

# Opre delitev in zdravljenje bolnikov s primarno imunsko trombocitopenijo

Treatment of patients diagnosed with primary immune thrombocytopenia at the Hematology Department of the University Medical Centre Ljubljana

Barbara Skopec, Peter Černelč, Samo Zver

Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Barbara Skopec dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, e pošta: barbara.skopec@kclj.si, telefon: 01/522 31 39

## Ključne besede:

primarna imunsko trombocitopenija, sekundarna trombocitopenija, diagnoza, zdravljenje

## Key words:

primary immune thrombocytopenia, secondary thrombocytopenia, diagnosis, treatment

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-128–32

Prispelo: 3. maj 2012,  
Sprejeto: 25. maj 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** Primarna imunsko trombocitopenija (ITP) je avtoimunska bolezen, ki je posledica s protitelesi in T-celično posredovanega razpada trombocitov ter njihovega zmanjšane nastajanja v kostnem mozgu. Glede na trenutno sprejeti mednarodni dogovor mora imeti bolnik za potrditev diagnoze ITP povsem normalno celotno krvno sliko z izjemo zmanjšane števila trombocitov pod  $100 \times 10^9/L$  brez drugih vzrokov za to stanje in brez druge bolezni, ki bi lahko povzročila sekundarno imunsko trombocitopenijo.

**Metode:** Retrospektivno smo ocenili bolnike, ki so bili v obdobju od 1.1.2008 do 31.12.2011 na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) na novo obravnavani z diagnozo ITP. Podatke smo zbrali z računalniškim informacijskim sistemom Hipokrat in jih statistično ovrednotili z računalniškim programom Excel. Ob pregledu podatkov smo iz raziskave izključili bolnike, ki niso izpolnjevali meril za diagnozo ITP, nato pa smo ocenili načine in uspešnost zdravljenja ter število in resnost krvavitev. Posebej smo ocenili bolnike, ki smo jih zdravili s splenektomijo.

**Rezultati:** V obdobju od 1.1.2008 do 31.12.2011 smo na KOH obravnavali 153 bolnikov s prvič ugotovljeno diagnozo ITP. Od teh je diagnostična merila za diagnozo ITP izpolnjevalo 113/153 (73,8 %) bolnikov, 60 žensk in 53 moških. Povprečna starost je bila 54,6 let v razponu 17–92 let. 40/153 (26 %) bolnikov po diagnostičnih merilih ni izpolnjevalo diagnostičnih meril za ITP. To so bili bolniki s sistemskimi boleznimi veziva, bolniki z rakavimi boleznimi, mielodisplastičnim sindromom, bolniki z dokazanimi okužbami z virusi hepatitisa in bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo. Izključili smo tudi bolnike, ki so imeli vrednosti trombocitov nad  $140 \times 10^9/L$ .

Krvavitve smo zabeležili pri 47/113 (41,5 %) bolnikov, od teh ni bila nobena življenje ogrožujo-

ča. Nihče od bolnikov zaradi krvavitve ni umrl. 48/113 (42,5 %) bolnikov ob ugotovitvi bolezni ni potrebovalo zdravljenja. 14/113 (12,4 %) bolnikov smo zdravili s splenektomijo.

**Zaključki:** Glede na to, da je ITP diagnoza, ki jo postavimo z izključevanjem, bolniki pogosto ne zadostijo merilom za postavitev diagnoze bolezni. Pri bolnikih z ITP je kljub majhnim vrednostim števila trombocitov število življenje ogrožujočih krvavitev majhno. Za prvo zdravljenje najpogosteje uporabljamo glukokortikoide. Veliko novoodkritih bolnikov zdravljenja sploh ne potrebuje. V našem prostoru pri bolnikih, ki se ne odzovejo na prvo zdravljenje, kot drugi način zdravljenja pogosto naredimo splenektomijo. Pri ITP, ki se ne odziva na prvo zdravljenje, vse pogosteje uporabljamo agoniste trombopoetinskih receptorjev in rituksimab.

## Abstract

**Background:** Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder resulting from antibody- and T-cell-mediated destruction of the platelets and suppression of platelet production in the bone marrow. According to the International Consensus report, in order to be diagnosed with ITP, patient is required to have isolated thrombocytopenia with a platelet count below  $100 \times 10^9/L$ , with no other obvious cause for this condition and no other disease that could cause secondary immune thrombocytopenia.

