



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Εργαστήριο Φυσιολογίας "Φυσιολογείον"

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
“ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“ Παρατηρώντας ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα που
λαμβάνουν αγωγή με ΤΡΟ-ΡAs - 10 χρόνια εμπειρίας”**

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΩΝ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο θέμα:

“ΠΑΡΑΤΗΡΩΝΤΑΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΤΡΟ-RAS-10 ΧΡΟΝΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ”

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Μ. ΜΑΝΤΖΟΥΡΑΝΗ (Επιβλέπουσα)	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
Μ. ΚΟΥΤΣΟΥΛΙΕΡΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
Α. ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ	ΑΝΑΠΛ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1ο

1.1 Εισαγωγή	σελ.6
1.2 Ιστορική αναδρομή	σελ.6
1.3 Ορισμός	σελ.8
1.4 Ταξινόμηση της νόσου	σελ.8

Κεφάλαιο 2ο

2.1 Παθοφυσιολογία	σελ.11
2.1. Εκλυτικά αίτια	σελ.11
2.1.1. Λοιμώξεις	σελ.11
2.1.2 Εμβολιασμοί	σελ.13
2.2 Immune alteration	σελ.13
2.3 Παραγωγή αντισωμάτων	σελ.14
2.4 Περιφερική καταστροφή αιμοπεταλίων	σελ.14

Κεφάλαιο 3ο – Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

3.1 Αιμορραγικές εκδηλώσεις	σελ.15
3.1.1 Κατηγοριοποίηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων	σελ.15
3.1.2 Πετέχια και πορφύρα	σελ.16
3.2 Έντονη κόπωση και έκπτωση της ποιότητας ζωής	σελ.17
3.3 Συσχέτιση αιμορραγικών εκδηλώσεων και θρομβοπενίας	σελ.19
3.4 Θρομβώσεις	σελ.20

Κεφάλαιο 4ο – Διαγνωστική προσέγγιση ITP

4.1 Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση	σελ.21
4.2 Εργαστηριακές εξετάσεις	σελ.21
4.2.1 Βασικός έλεγχος	σελ.22
4.2.2 Περαιτέρω έλεγχος	σελ.24

Κεφάλαιο 5^ο – Θεραπευτική αντιμετώπιση

5.1 Θεραπευτικός στόχος	σελ.25
5.2 Ενδείξεις εισαγωγής σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο	σελ.26

Κεφάλαιο 6^ο – Πρώτης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση

6.1 Ενδείξεις έναρξης θεραπείας	σελ.27
6.2 Επιλογή θεραπείας	σελ.28
6.2.1 Κορτικοστεροειδή	σελ.29
6.2.2 Ενδοφλέβια χορήγηση αυτοάνοσης γ-σφαιρίνης	σελ.29
6.2.3 Ενδοφλέβια χορήγηση Rhesus παράγοντα D (Rhlg)	σελ.30
6.3 Διαχείριση ασθενών με οξύ αιμορραγικό επεισόδιο και ITP	σελ.30

Κεφάλαιο 7^ο – Δεύτερης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση

7.1 Ριτουξιμάμπη (rituximab)	σελ.31
7.2 Σπληνεκτομή	σελ. 33
7.2.1 Αποτελεσματικότητα σπληνεκτομής	σελ.33
7.2.2 Προγνωστικά στοιχεία αποτελεσματικότητας σπληνεκτομής	σελ.34
7.2.3 Ασφάλεια ολικής σπληνεκτομής	σελ.34
7.3 Αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAS)	σελ.35
7.3.1 Η παραγωγή της θρομβοποιητίνης και ο υποδοχέας της	σελ.35
7.3.2 Κλινικές μελέτες	σελ.36
7.3.3 Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησής των TPO-RAS	σελ.37
7.4 Ενδείξεις, τρόποι χορήγησης, δοσολογία, παρακολούθηση και αλληλεπιδράσεις μεταξύ λοιπών φαρμάκων και των TPO-RAS	σελ.39
7.4.1 Eltrombopag	σελ.39
7.4.2 Romiplostim	σελ.41
7.4.3 Avatrombopag	σελ.42

Κεφάλαιο 8^ο

8.1 Στόχοι της μελέτης	σελ.44
8.2 Υλικά και μέθοδοι	σελ.44
8.3 Στατιστική ανάλυση	σελ.46
8.4 Αποτελέσματα	σελ.46

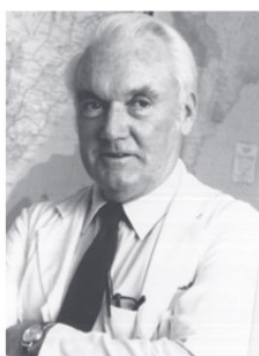
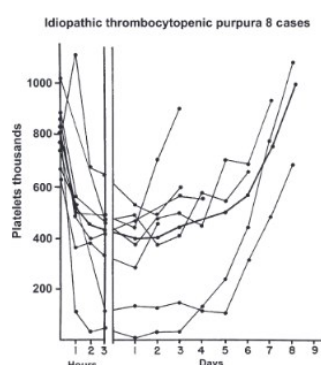
Κεφάλαιο 9^ο

9.1 Συζήτηση	σελ. 50
9.2 Περίληψη	σελ.53
9.3 Summary	σελ.54
9.4 Βιβλιογραφία	σελ.55

Το έτος 1808 μ.Χ. ο δερματολόγος Robert Willan περιέγραψε για πρώτη φορά το πορφυρικό σύνδρομο ως την εμφάνιση πετεχειών στους βλεννογόνους και τα άκρα, κυρίως σε γυναίκες και παιδιά, χωρίς συνοδά συστηματικά συμπτώματα.

Το επόμενο έτος (1882 μ.Χ.) ο Ιταλός ιατρός Julius Bizzozero απέδειξε την ύπαρξη των αιμοπεταλίων ως ανεξάρτητα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος με σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της αιμόστασης. Ένα έτος μετά (1883 μ.Χ.) ο F. Brohm συσχέτισε την εμφάνιση του πορφυρικού συνδρόμου με την εμφάνιση χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (4).

Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση της αυτοάνοσης θρομβοπενίας πραγματοποιήθηκε το έτος 1916 μ.Χ. από τον φοιτητή Ιατρικής Paul Kaznelson, ο οποίος παρουσίασε την περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων στον σπλήνα ως τον επικρατέστερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της εμφάνισης θρομβοπενίας. Με τον δάσκαλο και μέντορά του Doktor Schloffer πραγματοποίησαν το ίδιο έτος την πρώτη σπληνεκτομή σε μια θήλυ ασθενή 36 ετών με ιδιοπαθή θρομβοπενία. Η επέμβαση κρίθηκε ως επιτυχής καθώς οδήγησε σε πλήρη ύφεση της νόσου. (5)



Εικόνα 2: Το γράφημα που αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της πειραματικής δοκιμής των Harrington-Hollingsworth. Παρατηρείται ταχεία εγκατάσταση θρομβοπενίας σε υγιείς ασθενείς μετά από μετάγγιση με πλάσμα αίματος ασθενών με ITP, με μεγαλύτερη στο πλάσμα του Hollingsworth. Ακολουθεί ομαλοποίηση των αιμοπεταλίων.

Αρκετές δεκαετίες αργότερα, το έτος 1951 μ.Χ. οι William J. Harrington και James W. Hollingsworth πραγματοποίησαν μια σειρά πειραματικών ερευνών στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Barnes-Jewish στην περιοχή Saint Louis, στην επαρχία του Μισσούρι, βάση των οποίων ανακάλυψαν την παρουσία ενός θρομβοκυττοπενικού παράγοντα στον ορό των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενία, ο οποίος συνδέεται με τα αιμοπετάλια και οδηγεί στην περιφερική καταστροφή τους. (6).

1.3 Ορισμός

Ως αυτοάνοση θρομβοπενία χαρακτηρίζεται μια αυτοάνοσης αρχής, επίκτητη νόσος των ενηλίκων και των παιδιών, η οποία χαρακτηρίζεται από παροδική ή εμμένουσα πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών εκδηλώσεων, ο οποίος συσχετίζεται με το μέγεθος της θρομβοπενίας. Τα αιμοπετάλια είναι μικρά, δισκοειδή, διάφανα κυτταρικά θραύσματα προερχόμενα από τα θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων. Ο μέσος όρος διάρκειας ζωής είναι μόλις 5 με 9 ημέρες και διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην διαδικασία της αιμόστασης και της θρομβοποίησης (7).

Ως θρομβοπενία ορίζεται η μείωση του συνολικού αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω των 100.000/μL. Η σοβαρού βαθμού θρομβοπενία στοιχειοθετείται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος των 20.000/μL.

Στην ITP η εμφάνιση θρομβοπενίας δεν συνοδεύεται από διαταραχές των υπολοίπων αιμοποιητικών σειρών. Σημειώνεται δε ότι μορφολογικά τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά (8) και ότι η ολόενα και μεγαλύτερη μείωση του συνολικού αριθμού των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρής βαρύτητας αιμορραγικές εκδηλώσεις, εντούτοις αυτό δεν είναι δεσμευτικό καθώς συνυπολογίζεται και η διαταραχή στην λειτουργικότητα τους. (9)

1.4 Ταξινόμηση της νόσου

Η αυτοάνοση θρομβοπενία ταξινομείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη εκλυτικού παράγοντα ο οποίος οδηγεί σε πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς διαφέρει τόσο η φυσική εξέλιξη της νόσου σε κάθε κατηγορία, όπως και η ενδεδειγμένη θεραπεία.

Η πρωτοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα είναι μια αυτοάνοσης αρχής νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοπενίας, με τον συνολικό αριθμό των αιμοπεταλίων στον όρο να μετράτε μικρότερος των $100 \times 10^9/L$, επί απουσίας οποιοδήποτε άλλου αιτίου ή νόσου που να οδηγεί σε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Ως δευτεροπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία χαρακτηρίζονται όλες οι περιπτώσεις εμφάνισης αυτοάνοσης αρχής θρομβοπενίας, για τις οποίες υπάρχει εκλυτικό αίτιο, το οποίο και καθορίζει την θεραπεία που πρέπει να ακολουθηθεί (πίνακας 1).

Η αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) μπορεί επίσης να ταξινομηθεί βάση του χρόνου εμφάνισής σε νεοδιαγνωσθείσα, εμμένουσα, χρόνια, με και βάση της ανταπόκρισης σε ανταποκρινόμενη και ανθεκτική ενώ βάση βαρύτητας των συμπτωμάτων σε ήπια και σοβαρή. Ως νεοδιαγνωσθείσα ITP ορίζεται η νόσος που έχει διαγνωσθεί εντός των προηγούμενων 3 μηνών. Η εμμένουσα ITP είναι η εν εξέλιξη νόσος σε χρονικό διάστημα 3 έως 12 μηνών από την διάγνωση και αφορά ασθενείς που δεν κατάφεραν πλήρη ύφεση άνευ θεραπείας ή δεν διατήρησαν πλήρη ύφεση μετά την διακοπή της θεραπείας. Η χρόνια ITP διαρκεί περισσότερους από 12 μήνες από την στιγμή της διάγνωσης. Ως, άμεσης ανταπόκρισης ορίζεται η νόσος που απαντά στην θεραπεία εντός μιας εβδομάδας, διπλασιάζοντας τον αριθμό των αιμοπεταλίων, ως αρχικής ανταπόκρισης όπου παρατηρείται ανταπόκριση στην θεραπεία εντός ενός μηνός και ως διαρκούς ανταπόκρισης ορίζεται η νόσος όπου παρατηρείται διπλασιασμός του αριθμού των αιμοπεταλίων από τον αρχικό τους αριθμό στους έξι μήνες. Στην ανθεκτική ITP παρατηρείται συνεχής ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών, ώστε να επιτυγχάνεται αύξηση του ολικού αριθμού των αιμοπεταλίων. Τέλος, στην σοβαρή ITP εκδηλώνονται σοβαρού βαθμού αιμορραγικές εκδηλώσεις κατά την διάγνωση της νόσου ή εμφανίζονται νέα αιμορραγικά φαινόμενα τα οπότε και απαιτούνται νέα θεραπευτικά μέτρα προς αντιμετώπιση. (10)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ITP	
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ITP	Αυτοάνοσης αρχής νόσος χαρακτηριζόμενη από την παρουσία θρομβοπενίας (ολικός αριθμός αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/L$), χωρίς παρουσία διαταραχών που μπορεί να την προκαλέσουν. Η διάγνωση πραγματοποιείται εξ' αποκλεισμού και εκδηλώνεται κλινικά κυρίως με αιμορραγικά φαινόμενα.
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ITP	Παθήσεις ανοσολογικής αρχής με θρομβοπενία, πέραν της πρωτοπαθούς ITP.
ΝΕΟ-ΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ITP	Διάγνωση προ 3 μηνών.
ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ITP	Διάγνωση προ 3 έως 12 μηνών. Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς στους οποίους δεν παρουσιάζεται αυτόματη ύφεση ή δεν επιτυγχάνεται μακροχρόνια ύφεση μετά από την λήψη θεραπείας.
ΧΡΟΝΙΑ ITP	Διάρκεια νόσου μεγαλύτερη άνω των 12 μηνών.
ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ITP	Παρουσία σοβαρών αιμορραγικών εκδηλώσεων κατά την διάγνωση της νόσου ή επανεμφάνιση νέων αιμορραγικών εκδηλώσεων που απαιτούν περαιτέρω αντιμετώπιση.
ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ITP	Οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν δεν ανήκει στις σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις
ΑΜΕΣΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	Αύξηση αιμοπεταλίων $>30 \times 10^9/L$ και διπλασιασμός τους εντός 1 εβδομάδας
ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	Αύξηση αιμοπεταλίων $>30 \times 10^9/L$ και διπλασιασμός τους εντός 1 μηνός
ΔΙΑΡΚΟΥΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	Αύξηση αιμοπεταλίων $>30 \times 10^9/L$ και διπλασιασμός τους στους 6 μήνες

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ITP κατά την Αμερικάνικη Αιματολογική Εταιρία, (103)

Κεφάλαιο 2^ο

2.1 Παθοφυσιολογία

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι εμπλέκονται στην εκδήλωση της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, είναι ποικίλοι και δεν έχουν πλήρως μελετηθεί ακόμα. Σε αυτούς ανήκουν η περιφερική καταστροφή των κυττάρων, η οποία επάγεται από την σύνδεση των αιμοπεταλίων με αντισώματα στον ορό των ασθενών, η ενεργοποίηση της δράσης των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων έναντι των αιμοπεταλίων, και η μειωμένη παραγωγή των αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών λόγω δράσης διαφόρων αυτό-αντισωμάτων στα μεγακαρυοκύτταρα. Τα περισσότερα αυτό-αντισώματα συνδέονται με γλυκοπρωτεϊνές της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων οδηγώντας στην απόπτωση (11-14). Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να διαφέρουν μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας.

2.1. Εκλυτικά αίτια

Σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών η αυτοάνοση θρομβοπενία εκδηλώνεται κλινικά και εργαστηριακά μετά από έκθεση σε έναν εξωγενή παράγοντα ή συνυπάρχει με μια άλλη νόσο.(15) Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων το εκλυτικό αίτιο δεν εντοπίζεται αλλά αποδίδεται σε πιθανά αίτια όπως λοιμώξεις, αυτοάνοσα σύνδρομα, λεμφογενείς κακοήθειες καθώς φαρμακευτικές ουσίες και εμβόλια και η νόσος χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής ITP. Ορισμένα από τα συνηθέστερα αίτια είναι τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, λεμφώματα) το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η νόσος της κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας, η προσβολή από ιούς (HBV, HCV, HIV, CMV και VZV, Ιός Zika...) ο εμβολιασμός έναντι ιλαράς-παρωτίδας-ερυθράς (MMR) (17-18, πίνακας 2).

ΕΚΛΥΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ITP	
ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	• Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο • Αυτόάνοσο λεμφουπερπλαστικό σύνδρομο • Σύνδρομο Evans • Ρευματοειδής αρθρίτιδα • Συστηματικός ερυθηματώδης νόσος • Φλεγμονώδεις νόσου του εντέρου
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	• HIV • CMV • EBV • HCV • Helicobacter pylori • Varicella zoster virus (VZV) • Zika virus
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ	• Λέμφωμα • Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL)
ΦΑΡΜΑΚΑ-ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ	• Αλεmtουζουμάμπη • Ipilimumab • Εμβολίο MMR • Pembrolizumab

Πίνακας 2: Εκλυτικά αίτια εμφάνισης ITP

2.1.1 Λοιμώξεις

Οι πιο συχνά σχετιζόμενες λοιμώξεις με την ITP είναι οι ιογενείς. Αντισώματα έναντι αντιγόνων του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), της ηπατίτιδας C (HCV)(19-20), του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) και του έρπητα ζωστήρα (VZV) ενδέχεται να στραφούν ενάντια αντιγόνων της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων ενεργοποιώντας την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος (21-22).

