Imuna trombocitopenija

Kilić, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:743524

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Paula Kilić

Imuna trombocitopenija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., zanstvenog savjetnika, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CMV - Citomegalovirus

CR - Kompletni odgovor na terapiju (prema eng. Complete Response)

DIK - Diseminirana intravaskularna koagulacija

DITP - Lijekovima inducirana imuna trombocitopenija (prema eng. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia)

GP - glikoprotein

HCV - Hepatitis C virus

HIT - Heparinom inducirana trombocitopenija

HIV - Virus humane imunodeficijencije

HRQoL - Kvaliteta života povezana sa zdravljem (prema eng. Health-Related Quality of Life)

HUS - Hemolitičko-uremički sindrom

ICH - Intrakranijalno krvarenje (prema eng. Intracranical Hemorrhage)

IgG - Imunoglobulin G

ITP - Imuna trombocitopenija

iv - Intravenski

IVIg - Intravenski imunoglobulini

KKS - Kompletna krvna slika

NR - Bez odgovora na terapiju (prema eng. No response)

po - Per os

R - Odgovor na terapiju (prema eng. Response)

sc - Supkutano

SLE - Sistemski eritemski lupus

TPO - Trombopoetin

TTP - Trombotička-trombocitopenička purpura

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Imuna trombocitopenija - definicija i naziv 1

2. Epidemiologija 2

3. Patogeneza 3

4. Klinička slika 5

5. Dijagnostika 7

5.1. Anamneza i fizikalni pregled 8

5.2. Kompletna krvna slika i razmaz periferne krvi 9

5.3. Dodatni dijagnostički testovi i postupci 10

5.4. Diferencijalna dijagnoza 11

6. Liječenje 14

6.1. Definicija odgovora na terapiju 14

6.2. Akutno zbrinjavanje 15

6.3. Prva linija terapije 17

6.4. Druga linija terapije - mogućnosti 19

6.5. Dodatne terapijske opcije 22

7. Prognoza 23

8. Zaključak 24

9. Zahvale 25

10. Literatura 26

11. Životopis 31

SAŽETAK

Imuna trombocitopenija

Paula Kilić

Imuna trombocitopenija (ITP) je stečena, imunološki posredovana bolest odraslih i djece, čija je glavna karakteristika, prolazni ili trajni, različiti stupanj trombocitopenije. Broj trombocita manji od 100 x 10^9/L uzima se kao granična vrijednost za dijagnozu ITP-a. Dijeli se na primarnu i sekundarnu. Primarna ITP je ona koja se javlja bez poznatog uzroka, dok je sekundarna nastala temeljem podležeće osnovne bolesti. Klinička slika varira od asimptomatskih formi, preko mukokutanih krvarenja, do mogućeg životno ugrožavajućeg krvarenja, s intrakranijalnim krvarenjem kao najtežom formom. Dijagnostika primarnog ITP-a temelji se na isključivanju drugih, mogućih uzroka trombocitopenije (poput virusnih bolesti, imunodeficijencije, autoimunih ili limfoproliferativnih bolesti, primjene antitrombocitnih i drugih lijekova), jer specifični dijagnostički test ne postoji. Detaljno uzeta anamneza i klinički pregled prvi je korak u daljnjoj dijagnostici, a kompletna krvna slika i periferni razmaz krvi trebali bi pokazati samo izoliranu trombocitopeniju, bez drugih patoloških promjena. Terapijski plan treba individualizirati; osim vrijednosti trombocita i krvarećih manifestacija, drugi čimbenici poput životnog stila, dobi, lijekova i komorbiditeta, pridnose odluci je li liječenje potrebno. Prva terapijska linija su kortikosteroidi, s ili bez intravenskih imunoglobulina. U kroničnom tipu ITP-a često su nužne druge terapijske linije, poput splenektomije, agonista trombopoetinskih receptora, rituksimaba, ili drugih imunosupresiva. Sveukupno gledavši, ITP je bolest koja može varirati od asimptomatskih do teških kliničkih slika, od samolimitirajuće do kronične bolesti. U evaluaciji i liječenju bolesti, treba se voditi preporučenim smjernicama, ali isto tako prilagoditi terapijski plan, koji će najviše odgovarati individualnom bolesniku.

