

# **ITP bij kinderen: Wel of niet behandelen met IVIg?**

## ***Lessen uit de TIKI studie***

Katja Heitink-Pollé



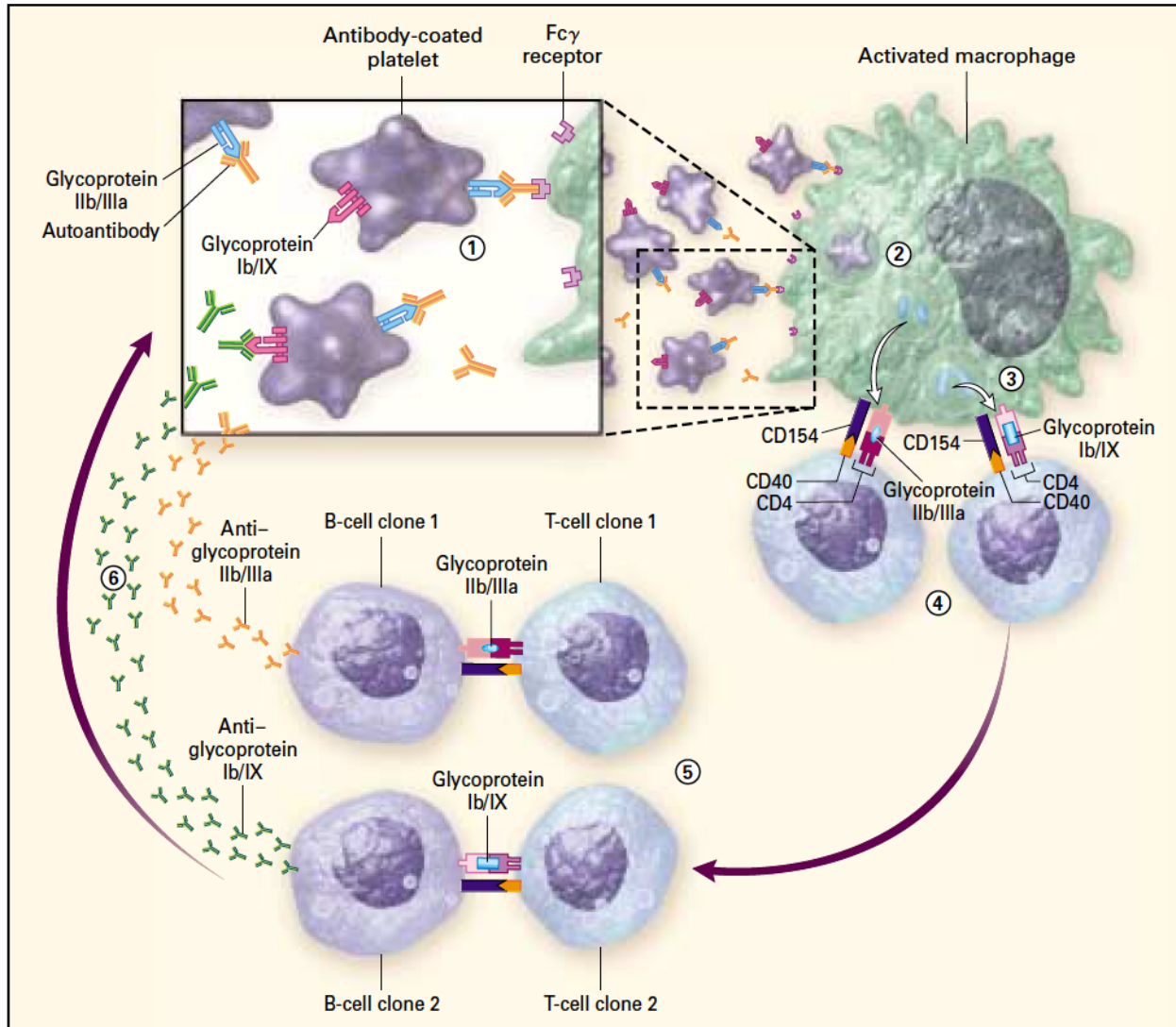
Wilhelmina Children's Hospital

# Immuungemedieerde trombocytopenie bij kinderen

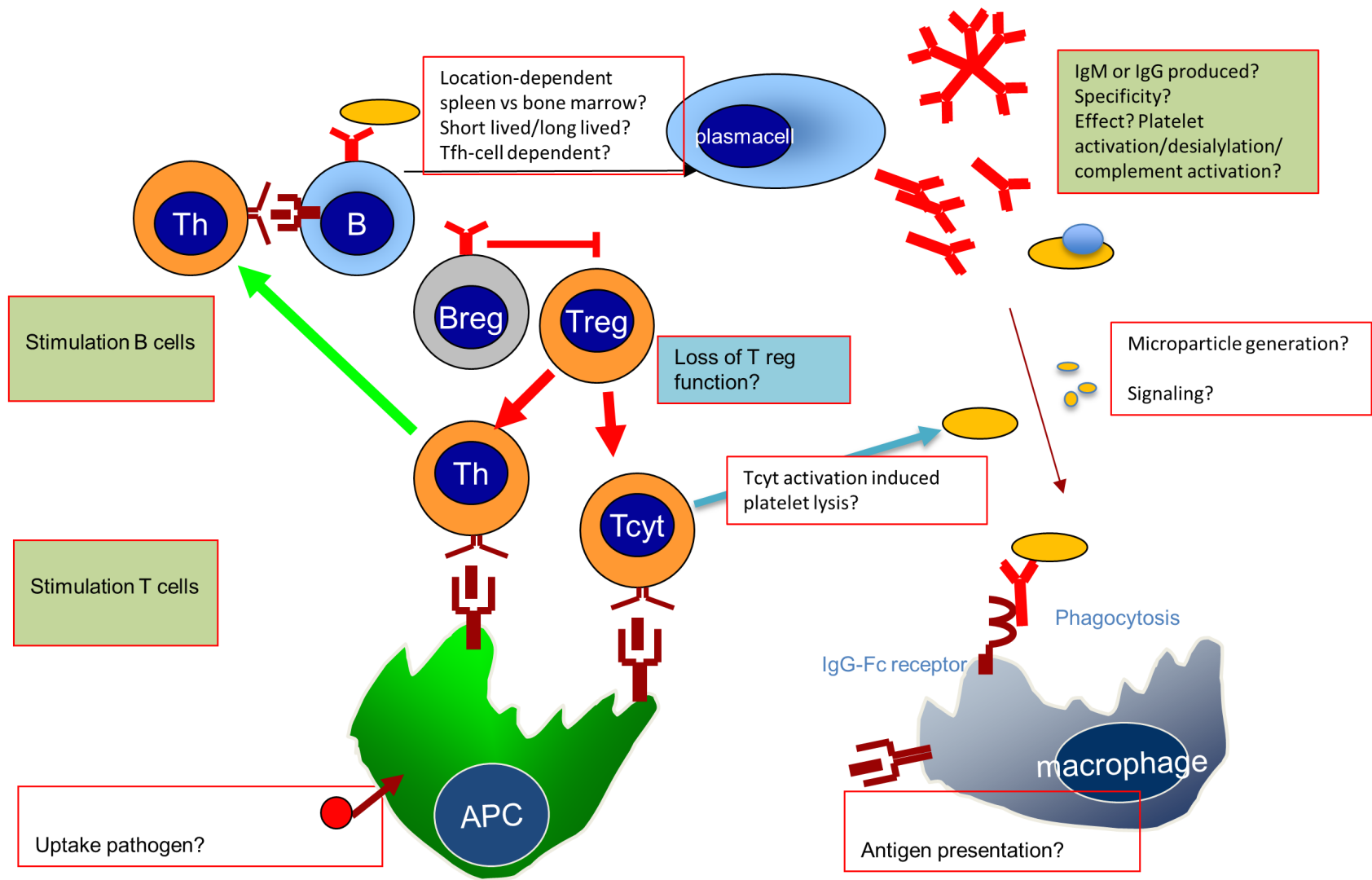
- 100-120 kinderen/ jaar in Nederland
- Klinische diagnose
- Meestal herstel binnen 6-12 maanden (75-80%)
- Ernstige bloedingen zeldzaam: 3-6%
- Meest gevreesde complicatie: intracraniële bloeding (0.1-0.6%)
- Grote impact op gezinnen



