

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE IMUNE TROMBOCITOPENIJE U ODRASLOJ DOBI

SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2}, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR¹ i VIBOR MILUNOVIĆ¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovog preglednog rada jest prikazati najnovija saznanja povezana s definicijom imune trombocitopenije u odraslih (ITP), patofiziologijom bolesti, dijagnostičkim i terapijskim postupnikom. ITP je karakterizirana brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$ te kroničnim tijekom u odsustvu neke druge bolesti koja bi mogla dovesti do smanjenja broja trombocita. Patogeneza ove bolesti temelji se na dva ključna mehanizma: destrukciji kompleksa trombocit-protutijelo i inhibiciji sazrijevanja prekursora trombocita. Dijagnoza ITP-a temelji se na isključenju drugih mogućih uzroka trombocitopenije. Odluka o početku liječenja donosi se individualno, prema broju trombocita (manji od $30 \times 10^9/L$) te rizičnim faktorima krvarenja. Okosnica prve linije terapije su kortikosteroidi. U slučaju izostanka uspjeha liječenja kortikosteroidima preporuča se primjena intravenskih imunoglobulina s brzim, ali često i kratkotrajnim odgovorom. U drugoj liniji terapije su kirurški i farmakološki pristupi. Kirurški pristup, splenektomija, karakteriziran je vrlo visokom stopom dugotrajnog odgovora. Farmakološki pristup danas znači ili primjenu agonista trombopoetina (TPO) ili rituksimaba. Agonisti TPO pokazali su se kao lijekovi s visokom stopom odgovora, no potreba za kontinuiranim davanjem i cijena donekle ograničavaju njihovu upotrebu. Iako se rituksimab često koristi u drugoj liniji liječenja, za sada ne postoje randomizirana klinička istraživanja koja bi poduprla njegovu primjenu. U bolesnika s refraktornim ITP-om liječenje je potrebno samo u bolesnika s brojem trombocita manjim od $30 \times 10^9/L$ te krvarenjem. Terapija je primjena agonista TPO, polikemoterapija, alemtuzumab te transplantacija perifernih matičnih stanica.

Ključne riječi: ITP, kortikosteroidi, IVIG, splenektomija, TPO agonisti.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 00385(0)98-417-076; e-pošta: ostojic@net.hr

UVOD

Primarna imuna trombocitopenija (ITP) jest autoimuni poremećaj koji je obilježen smanjenjem broja trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ bez prisustva druge bolesti koja bi mogla dovesti do pada broja trombocita. Za razliku od ITP-a dječje dobi kod kojeg dolazi do prolaznog pada trombocita i spontane remisije, pokazano je da je ITP u odraslih osoba najčešće kronične naravi s rijetkom spontanom remisijom i incidencijom od oko 3,3 bolesnika na 100.000 ljudi (1). U retrospektivnoj studiji na 225 bolesnika, koji boluju od kroničnog ITP, 87 bolesnika nije bilo potrebno liječiti te je zabilježeno samo osam spontanih remisija (2). Većina pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze obično nema simptoma ili ima samo minimalno krvarenje, ali rijetke i ozbiljne komplikacije, kao što su gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje, zahtijevaju dobro poznavanje

dijagnostičkog i terapijskog postupnika (3). U ovom preglednom članku opisuje se dijagnostički pristup i liječenje ITP-a u odraslih prema najnovijim saznanjima i preporukama vodećih svjetskih stručnjaka, pri čemu je izuzet ITP koji se pojavljuje u trudnoći.

ŠTO JE TO ITP?

Do nedavno su različite definicije ITP-a kao i različito nazivlje (idiopatska trombocitopenična purpura, imuna trombocitopenična purpura) uzrokovali svojevrsnu zbrku u kliničkom pristupu. Međunarodna radna skupina za ITP je 2009. godine predložila novi naziv - imuna trombocitopenija - te precizno definirane kriterije za dijagnozu i podjelu s obzirom na trajanje bolesti (4). Važno je naglasiti da je ITP od tada definiran bro-

jem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$, iako se u većini laboratorija i u svijetu i u Hrvatskoj kao donja vrijednost normalnog broja trombocita navodi $150 \times 10^9/L$. Međunarodna skupina za ITP podijelila je bolest s obzirom na trajanje:

- novodijagnosticirani (akutni) - trajanje do tri mjeseca od postavljene dijagnoze
- perzistentni – od tri do 12 mjeseci od dijagnoze
- kronični - trajanje dulje od 12 mjeseci.

Takvu definiciju ITP-a potvrdilo je i Američko hematološko društvo 2011. godine (5). Navedena podjela prema trajanju bolesti važna je zbog mogućnosti spontane remisije tijekom prve godine od postavljanja dijagnoze.

Međunarodna skupina za ITP kao i Američko hematološko društvo smatraju da se sekundarna imuna trombocitopenija javlja u sklopu neke druge bolesti. Primjeri najčešćih bolesti koji dovode do nastanka sekundarnog ITP-a navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.