Η λοίμωξη από τον ιό Zika μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σοβαρού βαθμού θρομβοπενία. Σε μια μελέτη 37,878 ασθενών με ιογενή λοίμωξη από Zika, οι 47 παρουσίασαν σοβαρού βαθμού θρομβοπενία. Από το σύνολο αυτών οι 12 παρουσίασαν συνολικό αριθμό αιμοπεταλίων <50K/microI και αιμορραγικές εκδηλώσεις, κυρίως πετέχειες και αιματουρία, ενώ 1 ασθενής παρουσίασε ενδοκράνια αιμορραγία. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ανταποκρίθηκαν άριστα στην χορήγηση θεραπείας για ITP (23).

Επιπρόσθετα, τα τελευταία δύο έτη έχουν περιγραφεί περιστατικά ασθενών με δευτεροπαθή ITP στα πλαίσια λοίμωξης από τον ιό του οξέος σοβαρού αναπνευστικού συνδρόμου -2 (SARS Cov-2). Η διαφορική διάγνωση της ITP έναντι άλλων καταστάσεων που οδηγούν σε υπεργλοιότητα, όπως η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, είναι εξαιρετικά δυσχερής. (24) Η κλινική εκδήλωση της νόσου οφείλεται πιθανότερα στην αλληλεπίδραση των αντισωμάτων έναντι του ιού με τις γλυκοπρωτεϊνές επιφανείας GPIIb/IIIa και GPIb-IX-V του κυτταρικού τοιχώματος των αιμοπεταλίων, οδηγώντας στην αυξημένη καταστροφή αυτών. Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε πως η νόσος εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο μετά από την πρώτη εβδομάδα εκδήλωσης της COVID-19, με σημαντικά αιμορραγικά ή θρομβωτικά φαινόμενα. (25).

2.1.2 Εμβολιασμοί

Ο εμβολιασμός των παιδιών με το τριπλό εμβόλιο έναντι της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR) έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση δευτεροπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας. (26) Η νόσος εκδηλώνεται περίπου έξι βδομάδες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού. (27-28) Η κλινική εκδήλωση της ITP είναι ομαλή και η νόσος τίθεται σε ύφεση στο 93% των περιπτώσεων, σε χρονικό διάστημα 6 μηνών από την εκδήλωσή της. (29) Σε μια συστηματική αναδρομή 9 μελετών ο κίνδυνος εμφάνισης ITP μετά από τον εμβολιασμό με MMR ήταν μικρότερος σε σύγκριση με τον κίνδυνο εμφάνισης μετά από νόσηση του παιδιού. Η χρήση του MMR εμβολίου δεν συνδέθηκε με την εμφάνιση υποτροπών της νόσου (30).

Πέραν του MMR εμβολίου, έχουν περιγραφεί και μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με δευτεροπαθή ITP μετά από χορήγηση mRNA εμβολίου έναντι του COVID-19, ωστόσο περισσότερα δεδομένα πρέπει να δημοσιευθούν (31-32).

2.2 Immune alteration

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία αυτό-αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων. Σε αυτό μπορεί να οδηγήσουν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, το σύνδρομο Evans, η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών ή η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία. (33-34)

Πέραν της δημιουργίας αυτό-αντισωμάτων, σημαντικό είναι και η ενεργοποίηση των T-κυτταροτοξικών κυττάρων καθώς και η τροποποίηση της λειτουργικότητας των T-ρυθμιστικών κυττάρων (35-36). Στους περισσότερους ασθενείς με πρωτοπαθή ITP έχει διαπιστωθεί ένα CD4⁺ Th0/Th1 προφίλ το οποίο σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης-γ και ιντερλευκίνης-2(37-38). Ταυτόχρονα παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα των Th2 και T ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs). Ο αυξημένος λόγος Th1/Th2 οδηγεί σε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Μείωση της τιμής του λόγου Th1/Th2 και ομαλοποίηση του αριθμού των Tregs έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από σπληνεκτομή ή λήψη ριτουξιμάμπης (39). Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης ότι η παραγωγή των αυτό-αντισωμάτων της ITP είναι εξαρτώμενη από τα T-κύτταρα. Τα CD8⁺ Tc T-κυτταροτοξικά συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου προκαλώντας κυτταρική λύση των αιμοπεταλίων μέσω της έκφρασης των γκρανοενζύμων A και B, της από-λιποπρωτεΐνης 1 και της περφορίνης(40).

2.3 Παραγωγή αντισωμάτων

Τα αντισώματα έναντι των αιμοπεταλίων της ITP ενδέχεται να μην είναι ανιχνεύσιμα στο 50% των ασθενών(41). Η παραγωγή τους από τα CD20⁺ B-λεμφοκύτταρα, οφείλεται στην αλληλεπίδραση των CD4⁺ T- βοηθητικών κυττάρων με γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας των αιμοπεταλίων, κυρίως την GPIIb/IIIa, μέσω διέγερσης των CD40:CD40L κυττάρων (42-44).

2.4 Περιφερική καταστροφή αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια στην ITP καταστρέφονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Το βασικό όργανο περιφερικής καταστροφής των είναι ο σπλήνας. Το γεγονός αυτό εξηγεί την αποτελεσματικότητα της σπληνεκτομής ως θεραπεία εκλογής για την ITP (45). Ωστόσο, περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων συμβαίνει και σε άλλα όργανα, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών καθώς επίσης και το λεμφικό σύστημα, γεγονός το οποίο εξηγεί την πιθανή επανεμφάνιση της νόσου μετά την σπληνεκτομή.

Κεφάλαιο 3^ο – Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

Πολλοί ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του. Στους ασθενείς που εμφανίζουν συμπτωματολογία, η κλινική εικόνα της νόσου εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία. Πιο συχνές είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, το έντονο αίσθημα κόπωσης (fatigue), το οποίο οδηγεί σε έκπτωση της ποιότητας ζωής και οι θρομβώσεις. Καθώς συχνά η νόσος είναι δευτεροπαθής, κάθε ασθενής με νεοδιαγνωσθείσα θρομβοπενία θα πρέπει να ελεγχθεί για συμπτωμάτων σχετικών με τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (εξάνθημα, ορογονίτια, αρθραλγίες), ηπατίτιδας C (ηπατομεγαλία, επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία), λοιμώξεις ή κακοήθειες του λεμφικού συστήματος (εμπίρετο, λεμφαδενοπάθεια). Επίσης, είναι σημαντικό κατά την λήψη του ιστορικού να αποσαφηνισθεί η πρόσφατη λήψη συνταγογραφημένων ή και μη φαρμακευτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων φυτικών σκευασμάτων. (46)

3.1 Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι το πιο συχνό κλινικό σύμπτωμα της Αυτοάνοσης Θρομβοπενίας και εμφανίζεται περίπου στο 75% των ασθενών. Συνηθέστερες θέσεις εκδήλωσης είναι το δέρμα, οι βλεννογόνοι της στοματικής κοιλότητας, το γαστρεντερικό σύστημα αλλά και εν γένει όλα τα ανατομικά συστήματα (καρδιοαναπνευστικό, ουροποιητικό, μυϊκό, εριστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα).

3.1.1 Κατηγοριοποίηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων

Η Διεθνής Ομάδα Εργασίας της Αυτοάνοσης Θρομβοπενίας (IWG) έχει περιγράψει τον τύπο των αιμορραγικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την ITP, σε συνδυασμό με τα διαγνωστικά κριτήρια τους και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που συστήνονται (47-48).

Βάσει της IWG, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις κατηγοριοποιούνται βάση του σημείου εμφάνισης σε δερματικές, αιμορραγίες βλεννογόνων και αιμορραγικές

εκδηλώσεις των εσωτερικών οργάνων. Σε κάθε περιοχή οι αιμορραγίες υποκατηγοριοποιούνται περαιτέρω βάση της βαρύτητας της αιμορραγίας.

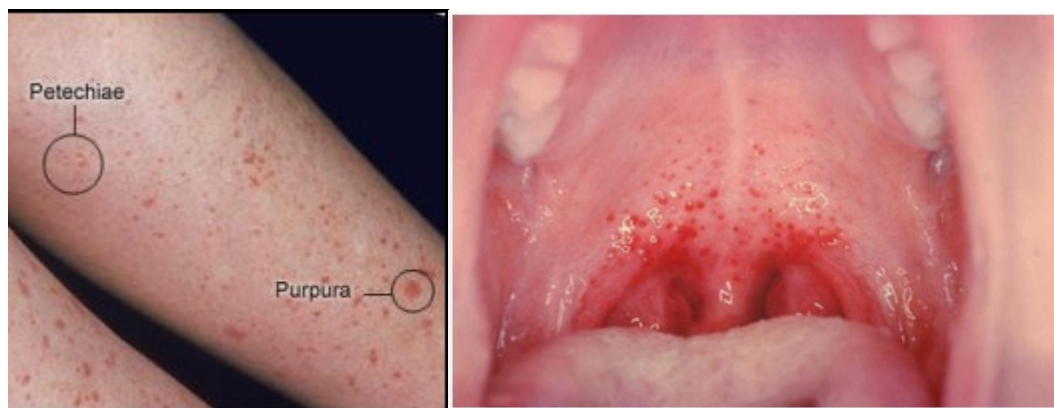
Η ταξινόμηση της βαρύτητας της αιμορραγίας γίνεται βάση της επικείμενης θνητότητας λόγω της αιμορραγίας και ξεκινά από την βαθμίδα μηδέν (0) έως την βαθμίδα τέσσερα (4). Στην βαθμίδα μηδέν (0) δεν παρατηρείται μακροσκοπική ούτε και μικροσκοπική αιμορραγική εκδήλωση. Αντίθετα, οι ασθενείς που εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις που εντάσσονται στην βαθμίδα τέσσερα (4) χρήζουν νοσηλείας σε νοσοκομειακό θάλαμο και στην πλειονότητα τους υποστήριξη με μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, καθώς παρατηρείται πτώση της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των δύο γραμμαρίων ανά χιλιοστόλιτρο (2g/dl). (49-50)

Ως κριτικής βαρύτητας ορίζεται η αιμορραγία που εκδηλώνεται σε μείζονα όργανα και οδηγεί σε αιμοδυναμική αστάθεια, αναπνευστική δυσχέρεια και απώλεια της συνείδησης. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ενδοκράνια αιμορραγία, η αιμορραγία του μυελού των οστών, η ενδοφθάλμια αιμορραγία, η οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, το αιμοπερικάρδιο με επερχόμενο επιπωματισμό και η ενδομυϊκή αιμορραγία που οδηγεί σε σύνδρομο διαμερίσματος. (51)

Η ενδοκράνια αιμορραγία αποτελεί την πιο δυσμενή εκδήλωση της νόσου. Είναι συχνότερη στους ενήλικες από ότι στα παιδιά και οφείλεται σε σοβαρού βαθμού θρομβοπενία (συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/L$). (52-53)

3.1.2 Πετέχεια και πορφύρα

Οι πετεχειώδεις βλάβες είναι επίπεδες, εξέρυθρες, σαφώς περιεγραμμένες, μη ψηλαφητές και μη κνησμώδεις δερματικές βλάβες, οι οποίες δεν μεταβάλουν το χρώμα τους σε λευκό μετά από άσκηση πίεσης στο σημείο εμφάνισης. Όταν η εμφάνιση τους οφείλεται στην Αυτοάνοση Θρομβοπενία παρουσιάζονται συνηθέστερα στα κάτω άκρα, γύρω από τους βουβώνες και στον στοματικό βλεννογόνο. Χαρακτηριστική είναι η οξεία εμφάνιση τους μετά από την εγκατάσταση της θρομβοπενίας. (54)

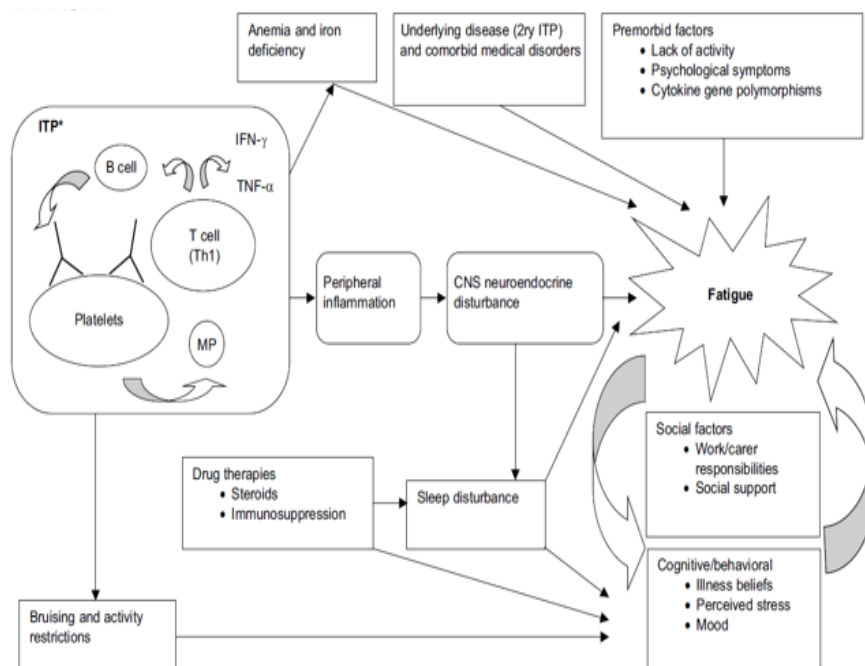


Εικόνα 3 - μακροσκοπικές διαφορές μεταξύ πετέχειας και πορφύρας

Το πορφυρικό εξάνθημα δημιουργείται από συνένωση πετεχειώδων πλακών στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πορφυρικού εξανθήματος είναι όμοια με των πετεχειών (55). Βάση της θέση εντόπισης μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε ξηρά πορφύρα, η οποία εμφανίζεται στα κάτω άκρα και τους βουβώνες, και υγρή πορφύρα, η οποία εμφανίζεται στο στοματικό βλεννογόνο και συχνά συνδέεται με σημαντικού βαθμού θρομβοπενία, αν και αυτή η κατηγοριοποίηση τείνει να εκλείψει. (56)

3.2 Έντονη κόπωση και έκπτωση της ποιότητας ζωής-Μελέτη i-WISH

Η αυτοάνοση θρομβοπενία έχει ένα ουσιαστικό και πολυεπίπεδο αποτύπωμα στην ποιότητα ζωής των ασθενών (health related quality of life-HRQoL). Η έκφραση του φαινομένου αυτού συχνά παρουσιάζεται από τους ίδιους τους ασθενείς ως αίσθημα κόπωσης, του οποίου η βαρύτητα διακυμαίνεται από χαμηλής έκφρασης μέχρι βαρύτητας, όπου και επηρεάζεται η παραγωγικότητα του ατόμου. Αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα εμφάνισης κλινική εικόνα της αυτοάνοσης θρομβοπενίας και συχνά συνοδεύεται από σοβαρού βαθμού θρομβοπενία (ολικός αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από $50 \times 10^9/L$) (57). Παθοφυσιολογικά, η εμφάνιση του συμπτώματος οφείλεται στην έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα, μέσω της οποίας απελευθερώνονται κυτοκίνες που δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Συνεπικουρικά, τα δ-κοκκία που απελευθερώνονται μετά από την λύση των αιμοπεταλίων δρουν επίσης ως νευροδιαβιβαστές εντείνοντας την ένταση του αισθήματος της κόπωσης (εικόνα 4).