# Pathofysiologie – huidige inzichten

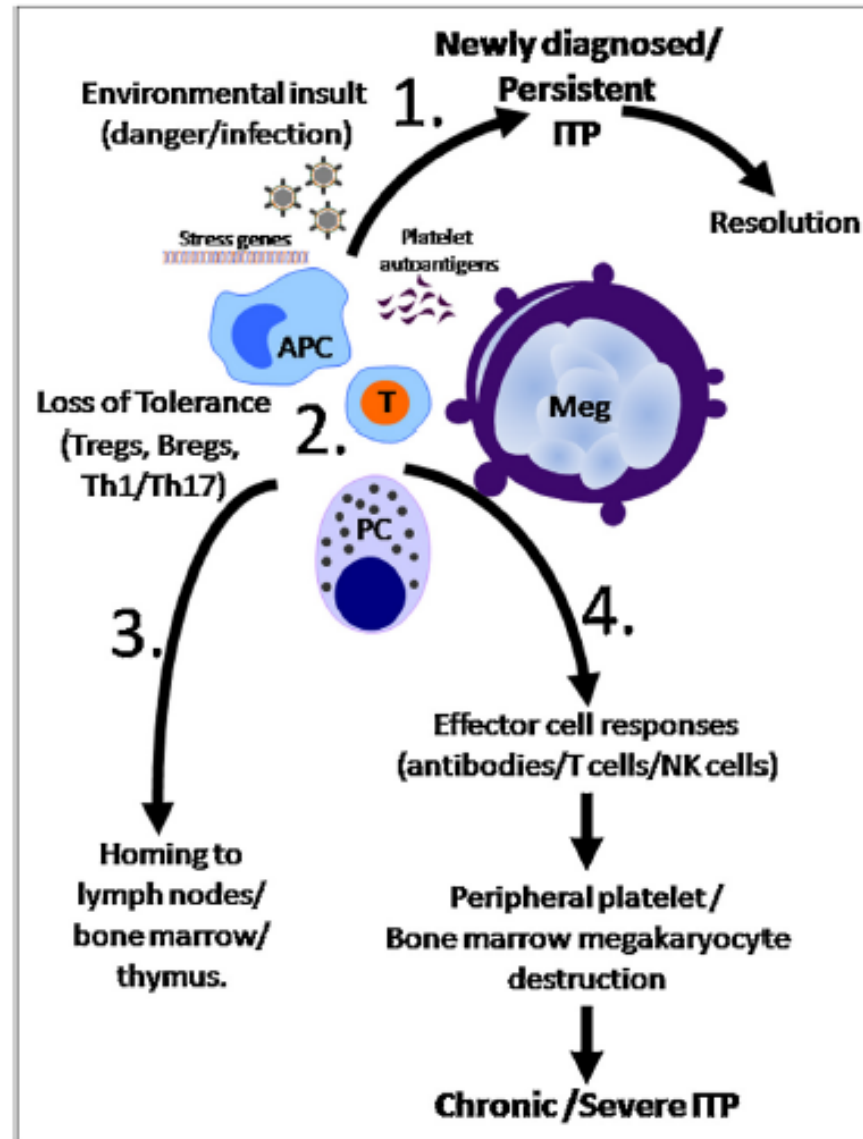


# Pathofysiologie – huidige inzichten



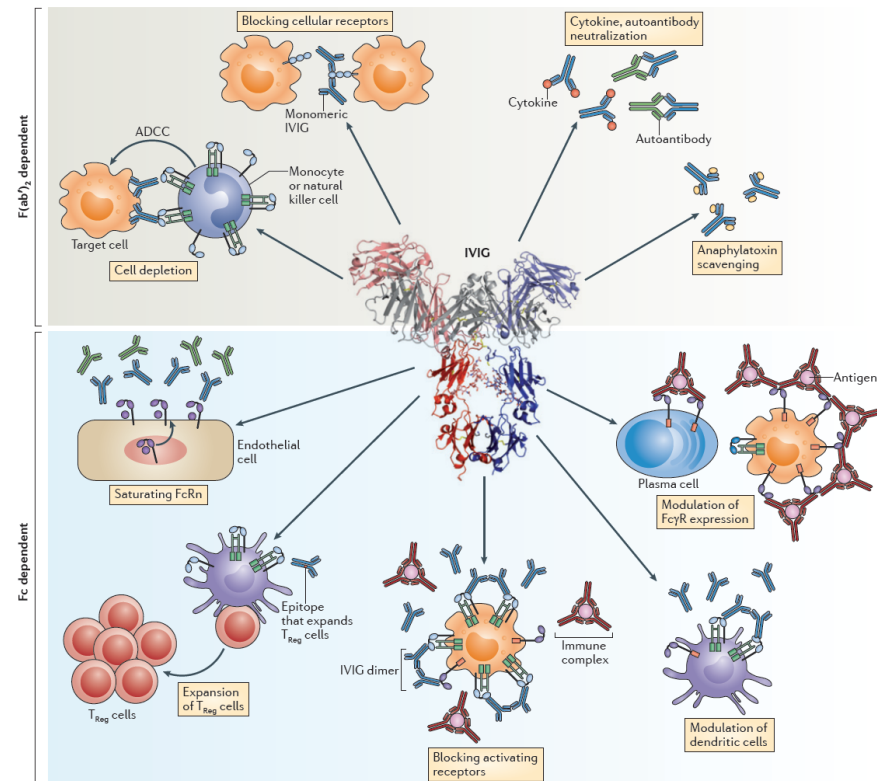


# Pathofysiologie – huidige inzichten



# Intraveneus immuunglobuline (IVIg)

- IgG afkomstig van plasma van > 1000 bloeddonoren
- Voor het eerst gebruikt bij ITP in 1984 (Imbach)
- Exact werkingsmechanisme bij ITP niet bekend.
- Dosis 0.8-1.0 g/kg ; respons < 48 uur bij 66-90%
- Kosten: ~750 euro per 10 gram



# Casus

Jongen, 9 maanden oud

## *Anamnese:*

Recent verkouden

Sinds 2 dagen: hematomen en petechiën

Gisteren bloedneus

Recent ongecompliceerde circumcisie

## *Lichamelijk onderzoek:*

Petechiën, hematomen

Sommige hematomen > 3 cm

Verder geen bijzonderheden



## Casus (vervolg)

### *Laboratoriumonderzoek:*

- Hb 7,8 mmol/L
- Leukocyten 15,5 x 10<sup>9</sup>/L
- Leukocyten differentiatie: normaal
- Trombocyten 1 x 10<sup>9</sup>/L



**Vraag: zou je deze jongen behandelen met medicatie om het trombocytenaantal te verhogen?**

**A:** Nee, daar is geen indicatie voor

**B:** Ja, want hij heeft trombocyten  $< 10 \times 10^9/L$

**C:** Ja, want hij heeft slijmvliesbloedingen

**D:** Ja, om een andere reden dan B en C



# Van oudsher: Behandelen op basis van trombocytengenetal

drug treatment. Children with platelet counts less than  $20 \times 10^9/l$  and significant bleeding or less than  $10 \times 10^9/l$  with no or minimal bleeding should be given drug treatment with either intravenous immunoglobulin (IVIg) or corticosteroids. The ASH guidelines do not countenance the option of avoiding medical therapy in children whose count is less than  $10 \times 10^9/l$ . Children with severe or life-threatening hemorrhage should be hospitalized and

## REVIEW ARTICLE

### **Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology**

*Blood*, 1996

By James N. George, Steven H. Woolf, Gary E. Raskob, Jeffrey S. Wasser, Louis M. Aledort, Penny J. Ballem, Victor S. Blanchette, James B. Bussel, Douglas B. Cines, John G. Kelton, Alan E. Lichtin, Robert McMillan, John A. Okerbloom, David H. Regan, and Indra Warrier

### **Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children**

*Cur Opin Hem*, 2007