Ključne riječi: Imuna trombocitopenija, klinička slika, dijagnostika, liječenje

SUMMARY

Immune thrombocytopenia

Paula Kilić

Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired, immune-mediated disease of adults and children, whose main characteristic is a transient or persistent thrombocytopenia of a different degree. A platelet count less than 100 x 10^9/L is established as the threshold for ITP diagnosis. It is classified as a primary or secondary form. Primary ITP is the one that occurs without known cause, while secondary ITP is caused by underlying disease. Clinical presentation varies from asymptomatic forms, through mucocutaneous bleeding, to life-threatening bleeding, with intracranial bleeding as the most severe form. Diagnosis of primary ITP is based on the exclusion of other possible causes of thrombocytopenia (such as viral diseases, immunodeficiency, autoimmune or lymphoproliferative diseases, use of antithrombotic or other drugs) because a specific diagnostic test does not exist. Carefully taken patient's history and physical examination are the first steps in the further diagnostic process. Peripheral blood count and peripheral blood smear should show isolated thrombocytopenia without other pathological changes. The therapeutic plan should be individualized; besides platelet count and bleeding manifestations, other factors like lifestyle, age, medication and comorbidities, contribute to decision whether the treatment is needed or not. The first-line treatment are corticosteroids, with or without intravenous immunoglobulins. The chronic ITP often requires other treatment lines, such as splenectomy, thrombopoietic receptor agonists, rituximab, or other immunosuppressants. Overall, ITP is a disease that may vary from asymptomatic to severe clinical forms and from the self-limited to the chronic illness. In evaluation and management of ITP, the recommended guidelines should be followed, but also adapted to the treatment plan that will suit the individual patient the best.

Keywords: Immune thrombocytopenia, clinical presentation, diagnosis, treatment

1. Imuna trombocitopenija - definicija i naziv

Imuna trombocitopenija (ITP) je stečena bolest odraslih i djece u čijoj su podlozi imunološki posredovani mehanizmi, a glavna joj je karakteristika prolazno ili trajno smanjenje broja trombocita te posljednično tome različiti stupanj trombocitopenije. Za ovaj poremećaj i opće prihvaćenu skraćenicu ITP korišteni su različite inačice imena kao: „imuna trombocitopenična purpura“, „idiopatska trombocitopenična purpura“ i od nedavno „imuna trombocitopenija“. Naziv „imuna trombocitopenija“, koji se danas preporuča, predložen je 2009. godine od strane Međunarodne radne skupine (eng. *International Working Group*) eksperata na području adultne i pedijatrijske ITP. Pojam „idiopatski“ se odlučio zamijeniti „imunim“ kako bi se naglasio imunološki posredovan mehanizam. Izraz „purpura“ bio je neprikladan jer je sama purpura, kao klinički znak u bolesnika oboljelih od ITP-a, bila odsutna ili minimalna u većini slučajeva. Sama skraćenica ITP je zadržana zbog činjenice da je godinama široko upotrebljavana, kao i zbog korisnosti prilikom pretraživanja literature (1).

ITP se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna ITP stečeni je autoimuni poremećaj u kojem dolazi do destrukcije i nedovoljne proizvodnje, inače normalnih, trombocita vlastitim imunološkim sustavom, a uslijed nepoznatog okidača koji pokreće cijeli proces. Primarnu ITP karakterizira izolirana trombocitopenija, koja nije povezana s nekim drugim stanjem, bolesti ili lijekom, tj. uzrok za takvo stanje ostaje neprepoznat (1-3). Sekundarna ITP obuhvaća sve oblike imunološki posredovane trombocitopenije, a koji nisu primarna ITP. Sekundarna ITP uzrokovana je nekom drugom osnovnom bolesti (najčešće limfoproliferativna ili autoimuna bolest poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE) ili reumatoidnog artritisa), uzimanjem lijeka, infekcijama (najčešće virusnim) poput C hepatitisa (HCV), virusa humane imunodeficijencije (HIV), citomegalovirusa (CMV), ili s *Helicobacter pylori* (1,4).