Εικόνα 4: παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμφάνισης κόπωσης. Τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα προσβάλλουν απευθείας τα αιμοπετάλια, εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και καθοδηγούν τον σχηματισμό αυτό-δραστικών Β-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την καταστροφή των αιμοπεταλίων από αντισώματα και συμπλήρωμα. Τα δ-κοκκία των αιμοπεταλίων είναι προθρομβωτικοί παράγοντες με δράση νευροδιαβιστών.(57)

Η μελέτη I-WISH (ITP World Impact Survey) είναι μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 1507 ασθενείς και 472 θεράποντες ιατροί. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή του αποτυπώματος της ITP στην ποιότητα ζωής των ασθενών (HRQoL) και την παραγωγικότητά τους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το 75% των ασθενών ανέφερε μειωμένη ενεργητικότητα, το 77% των ασθενών μείωση ικανότητας για άθληση και το 75% των ασθενών μείωση της ικανότητας τους να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της καθημερινότητάς τους. Κατ' αντιστοιχία, το 59% των θεραπόντων ιατρών συνέδεσε την παρουσία της Αυτοάνοσης Θρομβοπενίας με την μείωση του επιπέδου ζωής των ασθενών, γεγονός το οποίο υποδεικνύει την μειωμένη ικανότητα του ιατρικού προσωπικού να προσεγγίσει το συγκεκριμένο σύμπτωμα. Επίσης, ως προς την ικανότητα εργασίας, το 60% του υπό μελέτη συνόλου ανέφερε μείωση στην αποδοτικότητα και την ικανότητα του να εργασθεί.(58).

3.3 Συσχέτιση αιμορραγικών εκδηλώσεων και θρομβοπενίας

Τα αιμοπετάλια αποτελούν θραύσματα ερυθρών αιμοσφαιρίων με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής τις εκατόν είκοσι (120) ημέρες. Διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην διαδικασία της θρομβοποίησης διατηρώντας την ακεραιότητα των αγγείων μετά από έναν ενδοθηλιακό τραυματισμό. Σε πολλαπλές κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί θετική κλινική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικών εκδηλώσεων στους πάσχοντες από ΙΤΡ.

Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια συνήθως συνδέονται με συνολικό αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $50 \times 10^9/L$ ενώ σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια συνδέονται με σοβαρού βαθμού θρομβοπενία όπου ο συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων είναι μικρότερος των $10 \times 10^9/L$ (πίνακας 3).(59).

Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας συσχετίζεται με τον τύπου της ΙΤΡ και την ταχύτητα καταστροφής των αιμοπεταλίων. Παραδείγματος χάριν, η εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι πιο συχνή στην δευτεροπαθή ΙΤΡ λόγω ανοσοανεπάρκειας. Παράλληλα, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι συχνότερες στην φαρμακοεπαγόμενη ΙΤΡ όπου ο ρυθμός μείωσης των αιμοπεταλίων είναι ταχύτατος.(60)

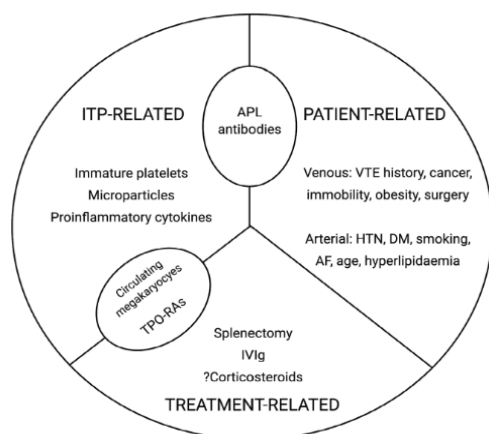
Βαθμός Αιμορραγικού κινδύνου		Περιγραφή
0	None (καμία)	(-) αιμορραγία
1	Minor (μικρού)	<100 Πετέχειες και/ή < 5 εκχυμώσεις (<3cm)
2	Mil (ήπια)	>100 πετέχειες και/ή εκχυμώσεις >3cm
3A	Low risk moderate (μετρίως χαμηλού κινδύνου)	Υγρή πορφύρα στοματικού βλενογόννου, επίσταξη <5min
3B	High risk moderate (μετρίως υψηλού κινδύνου)	Σοβαρή επίσταξη >5min, αιματοουρία, μηνορραγία, αιματοχεσία
4	Severe (σοβαρός)	Αιμορραγία σπλαχνικών οργάνων (πνεύμονες, καρδιά, πεπτικό σύστημα κλπ) που απαιτεί άμεσα θεραπεία
5	Life threatening/Fetal (κίνδυνος απειλητικός για την ζωή του ασθενούς)	Ενδοκράνια αιμορραγία ή οποιαδήποτε άλλη αιμορραγία απειλητική για τη ζωή

Πίνακας 3:κατηγοριοποίηση αιμορραγικών συμβάντων βάση IWG (International Workplace Group of ITP)

3.4 Θρομβώσεις

Η αυτοάνοση θρομβοπενία είναι εξ ορισμού μία θρομβογόνος νόσος. Τα τελευταία είκοσι έτη έχουν αυξηθεί τα περιστατικά φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων που συνδέονται με την νόσο. Βάση πολλαπλών μελετών καταγραφής το ποσοστό επίπτωσης των φλεβικών θρομβώσεων είναι υψηλότερο. Πέραν των φλεβικών θρομβώσεων, εξαιρετικά συνήθεις είναι και οι αρτηριακού τύπου θρομβώσεις, μεγάλων και μεσαίων αγγείων. Συνηθέστερα εκδηλώνονται ως οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST-T) και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (61).

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης των θρομβώσεων είναι ίδιες με του γενικού πληθυσμού και αφορούν στην ηλικία, στις συνοσηρότητες (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, συνυπάρχουσες αρρυθμίες και κακοήθειες), τις έξεις του ασθενούς (κάπνισμα, χρήση ναρκωτικών ουσιών) και το οικογενειακό ιστορικό. Επίσης, η χορηγούμενες για την ITP θεραπείες ενδέχεται να τροφοδοτήσουν την εμφάνιση θρομβώσεων. Περιγράφονται περιστατικά φλεβικών θρομβώσεων μετά από σπληνεκτομή, χορήγηση αυτοάνοσης γ-σφαιρίνης ενδοφλεβίως (IVIg) και την χορήγηση κορτικοστεροειδών (εικόνα 5). Τέλος, η χορήγηση των νεότερων Αγωνιστών της Θρομβοποιητίνης eltrombopag, romiplostim ή avatrombopag ενδέχεται να συνδεθούν με εμφάνιση θρομβώσεων, καθώς και οι τρεις φαρμακευτικές ουσίες οδηγούν στην εν μέρει στην αλλαγή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (62-63).



Εικόνα 5: Η εμφάνιση θρομβώσεων στην ITP αφορά πολύπλοκο παθοφυσιολογικό μηχανισμό με αλληλοεπικαλυπτόμενα μονοπάτια που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου, το ιστορικό των ασθενών και την θεραπευτική αγωγή.(62)

Κεφάλαιο 4^ο – Διαγνωστική προσέγγιση ITP

Διαγνωστική προσέγγιση ITP

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ITP γίνεται δια της εις άτοπου απαγωγής καθώς δεν υπάρχουν συγκεκριμένες εξετάσεις που να οριστικοποιούν τη διάγνωση της νόσου. Στην διαγνωστική προσέγγιση υπάγονται η λήψη πλήρους ιστορικού, η ενδεδειγμένη κλινική εξέταση και μια σειρά εργαστηριακών εξετάσεων ώστε να διαπιστωθεί η θρομβοπενία και να διερευνηθούν τα αίτια της (πίνακας 4).

4.1 Λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση

Η λήψη ενός πλήρους ατομικού αναμνηστικού αποτελεί ακρογωνιαίον διαγνωστικό λίθο. Κατά την λήψη του πρέπει να καταγραφούν η χρονική έναρξη των συμπτωμάτων, διάφορες συνοσυσρότητες που ίσως να συνυπάρχουν, το ιστορικό προηγούμενων ασθενειών με κυριότερα των λοιμωδών και αιματολογικών νοσημάτων, τυχόν φαρμακευτικές ή και μη φαρμακευτικές ουσίες που μπορεί ο ασθενής να λαμβάνει, η χρήση αλκοολούχων ποτών. Σημειώνεται ότι στο 55% των παιδιατρικών ασθενών έχει αναφερθεί προ υπάρχουσα λοίμωξη (64). Επίσης, αυξημένη επίπτωση της ITP έχει συνδεθεί με την χορήγηση του εμβολίου έναντι της ιλαράς-παρωτίδας-ερυθράς (MMR)

Σημαντικές πληροφορίες επίσης μπορούν να παράσχουν προ-υπάρχουσες αιμορραγικές εκδηλώσεις, που εκδηλώθηκαν μετά από χειρουργεία, οδοντιατρικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς. Τέλος, χρήσιμη κρίνεται η διερεύνηση πρόσφατων ταξιδιών του ασθενούς, ώστε να αποτυπωθεί το επιδημιολογικό του αποτύπωμα και το εμβολιαστικό του ιστορικό όπως και το ιστορικό μεταγγίσεων. (65-66)

4.2 Εργαστηριακές εξετάσεις

Καθώς η διαγνωστική προσέγγιση της ITP γίνεται κυρίως μέσω αποκλεισμού άλλων νοσημάτων τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε θρομβοπενία, οι εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται είναι πολλές και εξατομικεύονται για κάθε ασθενή αναλόγως του ατομικού αναμνηστικού και της κλινικής εξέτασης. Η ITP διαφοροδιαγιγνώσκεται από μια πλειάδα άλλων παθήσεων, ανοσολογικής και μη αρχής, στις οποίες συγκαταλέγονται η οξεία και χρόνια λευχαιμία, οι

μυελοδυσπλασίες, η απλαστική αναιμία, η αβιταμίνωση, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, η φαρμακο-επαγόμενη θρομβοπενία, η λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και η ηπατίτιδα C (HCV).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ-ITP	
ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	• Οξεία/χρόνια λευχαιμία • Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα • Απλαστική αναιμία • Αμεγακαρουτοική θρομβοπενία • Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα • Ακτινοθεραπεία/Χημειοθεραπεία • Alcohol • Έλλειψη B12 και φυλλικού οξέως
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	• Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) • Σπληνική κατάσχεση και καταστροφή • Καρδιοπνευμονική παράκαμψη (bypass)
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ITP	• Αυτοάνοσες παθήσεις • Φαρμακο-επαγόμενη θρομβοπενία • Λοιμώσεις • Λεμφουπερπλαστικά σύνδρομα • Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας • Μετάγγιση Μ.Σ.Ε • Εμβολιασμοί

Πίνακας 4: Διαφορική διάγνωση ITP

4.2.1 Βασικός έλεγχος

Η βασικότερη ίσως εργαστηριακή εξέταση για την διάγνωση της Αυτοάνοσης Θρομβοπενίας είναι η γενική αίματος, στην οποία διαπιστώνεται η ύπαρξη του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων. Ταυτοχρόνως, για να στοιχειοθετήσει η διάγνωση της ITP απαιτείται όλες οι υπόλοιπες αιμοποιητικές σειρές (λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια) να είναι φυσιολογικές.

Στη διαφορική διάγνωση της θρομβοπενίας απαιτείται περαιτέρω μικροσκοπική μελέτη του επιχρίσματος του αίματος, ώστε να ελεγχθεί η μορφολογία των αιμοπεταλίων και να αποτυπωθεί ο ακριβής αριθμός των αιμοπεταλίων. Παράλληλα, μελετάτε η μορφολογία και ο αριθμός των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων, ώστε να αποκλεισθεί η παρουσία μορφολογικών τους αλλοιώσεων καθώς κατευθύνουν την διαφοροδιαγνωστική σκέψη. Η παρουσία

δακρυοκυττάρων μας παραπέμπει πιθανόν σε υπερσληνισμό ή μυελοσκλήρυνση, η ανεύρεση σφαιροκυττάρων σε ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση), ενώ τα κατακερματισμένα ερυθρά σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Τα άωρα κύτταρα των λευκών αιμοσφαιρίων κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη σε αιματολογικές κακοήθειες, ενώ η αναστροφή τύπου σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα ή ακόμη και σε ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. CMV; ή EBV). (67)

ΒΑΣΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΠΙΘΑΝΟ ΟΦΕΛΟΣ
Ατομικό/οικογενειακό ιστορικό	Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα	Επίπεδα TPO
Φυσική εξέταση	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα	Μελέτη επιβίωσης αιμοπεταλίων
Αιμοδιάγραμμα	Θυρεοειδική λειτουργία	Έλεγχος συμπληρώματος
Δυκτιοερθροκύτταρα (ΔΕΚ)	Έλεγχος κύησης	
Ομάδα αίματος, Rhesus	Αντι-πυρηνικά αντισώματα Anti-DNA	
Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών	PCR parvovirus και CMV	
Μυελόγραμμα (σε ορισμένους ασθενείς)		
Άμεση Coombs		
Λοιμώξεις (H.pylori, HIV, HCV, HBV)		

Πίνακας 5: Εργαστηριακή διερεύνηση ITP

Πέραν της γενικής εξέτασης αίματος και της μικροσκοπικής εξέτασης επιχρίσματος αίματος των ασθενών, οι υπόλοιπες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις στοχεύουν στην διάγνωση δευτεροπαθών αιτιών θρομβοπενίας. Είναι σημαντικό σε κάθε νέο περιστατικό να πραγματοποιείται έλεγχος της ομάδας αίματος με προσδιορισμός του παράγοντα Rheusus. Ο έλεγχος της άμεσης Coombs θα αποκλείσει ή θα επιβεβαιώσει την πιθανότητα αυτοάνοσης αιμόλυσης. Θα πρέπει να μην παραλείπεται ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών και η ανοσοκαθήλωση για αποκλεισμό λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων ή κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας ή πολλαπλού μυελώματος ή ακόμη ποιοτικές ή ποσοτικές διαταραχές των ανοσοσφαιρινών. Είναι απαραίτητος ο έλεγχος λοιμώξεων που σχετίζονται με πιθανή ανάπτυξη αυτοάνοσης θρομβοπενίας, όπως λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό Ebstein Barr (EBV), τον Κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και

την λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*). Η ανάπτυξη δευτεροπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι αρκετά συχνή (Πίνακας 5). Οι γυναίκες παραγωγικής ηλικίας με θρομβοπενία θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή κύηση. Η εξέταση για την ανεύρεσή του *H.pylori* με την αναπνευστική δοκιμασία ουρίας (urea breath test) ή με ανεύρεση αντιγόνου στα κόπρανα, επιβάλλεται σε όλους τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP. Η οστεομυελική βιοψία δεν κρίνεται απαραίτητη αν το επίχρισμα του αίματος και ο λοιπός έλεγχος δεν υποδεικνύουν άλλη αιματολογική πάθηση, παρόλα αυτά συστήνεται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, με παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων, σε παιδιά μικρότερα των 18 ετών ή σε περίπτωση που θα πραγματοποιηθεί σπληνεκτομή. (68-69)

4.2.2 Περαιτέρω έλεγχος

Ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων έχει υψηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία και δεν αποτελεί μια από τις βασικές εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς με ITP. Οι δοκιμασίες οι οποίες βασίζονται στην αρχή της ανοσοσύλληψης, όπως η ενεργοποίηση των αιμοπεταλιακών αντιγόνων έναντι μονοκλωνικών αντισωμάτων, μπορεί να είναι βοηθητική σε ασθενείς με διαφοροδιαγνωστικό δίλημμα και θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ειδικά κέντρα. Αντίθετα, δοκιμασίες έναντι των IgG αντισωμάτων των αιμοπεταλίων δεν έχουν κλινική ένδειξη. (70-72).

Ο έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APLAs), όπου συμπεριλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι των καρδιολιπινών και τα αντισώματα έναντι του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, ανευρίσκονται θετικά σε ένα ποσοστό 30% επί του συνόλου των ασθενών με ITP. Η παρουσία τους δεν σχετίζεται με την απάντηση των ασθενών στην θεραπεία (73-75). Ο έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών και αντιπυρηνικών αντισωμάτων συνίσταται επίσης στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε σπληνεκτομή, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος θρομβώσεων (76-77). Τέλος, οι διαταραχές των αιμοπεταλίων έχουν συνδεθεί με διαταραχές της λειτουργικότητας του θυρεοειδούς αδένος. Για τον λόγο αυτό συνίσταται έλεγχος των θυρεοειδικών ορμονών όπως και των θυρεοειδικών αντισωμάτων. (78)

Κεφάλαιο 5^ο – Θεραπευτική αντιμετώπιση

5.1 Θεραπευτικός στόχος

Ο θεραπευτικός στόχος για την αντιμετώπιση των ασθενών με ITP είναι διττός και επικεντρώνεται τόσο στην αντιμετώπιση της νόσου με σκοπό την επίτευξη και διατήρηση υψηλού αριθμού αιμοπεταλίων, όσο και στην αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου, όπως αυτά έχουν ήδη αναφερθεί (αιμορραγίες, αίσθημα κόπωσης και μείωση επιπέδου ζωής, θρομβωτικά φαινόμενα). Ως κατώτερο όριο του αριθμού των αιμοπεταλίων για την επίτευξη των προαναφερθέντων στόχων θεωρούνται τα $50 \times 10^9/L$ αιμοπετάλια, ωστόσο ο αριθμός αυτός εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.(79)

Για την αντιμετώπιση της νόσου και της θρομβοπενίας οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλουν και μπορούν αρχικά να ταξινομηθούν σε πρώτης και δεύτερης γραμμής. Τα κορτικοστεροειδή, χορηγούμενα ενδοφλεβίως είτε από του στόματος, η αυτοάνοση γ-σφαιρίνη και η χορήγηση αντί-D σφαιρίνης έναντι του παράγοντα Rheus θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής. Τα φαρμακευτικά αυτά σκευάσματα χορηγούνται είτε σε νεο-διαγνωσθέντα περιστατικά ITP (80).