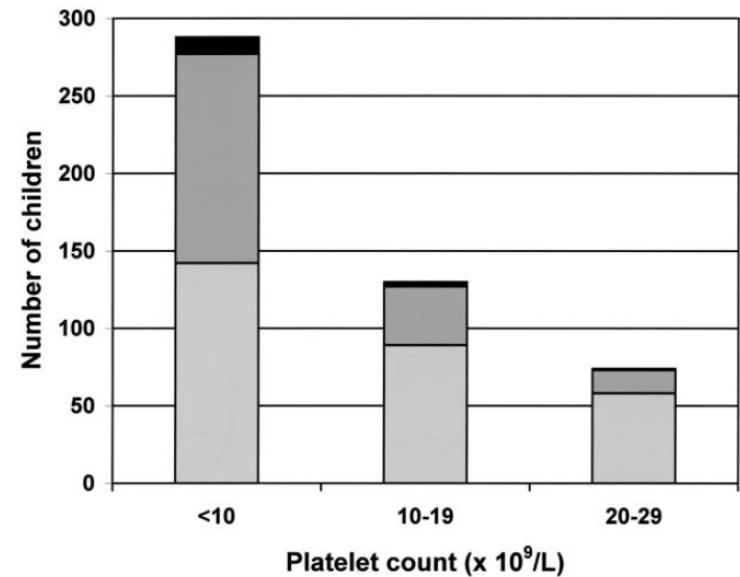
Michael D. Tarantino<sup>a</sup> and Paula H.B. Bolton-Maggs<sup>b</sup>





# Van oudsher: Behandelen op basis van trombocytengetal

Platelet count ( $\times 10^3$ per $\text{mm}^3$ ) at time of major hemorrhage	
<5	32
5-9	18
10-19	9
20-50	5
>50	4



**Fig 1.** Bleeding manifestations in 501 children with newly diagnosed ITP. The columns show numbers of children with dry cutaneous (*light*), wet mucosal (*dark*), and severe bleeding requiring blood transfusion (*black*) in groups with different degrees of thrombocytopenia.

Medeiros & Buchanan *J Ped* 1998

Rosthoj et al, *J. Ped* 2003



## Maar:

Bij kinderen met ITP hangt de bloedingsneiging lang niet altijd samen met het trombocytenaantal



## Maar:

Bij kinderen met ITP hangt de bloedingsneiging lang niet altijd samen met het trombocytenaantal



Doel van behandeling is niet trombocytenaantal omhoog te brengen, maar bloedingen te voorkomen/ stoppen



# Voorkomt behandeling bloedingen?

# blood

2008 112: 4003-4008  
Prepublished online Aug 12, 2008;  
doi:10.1182/blood-2008-03-138487

## **Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura**

Cindy E. Neunert, George R. Buchanan, Paul Imbach, Paula H. B. Bolton-Maggs, Carolyn M. Bennett, Ellis J. Neufeld, Sara K. Vesely, Leah Adix, Victor S. Blanchette, Thomas Kühne and for the Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants

- 678 kinderen met nieuw gediagnosticeerde ITP
- 6 ernstige bloedingen in eerste 28 dagen
- 4/6 hadden behandeling bij diagnose gehad



# Voorkomt behandeling bloedingen?

## **A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY OF 2540 INFANTS AND CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP) FROM THE INTERCONTINENTAL CHILDHOOD ITP STUDY GROUP**

THOMAS KÜHNE, MD, GEORGE R. BUCHANAN, MD, SHERRI ZIMMERMAN, MD, LISA A. MICHAELS, MD, REGINA KOHAN, MD, WILLI BERCHTOLD, PhD, AND PAUL IMBACH, MD, FOR THE INTERCONTINENTAL CHILDHOOD ITP STUDY GROUP\*

*J Ped 2003*

- Registry van 2540 kinderen met nieuw gediagnosticeerde ITP
- 3 intracraniele bloedingen (0.17%)
- 2/3 waren behandeld bij diagnose



# Voorkomt behandeling bloedingen?

## Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology.