**Methods:** We retrospectively analysed patients who were treated de novo for ITP at the Department of Hematology of the University Medical Centre Ljubljana (UMC) between the period from 1 January 2008 to 31 December 2012. We excluded those who did not meet the criteria for diagnosis of ITP. Afterwards we analyzed the type and response to treatment and the incidence of bleeding. Splenectomised patients were analysed separately.

**Results:** In the four-year period we treated 153 patients diagnosed with ITP. 113/153 were included in the study, while 40/153 (26 %) were excluded. Bleeding incidents were recorded in 47/113 (41.5 %), but none of them were life threatening or fatal. 14/113 (12.4 %) were treated by splenectomy.

**Conclusions:** Since ITP is a diagnosis of exclusion, many patient do not meet all the criteria for

firm diagnosis. Considering low platelet counts, life threatening or even fatal bleedings are rare. Corticosteroids are standard first-line treatment. Nevertheless, many patients do not need any treatment at the time of diagnosis. At our centre splenectomy is often used as a second line treatment. In patients with refractory ITP or those who are not good candidates for splenectomy, we also use thrombopoetin receptors agonists or rituximab.

## Uvod

Primarna imunska trombocitopenija (ITP), nekdanj imenovana idiopatska trombocitopenična purpura, je avtoimunska bolezen, ki je posledica s protitelesi in T-celično posredovanega razpada trombocitov (Tr) ter njihovega zmanjšane nastajanja v kostnem mozgu. Incidenca v državah Evrope je 1–4 /100.000 prebivalcev in narašča s starostjo. Glede na trenutno sprejeti mednarodni dogovor velja, da mora imeti bolnik za postavitev diagnoze povsem normalno celotno krvno sliko z izjemo zmanjšane števila trombocitov pod  $100 \times 10^9/L$  brez drugih vzrokov za to stanje in brez drugih bolezni, ki bi lahko povzročile sekundarno imunsko trombocitopenijo.<sup>1,2</sup> Ta lahko spremlja avtoimunske bolezni, limfoproliferativne bolezni, rakave bolezni in okužbe. Glede na število Tr jo lahko razdelimo na blago (število Tr 50–100  $\times 10^9/L$ ), srednje hudo (število Tr 20–50  $\times 10^9/L$ ) in hudo (število Tr < 20  $\times 10^9/L$ ). Ob odkritju ITP bolezen pogosto spremljajo krvavitve. Verjetnost za nastanek krvavitve se pri ITP veča z manjšim številom trombocitov in starostjo bolnika.<sup>3</sup> Pri odločitvi o začetku zdravljenja so pomembni številni dejavniki, kot so število trombocitov, bolnikov življenjski slog, težave s krvavitvami in morebitni neželeni učinki zdravljenja. Za zdravljenje se običajno odločimo, ko je število trombocitov manjše od 20–30  $\times 10^9/L$ . Meja ni natančno določena in je odvisna je od zgoraj naštetih dejavnikov. Za prvo zdravljenje najpogosteje uporabljamo glukokortikoide.<sup>4</sup>

