

# Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih

---

Zupančić-Salek, Silva; Pulanić, Dražen; Ostojić-Kolonić, Slobodanka; Pejša, Vlatko; Valković, Toni; Nemet, Damir

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2017, 139, 192 - 198**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:140784>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



# SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE PRIMARNE IMUNOSNE TROMBOCITOPENIJE U ODRASLIH

## GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN ADULTS

SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, DRAŽEN PULANIĆ, SLOBODANKA OSTOJIĆ-KOLONIĆ,  
VLATKO PEJŠA, TONI VALKOVIĆ, DAMIR NEMET\*

**Deskriptori:** Imuna trombocitopenija – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija; Kortikosteroidi – terapijska primjena; Intravenski imunoglobulin – terapijska primjena; Trombopoetinski receptori – agonisti; Rituksimab – terapijska primjena; Splenektomija; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Radna skupina za bolesti hemostaze i tromboze Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM), Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze te Hrvatsko hematološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora izradili su Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s primarnom imunosnom trombocitopenijom (ITP). Detaljnim kliničkim i laboratorijskim pregledom treba isključiti niz čestih uzroka sekundarne trombocitopenije. Predlaže se individualizirani pristup liječenju, gdje se odluka o početku aktivnog liječenja temelji na ozbiljnosti i riziku od krvarenja, broju trombocita, životnom stilu, dobi bolesnika i komorbiditetima. Prva linija terapije ITP-a jesu glukokortikoidi, s primjenom intravenoskih imunoglobulina ili bez nje. U drugoj terapijskoj liniji predlaže se splenektomija ili liječenje agonistima trombopoetinskih receptora. Kod splenektomiranih bolesnika s relapsom ITP-a preporučuje se liječenje agonistima trombopoetinskih receptora. Alternativno se sugerira mogućnost primjene rituksimaba i drugih imunosupresiva u drugoj ili kasnijoj terapijskoj liniji.

**Descriptors:** Purpura, thrombocytopenic, idiopathic – diagnosis, drug therapy, surgery; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Immunoglobulins, intravenous – therapeutic use; Receptors, thrombopoietin – agonists; Rituximab – therapeutic use; Splenectomy; Practice guidelines as topic

**Summary.** Working Group for Diseases of Hemostasis and Thrombosis of the Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (KROHEM), Referral Center for Hereditary and Acquired Disorders of Hemostasis of the Croatian Ministry of Health, and Croatian Hematology Society of the Croatian Medical Association developed the Croatian guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP). Detailed clinical and laboratory examination should be performed to exclude common secondary causes of thrombocytopenia. An individualized therapeutic approach is proposed, and decision to start active treatment depends on the severity and risk of bleeding, platelet count, patient's life style, age and comorbidities. Glucocorticoids with or without intravenous immunoglobulins are recommended as the first line treatment. The second line treatments are splenectomy or thrombopoietin receptor agonists as suggested options. Thrombopoietin receptor agonists are recommended treatment for splenectomized patients with relapsed ITP. Alternatively rituximab or other immunosuppressive agents are suggested in second or later treatment lines.

Liječ Vjesn 2017;139:192–198

Primarna imunosna trombocitopenija (ITP) stečeni je autoimunski poremećaj koji dovodi do izoliranog smanjenja broja trombocita ispod  $100 \times 10^9/L$  u perifernoj krvi, uz izostanak uzročnog ili osnovnog stanja koje je moglo dovesti do trombocitopenije.<sup>1</sup> Imunosna trombocitopenija zahvaća sve dobne i etničke skupine. U odraslih oboljelih od ITP-a omjer žena prema muškarcima jest 1,2 : 1,9.<sup>2-4</sup> Incidencija ITP-a raste s dobi i najviša je u osoba starijih od 60 godina.<sup>2,4-5</sup> U Europi je procijenjena incidencija ITP-a u odraslih od 1 do 3,2 na 100.000 osoba,<sup>2,4-5</sup> dok podaci za Hrvatsku nisu poznati. Posljednjih godina u svjetskoj se literaturi postignula standardizacija terminologije ITP-a. Zadržan je akronim ITP, no on više ne znači „idiopatska trombocitopenična purpura“, već „imunosna trombocitopenija“, jer znatan udio bolesnika nema purpuru.<sup>1</sup> Također, kako bi se uzela u obzir varijabilnost normalnih razina trombocita različitih populacija i da bi se izbjegla kriva dijagnoza, za dijagnozu ITP-a potrebna je razina trombocita ispod  $100 \times 10^9/L$  u perifernoj krvi. Imunosna trombocitopenija dijeli se prema trajanju bolesti na: a) akutni (novodijagnosticirani) ITP u trajanju do tri mjeseca nakon postavljanja dijagnoze, b) perzistentni ITP koji traje od tri do dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze i c) kronični ITP koji traje dulje od 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze.<sup>1,6</sup>

Radna skupina za bolesti hemostaze i tromboze Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) i Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, zajedno s Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskoga liječničkog zbora, nakon analize objavljenih radova izradili su Hrvatske smjer-

\* Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište „J. J. Strossmayer“ u Osijeku (prof. dr. sc. Silva Zupančić-Salek, dr. med.; doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.); Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur, (prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić-Kolonić, dr. med.); Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, (prof. dr. sc. Vlatko Pejša, dr. med.); Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, (prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Zupančić-Šalek, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište „J. J. Strossmayer“ u Osijeku, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb  
Primljeno 28. listopada 2016., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

nice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s primarnim ITP-om. U njihovoj izradi sudjelovali su hematolozi iskusni u radu s odraslim bolesnicima koji boluju od ITP-a. Snaga preporuke i razina dokaza temeljile su se na sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation group*) međunarodne ekspertne skupine za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima.<sup>6,7</sup> Preporuke koje se snažno preporučuju označene su brojem 1 i terminom „preporučuju se“, dok su one s malom snagom dokaza označene brojem 2 i terminom „predlaže se“. Nakon navedenog broja koji označava snagu preporuke slijedi slovo koje označava razinu dokaza: A – visoka razina dokaza, B – srednja razina dokaza, C – niska razina dokaza, D – vrlo niska razina dokaza. Ove su smjernice namijenjene primarno hematolozima, ali i liječnicima drugih specijalizacija koji liječe bolesnike s ITP-om kako bi se standardizirali dijagnostika i liječenje ove bolesti u našoj državi. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

### Dijagnostika primarnog ITP-a

S obzirom na velik broj potencijalnih uzroka trombocitopenije, nema zlatnog standarda pri postavljanju dijagnoze primarnog ITP-a. Detaljnim anamnestičkim i kliničkim pregledom treba pokušati isključiti niz čestih uzroka sekundarne trombocitopenije: virusne bolesti, imunodeficijencije, autoimunsne bolesti (osobito SLE i antifosfolipidni sindrom), limfoproliferativne bolesti, primjenu antitrombocitnih i drugih lijekova te recentno primljenih cjepiva. Tijekom pregleda bolesnika bitno je provjeriti postoje li uz simptome krvarenja i hepatosplenomegalija, limfadenopatija ili znakovi kongenitalnih poremećaja. U analizi hematoloških nalaza treba potvrditi izoliranu trombocitopeniju s razinom trombocita  $< 100 \times 10^9/L$ , uz normalan broj leukocita i diferencijalnu krvnu sliku. Anemija je moguća samo uz znatna krvarenja. U obradu je svakako potrebno uključiti citološki razmaz periferne krvi, broj retikulocita, direktni antiglobulinski test, kvantitativno određivanje imunoglobulina, testiranje na HIV, HCV te *Helicobacter pylori*. Tijekom obrade mogu se odrediti i antitrombocitna, antifosfolipidna i antinuklearna antitijela, hormoni štitnjače te PCR na parvovirus i CMV iako u obradi ITP-a temeljem razine dokaza ne postoje izrazite preporuke za navedene pretrage. U perifernom razmazu krvi u bolesnika s ITP-om trombociti su normalne veličine ili veliki, dok je morfologija eritrocita i leukocita normalna. Analiza koštane srži nije potrebna u bolesnika s tipičnom prezentacijom ITP-a, no može biti informativna u starijih od 60 godina, u bolesnika sa sustavnim simptomima, u kojih postoji sumnja na hematološku neoplazmu te u onih u kojih se planira splenektomija.<sup>1,6</sup> Uz morfološku analizu koštane srži treba razmotriti i protočnu citometriju i citogenetiku.<sup>1</sup>

Nakon inicijalne dijagnostičke obrade važno je steći uvid u životni stil bolesnika, rizike od ozljeda i krvarenja vezane uz zanimanje i uobičajene tjelesne aktivnosti te procijeniti učestalost i simptome krvarenja. Važno je utvrditi komorbiditete, provjeriti uzima li bolesnik antitrombocitne ili druge lijekove ili pripravke.<sup>8</sup> S bolesnikom treba raspraviti i prihvatiti učinkovit i minimalno rizičan terapijski plan, koji omogućava ostvarenje dobre kvalitete života. Asimptomatski bolesnici i oni sa samo blagim simptomima krvarenja (jedino blaža kožna krvarenja, petehije i slično) mogu se samo opservirati uz periodičnu kontrolu tijekom bolesti i broja trombocita, pod uvjetom da razina trombocita ne upućuje na znatan rizik od jakih krvarenja (stabilan broj trombocita

u simptomatskih bolesnika veći je od  $50 \times 10^9/L$  ili u asimptomatskih veći od  $30 \times 10^9/L$ ).<sup>1,6</sup>

### Prva linija terapije ITP-a

Odluka o početku aktivnog liječenja individualna je za svakog bolesnika i temelji se na ozbiljnosti krvarenja, broju trombocita, riziku od krvarenja, životnom stilu, dobi bolesnika i komorbiditetima. Broj trombocita pri kojemu se uobičajeno započinje liječenje jest  $< 30 \times 10^9/L$ . Međutim, kako je već istaknuto, broj trombocita nikako nije jedina i izolirana odrednica početka liječenja. Liječenje se može započeti uz razinu trombocita  $< 50 \times 10^9/L$  ako se, primjerice, radi o mlađem bolesniku aktivnijeg ili rizičnijega životnog stila, sportašu, fizičkom radniku ili pak simptomatskom bolesniku s nizom komorbiditeta. Preferencije bolesnika, dostizanje adekvatne kvalitete života i nuspojave liječenja također znatno utječu na terapijski plan već u inicijalnoj fazi liječenja, a izrazito su bitne ako se liječenje ITP-a nastavlja više mjeseci.<sup>9,10</sup> Treba uzeti u obzir i udio od oko 10% bolesnika s ITP-om u kojih se bolest spontano povlači i bez terapije.<sup>9</sup>

*Glukokortikoidi s intravenskim imunoglobulinima ili bez njih* okosnica su prve terapijske linije, uz ostale hitne (engl. *rescue*) postupke prema potrebi (1B). Primjenjuje se nekoliko shema.