J S Lilleyman

*Arch. Dis. Child.* 1994;71:251-253

**Table 1 ICH in ITP in the UK: January 1974–January 1994**

Patient No	Sex	Age (years)	Weeks to ICH	Prior therapy	Platelet count ( $\times 10^9/l$ )	Other features	Craniotomy	Splenectomy	?Survived	Year
1	F	2	54	Steroids	<10	?AVM	Yes	Yes	Yes	1986
2	M	14	37	Steroids/IFN	<10	HI	No	No	No	1988
3	M	9	<1	?	'Very low'	No	Yes	Yes	No	1978
4	F	6	<1	Steroids	<10	AVM	Yes	No	No	1987
5	M	0.3	8	Steroids/IG	<10	No	No	No	Yes	1993
6	F	2	<1	Steroids	<10	No	No	No	No	1987
7	F	3	3	None	15	No	No	No	Yes	1986
8	M	10	1	Steroids	<10	No	Yes	Yes	No	1986
9	F	3	<1	?	'Very low'	No	No	No	Yes	1983
10	M	8	<1	?	<10	Varicella	No	No	No	1980
11	F	8	1	?	'Very low'	No	No	No	No	1980
12	M	12	26	?	<10	HI	No	No	No	c1978
13	M	14	2	Steroids	<10	AVM	Yes	Yes	Yes	1982
14	F	0.2	364	Steroids	<10	No	No	Yes	Yes	1981

HI=head injury; AVM=arteriovenous malformation; IFN=interferon; IG=intravenous gammaglobulin.



# Voorkomt behandeling bloedingen?

Ann Hematol (2011) 90:1361–1363

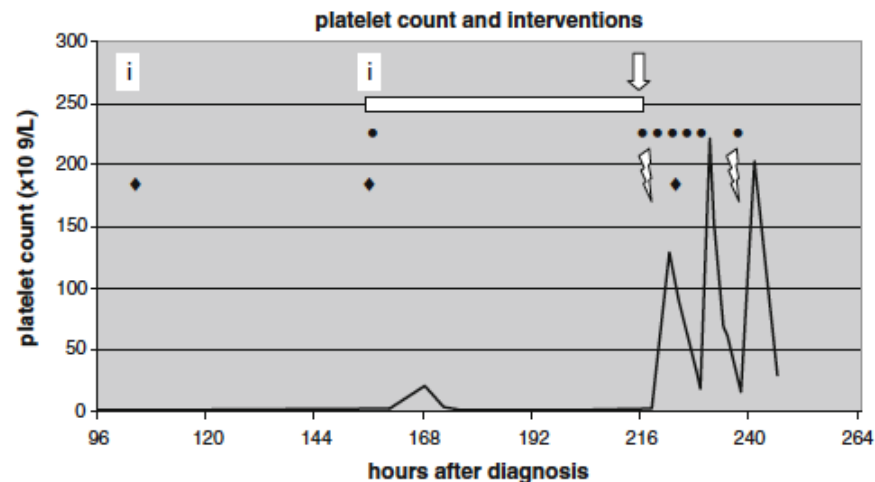
DOI 10.1007/s00277-011-1182-7

LETTER TO THE EDITOR

## Intracranial hemorrhage after high-dose methylprednisolone in a child with acute immune thrombocytopenic purpura

Katja M. J. Heitink-Pollé • Dirk Jan Pot •  
Marjolein Engelkes • Marrie C. A. Bruin

Fig. 1 Overview of platelet counts and interventions in our patient. *i*=IVIg; *white bar* = prednisone 2 mg/kg/day; *white arrow* = high-dose methylprednisolone infusion; *black circle* = platelet transfusion; *black diamond* = erythrocyte transfusion. *Lightning flash* = event: the first one represents onset of ICH, the second one brain herniation



# Huidige richtlijnen nieuw gediagnosticeerde ITP

GL (year)	Indication for treatment	First-line treatment options
<b>ICR (2010)</b> <b>International GL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideration of multiple factors, including bleeding symptoms, platelet count, psychosocial and lifestyle issues</li> <li>• In case of mucosal bleeding: intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV anti D 50-75 ug/kg</li> <li>• IVIg 0.8-1.0 g/kg single dose</li> <li>• Prednisone 1-2 mg/kg/d for 14 days OR 4 mg/kg/d for 3-4 days</li> </ul>
<b>ASH-GL (2011)</b> <b>International GL, mainly US</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideration of multiple factors</li> <li>• In case of mild bleeding symptoms: observation justified, regardless of platelet count</li> <li>• In case of mucosal bleeding: intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVIg 0.8-1.0 g/kg single dose</li> <li>• Prednisone 2 mg/kg/d for 14 days</li> <li>• Single dose anti D in Rh positive, non-splenectomized children with normal Hb</li> </ul>



# Gradering van bloedingsneiging

**Table 1. Grading of hemorrhage in children with ITP**

Grade	Overall bleeding severity	Description
0	None	No new hemorrhage of any kind
1	Minor	Few petechiae ( $\leq 100$ total) and/or $\leq 5$ small bruises ( $\leq 3$ cm diameter); no mucosal bleeding
2	Mild	Many petechiae ( $> 100$ total) and/or $> 5$ large bruises ( $> 3$ cm diameter); no mucosal bleeding
3	Moderate	Overt mucosal bleeding (epistaxis, gum bleeding, oropharyngeal blood blisters, menorrhagia, gastrointestinal bleeding, others) that does not require immediate medical attention or intervention
4	Severe	Mucosal bleeding or suspected internal hemorrhage (in the brain, lung, muscle, joint, elsewhere) that requires immediate medical attention or intervention
5	Life-threatening/fatal	Documented intracranial hemorrhage or life-threatening or fatal hemorrhage in any site