## Metode

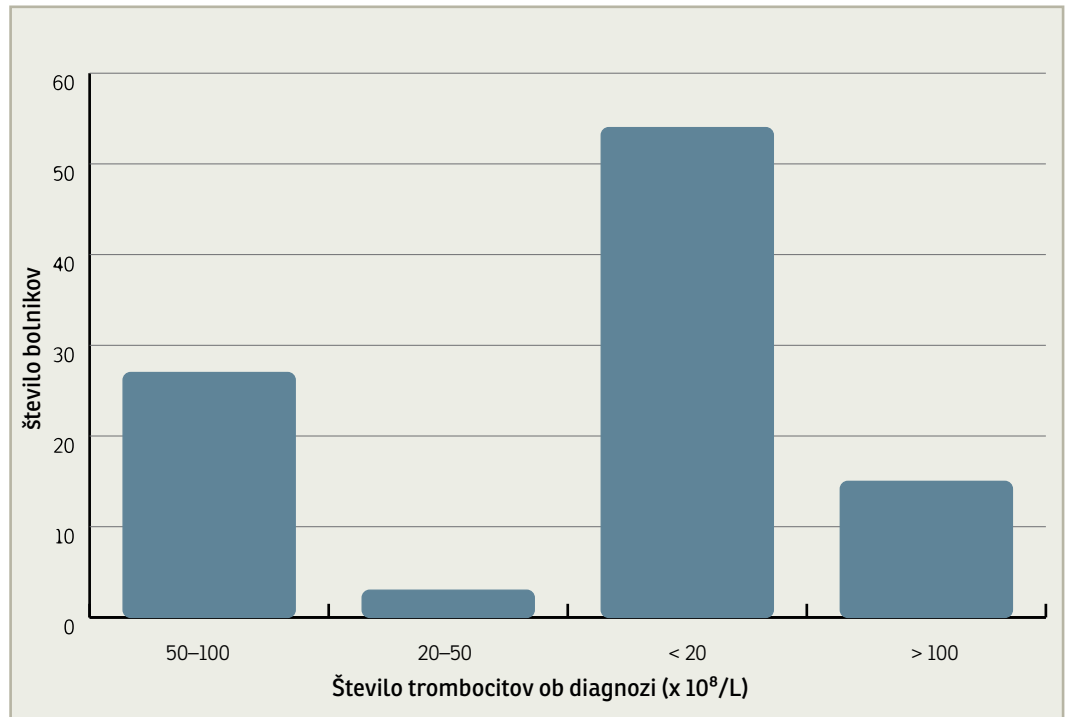
Retrospektivno smo ocenili bolnike, ki smo jih v obdobju od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2011 na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) prvič obravnavali zaradi ITP. Podatke smo zbrali z računalniškim informacijskim sistemom Hipokrat (List d.o.o.) in jih statistično ovrednotili s računalniškim programom Excel. Ob pregledu podatkov smo iz raziskave izključili bolnike, ki niso izpolnjevali meril za diagnozo ITP.<sup>1,2</sup> Preverili smo število trombocitov ob diagnozi. Nato smo ocenili načine in uspešnost zdravljenja<sup>1,2</sup> in število ter resnost krvavitve. Posebej smo ocenili bolnike, ki smo jih zdravili s splenektomijo.

## Rezultati

V obdobju od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2011 smo na KOH obravnavali 153 bolnikov, ki so imeli na novo postavljeno diagnozo ITP. Od teh je diagnostična merila za ITP izpolnjevalo 113/153 (73,8 %) bolnikov, 60 žensk in 53 moških. Povprečna starost je bila 54,6 let, v razponu od 17 do 92 let. 40/153 (26 %) bolnikov ni izpolnjevalo diagnostičnih meril za ITP. To so bili bolniki s sistemskimi boleznimi veziva, bolniki z rakavimi boleznimi, mielodisplastičnim sindromom, bolniki z dokazanimi okužbami z virusi hepatitisa in bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo. Izključili smo tudi bolnike, ki so imeli vrednosti trombocitov nad 140  $\times 10^9/L$ . Odločili smo se, da bolnikov z vrednostjo trombocitov v krvi med 100–140  $\times 10^9/L$  ne izločimo iz raziskave, saj so bile nove smernice,<sup>1,2</sup> objavljene v literaturi šele po letu 2009.

27/113 (23,8 %) bolnikov je imelo ob postavitvi diagnoze število trombocitov

**Slika 1:** Število trombocitov pri bolnikih z novoodkrita ITP.



med 50 in  $100 \times 10^9/L$ , 3/113 (2,6 %) med 20 in  $50 \times 10^9/L$ , 54/113 (47,8 %) manj kot  $20 \times 10^9/L$ , 15/113 (13,2 %) pa nad  $100 \times 10^9/L$  trombocitov (Slika 1).

Ob odkritju bolezni smo krvavitve zabeležili pri 47/113 (41,5 %) bolnikov, od teh ni bila nobena življenje ogrožujoča. Nihče od bolnikov ni umrl zaradi krvavitve.