Primjeri najčešćih bolesti koje dovode do nastanka sekundarnog ITP-a

Sekundarni ITP	Bolesti
	Zarazne bolesti (virus hepatitisa C, virus humane imunodeficijencije, <i>H. pylori</i>)
	Mijeloproliferativne i limfoproliferativne bolesti Paraneoplastični sindromi
	Nasljedne bolesti (trombocitopenija s aplazijom radijusa – TAR sindrom, Gaucherova bolest)
	Autoimune bolesti (sustavni eritemski lupus, autoimuni tireoiditis)

PATOGENEZA IMUNE TROMBOCITOPENIJE

Poznata su dva mehanizma nastanka imune trombocitopenije, a to su pojačano razaranje trombocita i smanjeno stvaranje trombocita. Ranije se samo pretpostavljalo da se trombociti razaraju posredstvom protutijela preko Fc gama receptora makrofaga, ponajviše Fc γ RIIA i Fc γ RIIIA, koji se najvećim dijelom nalaze u jetri i slezeni (6). Važno je naglasiti da se ne stvara samo jedno specifično protutijelo koje se veže na trombocite nego se tijekom bolesti stvaraju različita nova protutijela. Ta protutijela nastaju tijekom razaranja trombocita kada B limfociti stvaraju nova protutijela na različite kriptične epitope. Tako je, uz klasični glikoprotein IIb/IIIa, opisan niz protutijela na različite glikoproteine kao što su GP Ib/IX, IV, i Ia/IIa (7). Ne uzrokuje svako protutijelo nastanak trombocitopenije. Poznato je da, primjerice, manje od 50% protutijela protiv glikopro-

teina IIb/IIIa ima i patogenetski potencijal pokretanja procesa uništavanja trombocita.

Stasi u svojem preglednom članku naglašava važnost drugog mehanizma nastanka ITP-a, a to je smanjeno stvaranje trombocita (8). U istraživanjima klirensa trombocita obilježenih radioaktivnim nuklidom indij-111 dokazano je smanjeno stvaranje trombocita u nešto manje od 50% bolesnika. Daljnja istraživanja *in vitro* otkrila su da je smanjenje broja megakariocita u kroničnom ITP-u posljedica pojačane apoptoze, fagocitoze, aktivacije komplementa i inhibicije sazrijevanja megakariocita, trombocitnih prekursora čime se objašnjava zastoj u trombopozezi (9). Navedena su saznanja bila presudna u razvoju novih lijekova za liječenje ITP-a.

KAKO POSTAVITI DIJAGNOZU ITP-a?

Dijagnozu ITP-a postavljamo principom isključivanja, a dijagnostički postupci su potrebni samo u bolesnika u kojih je broj trombocita ispod $100 \times 10^9/L$. Primarni ITP obično imaju zdravi pojedinci koji nemaju drugih odstupanja u nalazima periferne krvne slike.

Osnovne pretrage za dijagnostiku ITP-a prema Radnoj skupini Američkog hematološkog društva iz 2011. godine su uz detaljno ispitano anamnezu i fizikalni pregled bolesnika:

1. kompletna krvna slika
2. razmaz periferne krvi
3. određivanje krvne grupe i Rh faktora uz određivanje direktnog antiglobulinskog testa
4. radijalna imunodifuzija (RID); kvantitativno određivanje imunoglobulina u serumu
5. serologija na virus humane imunodeficijencije (HIV) i virus hepatisa C (HCV)
6. testiranje na *H. pylori* (5).

Da bi se postavilo dijagnozu citološku punkciju koštane srži prema novim smjernicama Američkog hematološkog društva nije potrebno rutinski učiniti.

Indikacije za citološku punkciju su dob iznad 60 godina, a u mlađih pacijenata pri sumnji na hematološku neoplastičnu bolest, pri generaliziranoj limfadenopatiji ili dodatnom odstupanju u hematološkim parametrima. Testiranje na antitrombocitna protutijela nije nužno učiniti jer nisu važna u donošenju odluke o liječenju. Druga imunološka testiranja (antitireoidna, antinuklearna, antifosfolipidna protutijela) nužna su samo ako se sumnja na sekundarni ITP. Potrebno je naglasiti da se pojedine zarazne bolesti često manifestiraju kao kronični ITP te se preporuča obvezno učiti

nitri serologiju na HIV i HCV te testiranje na *H. pylori* (po mogućnosti gastroskopija s biopsijom) zbog liječenja usmjerenog na primarni infektivni uzrok. Primjerice, Stasi i sur. u sistematskoj analizi učinka eradikacije *H. pylori* u osoba oboljelih od ITP-a našli su dobar terapijski odgovor u 50,3% te porast trombocita iznad $100 \times 10^9/L$ u 42,7% bolesnika (10).