Bloedingsgraad	Beleid
1	Expectatief
2	Expectatief
3	In principe expectatief, evt tranexaminezuur
4,5	IVIg, methylprednisolon, z.n. transfusies, rfVII

Adapted from Buchanan and Adix,  
Bennett et al. *Blood* 2006



# Kan behandeling met IVIg chronische ITP voorkomen?

Hypothese: minder vaak chronische ITP bij kinderen die behandeld zijn met intraveneus immuunglobuline, mogelijk door immuunmodulatie

**bjh** research paper

Platelet count, previous infection and *FCGR2B* genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study

Marrie Bruin,<sup>1</sup> Marc Bierings,<sup>1</sup> Cuno Uiterwaal,<sup>2</sup> Tom Révész,<sup>1</sup> Lonneke Bode,<sup>1</sup> Marie-Elize Wiesman,<sup>1</sup> Taco Kuijpers,<sup>3,4</sup> Rienk Tamminga<sup>5</sup> and Masja de Haas<sup>3</sup>

Totaal: 16/60 = 26% chronische ITP  
IVIg: 1/17 = 6% chronische ITP

*Bruin et al.*  
*Br J Haematol.* 2004 Dec;127(5):561-7

**bjh** research paper

Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP: an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS)

Rienk Tamminga,<sup>1</sup> Willi Berchtold,<sup>2</sup> Marrie Bruin,<sup>3</sup> George R. Buchanan<sup>4</sup> and Thomas Kühne<sup>5</sup>

OR ITP > 6 maanden:  
IVIg: 0.55 (95% CI: 0.38-0.80)

*Tamminga et al.*  
*Br. J. Haematol.* 2009;146:180-184



**blood**

2014 124: 3295-3307  
doi:10.1182/blood-2014-04-570127 originally published  
online October 10, 2014

Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis

Katja M. J. Heitink-Pollé, Joyce Nijsten, Chantal W. B. Boonacker, Masja de Haas and Marrie C. A. Bruin

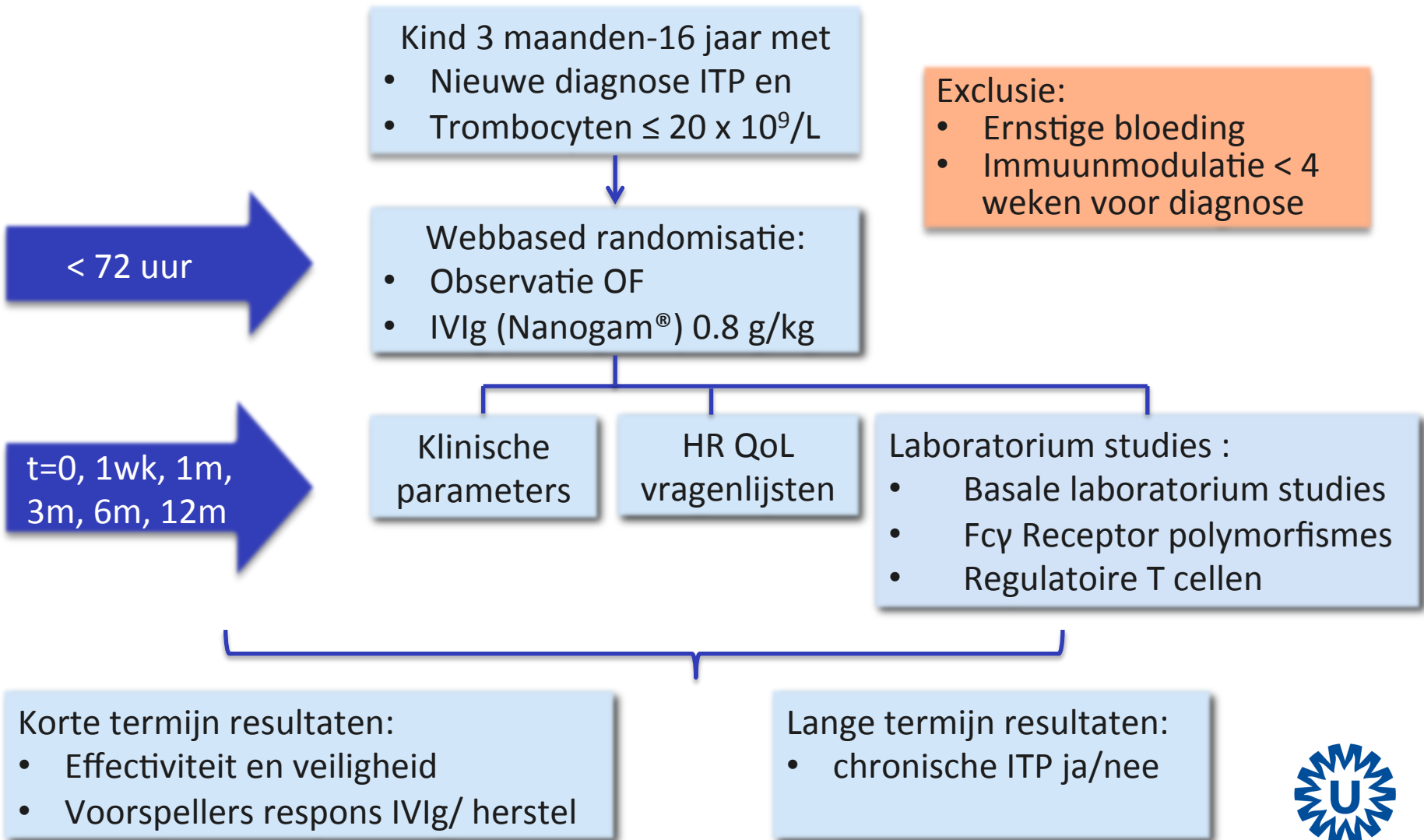
OR chronische ITP  
IVIg: 0.71 (95% CI: 0.52-0.97)