Στην δεύτερης γραμμής θεραπεία εντάσσονται η σπληνεκτομή, η χορήγηση των Αγωνιστών των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAs) και η ενδοφλέβια χορήγηση ριτουξιμάμπης (rituximab), η οποία παρόλο ότι είναι εκτός θεραπευτικών ενδείξεων προτείνεται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Αιματολογικής Εταιρείας. Στις περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην δεύτερης γραμμής θεραπεία συστήνεται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, δαψώνη, κυκλοσπορίνη) για βραχύ χρονικό διάστημα και με τακτική παρακολούθηση για αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών (81-82).

5.2 Ενδείξεις εισαγωγής σε νοσοκομείο

Παράλληλα με την απόφαση λήψης θεραπείας του ασθενούς, ο θεράπων ιατρός κρίνεται να αποφασίσει κατά πόσο ο ασθενής είναι σε θέση να ακολουθήσει την θεραπεία κατ' οίκον ή κρίνεται άμεση και αναγκαία η εισαγωγή του σε κάποιο τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Τα βασικότερα κριτήρια για την λήψη αυτής της απόφασης είναι το μέγεθος της θρομβοπενίας, ο χρόνος εμφάνισης της νόσου και η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων, κυρίως των αιμορραγικών εκδηλώσεων που είναι συνηθέστερες.(83)

Πιο αναλυτικά, σε ασθενείς με σοβαρής ή κρίσιμης βαρύτητας αιμορραγικές εκδηλώσεις ή θρομβωτικά φαινόμενα συστήνεται η νοσηλεία σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο νοσοκομείο προς θεραπεία και παρακολούθηση. Επιπρόσθετα, η νοσηλεία σε νοσοκομείο συστήνεται σε ασθενείς όπου η νόσος είναι νεο-διαγνωθείσα και η θρομβοπενία σοβαρού βαθμού με συνολικό αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $20 \times 10^9/L$. (84-86)

Η κατ' οίκον παρακολούθηση και αντιμετώπιση συστήνεται σε ασθενείς όπου η νόσος είναι ήδη γνωστή και παρατηρείται επιδείνωση της θρομβοπενίας, χωρίς συνοδά σοβαρά κλινικά συμπτώματα ή στις περιπτώσεις ασθενών όπου ο συνολικός αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος των $20 \times 10^9/L$ με ήπιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.(87)

Κεφάλαιο 6^ο – Πρώτης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρώτης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση

Στην πρώτη γραμμή θεραπευτική αγωγής ανήκουν τα γλυκοκορτικοστεροειδή, η ενδοφλέβια χορήγηση αυτοάνοσης γ-σφαιρίνης, η ενδοφλέβια χορήγηση αντί- D σφαιρίνης καθώς και η υποστήριξη με μετάγγιση ολικού αίματος ή αιμοπεταλίων, η οποία συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορραγία. Η απόφαση για την χορήγηση αγωγής εξαρτάται από το μέγεθος της θρομβοπενίας, την παρουσία και το βαθμό σοβαρότητας αιμορραγίας και την γενική κλινική εικόνα του ασθενούς. (88, 103)

6.1 Ενδείξεις έναρξης θεραπείας

Στις ενδείξεις έναρξης θεραπείας πρώτης γραμμής στους ασθενείς με ITP συγκαταλέγονται ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο κίνδυνος εμφάνισης ενός μείζων αιμορραγικού επεισοδίου, η παρουσία κούρασης ως σύμπτωμα της νόσου και η μείωση στην ποιότητα ζωής (HRQoL).(89) Ο συνολικός αριθμός των αιμοπεταλίων αποτελεί την βασικότερη ένδειξη ενεργότητας της νόσου. Ταυτοχρόνως αποτελεί και έναν από τους κυριότερους δείκτες κινδύνου επερχόμενης αιμορραγίας, χωρίς ωστόσο να είναι ο μοναδικός. Η πλειοψηφία των πασχόντων από σοβαρή αιμορραγία εμφανίζουν και σοβαρού βαθμού θρομβοπενία, χωρίς αυτό να σημαίνει πως όλοι οι ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία θα εμφανίσουν εν τέλει κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων εξαρτάται από τον τρόπο ορισμού των αιμορραγιών και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 118 κλινικών μελετών η συχνότητα καταγραφής ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν 1,4% στους ενήλικες και 0,4% στα παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης άλλου είδους αιμορραγίας ήταν 15%. Οι αναφερόμενοι θάνατοι λόγω αιμορραγίας ήταν λιγοστοί. Στην πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιοποιήθηκε, στην οποία προσδιορίστηκαν τα αιμορραγικά επεισόδια βάση της κλίμακας Page, παρατηρήθηκε ότι το 56% των ασθενών εμφάνισε έστω ένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο.

Η αξιολόγηση του αριθμού των αιμοπεταλίων για την έναρξη θεραπείας εξατομικεύεται για κάθε πάσχοντα, όπου πρέπει να συναξιολογηθεί η ύπαρξη

επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας, όπως η λήψη αντιπηκτικών ή αντι-αιμοπεταλιακών φαρμάκων, η ανάγκη επερχόμενης χειρουργικής επέμβασης, ένας επερχόμενος τοκετός με καισαρική επέμβαση, και ο αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού, λόγω π.χ επαγγελματικής έκθεσης. (90)

Πέραν του αριθμού των αιμοπεταλίων και του αιμορραγικού κινδύνου, άλλοι σημαντικοί δείκτες ενεργότητας της ITP είναι η κούραση και η αναφερόμενη μείωση στην ποιότητα ζωής (health-related quality of life-HRQoL). Η μείωση της ποιότητας ζωής (HRQoL) απαντάται συνηθέστερα σε ασθενείς με χρόνια ITP. Η κούραση ως σύμπτωμα της νόσου απαντάται στο 20% με 40% των ασθενών, συνηθέστερα στα θήλεα άτομα, και σύνδέεται με σημαντική θρομβοπενία.

Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρίας (ASH), (103) η έναρξη θεραπείας συστήνεται σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και συνολικό αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $30 \times 10^9/L$. Στους νέο-διαγνωθέντες ασθενείς με ολικό αριθμό αιμοπεταλίων $< 20 \times 10^9/L$, ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας συστήνεται αντιμετώπιση εντός νοσοκομείου, ενώ στους ασυμπτωματικούς ή σε εκείνους που παρουσιάζουν ελαφρά συμπτώματα με αριθμό αιμοπεταλίων $> 20 \times 10^9/L$, συστήνεται η κατ' οίκον θεραπευτική αγωγή και παρακολούθηση. Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ITP και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο συστήνεται να παραμείνουν νοσηλευόμενοι κατά την διάρκεια της λήψης θεραπευτικής αγωγής. Παράγοντες υπολογισμού του αιμορραγικού κινδύνου είναι η σημαντική θρομβοπενία, το θετικό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων στο παρελθόν και η ηλικία (άνω των 60 ετών). (91)

6.2 Επιλογή θεραπείας

Στόχος της φαρμακευτικής χορήγησης θεραπείας στην ITP είναι η ταχεία αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η διατήρηση του αριθμού τους σε σταθερά επίπεδα, η επίτευξη μακροχρόνιας ύφεσης της νόσου και η επίτευξη βελτίωσης της ποιότητας της ζωής των ασθενών στο επίπεδο που διαταράσσεται από την ITP. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών, IVIG και Rh(D). (103) Η ταχύτερη αύξηση των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται μέσω της IVIG, μέσα σε διάστημα 12-48 ωρών. Ακολούθως, η χορήγηση υψηλών δόσεων

δεξαμεθαζόνης εμφανίζει θεραπευτικά αποτελέσματα εντός 1 με 2 ημερών και η χορήγηση πρεδνιζόνης εντός 2 έως 4 ημερών.(92-93)

6.2.1 Γλυκοκορτικοστεροειδή

Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα γλυκοκορτικοστεροειδή είναι η δεξαμεθαζόνη, σε υψηλές δόσεις, και η πρεδνιζόνη ή μεθυλπρεδνιζολόνη. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή από του στόματος σε δόση των 40mg ημερησίως για διάστημα περίπου 4 ημερών. Δεν απαιτεί σταδιακή διακοπή και το δοσολογικό σχήμα μπορεί να επαναληφθεί κάθε 3-4 βδομάδες για 4 κύκλους. (94) Η πρεδνιζόνη μπορεί να χορηγηθεί επίσης ενδοφλεβίως ή από του στόματος σε δόσεις 0,5-2mg/kg σωματικού βάρους. Η θεραπεία δύναται να διαρκέσει συνολικά 6 έως 8 εβδομάδες συμπεριλαμβανόμενης και της σταδιακής μείωσης της.(95)

Το 80% του συνόλου των ασθενών θα ανταποκριθούν θετικά στην χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών σε άμεσο χρονικό διάστημα και στο 65% μπαίνουν σε μακροχρόνια ύφεση. (94)

Σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς στην αγωγή με γλυκοκορτικοστεροειδή απαιτείται η διακοπή τους εντός 2 βδομάδων. Η μακροχρόνια χορήγησή τους εμφανίζει πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία, η οστεοπόρωση, το σύνδρομο Cushing και η ευπάθεια στις λοιμώξεις και θα πρέπει να μη γίνεται υπέρβαση του χρονικού διαστήματος που προβλέπεται από τις οδηγίες της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρείας (96-97)

Στους ασθενείς με νέο-διαγνωθείσα ITP Η Αμερικάνικη Αιματολογική Εταιρεία συστήνει ως πρώτο θεραπευτικό βήμα την χορήγηση κορτικοστεροειδών. Προτείνεται η έναρξη με πρεδνιζόνη, σε δόσεις 0,5-2mg/kg την ημέρα, ή δεξαμεθαζόνη, σε δόσεις 40mg την ημέρα για 4 ημέρες.

6.2.2 Ενδοφλέβια χορήγηση αυτοάνοσης γ-σφαιρίνης

Η αυτοάνοση γ-σφαιρίνη αποτελεί προϊόν του ανθρωπίνου πλάσματος και παρασκευάζεται μέσω επεξεργασίας ορού από εθελοντές δότες. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται σε ποικίλα αυτοάνοσης αρχής νοσήματα, όπως το σύνδρομο Guillian-Barre και η νόσος Kawasaki. Το 1981 κατεγράφη η πρώτη

επιτυχής χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, σε ένα νεαρό άρρενα ασθενή με συγγενή υπο-γαμμασφαιριναιμία και ITP. Εκτότε χρησιμοποιείται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου. Η ASH συστήνει την χορήγηση της μόνο σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία σε δόσεις 1-2g/kg σωματικού βάρους/ημέρα για χρονικό διάστημα 2 έως 3 ημερών. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι άμεσα και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται εντός 1 με 2 ημερών, χωρίς ωστόσο να οδηγεί σε μακροχρόνια ύφεση της νόσου. (98)

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση της συγκαταλέγονται ο αυξημένος κίνδυνος αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων, ο κίνδυνος αιμόλυσης η εμφάνιση άσηπτης μηνιγγίτιδας, οξείας νεφρικής βλάβης καθώς και η εμφάνιση ημικρανίας. (99-100)

6.2.3 Ενδοφλέβια χορήγηση anti-D σφαιρίνης

Η αντι-D σφαιρίνη συνδέεται στο Fc υποδοχέα των θετικών στον παράγοντα Rhesus ερυθρών αιμοσφαιρίων, αποτρέποντας την καταστροφή των αιμοπεταλίων μέσω αυτο-αντισωμάτων. Χορηγείται σε δόσεις 50-70mcg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως μόνο σε ασθενείς που είναι Rhesus θετικοί και φέρουν πλήρως λειτουργικό σπλήνα. Η χορήγηση του συνδέεται με εμφάνιση αιμολυτικών επεισοδίων ποικίλης βαρύτητας, ημικρανίας, ναυτίας, φρίκιων ή πυρετού. (101-102) Δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη.

6.3 Διαχείριση ασθενών με οξύ αιμορραγικό επεισόδιο και ITP

Η εμφάνιση ενός μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου σε ασθενείς με ITP είναι σπάνια, ωστόσο συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Τα επεισόδια αυτά εκδηλώνονται ως ενδοκράνια αιμορραγία (ICH), αιμορραγία ανωτέρου ή κατωτέρου πεπτικού συστήματος, οξεία κολπική αιμορραγία, αιματοουρία και αιμορραγία κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος (103)

Η διαχείριση των ασθενών με οξύ αιμορραγικό επεισόδιο και ITP πρέπει να είναι άμεση καθώς τα ποσοστά θνησιμότητας είναι αυξημένα, και αφορά την άμεση νοσηλεία τους, τη φαρμακευτική αντιμετώπιση με αυτοάνοση γ-σφαιρίνη και υποστήριξη με μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, εφόσον τίθεται σε κίνδυνο η ζωή του ασθενούς. (104)

Κεφάλαιο 7^ο – Δεύτερης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση

Η χορήγηση των δεύτερης γραμμής σκευασμάτων αφορά σε ασθενείς με χρόνια ή υποτροπιάζουσα νόσο, που έχουν ήδη υποβληθεί σε πρώτης γραμμής θεραπεία και δεν έχει επιτευχθεί ύφεση της νόσου, ή σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών πρώτης γραμμής.

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρείας, οι οποίες εκδόθηκαν το έτος 2019, στην δεύτερη γραμμής θεραπείας συγκαταλέγονται οι αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-RAS), eltrombopag, romiplostim και atrombopag, η ριτουξιμάμπη και η σπληνεκτομή (πίνακας 6) . Ως πρώτη θεραπευτική επιλογή συστήνονται οι TPO-RAS, και έπειτα η ριτουξιμάμπη και η διενέργεια σπληνεκτομής. (105)

Στους ασθενείς με ITP, η οποία διαρκεί >3 μήνες και είτε είναι εξαρτώμενοι από τα κορτικοειδή είτε δεν έχουν ανταποκριθεί σε αυτά, η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία (ASH) συστήνει την έναρξη Αγωνιστών των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAS) ή την χορήγηση ριτουξιμάμπης ή την διενέργεια σπληνεκτομής

7.1 Ριτουξιμάμπη (rituximab)

Η ριτουξιμάμπη (rituximab) είναι ένα τύπου 1-IgG1-κ χημειοκτό μονοκλωνικό αντίσωμα οδηγούμενο έναντι των CD20 αντισωμάτων των Β-λεμφοκυττάρων. Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για την θεραπευτική αντιμετώπιση των Β-κυτταρικών λεμφωμάτων στο τέλος της δεκαετίας του 1980. (106). Τα CD20 αντισώματα εκφράζονται από τα early pre-B και τα γηραιά Β-λεμφοκύτταρα, αλλά δεν εκφράζεται από τα υπόλοιπα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος.

