudvärk, illamående, bröstspänningar, hudutslag, viktuppgång, håravfall, muskelvärk, amenorré och leverpåverkan

Övriga, sällan använda

- Dapson
- Kombinationskemo (R-CHOP)
- Vinkristin och vinblastine

Framtiden?

- Nya läkemedel
- Kombinationer – tex TPO + immunmodulerande.



Potentiella targets

- Stimulering av trombocytproduktionen
- Hämning av fagocytos i mjälten (via mjältnmakrofager)
- Ökad clearance av trombocytantikroppar genom blockering av neonatal Fc receptor (FcRn)
- B cells och/eller plasmacells-hämning
- Komplementhämning (klassiska vägen)
- Trombocytdesialylering har föreslagits som mechanism vid ITP, hämning av neuraminidase kan minska detta
- T cells-hämning

Hämning av mjältofagocytos

Spleen tyrosine kinase (Syk) hämmare

Bruton tyrosine kinase (BTK) hämmare

Rilzabrutinib


- BTK-hämmare
- Ingen effekt på kollagenberoende trombocyttaggregation (till skillnad från Ibrutinib)
- Overall response 42%
- Biverkningar: diarré 29%, illamående 21%
- Fas3-studie pågår

B cells/plasmacellshämning

Daratumumab

- Teori att den uteblivna effekten av B cells terapi delvis kan bero på långlivade plasmaceller

The DART Study- Daratumumab Treatment in ITP

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government.  [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04703621

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : January 11, 2021

[Last Update Posted](#) ⓘ : September 29, 2022

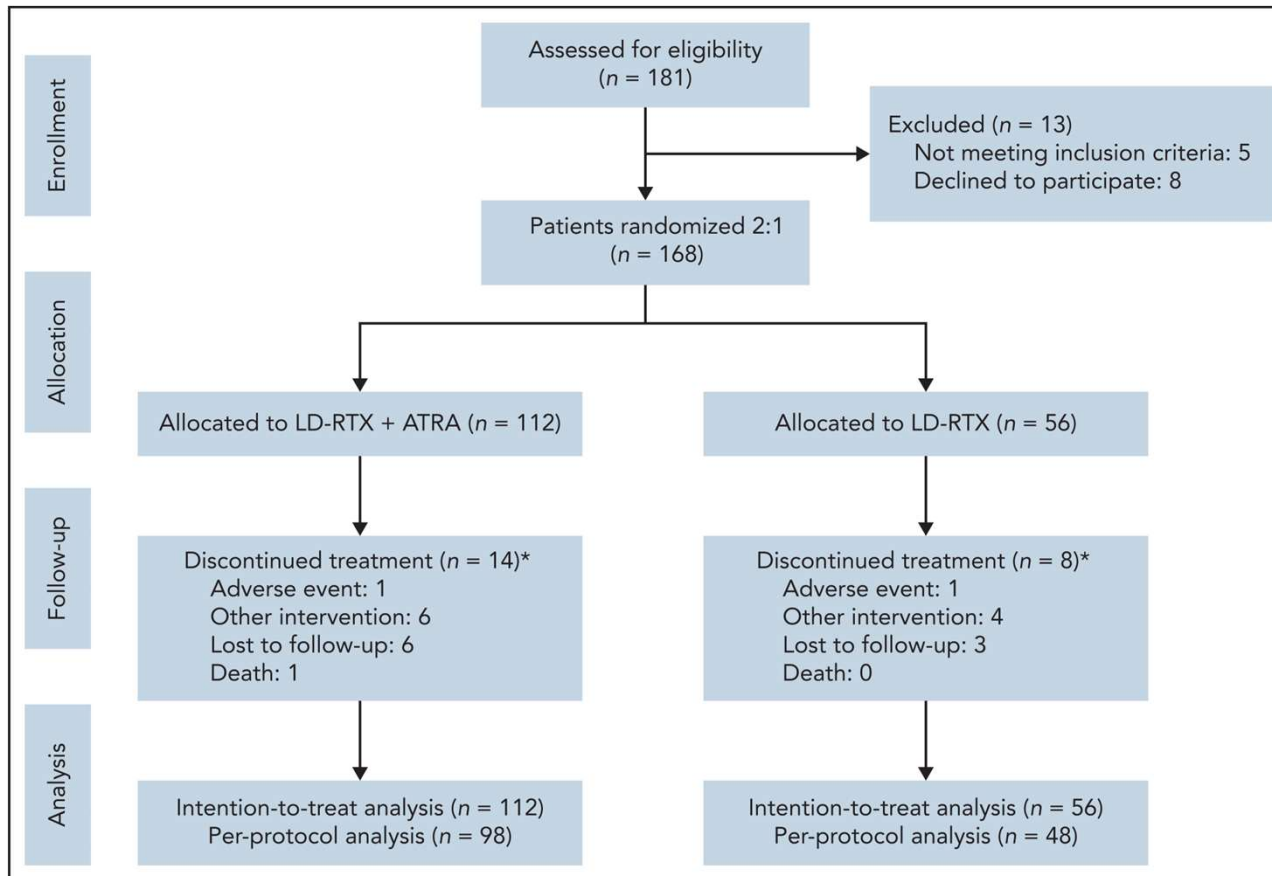
See [Contacts and Locations](#)