*Heitink-Pollé et al.*  
*Blood* 2014



# Daarom: de TIKI studie

## Treatment with or without IVIg for Kids with acute ITP





# Plenary Paper

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

# Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial

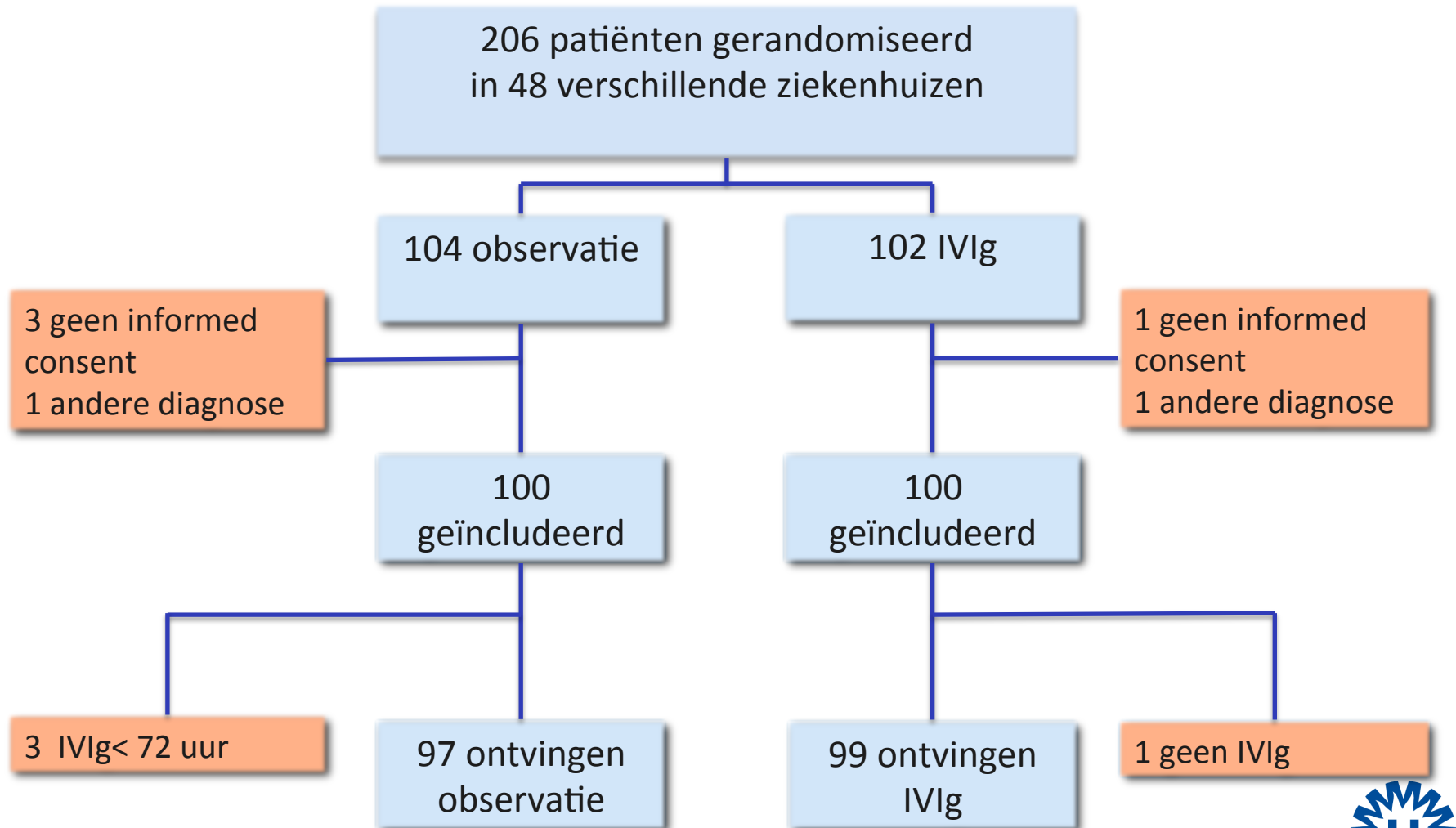
Katja M. J. Heitink-Pollé,<sup>1,2</sup> Cuno S. P. M. Uiterwaal,<sup>3</sup> Leendert Porcelijn,<sup>4</sup> Rienk Y. J. Tamminga,<sup>5</sup> Frans J. Smiers,<sup>6</sup> Nicole L. van Woerden,<sup>7</sup> Judit Wesseling,<sup>8</sup> Gestur Vidarsson,<sup>9,10</sup> Annemieke G. Laarhoven,<sup>9,10</sup> Masja de Haas,<sup>4,9-11,\*</sup> and Marrie C. A. Bruin,<sup>1,12,\*</sup> for the TIKI Investigators

*Blood* 2018





# Inclusie



# Baseline characteristics

	IVIg N=100	Observation N=100
Male	54 (54.0)	55 (55.0)
Age (years)	3.6 (0.3-16.1)	4.5 (0.5-16.6)
0-1 years	3 (3)	5 (5)
1-10 years	83 (83)	71 (71)
>10 years	14 (14)	24 (24)
Duration of symptoms (days)	3 (1-60)#	3 (0-60)#
Platelet count at diagnosis ( $\times 10^9/L$ )	6 (0-20)	5 (0-20)
Preceding infection	56 (56.6)	51 (52.0)
Preceding vaccination	3 (3.0)	5 (5.1)
Mucosal bleeding (grade 3)	38 (38.4)	42 (42.4)



# Belangrijkste uitkomst

	Observatie ( <i>n</i> =100)	IVIg ( <i>n</i> =100)	RR (95% CI)	<i>P</i> -waarde
Chronische ITP	12	10	0.98 (0.89-1.08)	0.65

Chronische ITP: trombocyten  $<100 \times 10^9/L$  12 maanden na diagnose



# Belangrijkste uitkomst

	Observatie ( <i>n</i> =100)	IVIg ( <i>n</i> =100)	RR (95% CI)	<i>P</i> -waarde
Chronische ITP	12	10	0.98 (0.89-1.08)	0.65

Chronische ITP: trombocyten  $<100 \times 10^9/L$  12 maanden na diagnose

Behandeling met IVIg helpt niet om chronische ITP te voorkomen



# Verbeterd behandeling de HRQoL?

## Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia

Katja M.J. Heitink-Pollé,<sup>1</sup> Lotte Haverman,<sup>2</sup> Kim V. Annink,<sup>1</sup> Sarah J. Schep,<sup>1</sup> Masja de Haas,<sup>3</sup> and Marrie C.A. Bruin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center/ Wilhelmina's Children Hospital, Utrecht, the Netherlands; <sup>2</sup>Psychosocial Department, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; and <sup>3</sup>Sanquin Blood Supply, Diagnostic Services, Amsterdam, the Netherlands

haematologica | 2014; 99(9)