1. Prednizon 1 mg/kg (0,5 – 2,0 mg/kg) na dan *per os* (po.) tijekom 2 – 4 tjedna do postizanja odgovora trombocita (tablica 1.). Alternativno se može primijeniti metilprednizolon *per os* ili iv. u ekvivalentnim glukokortikoidnim dozama. Nakon postizanja odgovora doza lijeka se postupno snižava. 70 – 80% bolesnika odgovori na liječenje tijekom nekoliko dana do nekoliko tjedana.<sup>11</sup>
2. Umjesto prednizona ili metilprednizolona mogu se primijeniti visoke pulsne doze deksametazona 40 mg iv. na dan tijekom 4 dana, u 28-dnevnim ciklusima (ili svaka 2 – 4 tjedna), u 4 ciklusa. Iako je prikazana visoka stopa održanih dugotrajnih odgovora od 60% (čak do 80% kod primjene u 3 – 6 ciklusa), nema randomizirane usporedbe sa standardnim liječenjem glukokortikoidima.<sup>1,12</sup>

Nedovoljne su razina i snaga dokaza temeljem kojih bi određeni glukokortikoidni protokol imao prednost u prvoj terapijskoj liniji. U odabiru pristupa liječenju važnu ulogu imaju želje bolesnika i liječnika te iskustva pojedinih centara. Međunarodne smjernice predlažu dulju primjenu glukokortikoida u odnosu prema kraćoj (2B), temeljem studije koja je analizirala usporedbu primjene kratkotrajne terapije (intravenski imunoglobulini (IVIg) ili intravenski glukokortikoidi tijekom tri dana nakon čega se primao placebo od 4. do 21. dana) u odnosu prema dugotrajnijoj terapiji (IVIg ili intravenski glukokortikoidi tijekom prva tri dana nakon čega su slijedili oralni glukokortikoidi od 4. do 21. dana), u kojoj je uočeno dulje trajanje odgovora u skupini bolesnika liječenih dugotrajnijom terapijom.<sup>13</sup> Unatoč relativno brzom odgovoru u 50 do 90% bolesnika liječenih glukokortikoidima u njih čak 39% takvo se liječenje mora prekinuti ili je potrebno sniziti dozu zbog razvoja nuspojava. Redukcije doze ili prekid liječenja kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje karakterizira niska stopa održanih odgovora, stoga su remisije nakon prekida glukokortikoidne terapije održane tek u 10 – 30% bolesnika.<sup>1,9,14–16</sup>

*Intravenski imunoglobulini (IVIg)* primjenjuju se uz kortikosteroide ako je potrebno brzo povisiti broj trombocita, primjerice, kod krvarenja ili kod neodgodivoga kirurškog

Tablica 1. Procjena terapijskog odgovora<sup>6</sup>  
Table 1. Assessment of therapeutic response<sup>6</sup>

Procjena terapijskog odgovora Assessment of therapeutic response	
Kompletan odgovor na liječenje /Complete response to treatment	trombociti $\geq 100 \times 10^9/L$ , izmjereni u dva navrata s razmakom od najmanje 7 dana, uz povlačenje svih simptoma krvarenja. /Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$ measured on 2 occasions with at least 7 days apart, with resolution of all bleeding symptoms.
Odgovor na liječenje /Response to treatment	trombociti $\geq 30 \times 10^9/L$ , uz više nego dvostruki porast broja trombocita u odnosu prema inicijalnim vrijednostima, izmjeren u dva navrata s razmakom od najmanje 7 dana, uz povlačenje svih simptoma krvarenja. U recentnijim ispitivanjima odgovorom se smatra postignuta razina trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$ . /Platelets $\geq 30 \times 10^9/L$ , with more than 2-fold increase of platelet count from baseline, measured on 2 occasions with at least 7 days apart, with resolution of all bleeding symptoms. In recent studies response was considered as platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ .
Izostanak odgovora na liječenje /No response to treatment	trombociti $< 30 \times 10^9/L$ ili porast broja trombocita koji ne dostiže udvostručenje broja u odnosu prema inicijalnim vrijednostima, ili pak i dalje prisutni simptomi krvarenja. Broj trombocita mora biti izmjeren u dva navrata s razmakom od jedan dan ili više. /Platelets $< 30 \times 10^9/L$ , or less than 2-fold increase of platelet count comparing to baseline, measured on 2 occasions with at least 1 day apart, or still presence of bleeding symptoms.
Gubitak kompletnog odgovora /Loss of complete response	pad broja trombocita na $< 100 \times 10^9/L$ nakon postignutoga kompletnog odgovora, izmjeren u dva navrata s razmakom od jedan dan ili više, i/ili pojava krvarenja. /Drop of platelets to $< 100 \times 10^9/L$ after achieving complete response, measured on 2 occasions with at least 1 day apart, and/or onset of bleeding symptoms.
Gubitak odgovora /Loss of response	pad broja trombocita na $< 30 \times 10^9/L$ nakon postignutog odgovora, ili manji porast broja trombocita od udvostručenja inicijalnih vrijednosti, i/ili pojava krvarenja. Broj trombocita mora biti izmjeren u dva navrata s razmakom od jedan dan ili više. /Drop of platelets to $< 30 \times 10^9/L$ after achieving response, or less than 2-fold increase of platelet count comparing to baseline, measured on 2 occasions with at least 1 day apart, and/or onset of bleeding symptoms.
Trajanje odgovora /Duration of response	vrijeme proteklo od postizanja potpunog odgovora ili odgovora do gubitka odgovora. /Period of time from complete response or response to loss of response.

zahvata (1B). Višekratno ili periodično mogu se primijeniti u bolesnika s izostankom ili nedostatnim odgovorom na glukokortikoide. Uz premedikaciju IVIg se može primijeniti u dnevnoj dozi od 1 g/kg tjelesne težine jednokratno ili ponavljano tijekom dva dana (svaki dan 1 g/kg). Alternativno se IVIg može primijeniti u dnevnoj dozi od 0,4 g/kg tjelesne težine tijekom pet dana. Očekuje se odgovor na liječenje u oko 80% bolesnika, vrijeme do odgovora od dva do četiri dana, no kratko trajanje odgovora na razini od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Perzistentni odgovor na liječenje IVIg zabilježen je u vrlo malog udjela bolesnika.<sup>17</sup> Nuspojave liječenja uključuju glavobolju, aseptički meningitis, prolaznu neutropeniju, bubrežnu insuficijenciju, trombozu, febrilitet, umor, mučninu, proljev, tahikardiju i poremećaje krvnog tlaka. Kod kontraindikacije za glukokortikoide mogu se iznimno u odabranih bolesnika ponavljano rabiti i u monoterapiji.