Η ριτουξιμάμπη προσδένεται στον υποδοχέα των CD20 αντισωμάτων των γηραιών Β-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας τα σε απόπτωση. Ο μηχανισμός δράσης είναι τριπλός, complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cellular cytotoxicity and induction of direct apoptosis of the target cell (107) Λόγω της αναστρέψιμης δράσης της και της χαμηλής τοξικότητάς της χρησιμοποιείται σε μια σειρά αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η ITP, η ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος,

η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η μυασθένεια Gravis. (108-110)

Η συνηθέστερη δόση χορήγησης της ριτουξιμάμπης είναι 375mg/m² ανά εβδομάδα, με την συνολική διάρκεια θεραπείας να είναι τέσσερις εβδομάδες. Ωστόσο, πολλές κλινικές μελέτες συστήνουν την χορήγηση μικρότερης δόσης ανά εβδομάδα (100mg/m²), διατηρώντας την ίδια συνολική διάρκεια θεραπείας, ώστε να αποφευχθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κυμαίνεται στο 52%. Δεν υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές παράμετροι από τους οποίους να εξαρτάται η ανταπόκριση στην θεραπεία, αν και φαίνεται πως οι νεαρές γυναίκες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες ανταπόκρισης. (111)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι συνήθως ήπιες και εύκολα διαχειρίσιμες. Σε αυτές συγκαταλέγονται ή τοπική δερματική αντίδραση κατά την διάρκεια της έγχυσης, το εμπύρετο με συνοδό εξάνθημα πολυαρθραλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής, η πρωτεинуρία και η αιματουρία (112-113).

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται η υπογαμμασφαιριναιμία και η εμφάνιση λοιμώξεων. Η υπογαμμαλβουμιναιμία είναι συνηθέστερη σε ασθενείς που έχουν πολλαπλούς κύκλους θεραπειών ή λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με δεξαμεθαζόνη και υποχωρεί εντός του έτους (114). Η εμφάνιση απειλητικών για την ζωή λοιμώξεων είναι σπάνια και αφορά κυρίως ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Συνηθέστερη είναι η ενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β. Για τον λόγο αυτό όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προ της έναρξης της θεραπείας και όσοι εμφανίζουν θετικό ολικό πυρηνικό αντίσωμα (HBcAb) θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με λαμβουδίνη. Όσοι ασθενείς εμφανίζουν ενεργό ηπατίτιδα Β πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τενοφοβίρη και να παρακολουθούνται σε ειδικό ηπατολογικό κέντρο. (115)

Η πιο σπάνια άλλα άκρως επικίνδυνη για την ζωή των ασθενών επιπλοκή είναι η εμφάνιση προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Η εμφάνιση PML συνδέθηκε με την παρουσία διαταραχών στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (lymphoproliferative disorders) (116).

7.2 Σπληνεκτομή

Η ολική χειρουργική αφαίρεση του σπληνός αποτελεί ιστορικά την πρώτη θεραπευτική προσέγγιση η οποία χρησιμοποιήθηκε έναντι της νόσου και οδήγησε σε διαρκή ύφεση των συμπτωμάτων. Προτείνεται σε πάσχοντες ως δεύτερης γραμμής θεραπεία μαζί με τους TPO-RAS και την ριτουξιμάμπη (117).

Ο σπλήνας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ITP, καθώς εκεί πραγματοποιείται η περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων. Τα σπληνικά μακροφάγα μέσω του υποδοχέα FcγR συνενώνονται με τα αιμοπετάλια ενεργοποιώντας την φαγοκυττάρωση τους μέσω των SYK σηματοδοτικών μονοπατιών. (118) Τα σπληνικά μακροφάγα αντιγονοπαρουσιάζουν θραύσματα των αιμοπεταλίων στα CD4+ T λεμφοκύτταρα, οδηγώντας σε διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων και ενεργοποίηση των αυτοαντισωμάτων. Έτσι, ο σπλήνας λειτουργεί ως διαμεσολαβητής για τον σχηματισμό αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων. (119)

Σημαντικά είναι τα ποσοστά εμφάνισης μετεπεμβατικών λοιμώξεων, τα οποία είναι υψηλότερα σε σύγκριση με τους μη σπληνεκτομημένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό πρέπει η προετοιμασία των ασθενών να είναι εξαιρετικά καλή και να έχει προηγηθεί όλος ο απαραίτητος εμβολιασμός.

Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρείας η σπληνεκτομή αποτελεί θεραπευτική επιλογή για ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή και πάντα μετά 24 μήνες από την έναρξη της δόσης λόγω της πιθανότητας αυτόματης ύφεσης της νόσου.

7.2.1 Αποτελεσματικότητα σπληνεκτομής

Άμεση αύξηση του αριθμού του αιμοπεταλίων παρατηρείται στο 80% των ασθενών μετεπεμβατικά, ενώ ολική ύφεση της νόσου παρατηρείται στο 50-70% του συνόλου των ασθενών (120). Σε μια κλινική μελέτη, η οποία διήρκησε από το 1966 έως το 2004 και όπου συμμετείχαν 2623 ασθενείς, παρατηρήθηκε ολική ύφεση της ITP στο 66% σε ένα διάστημα παρακολούθησης 29 μηνών. Η πλειονότητα των ασθενών είχε αρχικά λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή, χωρίς θεραπευτική ανταπόκριση. Υποτροπή της νόσου μετά από σπληνεκτομή παρουσιάζονται στο 20-30% των ασθενών, εντός των πρώτων 24 μηνών (121-122)

7.2.2 Προγνωστικά στοιχεία αποτελεσματικότητας σπληνεκτομής

Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί. Κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία, καθώς έχουν παρατηρηθεί μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας στις ηλικιακές ομάδες κάτω των 40 ετών (123) και η παρουσία επιπρόσθετων κλινικών παθήσεων όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η νόσος της κοινής ποικίλης ανοσοανεπάρκειας, η λοίμωξη από ηπατίτιδα C και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (124).

Επίσης, ασθενείς οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί θετικά στην λήψη κορτικοστεροειδών και αυτοάνοσης γ-σφαιρίνης φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στην σπληνεκτομή. (125)

Τέλος, το σπινθηρογράφημα αιμοπεταλίων με την χρήση σεσημασμένων αιμοπεταλίων με ινίδιο-111 έχει χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας της έκβασης της σπληνεκτομής. Σε μια κλινική μελέτη 6 περιστατικών διαπιστώθηκε ολική ύφεση της νόσου στο 91,4% των ασθενών με σπληνική απόκριση των αιμοπεταλίων και 40,9% με ηπατική ή μεικτή απόκριση. Ωστόσο, καθώς η μέθοδος είναι δύσκολα εφαρμόσιμη και δαπανηρή δεν συστήνεται προς μαζική εφαρμογή (126).

7.2.3 Ασφάλεια ολικής σπληνεκτομής

Οι επιπλοκές που συνδέονται με την ολική αφαίρεση του σπληνός μπορούν να παρουσιασθούν περι-επεμβατικά, σε σύντομο χρονικό διάστημα από την επέμβαση ή μακροχρόνια.

Η λαπαροσκοπική μέθοδος προτιμάται από την ανοιχτή αφαίρεση καθώς συνδέεται με λιγότερες μετεπεμβατικές επιπλοκές (άλγος, μικρότερο διάστημα νοσηλείας, ταχύτερη περίοδος ανάρρωσης, μειωμένη χρηματική επιβάρυνση του συστήματος υγείας) (121).

Η μετεπεμβατική εμφάνιση αιμορραγικών φαινομένων είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη επιπλοκή και συνδέεται με μεγάλη θνητότητα. Για να επιτευχθεί ασφαλής αιμόσταση απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων $20-30 \times 10^9/L$ πριν την επέμβαση.

Επίσης, η εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου αποτελεί την τρίτη συχνότερα εμφανιζόμενη επιπλοκή. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες

οδηγίες για την χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής, αλλά θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων(127).

Σημαντικός είναι επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά την αφαίρεση του σπληνός, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σηπτικό σοκ και θάνατο. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος τους πρώτους μήνες μετά την επέμβαση(128). Για τον λόγο αυτό απαιτείται πλήρης εμβολιασμός έναντι του *S.pneumoniae*, *H.influenza type b* και *N.meningitidis* πριν την σπληνεκτομή Η χρήση αντιβιοτικών σκευασμάτων (αμοξικιλίνη ή ερυθρομυκίνη) αποτελεί εμπειρική πρακτική και συνήθως διαρκεί 3 έως 6 μήνες (129).

7.3 Αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAS)

Οι αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAS) romiplostim, eltrombopag, avatrombopag και lusutrombopag στοχεύουν στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και χορηγούνται σε ποικίλες παθήσεις, όπως σε ασθενείς με ITP οι οποίοι δεν κατάφεραν να ανταποκριθούν σε προηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία (romiplostim,eltrombopag, avatrombopag), σε ασθενείς με ηπατική νόσο και θρομβοπενία (avatrombopag, lusutrombopag), σε ασθενείς με απλαστική αναιμία (eltrombopag), και σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και θρομβοπενία μετά από λήψη ιντερφερόνης (eltrombopag).

Οι φαρμακευτικές ουσίες eltrombopag, romiplostim και avatrombopag δρουν στους υποδοχείς TPO των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (stem cells) ώστε να αυξήσει την παραγωγή αιμοπεταλίων, με την romiplostim να είναι το μοναδικό από τα τρία φάρμακα που προσδένεται στον ίδιο υποδοχέα με το ενδογενές TPO.

7.3.1 Η παραγωγή της θρομβοποιητίνης και ο υποδοχέας της

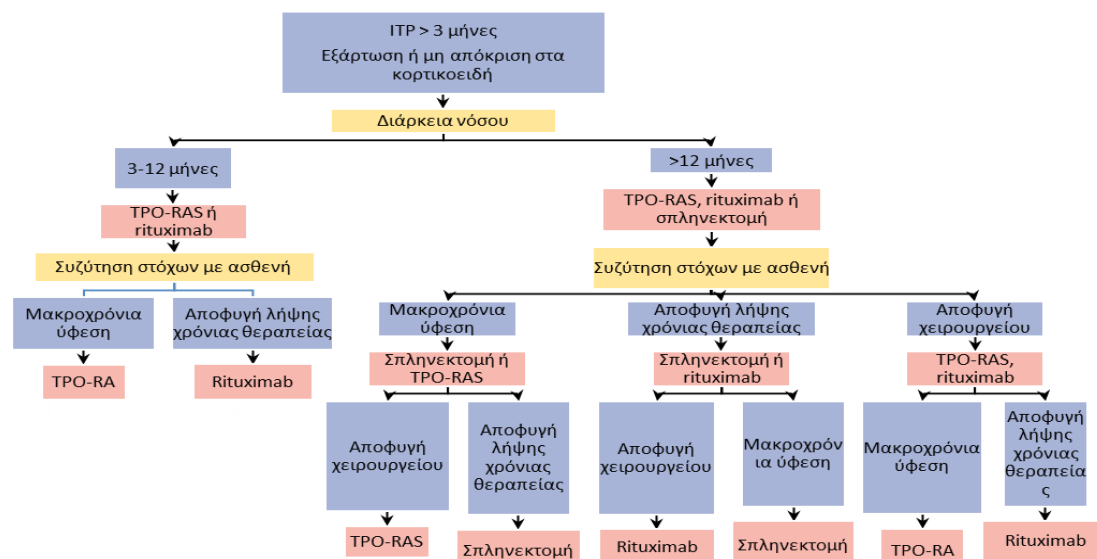
Ο υποδοχέας TPO, γνωστός και ως c-Mpl ή CD110, είναι ένας πρωτεϊνικό μόριο εξακοσίων τριάντα πέντε αμινοξέων (635), το οποίο κωδικοποιείται από το c-Mpl γονίδιο. Δομικά αποτελείται από τρία λειτουργικά μέρη, μια εξωκυτταρική περιοχή δέσμευσης, μια διαμεμβρανική περιοχή και μια κυτοπλασματική περιοχή στην οποία προσδένονται τα σηματοδοτικά μόρια, συμπεριλαμβανομένων JAK κινασών (JAKs) και των ενεργοποιητών των μεταγραφικών πρωτεϊνών (STATs) (130).

Ο συνδέτης του υποδοχέα TPO είναι η θρομβοποιητίνη, η οποία παράγεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και τον μυελό των οστών. Η θρομβοποιητίνη ως αυξητικός παράγοντας, ρυθμίζει την παραγωγή των αιμοπεταλίων και συμμετέχει σε κάθε βήμα της μεγακαρυωτικής ανάπτυξης, κινητοποιώντας τα βλαστικά κύτταρα και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων. Προσδένεται στον υποδοχέα TPO των μεγακαρυοκυττάρων, των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και των ίδιων των αιμοπεταλίων. Η πρόσδεση του συνδέτη στον υποδοχέα οδηγεί σε στερεοτακτικές αλλαγές του υποδοχέα, συμπλησιάζοντας δύο μόρια JAK κινασών και ενεργοποιώντας το μονοπάτι μετάδοση σήματος προς τον πυρήνα μέσω των μονοπατιών JAK/STAT με αποτέλεσμα την αυξημένη ανάπτυξη και επιβίωση των προγονικών μεγακαρυοκυττάρων και τελικά την αυξημένη παραγωγή των μεγακαρυοκυττάρων (131-132). Η ρύθμιση της ενδογενούς παραγωγής της θρομβοποιητίνης γίνεται μέσω του υποδοχέα Ashwell-Morrell ο οποίος εκφράζεται στα ηπατοκύτταρα και έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει γηρασμένα αιμοπετάλια που έχουν χάσει μεμβρανικά υπολλείματα σιαλικού οξέος, οδηγώντας στην καταστροφή τους. Ως επακόλουθο, ενεργοποιείται η παραγωγή της θρομβοποιητίνης από τα ηπατοκύτταρα (133).

7.3.2 Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης των TPO-RAS

Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών της Αμερικάνικης Αιματολογικής Εταιρείας, οι οποίες δημοσιεύθηκαν το δύο χιλιάδες δέκα εννέα (2019) και έκτοτε δεν έχουν ανανεωθεί, η χορήγηση των TPO-RAS συνιστάται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς ανθεκτικούς στη χορήγηση των κορτικοστεροειδών, ή παραμένουν εξαρτώμενοι από την λήψη τους. Για τους ασθενείς αυτούς συστήνεται ως δεύτερη γραμμή θεραπείας η λήψη TPO-RAS, ή η λήψη ριτουξιμάμπης (rituximab) είτε η χειρουργική αφαίρεση του σπληνός (σπληνεκτομή). Η επιλογή της θεραπείας πρέπει να γίνεται μετά από συζήτηση με τον ασθενή ώστε να επιλεχθεί η κατάλληλη για τον ίδιο θεραπευτική οδός. Συνεκτιμάται το ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων του ασθενούς, οι συ νοσηρότητες, η δυνατότητα συμμόρφωσης στην λήψη θεραπείας καθώς και οι προσωπικές επιδιώξεις του ασθενούς. Οι αγωνιστές

των υποδοχέων της θρομβοποιητίνης που χρησιμοποιούνται στην ITP είναι οι eltrombopag, romiplostim και anatrobopag (εικόνα 4).



Πίνακας 6: Αλγόριθμος επιλογής δεύτερης γραμμής θεραπευτικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με ITP: η επιλογή θεραπείας γίνεται μετά από συζήτηση με τον ασθενή, βάση και των προσωπικών επιδιώξεων, σε συνδυασμό με το ιστορικό αιμορραγιών, την παρουσία συνοσηροτήτων και την δυνατότητα συμμόρφωσης στην θεραπεία.

7.3.3 Κλινικές μελέτες

Οι κλινικές μελέτες οι οποίες καθιέρωσαν την χορήγηση των αγωνιστών του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης πρόκειται να αναλυθούν στο παρών κεφάλαιο.

Eltrombopag

Σε μια κλινική μελέτη φάσης III, με 197 συμμετέχοντες ασθενείς, σπληνεκτομημένους και μη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ως προς την λήψη eltrombopag σε δοσολογία 50mg ή 75mg ημερησίως ή ενός placebo σκευάσματος. Η μέση χρονική διάρκεια χορήγησης ήταν οι δεκατέσσερις εβδομάδες και τρεις ημέρες (14.3) Το πρωτεύων καταλυτικό σημείο της μελέτης ήταν η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός οκτώ (8) ημερών από την έναρξή της και επιτεύχθηκε στο 44% του συνόλου των ασθενών οι οποίοι έλαβαν 50mg και 62% στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 75mg ημερησίως, έναντι ποσοστού μικρότερου του δέκα τις εκατό (<10%) του συνόλου των ασθενών που έλαβαν placebo σκεύασμα. Σε διάφορες μετα-αναλύσεις που έγιναν διαπιστώθηκε επίτευξη

του στόχου των αιμοπεταλίων στο πενήντα ένα τις εκατό (51%) των σπληνεκτομημένων ασθενών και στο εξήντα έξι τις εκατό (66%) των μη σπληνεκτομημένων ασθενών (134-135).