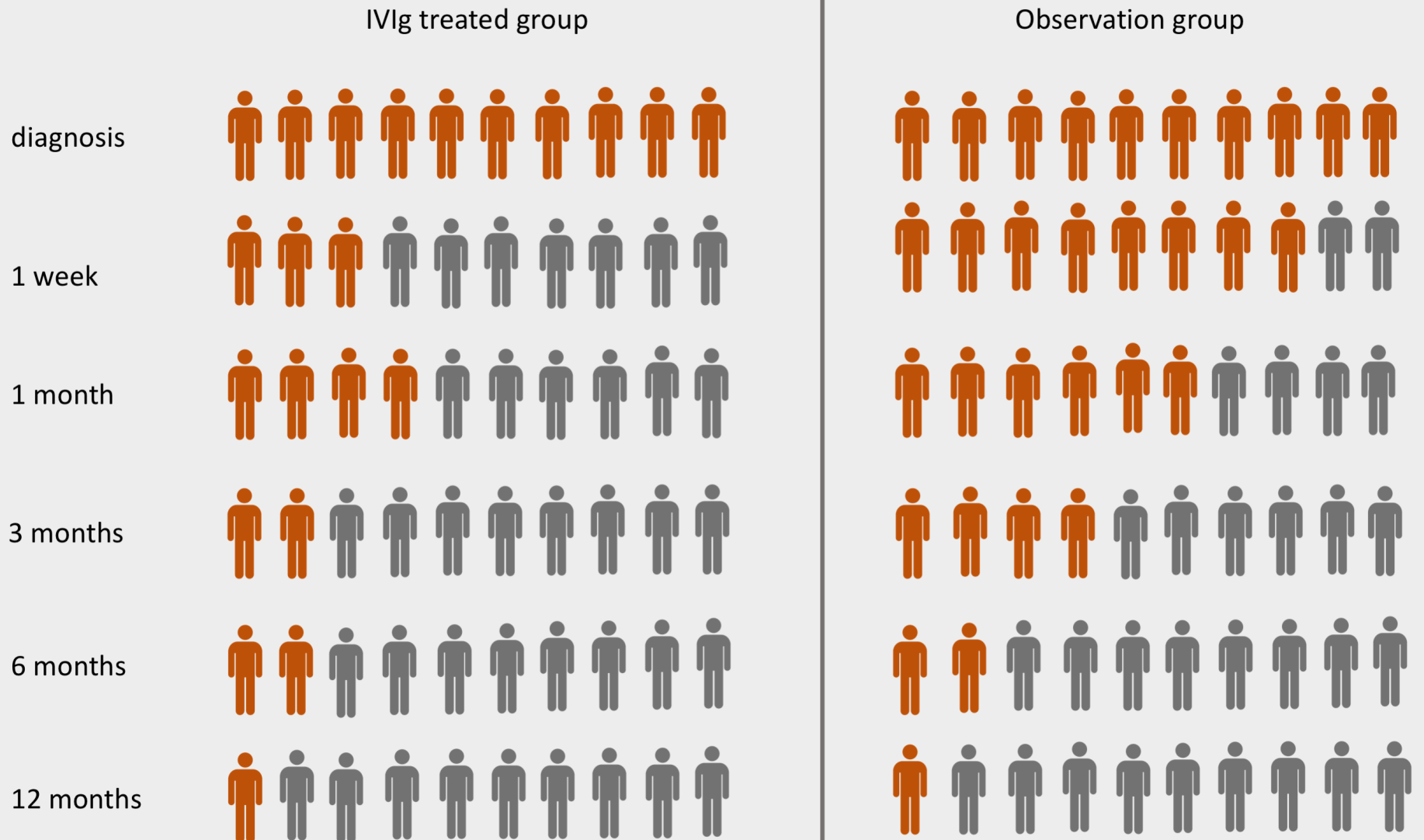
**Table 3.** HRQoL scores in the observation group versus those in the group treated with intravenous immunoglobulin.

	1 week					1 month				
	Observation n.	median (range)	IVIg n.	median (range)	P	Observation n.	median (range)	IVIg n.	median (range)	P
PedsQL™ proxy report	31	80.56 (56.25-100.00)	39	85.87 (57.50-100.00)	0.10	25	80.12 (56.25-100.00)	27	80.01 (56.25-100.00)	0.18
PedsQL™ child self-report	10	88.04 (48.81-95.83)	7	80.43 (69.57-86.96)	0.31	10	88.04 (48.81-95.83)	7	80.43 (69.57-86.96)	0.16
KIT parent self-report	41	52.88 (27.88-90.38)	48	52.88 (12.50-89.42)	0.59	41	52.88 (27.88-90.38)	48	52.88 (12.50-89.42)	0.68
KIT proxy report	31	73.08 (45.00-99.04)	37	75.96 (51.92-100.00)	0.25	32	83.65 (47.12-97.12)	40	89.50 (48.96-100.00)	0.07
KIT child self-report	13	69.00 (53.85-100.00)	7	56.73 (42.31-94.23)	0.21	14	86.06 (61.54-100.00)	9	76.92 (61.54-96.15)	0.34

n= 107 kinderen  
Geen verschil in HRQoL  
tussen observatie en IVIg

n.: number of completed questionnaires; IVIg: intravenous immunoglobulin.

# Herstel en respons





# Minder bloedingen in IVIg groep

	IVIg (n=100)	Observation (n=100)
<b>Bleeding events</b>	n=1	n= 13
• Grade 2/3 bleeding, observation only	0	5
• Grade 3 bleeding, treatment instituted*	1	3 <sup>§</sup>
• Grade 4/5 bleeding, necessitating treatment	1 <sup>¥</sup>	10 <sup>¶</sup>
<b>Adverse reactions treatment</b>	n=5	n=0
• Allergic reactions	1	0
• Other (nausea, vomiting, headache)	4	0
<b>Other severe adverse events</b>	n=4	n=6
• Observation after mild traumatic head injury	3	7 <sup>#</sup>
• Infections	1	3 <sup>§</sup>

# Conclusies nieuw gediagnosticeerde ITP

## Behandeling met IVIg:

- Voorkomt geen chronische ITP
- Lijkt HRQoL niet te verbeteren
- Zorgt tot 3 maanden na diagnose significant vaker voor een trombocytengetal  $> 100 \times 10^9/L$
- Voorkomt daardoor mogelijk bloedingen, maar rescue treatment is ook effectief



# Ons beleid

- ‘Watchful waiting’ voor meeste patiënten
- Supportive care en advies
  - Slijmvliesbloedingen: tranexaminezuur
  - Hevige menstruaties: overweeg hormonale beïnvloeding
  - Geen i.m. injecties, geen NSAID's
  - Vermijd activiteiten met hoog risico op trauma



# Ons beleid

Andere medicatie (corticosteroiden, IVIg):

- Alleen om ernstige bloeding te stoppen
- En in specifieke omstandigheden

- Leeftijd
- Lifestyle
- Beschikbaarheid acute zorg



- Bijwerkingen
- Kosten

# Toekomstperspectief: personalized medicine

- Kunnen we patiënten identificeren die
  - Een hoger risico hebben op bloedingscomplicaties
  - Snel zullen herstellen, ook zonder behandeling
  - Geen respons op IVIg zullen hebben
  - Chronische ITP zullen krijgen
- Welke medicatie helpt het best voor de problemen die voor de individuele patiënt op de voorgrond staan.