48/113 (42,5 %) bolnikov ob ugotovitvi bolezni ni potrebovalo zdravljenja. Večina tistih, ki smo jih zdravili, je prejela glukokortikoide. 24/65 (36,2 %) bolnikov je prejelo deksametazon (D) in 19/65 (29,2 %) metilprednizolon (MP). S kombinacijo glukokortikoidov in humanih imunoglobulinov za intravensko uporabo (IvIg) smo zdravili 15/65 (23 %) bolnikov. 7/65 (10,8 %) smo že na začetku zdravili na drug način (mikofenolat mofetil (MMF), ciklosporin (CSA), agonisti trombopoetinskih receptorjev) (Slika 2). S prvim zdravljenjem smo bili uspešni pri 37/65 (56,9 %) bolnikov (Slika 3). 26/65 (40 %) bolnikov, pri katerih je bilo prvo zdravljenje neuspešno, smo v nadaljevanju zdravili z drugimi zdravili. S ciklosporinom A (CyA) smo zdravili 6/26 (23 %) bolnikov, z rituksimabom 5/26 (19,2 %) bolnikov, z romiplostimom 5/26 (19,2 %) bolnikov, z MMF 3/26 (11,5 %) bolnikov, pri posameznih bolnikih pa smo uporabili eltrombopag, IvIg,

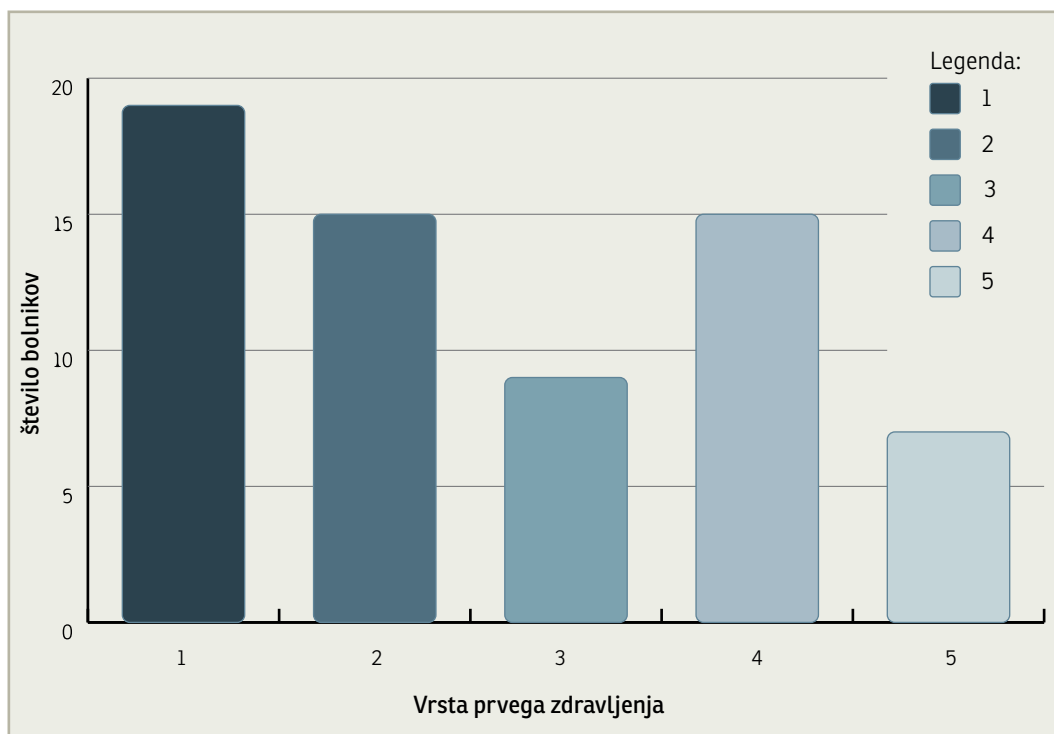
endoksan ali kombinacije zdravil. S temi načini smo bili uspešni pri 16/26 (61,5 %) bolnikov. Kot tretje zdravljenje smo najpogosteje 8/14 (57,1 %) uporabili agoniste trombopoetinskih receptorjev. Druge možnosti zdravljenja (IvIg, endoksan, MMF) smo uporabili pri posameznih bolnikih. Tretji način zdravljenja je bil uspešen pri 11/14 (78,5 %) bolnikih.