KADA LIJEČITI BOLESNIKE S ITP-om?

Iako je proveden veliki broj istraživanja o tome kod kojeg bi se broja trombocita trebalo početi liječiti bolesnika, nema dovoljno dokaza koja je to granica. Odluka o početku liječenja ne smije se temeljiti samo na laboratorijskom nalazu, nego i na individualnom pristupu tim bolesnicima s ciljem ocjenjivanja mogućih rizičnih čimbenika za krvarenje (starija životna dob, postojeći komorbiditeti, npr. ulkusna i cerebrovaskularna bolest, planirani kirurški zahvati, rizik od traume, anamneza prethodnih krvarenja, stil i način života). Ako je pri postavljanju dijagnoze broj trombocita manji od $30 \times 10^9/L$, bolesnika treba početi liječiti čak i ako nema znakova krvarenja (5). Liječenje bolesnika s trombocitima između 30 i $50 \times 10^9/L$ bez znakova krvarenja treba biti prilagođeno njegovoj dobi i drugim okolnostima. Pristup liječenju neće biti isti kod 60-godišnjeg bolesnika s drugim bolestima i 24-godišnjeg nogometaša ili 19-godišnjakinje s menoragijama koje ne reagiraju na hormonsku terapiju. Bolesnike s brojem trombocita većim od $50 \times 10^9/L$ ne treba liječiti. Cilj liječenja pacijenata s ITP-om jest osigurati broj trombocita koji će u pacijenta biti dovoljno učinkovit da spriječi ozbiljna krvarenja, pri čemu ne treba težiti uspostavljanju normalnog broja trombocita (11).

KAKO LIJEČITI BOLESNIKE S ITP-om?

Lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju ITP-a, i u prvoj i u drugoj liniji liječenja, obično djeluju na jedan od dva mehanizma nastanka ITP-a tako da svojim učinkom ili smanjuju razaranje trombocita ili potiču stvaranje novih trombocita.

PRVA LINIJA LIJEČENJA ITP-a

Terapijske preporuke Međunarodne grupe za ITP i Američkog hematološkog društva su:

1. kortikosteroidi
2. intravenski imunoglobulini (IVIG)

3. anti-D (nije registriran u Republici Hrvatskoj) (5,12).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su zlatni standard u prvoj liniji terapije. Kod većine pacijenata s ITP-om u prvoj liniji terapije započinje se oralnim liječenjem kortikosteroidima i to kontinuiranom terapijom prednizonom ili pulsним dozama deksametazona. Prednizon se uobičajeno daje u dozi od 0,5 do 2 mg/kg/dan sve dok se ne postigne odgovarajući odgovor što može potrajati i nekoliko tjedana. Optimalna duljina liječenja, u punoj terapijskoj dozi, trebala bi trajati 3-4 tjedna, do postizanja odgovora ili do nepodnošenja nuspojava kortikosteroidne terapije s odgovarajućom suportivnom terapijom (13). Odgovor na terapiju je u rasponu od 50% do 90% ovisno o duljini liječenja, ali samo 10% do 30% pacijenata postigne trajnu remisiju nakon završetka liječenja.

Ugledna talijanska hematološka skupina GIMEMA provela je dva prospektivna istraživanja u bolesnika s cikličkim davanjem pulsних doza deksametazona (40 mg i.v. tijekom 4 dana svakih 28 dana, ukupno 4 ciklusa) (14). U multicentričnom istraživanju sudjelovalo je 95 bolesnika, od čega 51 bolesnik odrasle dobi. Ukupni odgovor na terapiju bio je visok (85%), a 60% bolesnika odrasle dobi zadržalo je dugotrajni odgovor.

U jedinom istraživanju, u kojemu je ispitivana učinkovitost različitih kortikosteroida bolesnici s ITP-om su liječeni kontinuirano prednizonom ili pulsним dozama deksametazona (15). U tom retrospektivnom istraživanju u koje je bio uključen mali broj ispitanika (N=25) nađena je bolja učinkovitost malih kontinuiranih doza prednizona. No, kako je studija retrospektivne naravi s malim brojem ispitanika, autori smatraju da nije moguće preporučiti prednizon kao kortikosteroid izbora.

Za sada se preporuča da se odabir kortikosteroida temelji na iskustvu kliničara i željama bolesnika (kontinuirana prema pulsnoj terapiji) dok se ne objave rezultati prvog kliničkog, prospektivnog randomiziranog pokusa talijanske skupine koja ispituje učinkovitost kontinuiranog uzimanja prednizona i pulsних doza deksametazona.

Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Većina autora smatra da treba razmotriti terapiju intravenskim imunoglobulinima u slučaju da je kortikosteroidna terapija neučinkovita, u slučaju značajnih nuspojava kortikosteroidne terapije ili ako je potreban brzi porast broja trombocita (npr. zbog neodgodivog kirurškog zahvata) (12). Preporučeno doziranje IVIG-a jest

1,0 g/kg kao jednokratna doza uz adekvatnu premedikaciju. Višednevna shema davanja imunoglobulina više se ne preporuča. Moguća je i terapija održavanja u dozi od 0,3 do 0,4 mg/kg jednom mjesečno. Čini se da u nekih bolesnika kortikosteroidi zajedno s IVIG-om mogu imati sinergistički odgovor. Najveća prednost upotrebe IVIG-a jest brzi odgovor na terapiju, što je važno u hitnim situacijama, a negativne strane su kratko trajanje odgovora, smanjivanje odgovora opetovanom primjenom te potreba za terapijom održavanja. U Hrvatskoj, unatoč svjetskoj kliničkoj praksi, IVIG nije odobren kao prva linija terapije, nego se preporuča u slučaju refrakternosti imune trombocitopenije na kortikosteroidnu terapiju (16).

Anti-D imunoglobulin

Anti-D imunoglobulin mogao bi biti prikladan izbor liječenja u prvoj liniji terapije za Rh(D)-pozitivna bolesnika, pogotovo u slučaju potrebe za brzim porastom broja trombocita. Newman i sur. su našli da anti-D imunoglobulin ima dugotrajni odgovor koji traje prosječno mjesec dana u pacijenata koji su bolovali od akutnog ITP-a (N=27) (17). Zbog vrlo ozbiljnih nuspojava, diseminirane intravaskularne koagulopatije i hemolitičke anemije, Europska agencija za lijekove nije odobrila primjenu anti-D-imunoglobulina u ovoj indikaciji. U tijeku su klinička istraživanja s novim načinima davanja (s.c., i.m.) kako bi se smanjila toksičnost i povećala učinkovitost.

Transfuzije trombocita

Prema smjernicama Međunarodne grupe za ITP nadoknada koncentratima trombocita je ograničena zbog kratkotrajne učinkovitosti, moguće imunizacije na antigenske epitope trombocita čime se potiče nastajanje refraktorne bolesti (12). Transfuzija trombocita preporuča se u hitnim slučajevima u bolesnika koji ima po život opasno krvarenje. Preporuke prve linije terapije prikazane su u tablici 2.

DRUGA LINIJA LIJEČENJA ITP-A

Kirurški pristup - splenektomija

Splenektomija je povijesno zlatni standard u liječenju bolesnika refraktornih na kortikosteroide i imunoglobuline. Kojouuri i sur. u svojoj meta-analizi 47 serija slučajeva (N=2623) utvrdili su da je 88% bolesnika odgovorilo na terapiju (broj trombocita iznad $50 \times 10^9/L$) (18). Tijekom praćenja, 15% tih bolesnika doživjelo je relaps bolesti. Novija meta-analiza studija na 1653 bolesnika koji boluju od ITP-a pokazala je da je laparoskopna splenektomija metoda izbora u kirurškom liječenju ITP-a (19).

Bez obzira na dobar terapijski učinak splenektomije, zbog povećanog rizika od ozbiljnih infekcija u bolesnika nakon kirurškog zahvata kao i mogućnosti spontane remisije u prvoj godini liječenja, većina autora preporuča da se odluka o splenektomiji donese tek nakon godine dana od postavljene dijagnoze. Preporuča se obvezno cijepljenje protiv *N. meningitidis*, *H. influenzae* te *S. pneumoniae* (polivalentno cjepivo) mjesec dana prije ili najmanje dva tjedna prije samog zahvata (20). Ako se bolesnika ne cijepi prije splenektomije onda se svakako treba cijepiti 2 tjedna nakon zahvata. Dugotrajna se antibiotska profilaksa infektivnih komplikacija ne preporuča, ali je važno podučiti bolesnika o ozbiljnim infekcijama kao i o važnosti odlaska liječniku kod svake tjelesne temperature veće od $38^\circ C$ (21,22).

Farmakoterapijski pristup u drugoj liniji liječenja

Do pojave trombopoetinskih agonista najveći problem medikamentnog pristupa druge linije terapije ITP-a bio je nedostatak adekvatnih kliničkih istraživanja koji bi ponudili zadovoljavajuću razinu dokaza. Primjerice, upotreba azatioprina, odobrenog u Hrvatskoj za liječenje ITP-a refraktornog na kortikosteroide, temelji se na istraživanju provedenom na 53 bolesnika, bez zadovoljavajuće kontrolne skupine (23,24). Kompletni od-

Tablica 2.