Romiplostim

Το romiplostim αξιολογήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες φάσης III με σπληνεκτομημένους και μη ασθενείς. Σε κάθε μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο προς ένα (2:1) ως προς την χορήγηση romiplostim έναντι ενός placebo σκευάσματος. Η εβδομαδιαία δόση χορήγησης του romiplostim ξεκινούσε από ένα μικρό-γραμμάριο ανά χιλιόγραμμο βάρους (1μg/kg), με την δυνατότητα τιτλοποίησης κατά ένα έως δύο μικρο-γραμμάρια ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους (1-2μg/kg), με μέγιστη δόση τα δεκαπέντε μικρο-γραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους (15μg/kg). Η συνολική διάρκεια χορήγησης ήταν οι οκτώ (8) εβδομάδες και το πρωτογενές καταλυτικό σημείο ήταν η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\text{platelets} > 50 \times 10^9/\text{L}$) σε διάστημα έξι (6) εβδομάδων, χωρίς να απαιτηθεί χορήγηση θεραπείας διάσωσης. Το πρωτογενές καταλυτικό σημείο επιτεύχθηκε στο τριάντα οκτώ τις εκατό (38%) των σπληνεκτομημένων ασθενών που έλαβαν romiplostim έναντι των μηδέν τις εκατό (0%) των ασθενών που έλαβαν placebo. Στους μη σπληνεκτομημένους ασθενείς το πρωτογενές καταλυτικό σημείο επιτεύχθηκε στο εξήντα ένα τις εκατό (61%) των ασθενών που έλαβαν romiplostim έναντι του πέντε τις εκατό (5%) αυτών που έλαβαν placebo (136) .

Avatrombopag

Avatrombopag εγκρίθηκε από τον FDA 21 Μαΐου 2018, αρχικά για χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και θρομβοπενία που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση. Για χορήγηση σε ασθενείς με χρόνια, ανθεκτική Αυτοάνοση θρομβοπενία έλαβε έγκριση 27 Ιουνίου του 2019. Η κλινική μελέτη φάσης 3 που καθιέρωσε το avatrombopag μελέτησε 32 ασθενείς από τους οποίους 22 ολοκλήρωσαν τη μελέτη ενώ σε 17 χορηγήθηκε placebo από τους οποίους 16 διέκοψαν τη μελέτη λόγω αναποτελεσματικότητας του placebo. Οι 22 ασθενείς είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση στη χορήγηση του φαρμάκου με αύξηση των

αιμοπεταλίων σε τιμές μεγαλύτερες από $50 \times 10^9/L$ μέσα σε 5-7 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. (137-138)

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι το anatrofomborag ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενοι στην αγωγή με romiplostim ή eltrombopag, Επιπλέον, η αλλαγή θεραπείας σε anatrofomborag οδήγησε σε σημαντική μείωση των συγχρηγούμενων θεραπειών, ιδίως των κορτικοστεροειδών. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την πιθανή αξία της εναλλαγής μεταξύ των TPO-RA όταν ένα προηγούμενο TPO-RA δεν παρέχει επαρκή αποτελεσματικότητα, ή δεν γίνεται καλώς ανεκτό από τον ασθενή. (139)

7.4. Ενδείξεις, τρόποι χορήγησης, δοσολογία, παρακολούθηση και αλληλεπιδράσεις μεταξύ λοιπών φαρμάκων και των TPO-RAS

7.4.1 Eltrombopag

Η φαρμακευτική ουσία eltrombopag χορηγείται σε ενήλικες και παιδιά με χρόνια ITP, ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, μετά την χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η χορήγηση του σκευάσματος συστήνεται σε ασθενείς με σημαντική θρομβοπενία και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Επίσης, η χρήση του eltrombopag συστήνεται σε ασθενείς με θρομβοπενία και μακροχρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, υπό θεραπεία με ιντερφερόνη, ώστε να επιτευχθεί συνέργεια μεταξύ των φαρμάκων. Τέλος, το σκεύασμα χορηγείται και σε συνδυασμό με ανοσοκοτασταλτικά φάρμακα σε ασθενείς με απλαστική αναιμία (ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα των δύο ετών).

Δομικά το σκεύασμα είναι ένας χαμηλού μοριακού βάρους, συνθετικός, μη πεπτιδικός αγωνιστής του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης. Η φαρμακευτική ουσία eltrombopag συνδέεται σε ένα διατοιχωματικό προσδέτη του υποδοχέα θρομβοποιητίνης, σε διαφορετική θέση από την θρομβοποιητίνη, η οποία προσδένεται σε ένα εξωκυττάριο προσδέτη του υποδοχέα της (140).

Το φάρμακο διατίθεται σε μορφή εναιωρήματος ή δισκίου στο εμπόριο. Φυλάσσεται σε σκιερό και ψυχρό περιβάλλον. Η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται από του στόματος, μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι (2 ώρες μετά από το

τελευταίο γεύμα). Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου επιτυγχάνεται εντός δύο έως έξι ωρών (2-6h) και ο χρόνος ημίσειας ζωής ($T_{1/2}$) είναι είκοσι μια έως τριάντα έξι ώρες (21-36). Το eltrombopag μεταβολίζεται κατά εξήντα τις εκατό (60%) στο ήπαρ και η βιοδιαθεσιμότητα του είναι αυξημένη σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής (Area Under the Curve (AUC) 70-80% υψηλότερη).(141) Δεν επιτρέπεται η συγχορήγηση με σκευάσματα πλούσια σε πολυσθενή κατιόντα, όπως αντιόξινα φάρμακα, τρόφες πλούσιες σε ασβέστιο, συμπληρώματα διατροφής πλούσια σε ανόργανα μέταλλα, φάρμακα με OATP1B1 υπόστρωμα (ατρορβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, συμβαστατίνη, εζετιμίμπη) και φάρμακα με BCRP υπόστρωμα (ρουσοβαστατίνη, μεθοτρεξάτη και μιτοξαντρόνη) (141).

Η συνιστώμενη δοσολογία χορήγησης του eltrombopag ξεκινά με 50mg ημερησίως (μονοδόση) για ενήλικους ασθενείς με χρόνια ITP ή παιδιά μεγαλύτερα των έξι ετών και 25mg για ενήλικους ασθενείς με καταγωγή από την ανατολική Ασία ή χρόνια ηπατική νόσο και δύναται να τιτλοποιηθεί έως 75mg. Για παιδιά μικρότερα των έξι ετών η αρχική δόση είναι 25mg. Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C η συνιστώμενη δόση είναι 25mg ημερησίως και τιτλοποιείται έως 100mg. Τέλος, στους ασθενείς με απλαστική αναιμία η ημερήσια δοσολογία ξεκινά από 2,5mg/kg για τους παιδιατρικούς ασθενείς και φτάνει έως 150mg για τους ενήλικες ασθενείς (142).

Κατά την χορήγηση του eltrombopag πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία προ της έναρξης του φαρμάκου και κάθε δύο εβδομάδες κατά την συνεχή τροποποίηση της δόσης. Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται όταν διαπιστώνεται τριπλασιασμός των τιμών της πυροσταφυλικής αμινοτρανσφερίνης (ALT) ή σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (αιμοπετάλια <50.000/μl) μετά θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων στη μέγιστη δόση των 75mg. Επίσης οι υπό θεραπεία ασθενείς θα πρέπει να υπόκεινται σε οφθαλμολογικό έλεγχο σε τακτά χρονικά διαστήματα για εμφάνιση καταρράκτη. Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ημικρανία, η κούραση, η επίσταξη, η αρθραλγία, η εμφάνιση λοιμώξεων ανώτερου αναπνευστικού και ρινοφαρυγγίτιδας. Η αγωγή διακόπτεται αν επιτευχθεί ο αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από 150000/μl και επαναχορηγείται αν τα αιμοπετάλια είναι μικρότερος από 50000/μl. (143).

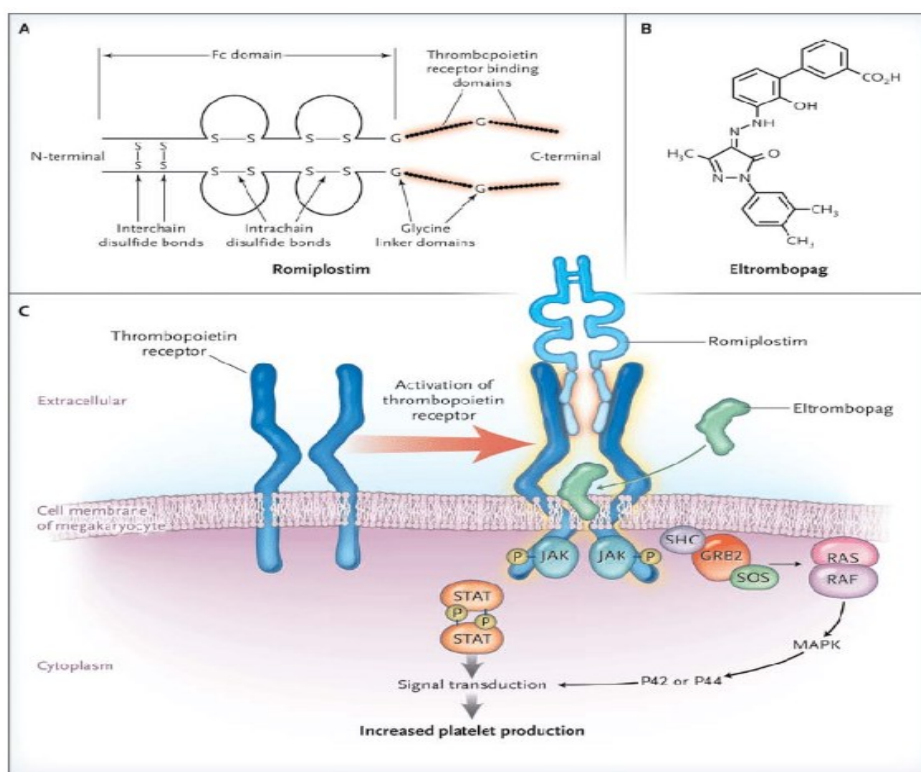
7.4.2 Romiplostim

Η φαρμακευτική ουσία romiplostim χορηγείται σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ITP ως θεραπεία δεύτερης γραμμής και παιδιατρικούς ασθενείς μεγαλύτερους του ενός έτους με ITP για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών (144).

Δομικά το romiplostim είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από τέσσερις (4) δομικές περιοχές πρόσδεσης στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης και ένα (1) Fc τμήμα. Η φαρμακευτική αυτή ουσία μιμείται την δράση της ενδογενούς θρομβοποιητίνης, δεσμευόμενη απευθείας στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης των μεγακαρυοκυττάρων, ώστε να ενεργοποιήσει τον καταρράκτη παραγωγής των αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών (145).

Το φάρμακο διατίθεται σε φιαλίδια και χορηγείται υποδόρια μια φορά την εβδομάδα. Τα φιαλίδια φυλάσσονται σε ψυγεία στους δύο έως οκτώ βαθμούς Κελσίου (2-8 OC). Η συνιστώμενη χορηγούμενη δόση του φαρμάκου είναι ένα μικρο-γραμμάριο ανά χιλιόγραμμο βάρους (1μg/kg). Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως τα δέκα μικρο-γραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους εβδομαδιαίως (10μg/kg) (146).

Κατά την τιτλοποίηση της δόσης οφείλεται να παρακολουθείται εβδομαδιαίως ο αριθμός των αιμοπεταλίων και έπειτα μηνιαίως όταν η δόση οριστικοποιηθεί. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συγκαταλέγονται η εμφάνιση αρθραλγίων-μυαλγιών, το κοιλιακό άλγος, η ζάλη, η αυπνία-isomniah και οι παραισθήσεις Η αγωγή διακόπτεται σε μη ανταποκρινόμενους ασθενείς (ολικός αριθμός αιμοπεταλίων<50.000/μl) μετά από θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων στη μέγιστη δοσολογία των 10μg/Kg βάρους. Σε ανταποκρινόμενους ασθενείς η χορήγηση του διακόπτεται όταν επιτυγχάνετε ο βέλτιστος αριθμός των αιμοπεταλίων (>150000/μl) και επαναχορηγείται όταν τα αιμοπετάλια είναι <50000/μl. (147).



Εικόνα 6 – Δομή eltrombopag και romiplostim και ο μηχανισμός δράσης των
 Α: δομή του romiplostim: αποτελείται από ένα τμήμα Fc, στον οποίο συνδέονται δύο μικροπεπτίδια

Β: χημική δομή του eltrombopag

Γ: μηχανισμός δράσης των φαρμάκων. Το romiplostim προσδένεται στον υποδοχέα θρομβοποιητίνης. Το eltrombopag προσδένεται στην διατοιχωματική περιοχή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης. Και τα δύο φάρμακα οδηγούν στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της θρομβοποιητίνης και στην αύξηση της παραγωγής των αιμοπεταλίων. Ο μηχανισμός δράσης του anatrobopag είναι παρόμοιος με του eltrombopag

7.4.3 Anatrobopag

Το φάρμακο χορηγείται από του στόματος σε μορφή ταμπλέτας , μαζί με το φαγητό. Φυλάσσεται σε σκιερό και ψυχρό περιβάλλον. Η συνιστώμενη δοσολογία χορήγησης είναι 20mg την ημέρα ημερησίως, με μέγιστη δόση 40mg, πλην των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες που δρουν ως μέτριοι ή ισχυροί επαγωγείς ή αναστολείς των κυτοχρωμάτων CYP2C9 και CYP3A4/5 ή μόνο του CYP2C9. Δεν απαιτούνται ειδικές διατροφικές οδηγίες καθώς δεν αλληλεπιδρά με πολυσθενή κατιόντα σε τρόφιμα, συμπληρώματα μετάλλων ή αντιόξινα που θα μπορούσαν να μειώσουν τη συστηματική έκθεση και την αποτελεσματικότητα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ισχυρούς διπλούς επαγωγείς των CYP2C9 και CYP3A4/5 ή μόνο του CYP2C9 (π.χ. ριφαμπικίνη, ενζαλουταμίδα) η αρχική δόση του

anastrofag προσαρμόζεται στα 40mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ισχυρούς διπλούς αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4/5 ή μόνο του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) η αρχική δόση του anastrofag ξεκινά από 20mg τρεις (3) φορές την εβδομάδα. Κατά την περίοδο χορήγησης του φαρμάκου πρέπει να παρακολουθείτε ο αριθμός των αιμοπεταλίων, αρχικά εβδομαδιαίως και έπειτα σε μηνιαία βάση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων συνεχίζεται να παρακολουθείται έως και τέσσερις εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς το φάρμακο διακόπτεται μετά από τέσσερις (4) εβδομάδες χορήγησης στην μέγιστη δόση των 40mg. Στους ανταποκρινόμενους ασθενείς η χορήγηση του διακόπτεται όταν επιτυγχάνετε ο βέλτιστος αριθμός των αιμοπεταλίων ($>150000/\mu\text{l}$) και επαναχορηγείται όταν τα αιμοπετάλια πέσουν σε ανησυχητικά επίπεδα ($<50000/\mu\text{l}$). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων συνεχίζεται να παρακολουθείται έως και τέσσερις (4) εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

Κατά την περίοδο χορήγησης του φαρμάκου πρέπει να παρακολουθείτε ο αριθμός των αιμοπεταλίων, αρχικά δύο (2) φορές τη εβδομάδα και μετά τη σταθεροποίηση σε μηνιαία βάση. Η τιτλοποίηση της δόσης ανάλογα με τον αριθμό των αιμοπεταλίων μπορεί να κυμαίνεται από 20mg μια φορά τη εβδομάδα έως 40mg καθημερινά (137-139).

Κεφάλαιο 8^ο

8.1 Στόχοι της μελέτης

Η παρούσα μελέτη εστιάζει στην αναδρομική καταγραφή ασθενών με χρόνια εμμένουσα ανθεκτική Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP), οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπευτική αγωγή με Αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης. Στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή με eltrombopag ή romiplostin. Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη των άμεσων και των μακροχρόνιων θεραπευτικών αποτελεσμάτων της λαμβάνουσας αγωγής στους υπο μελέτη ασθενείς όπως και η εμφάνιση τυχών ανεπιθύμητων ενεργειών.