# Onze onderzoeksgroep



Wilhelmina Kinderziekenhuis

- M.C.A. Bruin
- K.M.J. Heitink-Pollé



Sanquin

- M. de Haas
- L. Porcelijn
- E. van der Schoot
- E. Huiskes
- G. Vidarsson
- R. Kapur





# Bloedingsneiging voorspellen?

- Bij kinderen met ITP hangt de bloedingsneiging niet altijd samen met het trombocytenaantal





# Bloedingsneiging voorspellen?



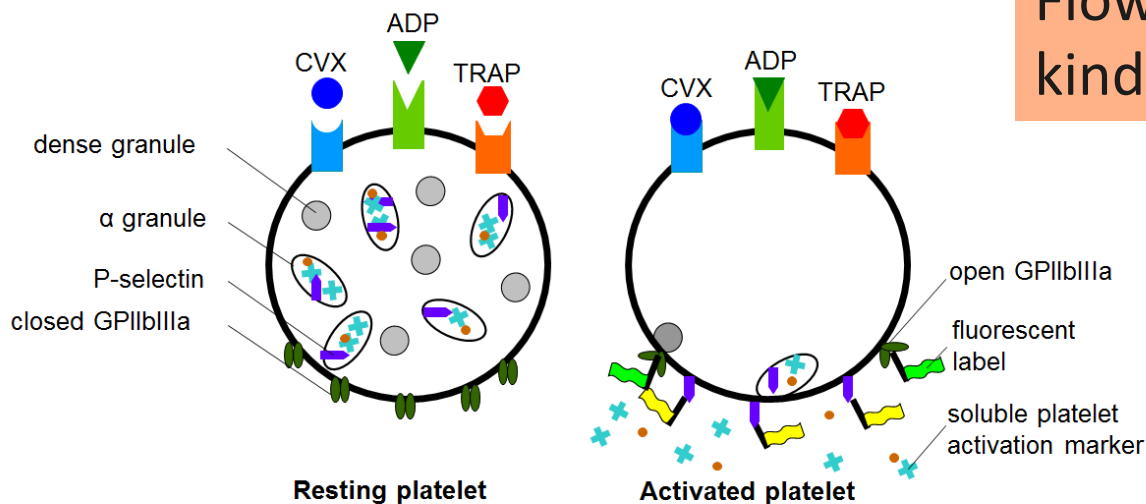
# blood

2014 123: 1556-1563

doi:10.1182/blood-2013-08-519686 originally published  
online January 2, 2014

## Functional platelet defects in children with severe chronic ITP as tested with 2 novel assays applicable for low platelet counts

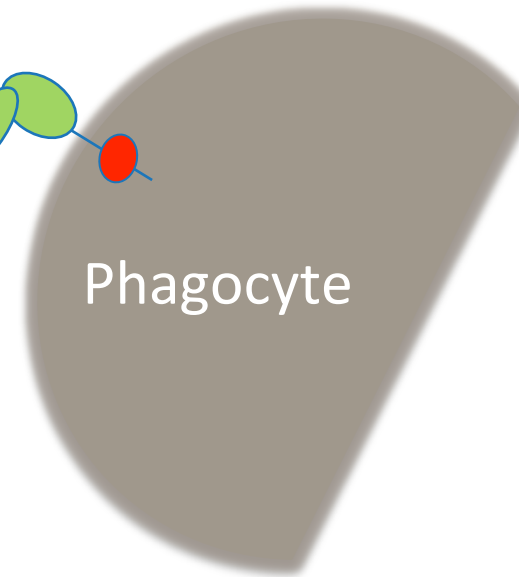
Esther R. van Bladel, Annemieke G. Laarhoven, Laila B. van der Heijden, Katja M. Heitink-Pollé, Leendert Porcelijn, C. Ellen van der Schoot, Masja de Haas, Mark Roest, Gestur Vidarsson, Philip G. de Groot and Marrie C. A. Bruin



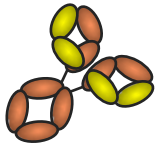
Flowcytometrie bij 22  
kinderen met chronische ITP

Ernstige bloedingsneiging:  
verminderde plaatjes  
reactiviteit (P-selectin,  
GPIIb/IIIa)

# Respons op IVIg voorspellen?



Glycoprotein



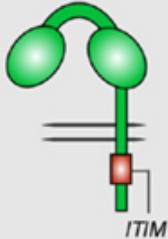
Antibody



Fc $\gamma$  Receptor



# Respons op IVIg voorspellen?

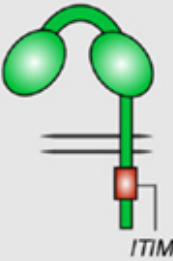
<b>Name</b>	FcγRIIb C32b
<b>Structure</b>	
<b>Function</b>	Inhibitory
<b>Affinity</b>	Low
<b>SNP</b>	232I/T T: decreased inhibitory activity

FcγRIIb (MLPA)	Complete respons 1 week (n=66)	Geen complete respons 1 week (n=28)	p-waarde
I aanwezig (II, IT)	66 (100%)	25 (89.3%)	0.02
Geen I aanwezig (TT)	0 (0%)	3 (10.7%)	

'I' is noodzakelijk (maar niet voldoende) voor een complete respons op IVIg



# Vroeg herstel voorspellen?

<b>Name</b>	FcγRIIb C32b
<b>Structure</b>	
<b>Function</b>	Inhibitory
<b>Affinity</b>	Low
<b>SNP</b>	232I/T T: decreased inhibitory activity

FcγRIIb (MLPA)	Complete respons 1 week (n=17)	Geen complete respons 1 week (n=63)	p-waarde
232 II	17 (100%)	46 (73.0%)	0.02
232 IT	0 (0%)	17 (27.0%)	
232 TT	0 (0%)	0 (0%)	

Alle kinderen met complete respons na 1 week hebben *FCGR2B*\*232 I/I

Vogelpoel et al. *Front Imm* 2015