Transfuzije koncentrata trombocita nužne su samo u hitnim slučajevima krvarenja opasnih za život. Tada je nadoknada broja trombocita njihovim koncentratima jedna od kratkoročnih intervencija.<sup>1</sup> Redovito, transfuzije koncentrata trombocita u ITP-u treba izbjegavati, a ako su nužne u

krvarenjima koja ugrožavaju život, tada se kombiniraju s primjenom intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida. Također se mogu rabiti tijekom pripreme bolesnika za hitnu splenektomiju. Moguća je i primjena antifibrinolitika (traneksamične kiseline) u hitnim slučajevima krvarenja koja ugrožavaju život, a u takvim situacijama može se razmotriti i primjena rekombinantnog aktiviranog FVIIa, uz oprez zbog povišenog rizika od nastanka tromboze.<sup>6</sup>

Ostale potencijalno korisne intervencije primjenjuju se u liječenju bolesnika s ITP-om poput reguliranja krvnog tlaka, prekida uzimanja lijekova koji remete funkciju trombocita, sprječavanja obilnih menstruacija u žena, minimaliziranja traume, primjene antifibrinolitika, redukcije rizika od tromboze u grupi rizičnih bolesnika i slično.

Trajanje liječenja glukokortikoidima i intravenskim imunoglobulinima te primijenjene doze ovise o brzini oporavka trombocita i o nuspojavama liječenja. Bolesnika treba uputiti u važnost bilježenja i prijavljivanja nuspojava, infekcija, febriliteta, u proaktivno praćenje krvnog tlaka, glikemije, promjena raspoloženja i izgleda (kušingoidnih promjena). U procjeni nuspojava glukokortikoida treba voditi računa da bolesnici i hematolozi različito doživljavaju i procjenjuju pojavnosti, težinu i prihvatljivost nuspojava, pri čemu veći poznatih i čestih nuspojava kortikosteroida biva rjeđe evidentirana ili adekvatno stupnjevana od samih hematologa.<sup>18-19</sup> Permisivnost prema nuspojavama glukokortikoida u bolesnika s ITP-om nije opravdana s obzirom na potencijalno kurativne ili vrlo učinkovite terapijske opcije druge terapijske linije. Procjena terapijskog uspjeha prikazana je na tablici 1.

Ako se razina trombocita normalizirala ili podigla na sigurnu razinu te je nakon završenog liječenja prvom terapijskom linijom bolesnik bez simptoma krvarenja, nastavlja se praćenje bolesnika i razine trombocita. Ako se nastave ili ponovo jave simptomi bolesti te se ne postigne trajni odgovor na prvu terapijsku liniju, treba opet procijeniti jačinu krvarenja, mjesto njegove pojave i trajanje. Također, treba razmotriti postoji li promjena u anamnezi ili fizikalnom pregledu te ostaloj obradi koja bi upućivala na drugu dijagnozu, sekundarnu trombocitopeniju ili potrebu daljnje dijagnostičke obrade.

Glukokortikoidna ovisnost definira se kao potreba daljnjeg ili intermitentnog liječenja glukokortikoidima kako bi se održala razina trombocita iznad  $30 \times 10^9/L$  i/ili izbjeglo krvarenje.<sup>6</sup>

Gubitak terapijskog odgovora, glukokortikoidna ovisnost te neodrživost glukokortikoidne terapije u duljem periodu liječenja očekuju se u velikog dijela bolesnika unatoč visokoj stopi kratkoročnih odgovora u prvoj terapijskoj liniji. U prolongiranom tijeku liječenja, prilikom redukcije doze ili prekida liječenja u bolesnika koji prethodno postignu odgovor, remisije su održane u svega 10 – 30% bolesnika. Kod 39% bolesnika liječenje glukokortikoidima mora se prekinuti ili doza reducirati zbog nuspojava.<sup>1,16,18</sup>

#### Individualizacija pristupa starijim bolesnicima s ITP-om

Kod starijih bolesnika treba voditi računa o komorbiditetima, sigurnosti liječenja, suradljivosti, jednostavnosti i praktičnim aspektima liječenja ITP-a. Uz procjenu relativnih i apsolutnih kontraindikacija za pojedine terapijske opcije individualni plan liječenja starijeg bolesnika s ITP-om treba uključiti edukaciju, sniženje rizika od krvarenja u središnji živčani sustav (riječ je o riziku koji je inače povišen u starijoj populaciji), procjenu tromboembolijskih rizika



(također povišen rizik u starijih), liječenje kardiovaskularnih i/ili metaboličkih komorbiditeta. Izrazito je kompleksno i izazovno liječenje bolesnika s malignom bolešću, dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima koje mogu dovesti u pitanje liječenje glukokortikoidima ili drugim imunosupresivima. Dio starijih bolesnika znatno je manje mobilan. Sklonost bolesnika i mogućnost periodičnih transporta bolesnika do bolnice ili lokalne zdravstvene ustanove znatno utječu na praćenje bolesti i provođenje terapijskog plana. Ključno je osigurati da bolesnik dobro razumije i lako prati terapijski plan edukacijom njega i njegove obitelji.