Sažeti opis medikamentne terapije u prvoj liniji liječenja ITP-a

Prva linija terapije	Prednosti	Mane
Prednizon	Brzi odgovor, velika stopa odgovora	Nuspojave, malen broj stabilnih remisija
Deksametazon	Brzi odgovor, dugotrajni odgovor	Nuspojave, malen broj stabilnih remisija
Intravenski globulin G	Brzi odgovor, korištenje u hitnim slučajevima	Potrebno održavanje, rezistencija pri duljem davanju
Anti-D*	Brzi odgovor	Hemolitička anemija, diseminirana intravaskularna koagulacija, potrebna premedikacija

*Nije odobren u Republici Hrvatskoj niti u Europskoj uniji za ovu indikaciju.

govor je bio zabilježen u 40% ispitanika koji su trebali kontinuiranu terapiju. Ciklofosamid, lijek odobren za "progresivne autoimune bolesti" također je lijek često korišten u Hrvatskoj za liječenje ITP-a. Učinak ciklofosamida ispitan je u samo dva istraživanja s vrlo malim brojem bolesnika, a odgovor je bio 25% i 85% uz potrebu dugotrajnog uzimanja niskih doza (25-27).

Rituksimab

Iako u indikacijama za upotrebu rituksimaba u Republici Hrvatskoj, što se tiče autoimunih bolesti, stoji samo liječenje odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, taj se lijek često koristi i u liječenju ITP-a. Većina objavljenih radova uključivala je malen broj ispitanika što dovodi u pitanje kvalitete rezultata. Prvi prospektivni nerandomizirani pokus uključivao je 60 bolesnika s kroničnim ITP-om (28). Bolesnici su liječeni rituksimabom (375 mg/m²) jednom tjedno četiri tjedna.

Nakon godinu dana praćenja 40% bolesnika je imalo dobar odgovor, a broj trombocita bio je veći od 150x10⁹/L. Nakon dvije godine praćenja 33% bolesnika još uvijek je imalo dobar terapijski odgovor. Pattel i sur. nedavno su objavili rezultate dugotrajnog praćenja bolesnika s ITP-om koji su odgovorili na rituksimab (29). Od 138 bolesnika 72 je bilo odraslih s trajanjem odgovora (broj trombocita veći od 50x10⁹/L) dužim od godine dana. Autori su procijenili da je dugotrajni odgovor u svih bolesnika liječenih rituksimabom u pet godina samo 21%.

Potrebna su dodatna, po mogućnosti randomizirana klinička istraživanja, da bi se odredilo učinkovitost, dozu i profil sigurnosti rituksimaba u liječenju ITP-a.

Trombopoetinski agonisti (TPO agonisti)

Poznato je da su u bolesnika s ITP-om i megakariociti, prekursori trombocita, podložni apoptozi i smanjenom stvaranju zbog protutijela protiv GPIIb-IIIa i GPIb-IX glikoproteina (30). Endogeni trombopoetin, faktor rasta trombocitne loze (TPO, prema engl. *thrombopoietin*), potiče stvaranje, sazrijevanje i inhibira apoptozu trombocita. Provedena su brojna istraživanja sinteze i primjene agonista trombopoetina, a kao rezultat tih istraživanja pojavila su se dva nova lijeka: eltrombopag i romiplostim. Ta su dva lijeka odobrile vodeće agencije za lijekove u drugoj i trećoj liniji liječenja ITP-a [31].

Eltrombopag, oralni TPO nepeptidni agonist, ispitan je u više kliničkih randomiziranih kontroliranih istra-

živanja. U multicentričnom istraživanju faze II na 118 ispitanika randomiziranih uz placebo dokazano je da se primjenom ovog TPO agonista u dozama od 50 i 75 mg postiže broj trombocita veći od 50x10⁹/L u 81% bolesnika (32). Nađeno je i smanjenje učestalosti krvarenja. Najveća studija RAISE na 197 ispitanika u trajanju od šest mjeseci dokazala je da se eltrombopagom postiže zadovoljavajući terapijski učinak u čak 79% bolesnika (33). Eltrombopag može biti hepatotoksičan i može uzrokovati prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, kao i portalnu trombozu u bolesnika s prijašnjim oštećenjem jetre. Prednost eltrombopaga je da ga pacijenti uzimaju peroralno, a nedostatak je što ga valja uzimati kontinuirano kako bi se održalo broj trombocita.

Drugi TPO agonist je Fc fuzijski peptid romiplostim. Za razliku od eltrombopaga primjenjuje se supkutano jednom tjedno. Kuter i sur. su dokazali njegovom primjenom u 42 splenektomirana i 42 nesplenektomirana bolesnika u trajanju od osam mjeseci, postizanje zadovoljavajućeg terapijskog učinka u 50% bolesnika naspram 2% bolesnika u placebo skupini (34). Drugi klinički pokus faze IIIb uključivao je 234 nesplenektomirana bolesnika, a uspoređivalo se učinkovitost romiplostima u odnosu na standardnu medicinsku skrb u trajanju od 52 tjedana (35). Potreba za splenektomijom u skupini bolesnika koji su uzimali romiplostim (9%) bila je značajno manja nego u kontrolnoj skupini (36%) kao i stopa neuspjeha liječenja. Jedina moguća značajna toksičnost vezana uz romiplostim je nakupljanje retikulina u koštanoj srži, ali za sada nije dokazana klinička značajnost te nuspojave (36).