- Danmark, Norge, Frankrike

Kombinationer

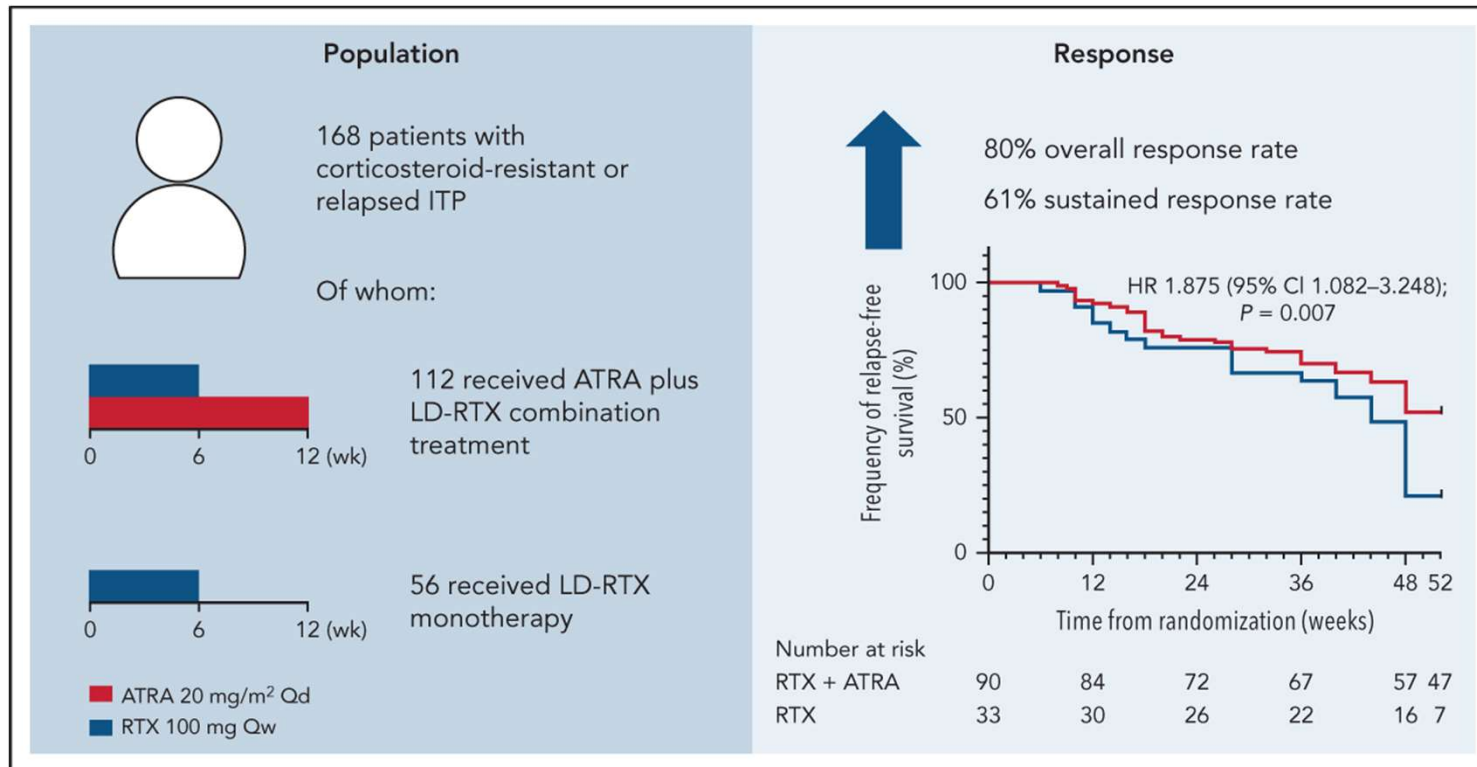
ATRA (All-trans retinoic acid)

- An "ATRA-ctive" new treatment of ITP?



Wu YJ et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2022

All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP



Wu YJ et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2022

Godartat tillstånd – men!

- Ökad risk för tromboembolism
- Ökad mortalitet och morbiditet hos de mest refraktära patienterna, särskilt hos äldre patienter >60 år
- Osteoporos