#### *Individualizacija pristupa mlađim bolesnicima s ITP-om*

Mlađi i radno aktivni bolesnici također trebaju prilagođeni terapijski pristup s jasno definiranim višestrukim ciljevima liječenja. Oni su najčešće orijentirani primarnom cilju izlječenja i nerijetko su već pri prvoj prezentaciji znatno drukčije suočeni s tegobama bolesti u odnosu prema starijim bolesnicima. Mlađi bolesnici često kao imperativ postavljaju održavanje profesionalnog života i pune radne sposobnosti, zadržavanje psihičkog i estetskog statusa, očuvanje socijalnih i obiteljskih interakcija, zasnivanje obitelji ili neometano ostvarivanje spolnog života, igre s djecom, bavljenje sportom i hobijima. Profesionalno i fizički aktivnim radnim ljudima, kao i sportašima, ITP nameće specifične profesionalne i socioekonomske probleme. Bolesnici visoko valoriziraju sposobnost za rad i neovisnost o dugotrajnijem bolničkom liječenju te se vrlo teško mogu pomiriti sa suboptimalnim terapijskim postignućem koje ih privremeno ili trajno može udaljiti od životnih ciljeva. Iako su orijentirani na potencijalno kurativne terapijske opcije i žele minimalizirati bolničko liječenje, mlađe bolesnike treba adekvatno informirati o omjeru očekivanih koristi u odnosu prema potencijalnim rizicima tijekom liječenja ITP-a, kao i individualnoj prognozi bolesti.

#### **Terapijske opcije druge linije ITP-a**

Zbog prognostičke nesigurnosti nastavak liječenja splenektomijom ili farmakoterapijom druge linije složen je odabir. Glukokortikoidi nisu okosnica daljnjeg liječenja ITP-a jer se smanjuju podnošljivost liječenja i suradljivost bolesnika pri prolongiranoj primjeni glukokortikoida, uz porast rizika od imunosupresije, dijabetesa, akutnog ili kroničnog zatajenja bubrega, katarakte, kardiovaskularnih bolesti opisanih u populaciji bolesnika s perzistentnim i kroničnim ITP-om unatoč praksi davanja niskih i intermitentnih doza.<sup>16,18–19</sup>

*Splenektomija* je povijesno etablirani „zlatni standard“ liječenja ITP-a i potencijalno kurativna intervencija. Pruža najizvjesniju vjerojatnost postizanja relativno brzog odgovora (za 1 – 24 dana) kod više od 80% bolesnika te, mnogo važnije, postizanja dugotrajne remisije bez potrebe za daljnjim liječenjem u otprilike 2/3 splenektomiranih bolesnika, neovisno o uspjehu prve terapijske linije.<sup>20–21</sup> Stoga je splenektomija preporučena međunarodnim smjernicama uz razinu dokaza 1B za bolesnike koji nisu odgovorili na kortikosteroide ( $\pm$ IVIg). Zbog sigurnosti zahvata i manje smrtnosti laparoskopska splenektomija je metoda izbora.<sup>21–22</sup> Splenektomiji prethodi obvezatno cijepljenje protiv pneumokoka i *Haemophilus influenzae*, a za neke skupine bolesnika i protiv meningokoka, najmanje dva tjedna prije zahvata.<sup>22</sup> Splenektomirani bolesnici bez znakova krvarenja i s kontinuirano održanim brojem trombocita iznad 30 ×

10<sup>9</sup>/L ne iziskuju daljnje liječenje.<sup>1,6</sup> Splenektomija se u odraslih redovito odgađa tijekom prve godine od postavljanja dijagnoze (faza akutnog i perzistentnog ITP-a), a najmanje 6 mjeseci od dijagnoze, s obzirom na moguću odgođenu spontanu remisiju bolesti ili zadovoljavajući terapijski rezultat prve ili druge farmakoterapijske linije.<sup>16</sup> Činjenica da se uklanja zdrav organ s brojnim hematološkim i imunskim funkcijama utječe na terapijsku odluku te se zahvat obično indicira kada je malo vjerojatna remisija bolesti (spontana ili terapijska). Splenektomijom se onemogućuju sekvestracija i destrukcija opsoniziranih trombocita u slezeni, no upitno je u kojoj se mjeri splenektomijom može utjecati na druge patofiziološke mehanizme u ITP-u (iregularne interakcije T i B-limfocita, stimulacija poliklonske B-stanične proliferacije i stvaranje antitrombocitnih antitijela, daljnja hepatična sekvestracija i destrukcija trombocita, smanjena produkcija trombocita). Osobiti problem pri savjetovanju bolesnika i indiciranju splenektomije jest i nemogućnost prognoziranja njezina uspjeha kod individualnog bolesnika. Na prijedlog za splenektomiju i pristanak informiranog odraslog bolesnika utječu:

- dob bolesnika – niža stopa održanih remisija u skupini starijih splenektomiranih bolesnika u odnosu prema mlađima<sup>23</sup>
- komorbiditeti, osobito kardiovaskularni kao relativna kontraindikacija za zahvat te postoperativna mogućnost pogoršanja komorbiditeta
- nemogućnost postizanja sigurnog broja trombocita za splenektomiju
- postoperativne komplikacije (uključujući krvarenja, supfrenički apsces, infekciju rane, sepsu, trombozu i smrt) u 12,9% bolesnika nakon otvorene, odnosno 9,6% bolesnika nakon laparoskopske splenektomije
- tromboembolijske komplikacije splenektomije najčešće su u grupi komorbiditetnih bolesnika (osobito onih s aterosklerozom i dijabetesom)<sup>24</sup>
- u trudnoći se ne preporučuje splenektomija u bolesnice s ITP-om
- smrtnost zbog splenektomije koja kod otvorenog zahvata iznosi 1% bolesnika, no u starijoj je dobnoj skupini veća i može nadmašiti rizik od smrtnosti zbog ITP-a; kod laparoskopske splenektomije smrtnost u ukupnoj populaciji splenektomiranih iznosi 0,2%<sup>21</sup>
- rizik od infekcija ostaje i nakon obvezatnoga preoperativnog cijepljenja protiv pneumokoka, meningokoka i *Haemophilus influenzae* (kasnija uspješnost zaštite, izloženost infekcijama tijekom putovanja, profesionalna izloženost medicinskog osoblja, djelatnika u prosvjeti i u javnim službama te obveza procjene ozbiljnosti svake infekcije, odnosno febriliteta iznad 38 °C).

U svijetu se bilježi kontinuiran trend sve rjeđe primjene splenektomije u liječenju ITP-a. Dostupnost relativno učinkovitih farmakoterapijskih opcija u drugoj liniji utječe na mogućnost izbora bolesnika i liječnika suočenog s kirurškim zahvatom u relativno nepovoljnim i rizičnim uvjetima koje impliciraju trombocitopenija, eventualni drugi komorbiditeti te neizvjesnost učinka na liječenje ITP-a.

*Agonisti trombopoetinskih (TPO) receptora (eltrombopag i romiplostim)* učinkoviti su lijekovi u liječenju ITP-a koji se uglavnom rabe kao trajna terapija u drugoj ili kasnijoj liniji njegova liječenja.<sup>1,6</sup> Iako su relativna novost u liječenju hrvatskih bolesnika s ITP-om,<sup>25–27</sup> mehanizam djelovanja, sigurnosni profil i klinički rezultati ove terapijske skupine dobro su dokumentirani u kliničkim ispitivanjima,

uključujući i dugoročna iskustva tijekom više od 5 godina praćenja.

*Eltrombopag* je peroralni, nepeptidni agonist TPO-receptora. Primjenjuje se jedanput na dan, u početnoj dozi od 50 mg *per os*, neovisno o tjelesnoj masi bolesnika. Nakon prva dva tjedna ili naknadno tijekom liječenja, sukladno terapijskom odgovoru dnevna se doza može povisiti na 75 mg ili sniziti na 25 mg *per os* na dan.<sup>28–29</sup>

*Romiplostim* je peptidni agonist TPO-receptora i primjenjuje se supkutanim injekcijom u tjednoj dozi između 1 i 10 mcg/kg tjelesne mase. Početna doza iznosi 1 mcg/kg tjelesne mase na tjedan, uz kasnije titriranje prema postignutom odgovoru, dinamici i varijaciji razine trombocita.<sup>30–32</sup>

Rezultati registracijskih kliničkih ispitivanja faze III te otvorenih dugoročnih kliničkih praćenja eltrombopaga i romiplostima upućuju na porast razine trombocita iznad  $50 \times 10^9/L$  u oko 80% bolesnika, dok dugotrajne odgovore uz liječenje postiže više od 60% bolesnika. Primjenom ovih lijekova stopa krvarenja smanji se na polovicu, a velik udio bolesnika može smanjiti ili prekinuti istodobno primanje druge terapije za ITP, kao i primanje hitne interventne terapije za ITP.<sup>28–32</sup> Eltrombopag i romiplostim su dvije različite molekule, s različitim veznim mjestima na receptoru za trombopoetin, stoga se u slučaju terapijskog neuspjeha jednim od tih lijekova može pokušati liječiti drugim.<sup>33–35</sup> Smanjenje ili prekid kortikosteroidne terapije tijekom liječenja agonistima TPO-receptora također su izuzetno bitni terapijski rezultati u sigurnosnom smislu i u postizanju bolje kvalitete života bolesnika.<sup>1</sup> Prestanak liječenja agonistima TPO-receptora najčešće rezultira povratkom trombocita na inicijalne bazalne vrijednosti ili s prolazno čak još izraženijom trombocitopenijom u otprilike 10% bolesnika. Noviji podaci, međutim, pokazuju da otprilike trećina bolesnika s postignutim i održanim kompletnim odgovorom na agoniste TPO-receptora može održati odgovor dugoročno i nakon prekida liječenja, neovisno o broju prethodnih terapijskih linija.<sup>36–38</sup> Opisana je uporaba agonista TPO-receptora kao terapijskog premošćivanja do planirane splenektomije.<sup>39</sup> Sigurnosni profil agonista TPO-receptora povoljan je te je većina nuspojava uglavnom blaga.<sup>28–32</sup> U početku je postojala bojazan od nastanka tromboza uz agoniste TPO-receptora jer je poznato da je općenito ITP protrombotsko stanje neovisno o broju trombocita.<sup>40</sup> Međutim, za sada u kliničkim ispitivanjima nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti VTE između ITP-skupina liječenih agonistima TPO-receptora u odnosu prema placebo/standardnoj terapiji.<sup>28–32</sup> S obzirom na povećano odlaganje retikulinskih vlakana u koštanoj srži bolesnika s ITP-om te na funkciju TPO-receptora, u tijeku su prospektivna ispitivanja odlaganja tih vlakana u koštanoj srži tijekom liječenja agonistima TPO-receptora, a dosadašnji rezultati višegodišnjeg praćenja ne upućuju na rizik od razvoja klinički značajne fibroze koštane srži uz primanje TPO-agonista.<sup>28–32</sup> Moguće je prolazan i blag porast odlaganja retikulinskih vlakana u koštanoj srži za jedan stupanj, koji može biti reverzibilan uz nastavak liječenja agonistima TPO-receptora.<sup>41</sup> Također, klinička iskustva u praćenju bolesnika liječenih agonistima TPO-receptora do pet godina ne upućuju na povišeni rizik od hematoloških maligniteta zbog djelovanja na TPO-receptor.<sup>28–32</sup>