V Sloveniji kot možen način zdravljenja pogosto uporabljamo splenektomijo. Na ta način smo zdravili 14/113 (12,4 %) bolnikov, od tega 7 (50 %) žensk in 7 (50 %) moških. Povprečna starost bolnikov je bila 41,5 let v razponu od 17–82 let. Bolniki so imeli pred posegom po pripravi z zdravili povprečno  $82,6 \times 10^9/L$  trombocitov, v razponu med 2 in  $257 \times 10^9/L$ . Tiste, ki so imeli pred posegom manj kot  $20 \times 10^9/L$  trombocitov, takšnih je bilo 4/14 (28,5 %), smo na poseg pripravili z rekombinantnim faktorjem VII. Pri 4/14 (28,5 %) bolnikih smo uporabili IvIg. Po enega bolnika, 1/14 (7 %), smo pripravili z glukokortikoidi, z MMF, eltrombopagom, romiplostimom, s CSA in s kombinacijo glukokortikoidov in IvIg. S splenektomijo smo uspešno zdravili 13/14 (93 %) bolnikov in le pri 2/13 (15,4 %) se je bolezen pozneje ponovila.

**Slika 2:** Vrsta prvega zdravljenja pri bolnikih z novoodkrto ITP.

Legenda:

1-metilprednizolon;  
2-deksametazon  
1–2 kroga;  
3-deksametazon > 2  
kroga; 4-kombinacija  
glukokortikoidov in  
Ivlg, 5-druga zdravila  
(MMF, CSA, agonisti  
trombopoetinskih  
receptorjev).



## Razpravljanje

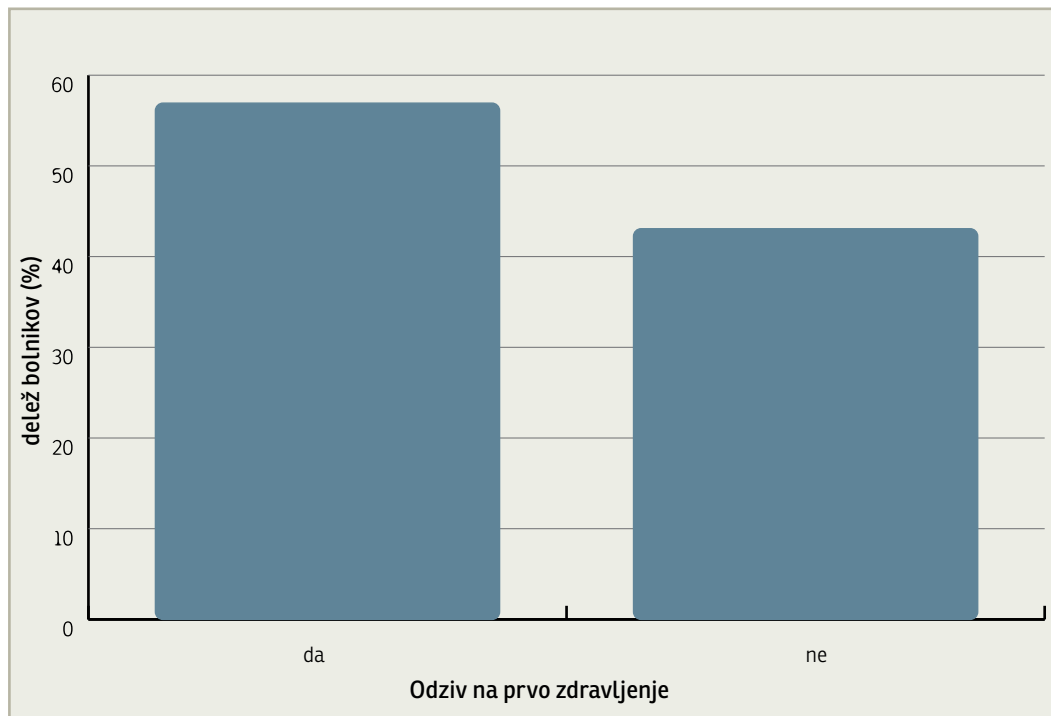
Glede na to, da je ITP diagnoza, ki jo postavimo z izključevanjem, bolniki pogosto ne zadostijo merilom za postavitev diagnoze bolezni. V diagnostičnem postopku je zelo pomembno, da izključimo stanja, ki bi lahko povzročila sekundarno imunsko trombocitopenijo, saj te bolnike zdravimo vzročno. Na KOH so bili to najpogosteje bolniki s sistemskimi boleznimi veziva, z rakavimi boleznimi in dekompenzirano jetrno cirozo.