TPO agonisti su značajna novost u liječenju ITP-a. Prvi su lijekovi koji su zadovoljili stroge uvjete randomiziranih kliničkih istraživanja te su jedina prava alternativa kirurškom pristupu druge linije terapije. Njihova je primjena pokazala da značajno smanjuju klinički značajne epizode krvarenja te potrebu za istodobnom primjenom drugih lijekova uz prihvatljiv profil toksičnosti. Oba lijeka registrirana su u Republici Hrvatskoj za navedenu indikaciju, ali nisu uvršteni na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Najveće mane ovih lijekova su potreba za kontinuiranim davanjem kako bi se održalo željenu razinu trombocita te cijena (porast troškova liječenja prema godini dana dobivene kvalitete života u nesplenektomiranih bolesnika iznosi prema procjeni Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost Ujedinjenog Kraljevstva-NICE) £111.989 za eltrombopag, odnosno £31.601 za romiplostim (37,38).

TPO agoniste preporučuju Američko hematološko društvo i Međunarodna skupina za ITP za upotrebu u drugoj i trećoj liniji terapije (5,12).

Nedoumice oko druge linije terapije: splenektomija ili farmakoterapija

Prema navedenim podacima, splenektomija je i dalje, prema mišljenju autora, optimalan način liječenja u bolesnika mlađe životne dobi sa simptomatskom bolešću refraktornom na kortikosteroidnu terapiju i imunoglobuline. Prema Ghanimi i sur. razlozi u prilog splenektomije su mnogobrojni: visoka stopa odgovora, dugotrajan odgovor, manja cijena u usporedbi s farmakoterapijskim pristupom, smanjena stopa smrtnosti i komplikacija laparoskopiskim pristupom, "čuvanje" farmakoterapijskih opcija u slučaju nepostizanja odgovora (39). S modernom profilaksom stopa komplikacija infektivnih i tromboembolijskih zahvata je smanjena. U bolesnika starijih od 50 godina te u bolesnika s komorbiditetima ili rizicima za embolijske događaje potrebno je ponuditi TPO agoniste.

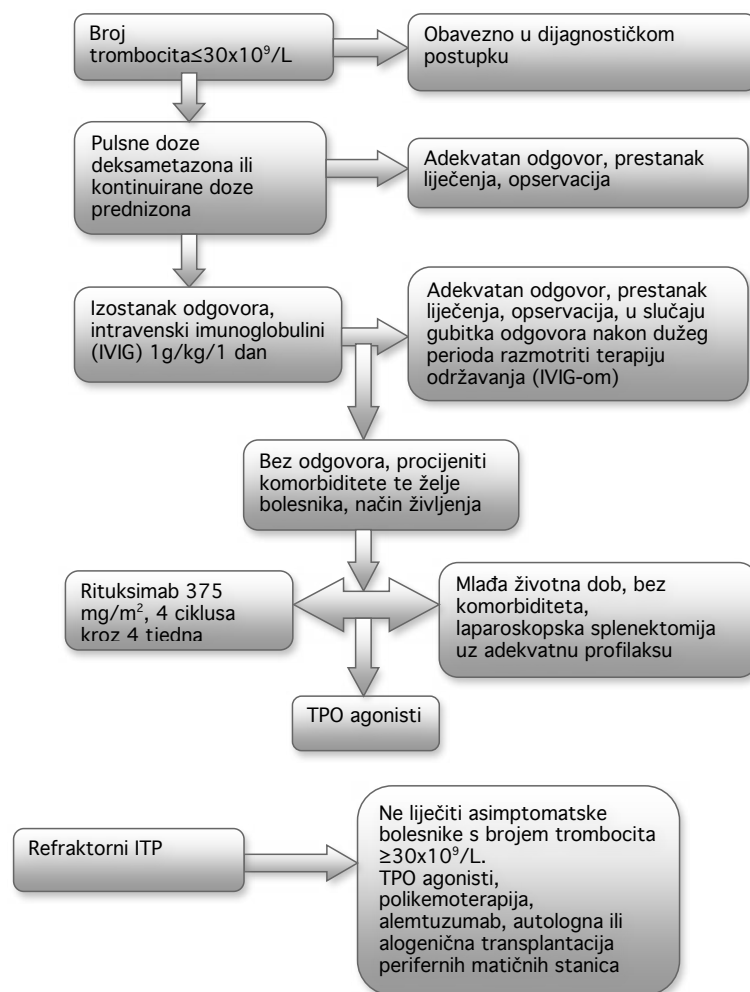
Kratki sažetak druge linije terapije prikazan je u tablici 3.