#### *Rituksimab u drugoj ili kasnijoj terapijskoj liniji*

S obzirom na nedostatak randomiziranih kliničkih ispitivanja rituksimaba, taj lijek nije registriran za liječenje bolesnika s ITP-om te nema odobrene standardne doze za liječenje ove bolesti. Međunarodne smjernice ne podupiru

primjenu rituksimaba u prvoj liniji liječenja bolesnika s ITP-om.<sup>1,6</sup> Međutim, međunarodne smjernice ostavljaju mogućnost primjene rituksimaba u drugoj ili kasnijoj terapijskoj liniji. Iskustva s rituksimabom prikazuju metaanalize niza manjih serija liječenih bolesnika od kojih nijedna referencija nije bila kontrolirano ispitivanje, dok dio studija ne zadovoljava uvjete kvalitete ispitivanja. Opisane su stope odgovora u otprilike 60% bolesnika uz medijan trajanja odgovora oko 10 mjeseci, no odgovore na razini 5 godina održi tek 21% bolesnika. Zabilježene su znatne nuspojave i toksičnost te incidencija smrtnih ishoda u 2,9% bolesnika.<sup>42–44</sup> Kontraindikacije i poznata ograničenja primjene rituksimaba (rizik od aktivacije hepatitisa B i teških infekcija, smrtnosti, incidencija nuspojava trećeg i četvrtog stupnja te otežano pripremanje splenektomije kod bolesnika s B-staničnom deplecijom) donekle otežavaju izbor rituksimaba u liječenju bolesnika s ITP-om.

#### *Ostali lijekovi u drugoj i kasnijim terapijskim linijama*

U praksi se nerijetko rabe i drugi imunosupresivi u drugoj i kasnijim linijama terapije, čija je uloga, između ostalog, snižavanje doze i prekid primanja glukokortikoidne terapije (posebno azatioprin te mikofenolat mofetil, rjeđe ciklosporin, ciklofosfamid ili vinka-alkaloidi u refraktornim slučajevima ITP-a).<sup>45–49</sup>

*Sumarno su preporuke liječenja odraslih bolesnika s ITP-om ove:*

a) *Liječenje treba započeti* u odraslog bolesnika s ITP-om koji ima znakove krvarenja i broj trombocita  $\leq 50 \times 10^9/L$  te u bolesnika s razinom trombocita  $\leq 30 \times 10^9/L$  s krvarenjem ili bez njega (zbog znatnog rizika od krvarenja koja ugrožavaju život). Uvijek postoji mogućnost modifikacije odluke o početku liječenja sukladno životnom stilu i čimbenicima rizika od ozljeda i krvarenja kod individualnog pacijenta.

b) *1. linija terapije: glukokortikoidi s IVIg ili bez njih (1B).*

c) *2. linija terapije:*

- *splenektomija*: idealno najmanje 6 – 12 mjeseci nakon dijagnoze ITP-a, zbog mogućnosti spontane ili terapijske trajne remisije bolesti (1B).
- *agonisti trombopoetinskih receptora (eltrombopag, romiplostim)*: u bolesnika koji nisu imali odgovor ili su izgubili odgovor na prvu liniju terapije; kod razvoja glukokortikoidne ovisnosti; u bolesnika s kontraindikacijom za splenektomiju (1B).
- *rituksimab*: u odabranih bolesnika, ako ne odgovore na prvu liniju terapije (2C).
- *drugi imunosupresivi*: azatioprin, mikofenolat mofetil, rjeđe ciklosporin, ciklofosfamid, vinka-alkaloidi (2C).

d) *3. linija terapije:*

- *agonisti trombopoetinskih receptora (eltrombopag, romiplostim)* u bolesnika s refraktornom bolešću/relapsom nakon splenektomije (1B).
- *rituksimab* u odabranih bolesnika, ako ne odgovore na prethodno navedene terapijske opcije (2C).
- *drugi imunosupresivi i druge terapijske opcije* za koje postoji terapijska indikacija u kasnijem tijeku liječenja, unatoč ograničenoj razini kliničkih dokaza (2D).

#### **Zaključak**

Mnoge europske države izradile su nacionalne smjernice za dijagnostiku i liječenje ITP-a (primjerice, Njemačka, Norveška, Španjolska, Austrija, Švedska i Francuska) kako

bi se postojeće znanje o toj rijetkoj bolesti prilagodilo praksi i financijskim mogućnostima pojedine zemlje.<sup>50</sup> Naravno, u realnom životu postoji razlika između objavljenih smjernica i dijagnostike i liječenja koje se doista provodi u praksi. Na primjer, jedna španjolska studija pokazala je da se unatoč objavljenim smjernicama u kliničkom radu analiza koštane srži pri dijagnozi ITP-a provodila u čak 50,5% bolesnika iako to nije pretraga koja se rutinski preporučuje ni u jednoj smjernici dijagnostike ITP-a te da su nepotrebno često davali IVIg u liječenju ITP-a bez ikakvih manifestacija krvarenja u čak 54,8% bolesnika.<sup>50</sup>

Stoga su i ove, hrvatske smjernice okvir za pomoć kliničaru u potrebnoj dijagnostici i odabiru optimalnog liječenja pojedinog bolesnika s ITP-om. Još je jedanput nužno naglasiti da je potreban individualizirani pristup liječenju, prilagođen dobi, životnom stilu, komorbiditetima i očekivanjima pojedinog bolesnika.