Kot smo ugotovili tudi z našo raziskavo, veliko bolnikov ob odkritju bolezni zdravljenja sploh ne potrebuje. Odločitev o začetku in načinu zdravljenja je povezana s prisotnostjo in z obsegom krvavitvev, z bolnikovim življenjskim slogom, njegovo starostjo in neželenimi učinki zdravljenja. Praviloma bolezen najprej zdravimo z glukokortikoidi.<sup>4,5</sup> Uporabljamo metilprednizolon ali pulzno zdravljenje z deksametazonom. Učinkovitost zdravljenja pri deksametazonu ocenjujemo peti dan, pri metilprednizolonu pa ocenimo zdravljenje kot neučinkovito, če ne dosežemo odziva po treh tednih.<sup>5</sup> V naši raziskavi smo ocenili, da je zdravljenje uspešno, če je število trombocitov poraslo nad  $50 \times 10^9/L$ . V literaturi to vrednost uporabljajo za oceno trajnega odziva na zdravlje-

nje, če dosežemo vrednosti nad  $100 \times 10^9/L$ , pa govorimo o popolnem odzivu. V kolikor je zdravljenje z glukokortikoidi neučinkovito, imamo poleg že poznanih zdravil za zdravljenje ITP, kot so CSA, MMF in endoksan, v zadnjih letih na voljo novejša in učinkovita zdravila, kot so monoklonsko protitelo rituksimab<sup>6,7</sup> in agonisti trombopoetinskih receptorjev.<sup>8</sup> Pri agonistih trombopoetinskih receptorjev imamo na trgu dve zdravili. Romiplostim je rekombinantni protein, ki ga odmerjamo enkrat na teden podkožno. Eltrombopag je nepeptidna mala molekula, ki ga bolnik prejme enkrat na dan in je peroralni pripravek. Obe zdravili sta indicirani za zdravljenje neodzivne oblike ITP, ko drugi načini, vključno s splenektomijo, niso bili učinkoviti ali pa je bila splenektomija kontraindicirana.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na prvo zdravljenje, v naši bolnišnici kot možni način zdravljenja pogosto uporabimo splenektomijo. Večino bolnikov operiramo z laparoskopsko tehniko, z minimalnim številom zapletov, kar je primerljivo z literaturo.<sup>9</sup> Tovrstno zdravljenje je tako po podatkih iz literature<sup>4</sup> kot po naših podatkih zelo učinkovito in je smiselna izbira za bolnike, ki so sposobni za operacijsko zdravljenje. Dodatna prednost za naše bolnike je tudi dejstvo,

**Slika 3:** Celokupni odziv bolnikov z novoodkrto ITP, ki so potrebovali katerokoli prvo zdravljenje.



da jih v primeru na zdravljenje odporne bolezni na splenektomijo pripravimo z rekombinantnim faktorjem VII.

Pri bolnikih z ITP je kljub majhnim vrednostim števila trombocitov število življenjsko ogrožujočih krvavitvev malo. Nevarnost krvavitvev narašča s starostjo bolnikov; tako so najbolj ogroženi starejši od 60 let.<sup>3</sup> Pri bolnikih z ITP, ki smo jih obravnavali na KOH, na srečo ugotovljamo le manjše, hemodinamsko nepomembne krvavitve. Nihče od obravnavanih bolnikov ni umrl.

Zaključimo lahko, da je tako pri nas kot tudi drugod po svetu postavitve diagnoze ITP težka in jo neredko postavimo tudi pri bolnikih, ki imajo sekundarno trombocitopenijo. Pri bolnikih z ITP je zdravljenje z glukokortikoidi še vedno zdravljenje prve izbire. Za razliko od Severne Amerike pri nas bolnike večkrat zdravimo s splenektomijo, ki je zelo uspešna. Še boljše oskrbo bolnikov pa nam omogočajo nova zdravila, npr. agonisti trombopoetinskih receptorjev in rituksimab.

## Literatura

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton- Mags P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 115: 168–86

2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–93
3. Cohen YC, Djulbegovic B, Lubovitz-Shamai O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet count. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1630–38
4. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106: 2244–51.
5. Cheng Y, Wong RSM, Soo OY, Chui CH, Lau FY, Chan NPH, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831–6
6. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25–33
7. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930–3
8. Stasi R, Evangelista ML, Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Drugs* 2008; 68: 901–12
9. Khan LR, Nixon SJ. Laparoscopic splenectomy is a better treatment for adult ITP than steroids- it should be used earlier in patient management. Conclusion of a ten year follow-up study. *Surgeon* 2007; 5: 3–4,6–8.