REFRAKTORNI ITP

Oko 5% pacijenata s ITP-om ima kronični refraktorni oblik koji se definira kao neuspjeh da broj trombocita bude dugotrajno veći od $20 \times 10^9/L$. Iako mnogi pacijenti mogu godinama imati niske vrijednosti trombocita (manje od $20 \times 10^9/L$) bez ozbiljnog krvarenja i bez liječenja, manji broj bolesnika može imati vrlo ozbiljna krvarenja često nakon infekcije ili slučajne traume (40-42). Većina autora smatra da ne treba liječiti asimptomatske pacijente koji imaju broj trombocita veći od $30 \times 10^9/L$ (5). Prema preporuci Međunarodne skupine za imunu trombocitopeniju potrebno je pažljivo procijeniti rizik od krvarenja te štetu od moguće terapije. Predlažu ili TPO agoniste ili polikemoterapiju ili primjenu alemtuzumaba kao i autolognu ili alogeničnu transplantaciju perifernih matičnih stanica (12). Prema dosadašnjim spoznajama čini se da je upravo primjena TPO agonista terapija izbora u ovom obli-

ku ITP-a, a primjena tih lijekova u tih bolesnika treba biti dugotrajna. Poznato je da se romiplostim može primjenjivati i do 4 godine bez gubitka učinkovitosti i bez povećanja toksičnosti (43).

Na sl. 1. sažeto je prikazan algoritam liječenja imune trombocitopenije.



Sl. 1. Algoritam liječenja imune trombocitopenije

Tablica 3.
 Sažeti opis terapije u drugoj liniji liječenja ITP-a

Druga linija terapija	Prednosti	Mane
Rituksimab	Visoka stopa odgovora	Relativno malen postotak dugotrajnih remisija, nedostatak kliničkih pokusa, cijena, "off label" upotreba
Splenektomija	Visoka stopa odgovora, malen broj relapsa, mala cijena	Češće komplikacije i manja učinkovitost u starijoj dobi, invazivnost, moguće infektivne i tromboembolijske komplikacije
TPO agonisti: eltrombopag i romiplostim	Visoka stopa odgovora, malena toksičnost, brz odgovor, ne postoji rezistencija pri dugotrajnoj upotrebi	Potrebna terapija održavanja, nepoznato značenje nakupljanja retikulina u koštanoj srži (romiplostim), hepatotoksičnost (eltrombopag), cijena

ZAKLJUČAK

U ovom su preglednom radu prikazane novosti u dijagnostičkom i terapijskom pristupu bolesnicima s ITP-om. Kao što je naglašeno, ITP u odraslih ima drugačiji tijek nego u dječjoj dobi odnosno manifestira se kao kronična bolest s povećanim mortalitetom. Dijagnostici ITP-a treba pristupiti pažljivo kako bi se isključilo druge moguće uzroke trombocitopenije.

Odluka o početku liječenja donosi se individualno na temelju broja trombocita (manji od $30 \times 10^9/L$) te procjeni rizika za nastanak krvarenja, željama bolesnika i načinu života. U prvoj su liniji kortikosteroidi, i to ili nekoliko ciklusa pulsni doza deksametazona ili kontinuirana primjena prednizona. U slučaju neuspjeha kortikosteroidne terapije preporuča se primjena intravenskih imunoglobulina (1 g/kg/dan).

U slučaju neuspjeha odgovora na prvu liniju terapije potrebno je odabrati između invazivnog kirurškog pristupa (laparoskopske splenektomije) ili farmakološkog pristupa. Splenektomiju, uz adekvatnu tromboprofilaksu i infektivnu profilaksu, treba ponuditi mlađim bolesnicima bez komorbiditeta zbog visokih stopa dugotrajnog odgovora i malih stopa relapsa. Preporučljivo je odluku o splenektomiji odgoditi do prve godine od početka liječenja zbog moguće spontane remisije. Ako je splenektomija kontraindicirana, pogotovo u bolesnika starije životne dobi, potrebno je te bolesnike liječiti jednim od TPO agonista ili rituksimabom. Za razliku od rituksimaba, čija učinkovitost u ITP-u još nije potvrđena u većim kliničkim randomiziranim ispitivanjima, TPO agonisti, eltrombopag i romiplostim, su adekvatna i sigurna opcija liječenja s visokim stopama odgovora. Liječenje bolesnika s refraktornim ITP-om ne preporuča se kod asimptomatskih bolesnika s brojem trombocita većim od $30 \times 10^9/L$. Za bolesnike s nižim brojem trombocita i epizodama krvarenja preporučaju se TPO agonisti, polikemoterapija, alemtuzumab pa i transplantacija perifernih matičnih stanica.

LITERATURA

1. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174-80.
2. Stasi R, Stipa E, Masi M i sur. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436-42.
3. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160:1630-8.