8.2 Υλικά και Μέθοδοι

Στην μελέτη συμμετείχαν είκοσι δύο (22) Καυκάσιοι Έλληνες ασθενείς, και των δύο φύλων (άρρενες και θήλεα), ηλικίας μεταξύ είκοσι έπτα (27) και ογδόντα ενός (81) ετών, οι οποίοι παρακολουθούταν στο του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό (ΓΝΑ Λαϊκό), κατά την χρονική περίοδο μεταξύ του δύο χιλιάδες εννέα και δύο χιλιάδες δέκα εννέα (2009-2019). Τα συλλεγόμενα στοιχεία υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση με σκοπό την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών σχέσεων.

Πραγματοποιήθηκε εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών, όπου συμπεριλήφθηκε η εξέλιξη της γενικής φυσικής κατάστασης, η εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με την Αυτοάνοση Θρομβοπενία καθώς και η ποιότητα της ζωής των ασθενών (health-related quality of life-HRQoL) μέσω καταγραφής ερωτηματολογίων. Εκτιμήθηκε επίσης ο συνολικός αριθμός των αιμοπεταλίων των ασθενών, έτσι όπως καταγράφηκε κατά την διάρκεια της λήψης της θεραπείας στις περιοδικές επισκέψεις αυτών στο Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Θρομβοπενίας της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ "Λαϊκό". Επίσης, κατεγράφησαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οι ασθενείς εμφάνισαν κατά την διάρκεια της θεραπείας, ανάγκη εναλλαγής μεταξύ των δύο φαρμάκων (eltrombopag και romiplostin) λόγω κακών θεραπευτικών αποτελεσμάτων όπως επίσης και η ανάγκη συγχορήγησης άλλων θεραπευτικών σκευασμάτων ή ανάγκη πραγματοποίησης σπληνεκτομής.

Εκ του συνολικού δείγματος, οι δεκαεφτά ήταν θήλεα, δηλαδή το εβδομήντα εφτά τις εκατό (77,2%) και οι πέντε (5) ήταν άρρενες, δηλαδή το είκοσι τις εκατό (22,7%). Η μέση ηλικιακή τιμή του συνόλου των υπό μελέτη ατόμων είναι τα εβδομήντα (70) έτη, με ακραίες τιμές τα είκοσι εφτά με ογδόντα ένα έτη (27-81, πίνακας 7).

ΦΥΛΟ	N	%
Άρρενες	5	22.7%
Θήλεα	17	77.2%

Πίνακας 7: στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων μελέτης

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε θεραπεία με έναν εκ των δύο Αγωνιστών του Υποδοχέα της Θρομβοποιητίνης (TPO-RAS), eltrombopag ή romiplostim, με αυτό-χορήγηση, και ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την κλινική τους εικόνα. Από το συνολικό δείγμα, τρεις (3) έλαβαν αγωγή με eltrombopag, δεκαέξι (16) έλαβαν αγωγή με romiplostim και τρεις (3) ασθενείς άλλαξαν αγωγή από romiplostim σε eltrombopag, λόγω φτωχών θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Οι τρεις αυτοί ασθενείς συμπεριλήφθηκαν και στις δύο ταξινομήσεις βάση της λαμβανόμενης αγωγής.

TPO-RAS	N	%
Eltromopag	3	13.6%
Romiplostim	16	72.8%
Εναλλαγή (Switch) από romiplostim σε eltrombopag	3	13.6%

Πίνακας 7: στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων μελέτης

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας για όλους τους ασθενείς ήταν μικρότερος από 30000/μλ.

Ως θεραπευτικός στόχος ορίστηκε ο αριθμός των αιμοπεταλίων άνω των 50000/μλ και η αποκλιμάκωση των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών. Ο μέσος χρόνος επίτευξης ύφεσης μετά την σταθεροποίηση στην βέλτιστη για τον ασθενή δόση, υπολογίζεται στις 7 ημέρες για το eltrombopag δόση και 4 ημέρες για το romipltom.

Εκ του συνόλου των ασθενών, πέντε (5) είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, δηλαδή το είκοσι τις εκατό (22.7%). Και οι πέντε αυτοί ασθενείς έλαβαν θεραπεία με romiplostim.

ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Eltrombopag	0	3
Romiplostim	5	11
Συνολικό δείγμα	5	17

Πίνακας 7: στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων μελέτης

8.3 Στατιστική ανάλυση

Η καταχώρηση των δεδομένων έγινε σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση.

Όλα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων και η στατιστική ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων και των σχετικών κλινικών μετρούμενων παραμέτρων -πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του *t -test* για συνεχή δεδομένα και του *X2* για τα κατηγορικά δεδομένα. Η λογιστική παλινδρόμηση με διατεταγμένη ή εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε για τις μονοπαραγοντικές και τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις (ORs και 95% CIs). Τα missing δεδομένα καταχωρήθηκαν κανονικά στους πίνακες και στις περιγραφικές αναλύσεις.

Το όριο για την στατιστική σημαντικότητα της κάθε υπόθεσης ορίστηκε η τιμή $p < 0.05$. Για όλες τις περιγραφικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS (έκδοση 25.0.0.0- SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

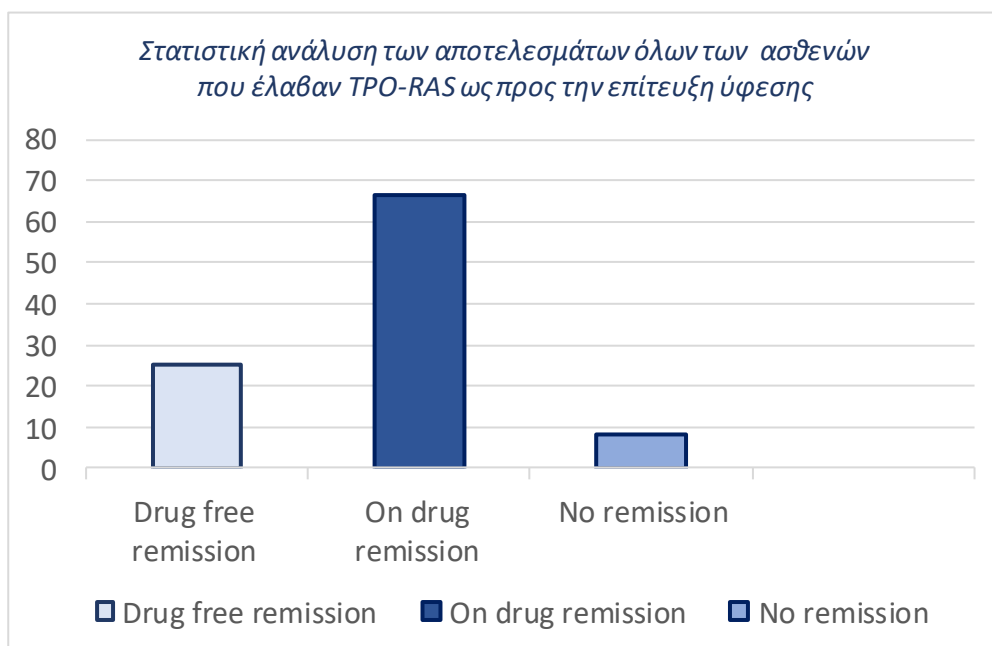
8.4 Αποτελέσματα

Το συνολικό δείγμα ταξινομήθηκε σε τρεις (3) κατηγορίες βάσει της επίτευξης ή μη ύφεσης

- σε ασθενείς όπου δεν υπήρξε ύφεση (no remission)
- σε ασθενείς όπου παρουσιάσθηκε πλήρης ύφεση και η θεραπεία διακόπηκε λόγω αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από 150000/μl (drug-free remission)

- σε ασθενείς όπου παρουσιάσθηκε πλήρης ύφεση, χωρίς να διακοπεί ποτέ η λήψη των TPO-RAs καθώς η διακοπή τους οδήγησε σε επιδείνωση της θρομβοπενίας (on drug remission)

Από το σύνολο των είκοσι δύο (22) ασθενών, οι είκοσι (20) παρουσίασαν ύφεση της νόσου και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων άνω των 50000/μl, αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό μεγαλύτερο από ενενήντα ένα τις εκατό (91,67%). Εκ του συνόλου αυτού, εξήντα έξι τις εκατό των ασθενών βρισκόταν (66,67%) υπό συνεχή θεραπεία με TPO-RAs (on drug remission), είκοσι πέντε τις εκατό (25%) αυτών παρουσίασαν πλήρη ύφεση και μπόρεσε να διακοπεί η θεραπεία και σε ένα μικρό ποσοστό (οκτώ τις εκατό- 8,3%) δεν διαπιστώθηκε ύφεση (p -value= 0,636). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των πέντε ετών (Γράφημα 1) . Σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε αλλαγή της αγωγής από romiplostim σε eltrombopag, σε έναν ασθενή αυτή κρίθηκε απαραίτητη λόγω κακής ανταπόκρισης στο romiplostim και δεν παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά την αλλαγή σε eltrombopag, και δύο ασθενείς δεν κατάφεραν να συμμορφωθούν με την χορήγηση του romiplostim οπότε άλλαξαν σε eltrombopag και οδηγήθηκαν σε πλήρη ύφεση.



Γράφημα 1 – στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων όλων των ασθενών που έλαβαν TPO-RAs ως προς την επίτευξη ύφεσης

Από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν αγωγή με eltrombopag, ένας (1) δεν εμφάνισε ύφεση, αριθμός που αντιστοιχεί στο δεκαέξι τις εκατό (16,7%), τέσσερις (4) εμφάνισαν ύφεση κατά την διάρκεια λήψης της θεραπείας (δηλαδή το εξήντα τις εκατό-66,7%) και ένας (1) ασθενής εμφάνισε πλήρη ύφεση και μπόρεσε να διακόψει την θεραπεία (16,7%, p-value=0,603)).

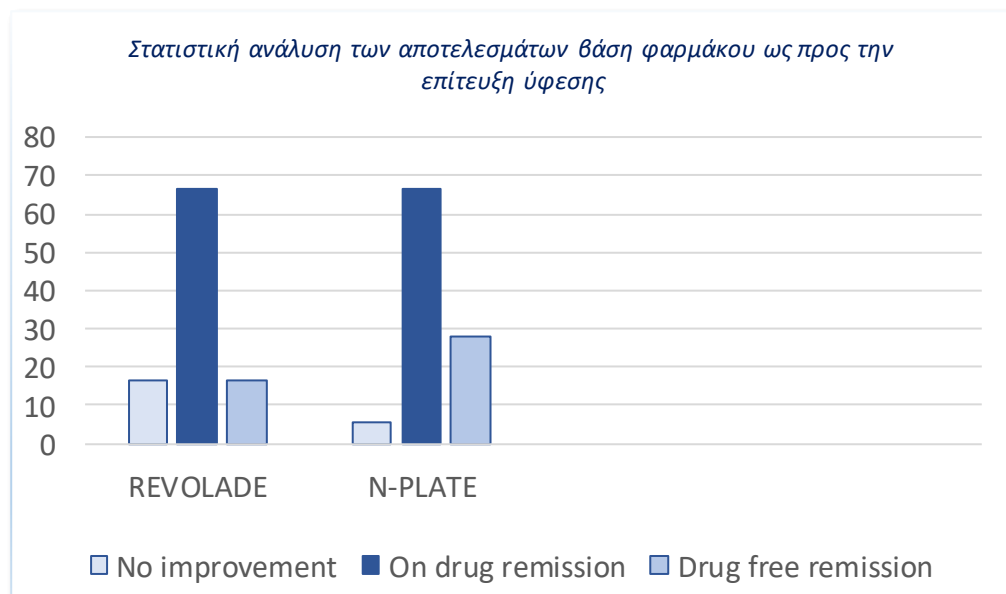
Από το σύνολο των ασθενών υπό αγωγή με romiplostim, ένας δεν εμφάνισε ύφεση, αριθμός που αντιστοιχεί στο πέντε τις εκατό (5,6%), δώδεκα (12) εμφάνισαν ύφεση κατά την διάρκεια λήψης της θεραπείας (αριθμός που αντιστοιχεί σε ποσοστό εξήντα τις εκατό -66,7%) και πέντε (5) εμφάνισαν πλήρη ύφεση και μπόρεσαν να διακόψουν την θεραπεία, αριθμός που αντιστοιχεί στο είκοσι επτά τις εκατό (27.8%, p-value= 0,602, Γράφημα 2).

Στο σύνολο του δείγματος (90% αυτών) παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του αισθήματος κόπωσης κατά την διάρκεια της λήψης θεραπευτικής αγωγής, η οποία οδήγησε σε βελτίωση της εκτέλεσης καθημερινών λειτουργιών, επάνοδο σε πλήρη δραστηριότητα στον εργασιακό τους χώρο και μείωση του φόβου θανάτου που συνδέεται με τον φόβο εμφάνισης σοβαρών αιμορραγιών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ύφεση των συμπτωμάτων αυτών συνοδευόταν από αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων, από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν αγωγή με romiplostim ένας (1) ασθενής νοσηλεύτηκε λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων κατά την περίοδο εμφάνισης του θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν υψηλός (plts 450000/μl). Ο ασθενής ετέθη σε αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή και διεκόπη η χορήγηση romiplostim. Μετά από την διακοπή, παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, χωρίς ποτέ να μειωθούν σε επίπεδα μικρότερα των 50000/μL, υπό μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Πέραν αυτού, μια (1) ασθενής παρουσίασε κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας. Η ασθενής τέθηκε σε θεραπευτική αντιμετώπιση της κακοήθειας.

Τέλος, εκ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με eltrombopag, ένας (1) εμφάνισε σοβαρού βαθμού αναιμία (Hb: 9gr/dl). Ο ασθενής υπεβλήθη σε ενδεδειγμένο έλεγχο και η αναιμία αποδόθηκε σε σοβαρού βαθμού σιδηροπενία, χωρίς ενεργό αιμορραγική εστία. Η ασθενής έλαβε αγωγή με θειικό

σίδηρο από του στόματος μακρά της λήψης του eltrombopag με ικανοποιητική ανταπόκριση και αποκατάσταση της αναιμίας.



Γράφημα 2 – στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων βάση του φαρμάκου ως προς την επίτευξη ύφεσης

Κεφάλαιο 9^ο

9.1 Συζήτηση

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα είναι μια χρόνια, αυτοάνοση πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος. Η νόσος εκδηλώνεται αιφνίδια και έχει μακροχρόνια διάρκεια. Παθοφυσιολογικά, η νόσος σχετίζεται με περιφερική καταστροφή των αιμοπεταλίων, αποδιδόμενη στην δράση διάφορων αυτοαντισωμάτων, στην μειωμένη παραγωγή τους από τον μυελό των οστών, και στην διαταραχή λειτουργικότητας των Τ-κυττάρων, η οποία οδηγεί σε μείωση του συνολικού αριθμού των αιμοπεταλίων. Η κυριότερη κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η εμφάνιση αιμορραγιών, ποικίλης βαρύτητας, η οποία σχετίζεται με το μέγεθος της θρομβοπενίας. Επιπρόσθετα, οι χρονίως πάσχοντες αναφέρουν έντονη κούραση και έκπτωση του επιπέδου ζωής. Θεραπευτικά, ως πρώτη επιλογή συστήνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ως δεύτερη η λήψη των Αγωνιστών των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη ασθενών με χρόνια εμμένουσα ΙΤΡ, υπό αγωγή με eltrombopag ή με romiplostim, σε χρονική περίοδο δέκα ετών. Στην μελέτη συμμετείχαν είκοσι δύο (22) ασθενείς, 27-81 ετών, και των 2 φύλων, με τις γυναίκες να υπερτερούν. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία, όπου περιγράφεται πως η ΙΤΡ είναι μια εξαιρετικά σπάνια νόσος, με συχνότητα εμφάνισης 1:100000, που εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες μέση ηλικιακής ομάδας (γύρω στα 40 έτη). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο (2) ομάδες, βάση του φαρμάκου που έλαβαν σε eltrombopag και romiplostim. Σε απόλυτο αριθμό, οι ασθενείς που έλαβαν eltrombopag ήταν τρεις (3) και romiplostim δεκαέξι (16) ενώ τρεις (3) ασθενείς έλαβαν αγωγή και με τις δύο φαρμακευτικές ουσίες. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην πρόωρη έγκριση κυκλοφορίας του romiplostim έναντι του eltrombopag από τον Ευρωπαϊκό και Διεθνή Οργανισμό Φαρμάκων. Η συμμόρφωση και η ανοχή των ασθενών στην θεραπεία ήταν ικανοποιητική και για τις δύο φαρμακευτικές ουσίες.