#### LITERATURA

1. Provan D, Stasi R, Newland AC i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
2. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909–13.
3. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377–83.
4. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; 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(6):966–74.
5. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):515–9.
6. 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;117:4190–207.
7. Atkins D, Briss PA, Eccles M i sur. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5(1):25.
8. Palau J, Jarque I, Sanz MA. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults. *Int J Gen Med* 2010;3:305–11.
9. Stasi R, Stipa E, Masi M i sur. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98(5):436–442.
10. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M i sur. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006;76(3):210–16.
11. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S i sur. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103(4):1061–3.
12. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S i sur. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109(4):1401–7.
13. Godeau B, Chevret S, Varet B i sur. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9300):23–9.
14. Borst F, Keuning JJ, van Hulstijn H, Sinnige H, Vreugdenhil G. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2004;83(12):764–8.
15. Cheng Y, Wong RS, Soo YO i sur. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349(9):831–6.
16. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia – a European perspective. *Eur J Haematology* 2009;84:160–8.
17. 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(4):716–9.
18. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *Eur J Haematol* 2009;83:175–82.
19. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2010;92(2):289–95.
20. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623–34.
21. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009;84(11):743–8.
22. Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440–3.
23. Fabris F, Tassan T, Ramon R i sur. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:637–40.
24. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(23):4782–90.
25. Ostojić Kolonić S, Bogeljić Patekar M, Milunović V. Dijagnostički pristup i liječenje imune trombocitopenije u odrasloj dobi. *Acta Med Croat* 2013;61:3–11.
26. Zupančić-Šalek S, Pulanić D, Aurer I, Boban A, Vodanović M, Nemet D. Eltrombopag u liječenju kronične imunotrombocitopenije – iskustva KBC-a Zagreb. *Liječ Vjesn* 2014;136(Supl 1):83.
27. Mitrović Z i sur. Cijena i učinkovitost kasnijih linija liječenja imunotrombocitopenije (ITP) tijekom protekle dvije godine. *Liječ Vjesn* 2014;136(Supl 1):41.
28. Cheng G, Saleh MN, Marcher C i sur. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase III study. *Lancet* 2011;377:393–402.
29. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G i sur. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537–45.
30. Khellaf M, Michel M, Quittet P i sur. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011;118(16):4338–45.
31. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A i sur. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161:411–23.
32. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113:2161–71.
33. Aoki T, Harada Y, Matsubara E i sur. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:729–32.
34. Polverelli N, Palandri F, Iacobucci I, Catani L, Martinelli G, Vianelli N. Absence of bi-directional cross-resistance of thrombopoietin receptor agonists in chronic refractory immune thrombocytopenia: possible role of MPL polymorphisms. *Br J Haematol* 2013;161:142–4.
35. D'Arcena G, Guariglia R, Mansueto G i sur. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;121:1240–2.
36. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013;53(11):2807–12.
37. Mahévas M, Fain O, Ebbo M i sur. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165(6):865–9.
38. González-López TJ, Sánchez-González B, Pascual C i sur. Sustained response after discontinuation of short- and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets* 2015;26(1):83–6.
39. Uwagawa T, Misawa T, Furukawa K i sur. Usage of Eltrombopag for Chronic Immune Thrombocytopenia as a Pretreatment for Splenectomy. *Acta Haematol* 2013;129:45–7.
40. Nørgaard M. Thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 1):S74–5.
41. Boiocchi L, Orazi A, Ghanima W, Arabadjić M, Bussel JB, Geyer JT. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticular fibrosis but not other stromal abnormalities. *Mod Pathol* 2012;25:65–74.
42. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA i sur. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25–33.



43. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012;158(3):386–98.
44. Patel VL, Mahévas M, Lee SY i sur. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119(25):5989–95.
45. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Reevaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74(2):223–8.
46. Emilia G, Morselli M, Luppi M i sur. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99(4):1482–5.
47. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995;85(2):351–8.
48. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81(1):19–25.
49. Szczepanik AB, Sikorska A, Slomkowski M, Konopka L. The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients. *Int J Lab Hematol* 2007;29(5):347–51.
50. Lozano ML, Revilla N, Gonzalez-Lopez TJ i sur. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. *Ann Hematol* 2016;95(7):1089–98.

\* \* \*

## Vijesti News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

**JEDANAESTI HRVATSKI KONGRES  
O ATEROSKLEROZI  
s međunarodnim sudjelovanjem  
u Umagu od 5. – 7. listopada 2017. godine**



**Glavne teme Kongresa:**

- Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje
- Porodična hiperkolesterolemija
- Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom
- Hipertenzija
- Prehrana i rizik ateroskleroze
- Način života i kardiovaskularne bolesti
- Menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje
- Angiografija, CT, MR u procjeni ateroskleroze
- Nuklearna kardiologija
- Perkutana angioplastika, stentovi itd.
- Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
- Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih i perifernih arterija
- Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

\* \* \*

**KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE 8. RUJAN 2017. GODINE**

Sažeci se prijavljuju preko web adrese kongresa:  
[www.atherosclerosis-congress-croatia.org](http://www.atherosclerosis-congress-croatia.org)

Tehnički organizator i rezervacija hotela: Simultana d.o.o.  
e-mail: [simultana@simultana.com](mailto:simultana@simultana.com)

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.