4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i sur. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M i sur. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
6. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
7. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83:1024-32.
8. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9: 262-73.
9. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA i sur. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
10. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB i sur. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.
11. Tolti LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
12. Provan D, Stasi R, Newland AC i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
13. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:504-22.
14. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S i sur. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
15. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Am J Hematol* 2010; 85: 174-80.
16. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Kiović. Sažetak opisa svojstava lijeka. 2012. Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-347.pdf>. Datum preuzimanja informacije 14.4.2012.
17. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussell JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 1076-8.
18. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34.

19. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 743-8.
20. Davies JM, Barnes R, Milligan D i sur. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2: 440-3.
21. Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomised patients in Scotland. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4724.
22. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005; 331:417-8.
23. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT i sur. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8.
24. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Imuran Sažetak opisa svojstava lijeka. 2012 Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=opsirnije&id=6303>. Datum preuzimanja informacije 14.4.2012
25. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Endoxan Sažetak opisa svojstava lijeka 2012 Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=opsirnije&id=3334>. Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
26. Verlin M, Laros RK Jr, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976; 1: 97-104.
27. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85: 351-8.
28. Godeau B, Porcher R, Fain O i sur. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multi-center phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004.
29. Patel VL, Mahévas M, Lee SY i sur. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95.
30. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 1995; 85: 351-8.
31. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2010; 47: 243-8.
32. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN i sur. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-47.
33. Cheng G, Saleh MN, Marcher C i sur. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377: 393-402.
34. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM i sur. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
35. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R i sur. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889-99.
36. Khellaf M, Michel M, Quittet P i sur. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011; 118: 4338-45.
37. National institute for clinical and health excellence. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura Dostupno na url adresi <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/50768/50768.pdf>
Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
38. National institute for clinical and health excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12027/53541/53541.pdf>
Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
39. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia (ITP): the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960-9.
40. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77: 31-3.
41. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003; 120: 1079-88.
42. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104: 956-60.
43. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V i sur. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71.

S U M M A R Y

DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN ADULTS

S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2}, M. BOGELJIĆ PATEKAR¹ AND V. MILUNOVIĆ¹

¹*Department of Hematology, University Department of Medicine, Merkur University Hospital and*

²*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

The aim of this review is to provide the Croatian medical public with novel insights into the definition, pathogenesis, diagnostic algorithms and treatment approaches to immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Recently, primary ITP has been uniformly defined as an autoimmune disorder characterized by an isolated platelet count lower than $100 \times 10^9/L$ without preexisting disease or conditions, which could lead to thrombocytopenia. The recognition of primary and secondary ITP is important because they require different treatment strategies. In secondary ITP, therapeutic approach oriented towards the underlying disorder. Unlike childhood onset ITP, which is a self-limited condition with high rates of spontaneous remissions, adulthood onset ITP usually has chronic course. Previously, the pathogenesis of ITP was considered to be immune mediated destruction of platelets in liver and spleen, while recent findings have shown a novel pathophysiological pathway based on the inhibition of thrombopoiesis, leading to novel treatment approaches. The diagnosis of ITP is based on exclusion of the possible underlying causes of thrombocytopenia and consists of simple diagnostic procedures. The decision to treat ITP should be based individually: platelets count (lower than $30 \times 10^9/L$), various bleeding risk factors and patient's preference. The use of corticosteroids is the mainstay of first line therapy. Two most commonly used corticosteroids are prednisone and dexamethasone. Prednisone is administered continuously, while dexamethasone is applied in cycles. Due to the lack of randomized clinical trials, it is not possible to recommend certain class of corticosteroid therapy. Another two agents used as first line therapy in case of corticosteroid refractoriness or the need of rapid platelet elevation, are intravenous immunoglobulins and anti-D immunoglobulin (anti-D is not approved in Europe). They are characterized by rapid onset of platelet recovery and low long-term remission rates.

Until recently, splenectomy, with adequate infectious and thromboprophylaxis, was the therapy of choice in patients who did not respond to corticosteroids due to high long-term remission rates and low relapse rates. This procedure can be offered to a younger patient without significant comorbidities after the first year of ITP duration. With advances in the understanding of ITP pathogenesis, a new class of drug has been established: thrombopoietin agonists (TPO). Eltrombopag and romiplostim, the TPO agonists currently approved for the management of ITP in patients who failed the first line therapy and are not suitable for splenectomy, are only two agents that have shown benefits in large clinical randomized trials. They are characterized by a high response rate and appropriate safety profile, but the need for continuous use, a high relapse rate after therapy withdrawal, and price limit their use in everyday practice. TPO agonists represent an appropriate treatment choice in patients who have relapse after splenectomy. Another agent, often used in everyday clinical practice, is rituximab with high response and relapse rates. Its use is based on small studies, and due to the lack of clinical randomized controlled trials, rituximab is not approved by the leading medical agencies for this indication.

As shown in this review article, our understanding and therapy for ITP has improved, but further research is needed to implement evidence-based therapy in clinical practice.

Key words: immune thrombocytopenia, glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, romiplostim, eltrombopag, splenectomy