Κατά την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε επίτευξη ύφεσης στο μεγαλύτερο αριθμό των συμμετεχόντων στην μελέτη (91,67%). Το συνολικό δείγμα ασθενών κατηγοριοποιήθηκε σε τρεις ομάδες, σε αυτούς που δεν εμφάνισαν ύφεση και αποτέλεσαν το μικρότερο ποσοστό (8,3%), σε αυτούς που εμφάνισαν πλήρη ύφεση και η θεραπεία διακόπηκε λόγω αυξημένου αριθμού των αιμοπεταλίων ($plts > 150000/\mu l$) και αποτελούν το 25% του συνολικού δείγματος, και στους ασθενείς όπου παρουσιάσθηκε ύφεση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διακοπή του φαρμάκου καθώς επιδεινώνονταν η θρομβοπενία με τη διακοπή του φαρμάκου, και αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό (66,67%). Πέραν της αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων, στην πλειοψηφία των ασθενών (90%) παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής (HRoQL) και υποχώρηση της κόπωσης. Ως προς τους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε αλλαγή από romiplostim σε eltrombopag, λόγω χαμηλής ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε ύφεση της νόσου μετά την αλλαγή, ενώ στους ασθενείς όπου η αλλαγή οφειλόταν σε κακή συμμόρφωση στην θεραπεία παρατηρήθηκε έκτοτε πλήρης ύφεση. Παρότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτη συμβαδίζουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι σημαντικό να τονισθεί πως, λόγω και της

σπανιότητας της νόσου, το υπό μελέτη μας δείγμα είναι μικρό και απαιτούνται περαιτέρω ερευνητική μελέτη για την αποκρυστάλλωση των αποτελεσμάτων. (142)

Ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων, ένας ασθενής υπό αγωγή με romiplostim εμφάνισε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένας ασθενής με eltrombopag εμφάνισε σοβαρού βαθμού σιδηροπενική αναιμία. Σημειώνεται πως, ο αριθμός των αιμοπεταλίων κατά την περίοδο εμφάνισης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν εξαιρετικά υψηλός (450000/μl) καθώς ο ασθενής είχε παραλείψει τον τακτικό εβδομαδιαίο του έλεγχο, έτσι ώστε η κλινική επιδείνωση του ασθενούς να αποδίδετε σε έναν συνδυασμό λήψης του romiplostim και του αυξημένου αριθμού των αιμοπεταλίων. Τέλος, η εμφάνιση σοβαρού βαθμού σιδηροπενικής αναιμίας του ασθενούς που ελάμβανε eltrombopag συνδέεται με την χορήγηση του, καθώς το eltrombopag είναι ένας ισχυρός χυλικός παράγοντας με δυνατότητα να κινητοποιεί τις ενδοκυττάριας αποθήκες σιδήρου στα ηπατικά, καρδιακά και παγκρεατικά κύτταρα, και την δυνατότητα να συνδέεται ενεργά με τον τρισθενή σίδηρο, μειώνοντας τις αποθήκες σιδήρου τόσο αποτελεσματικά όσο και η δεφεροξαμίνη. (143)

Συμπερασματικά, οι Αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης eltrombopag και romiplostim είναι καλώς ανεκτά και αποτελεσματικά στη χορήγηση τους, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδηγούν σε άμεση και μακροχρόνια ύφεση της Αυτοάνοσης Θρομβοπενίας, βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών, ενώ σε μεγάλο ποσοστό επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση.

9.2 Περίληψη

Η Αυτοάνοση Θρομβοπενία είναι μια χρόνια αυτό-άνοσης αρχής νόσος, με αιφνίδια έναρξη και μακαρόνια πορεία. Παθοφυσιολογικά ή νόσος οφείλεται σε καταστροφή των αιμοπεταλίων λόγω σύνδεσης του με αυτο-αντισώματα και μειωμένη παραγωγής αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών. Η νόσος εκδηλώνεται κλινικά κυρίως με ποικίλης βαρύτητας αιμορραγικές εκδηλώσεις, ενώ συνήθης είναι η κόπωση, η έκπτωση της ποιότητας ζωής και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου υπάγονται η πρώτη και δεύτερη γραμμής φαρμακευτικές ουσίες. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή αποτελούν την κύρια θεραπευτική επιλογή στην πρώτη γραμμής θεραπεία και οι Αγωνιστές των Υποδοχέων της Θρομβοποιητίνης (TPO-RA) eltrombopag και romiplostim στην δεύτερη γραμμής θεραπεία, σε ασθενείς με χρόνια ανθεκτική ITP ή σε ασθενείς εξαρτώμενοι από τα κορτικοστεροειδή. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή των αποτελεσμάτων 22 ασθενών με ανθεκτική ITP υπό μακροχρόνια αγωγή με TPO-RA την χρονική περίοδο 2009-2019. Κατά την δεκαετή μελέτη παρατηρήθηκε ύφεση της νόσου σε ποσοστό 91,67% εκ του συνόλου, με υποχώρηση της θρομβοπενίας και βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και καλή συμμόρφωση των ασθενών στην λήψη της θεραπείας. Ωστόσο, σημειώνεται η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ένα ποσοστό των ασθενών. Συμπερασματικά, η χορήγηση TPO-RAs οδηγεί σε ύφεση της νόσου, γίνεται καλώς ανεκτή από τους ασθενείς και συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του. Καίτοι τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με την διεθνή βιβλιογραφία, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω ερευνητική μελέτη, ώστε να αυξηθεί ο αριθμός του δείγματος και να αναχθούν ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα.

9.3 Summary

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a chronic autoimmune disorder, characterized by an insidious onset and chronic course. It is a result of antibody-mediated platelet destruction, suboptimal platelet production and a variety of T cell abnormalities that result in reduced platelet number. Clinical signs and symptoms are caused due to bleeding events that occurred due to severe thrombocytopenia. In addition, many long-term patients report decline of life quality, expressed as fatigue and thrombotic events. The management of ITP is rapidly evolving through years. First line treatment remains corticosteroids and intravenous immunoglobulins, whereas thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) romiplostim and eltrombopag have been used as a second line treatment in corticosteroid dependent patients and chronic refractory ITP. Objective of this study was to register the outcome of TPO-RAs treatment in 22 patients with chronic refractory ITP over a period of 10 years (2009-2019). During the ten-years of treatment, the overall clinical condition of the patients was refining in a percentage of 91.67%, interpreted by the decline of clinical syndrome, the retaining of platelets in normal levels and the obedience of the patients to undertake treatment. However, a number of patients was forced to quit treatment, due to severe adversities. To conclude, the administration of TPO-RAs leads to remission of the disease, is well tolerated by patients and contributes to the improvement of his quality of life. Whereas, our results agree with the international literature, it is our belief that statistical analysis would be more accurate with a vaster target group and for that purpose, we recommend further clinical studies to be conducted.

9.3 Βιβλιογραφία

- (1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93
- (2) R. Kohli et al, Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia, *Hamostaseologie* 2019; 39(03): 238-249 DOI: 10.1055/s-0039-1683416
- (3) Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011; 153(4):437-50, 438
- (4) Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011; 153(3):437-50, 439-440
- (5) Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011; 153(2):437-50, 441
- (6) Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV (July 1951). "Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura". *J. Lab. Clin. Med.* 38 (1): 1–10. PMID 14850832
- (7) G.Kistangari, K. McCrae, Immune Thrombocytopenia, *Hematol Oncol Clin N Am* 27 (2013) 495–520,
- (8) Noris P, Klersy C, Zecca M, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009;7(12):2131–6.
- (9) Peng J, Friese P, Heilmann E, et al. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* 1994; 83:161
- (10) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, *Blood* 03/2009
- (11) Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346:995.
- (12) Michel M, Lee K, Piette JC, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119:354.

- (13) Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:851.
- (14) Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* 2009; 146:585.
- (15) Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
- (16) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113:6511.
- (17) Blanchette V., Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Hematol.Oncol Clin North Am* 2010;24(1):249–73.
- (18) Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133:364.
- (19) Sood R, Wong W, Gotlib J, et al. Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 140:99.
- (20) Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009; 169:357.
- (21) Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, et al. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113:4086.
- (22) DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009; 146:104.
- (23) Wright JF, Blanchette VS, Wang H, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996; 95:145.
- (24) Nonsevere Thrombocytopenia Associated With Zika Virus Infection-Puerto Rico, 2016. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:ofy325.
- (25) Gienke B., Pim G N J M. et al COVID-19 associated immune thrombocytopenia, *Br J Haematol* 2020;1:45

- (26) Mahévas M., Moulis G. et al, Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series, *Br J Haematol* 2020;30:60
- (27) France EK, Glanz J, Xu S, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 2008; 121:e687.
- (28) O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 129:248.
- (29) Klein NP, Lewis E, Fireman B, et al. Safety of measles-containing vaccines in 1-year-old children. *Pediatrics* 2015; 135:e321.
- (30) Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 2010; 156:623.
- (31) Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4:CD004407.
- (32) Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021; 96:534.
- (33) Tarawneh O, Tarawneh H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post Covid-19 vaccine. *Am J Hematol* 2021; 96:E133.
- (34) Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009; 46:S2.
- (35) Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:269.
- (36) Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003; 28:237.
- (37) Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9:1123.

- (38) Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced Cd41Cd251 T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120(2):187–93
- (39) Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 2004;103(7):2645–7.
- (40) Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update, *Semin Thromb Hemost* 2012;38(5):454–62.
- (41) Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9(9):1123-4
- (42) Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, et al. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost* 2019; 17:787.
- (43) Sukati H, Watson HG, Urbaniak SJ, Barker RN. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 109:4528.
- (44) Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008; 141:545.\
- (45) Chong BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost* 2009; 7:319.
- (46) Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol* 2018; 181:183.
- (47) Gaurav K. et al Immune Thrombocytopenia *Hematol Oncol Clin N Am* 27 2013, 501:502
- (48) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
- (49) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16): 4190-4207.

- (50) Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al, Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966–74.
- (51) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3:3829.
- (52) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
- (53) Breakey VR, Blanchette VS. Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(7):745–55.
- (54) Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009;114(23):4777–83.
- (55) <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- (56) Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2012; 39:303.
- (57) Mithoowani S, Cervi A, Shah N, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1783.
- (58) Quentin A. Hill, Andrian C. Newland, Fatigue in immune thrombocytopenia, *Br. J. Haematol* 2015: 170, 141-149
- (59) Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86(5):420–9.
- (60) .
- (61) Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004;76(3):205–13.

- (62) Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95:1167–75.
- (63) Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011;152(3):360–2.
- (64) Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG *Blood Adv.* 2017 Nov 28; 1(25):2414-2420.
- (65) Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, Buchanan GR, Kühne T. 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). *Br J Haematol.* 2009;146(2):180-184.
- (66) Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child.* 2001;84(3):227-229.
- (67) Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. ; Group for the PGRx-ITP Study . Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica.* 2016;101(9):1039-1045.
- (68) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88(1):3-40.
- (69) Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):557-573
- (70) Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996;88(1):194-201.

- (71) McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003;1(3):485-491.
- (72) Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1994;84(12):4203-4208.
- (73) Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 2013;161(5):706-714.
- (74) Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2008;142(4):638-643.
- (75) Ruggeri M, Tosi A, Palandri F, et al. ; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Anemia and Thrombocytopenias Working Party. GIMEMA Study ITP0311 . Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1266-1273.
- (76) Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica.* 2013;98(6):875-880
- (77) Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):235-241.
- (78) Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol.* 2007;44(4 suppl 5):S24-S34
- (79) Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology . Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33
- (80) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010..

- (81) Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(02):245–248
- (82) Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(05):436–442
- (83) Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol* 2018;93(07):882–888
- (84) Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018;16(09):1830–1842
- (85) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–4207
- (86) Arnold DM, Lim W. A rational approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia in the hospitalized patient. *Semin Hematol* 2011;48(04):251–258
- (87) Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(09):2549–2554
- (88) McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83(02):150–154
- (89) Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13(03):457–464
- (90) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of

- adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386–2393
- (91) Godeau B, Chevret S, Varet B, et al; French ATIP Study Group Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. *Lancet* 2002;359(9300):23–29
 - (92) Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015;41 (04):395–404
 - (93) Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(10):e489–e496
 - (94) Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349(09):831–836
 - (95) Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone versus prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016;127(03):296–302, quiz 370
 - (96) Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999;107(04):716–719
 - (97) Padmore RF. Hemolysis upon intravenous immunoglobulin transfusion *Transfus Apheresis Sci* 2012;46(01):93–96
 - (98) Ahsan N. Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol* 1998;11(03):157–161
 - (99) Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussel 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(04):1076–1078

- (100) Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89(08):2689–2700
- (101) Page LK, Psaila B, Provan D, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(02):245–248
- (102) Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults *J Thromb Haemost* 2018;16(09):1830–1842
- (103) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia *Blood Adv.*2019;3(23): 3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966
- (104) Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood*. 1987;69(2):584–591.
- (105) Weiner G. J. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol.* 2010;47(2):115–123
- (106) Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673–2677.
- (107) Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):883–888.
- (108) Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology*. 2000;55(7): 1062–1063.
- (109) Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;98(4):952–957
- (110) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004;125(2):232–239.

- (111) Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, et al. Rituximab-induced serum sickness: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):334–340.
- (112) Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ. B cell depletion therapy in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(5):915–928.
- (113) Ho CH, et al. Hepatitis B reactivation induced by rituximab maintenance therapy for lymphoma. *Ann Hematol*. 2011;90(1):111–112.
- (114) Sabath BF, Major EO. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl 2):S180–186.
- (115) Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol*. 2016;91(4):E267-E272.
- (116) Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*. 2009;113(14):3154-3160.
- (117) Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood*. 2002;100(4):1388-1398.
- (118) Gwilliam NR, Lazar DA, Brandt ML, et al. An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura. *J Pediatr Surg*. 2012;47(8):1537-1541.
- (119) Kojouri K, et al. 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(9):2623-2634.
- (120) Mikhael J, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol*. 2009;84(11):743-748
- (121) Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al.. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112(3):637-640

- (122) Ojima H, Kato T, Araki K, et al. Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg*. 2006;30(4):553-559.
- (123) Kim M, et al. Platelet count evolution as a predictor of outcome after splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2017;105(4):433-439.
- (124) International Committee for Standardization in Hematology. Panel on Diagnostic Applications of Radionuclides. Recommended method for indium-111 platelet survival studies. *J Nucl Med*. 1988;29(4):564-566.
- (125) Habermalz B, Sauerland S, Decker G, et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2008;22(4):821-848.
- (126) Yong M, et al et al.. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(1):12-16.
- (127) Schwartz PE, et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA*. 1982;248(18):2279-2283.
- (128) Varghese LN, et al. The thrombopoietin receptor: structural basis of traffic and activation by ligand, mutations, agonists and mutated calreticulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:59.
- (129) Afdhal N.H. et al Review article: pharmacological approaches for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease and hepatitis C infection *Aliment Pharmacol Ther* 2007.26 (Suppl 1), 29-39
- (130) Newland et al Thrombopoietin mimetic agents in the management of immune thrombocytopenic purpura A. *Semin Hematol* 44(Suppl 5):S35-s45
- (131) Grozovsky R, et al. Novel mechanisms of platelet clearance and thrombopoietin regulation. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(5):445–51
- (132) Swinkels M, et al. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018;9:880.
- (133) Cheng G, et al. Eltrom-bopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study *Lancet*. 2011;377(9763):393–402

- (134) Bussel JB, et al. El-trombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–47.
- (135) Jurczak W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183:479-
- (136) Bussel et al. *Blood* 2014 2. Clinicaltrials.gov NCT00441090
- (137) Al—Samkari et al, Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study *Br J Haematol*. 2022;May;197(3):359-366.
- (138) Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403.
- (139) Lexicomp. Promacta (eltrombopag). Accessed March 5, 2021
- (140) Gonzalez-Lopez TJ, Alvarez-Roman MT, Pascual C, Sanchez-Gonzalez B, Fendandez-Fuentes F, Jarque I, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016;97(3):297–302.
- (141) EMA. Revolade, INN (eltrombopag). [https:// www. ema. europa.eu/ en/ docum ents/ produ ct- infor mation/ revol ade- epar- product information_ en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf). Accessed 21 May 2021.
- (142) Doptelet. Package insert. Dova Pharmaceuticals Inc; 2018.
- (143) Lexicomp. Nplate (romiplostim). Accessed March 5, 2021.
- (144) EMA. Nplate, INN (romiplostim)
- (145) Chanima et al, Thrombopoietin receptor agonists: ten years later *Haematologica* 2018 volume 104(6):1112-1123
- (146) Vlachodimitropoulou E. et al, Eltrombopag: a powerful chelator pf cellular or extracellular iron (III) alone or combined with a second chelator, *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1923-1933