2. Epidemiologija

ITP je rijetka bolest. Incidencija ITP-a kod odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje se na 3,3 oboljela na 100 000 odraslih osoba godišnje, iako se incidencije ITP-a u drugim istraživanjima među odraslim osobama kreću od 1,6 do 3,0 na 100 000 godišnje (5,6). Prema podatcima iz SAD-a, u djetinjstvu je bolest češća kod dječaka, dok je u srednjim godinama bolest učestalija u žena, s omjerom ukupne učestalosti od 1,9 za žene naspram muškaraca (7). U Europi, ITP u odraslih ima incidenciju od 1,6 do 3,9 slučajeva na 100 000. Incidencija se povećava sa starijom dobi i jednaka je za spolove, osim u srednjim odraslim godinama (30-60 godina), kada je bolest češća u žena. Prema procijenjenim podatcima iz Europe, dječji ITP ima učestalost između 1,9 i 6,4 na 100 000 godišnje s jednakom raspodjelom među spolovima (8). Jedno istraživanje je pokazalo da je procijenjena prevalencija u odraslih 23,6 na 100 000 osoba, odnosno 52 700 odraslih osoba oboljelih od kroničnog ITP-a u SAD-u. Prevalencija u osoba ženskog spola bila je 28,1 naspram 18,8 u muškog spola na 100 000 (6). Prema istraživanju iz Ujedinjenog Kraljevstva ukupna prevalencija ITP-a u odraslih tijekom 18-godišnjeg razdoblja bila je 50,29 na 100 000 ljudi (9). Podatci za Hrvatsku nisu poznati (10).

3. Patogeneza

Etiologija ITP je i dalje nepoznata, a sami patogenetski procesi nedovoljno su objašnjeni. No, ono što su istraživanja pokazala jest prisutnost disregulacije imunološkog sustava u bolesnika s ITP-om, zbog koje i sam poremećaj u svom nazivu sadrži riječ „imuna“. Čimbenike koji precipitiraju ITP izuzetno je teško ustanoviti, uslijed vjerojatno prolazne prirode izazivanog događaja, činjenice da je teško dijagnosticirati ITP u ranoj fazi bolest te dugog vremenskog razdoblja tijekom kojeg bi se trebalo pratiti bolesnike, kako bi se „uhvatio“ početak ITP-a (2). No, čini se da se u nekih bolesnika javljanje bolesti može povezati s precipitirajućim događajem. Dva najčešće navođena slučaja su infekcije (tipično virusne) i sustavna stanja koja narušavaju imunološku homeostazu (npr. autoimune bolesti, limfoidne malignosti) (3). Središnji događaj u trenutnom patofiziološkom razumijevanju ITP je vezanje imunoglobulina G (IgG) autoantitijela na trombocite i megakariocite i to na površinske antigene, koji se nalaze u velikom broju, kao što su glikoprotein (GP) aIIbβ3 (GPIIbIIIA) i GPIb-IX-V. Trombocite s vezanim autoantitijelima naknadno prepoznaju fagociti koji nose Fcy-receptore, a to dovodi do pojačane fagocitoze i uništenja trombocita, prvenstveno u slezeni. Autoantitijela koja se vežu na megakariocite mogu zaustaviti njihovo sazrijevanje ili mogu dovesti do njihovog razaranja. Također je prepoznato, da autoantitijela mogu inhibirati učinak trombopoetina (TPO, glikoproteinski čimbenik rasta kojeg proizvodi jetra, a potiče trombopoezu) na megakariocite (4). Istraživanja su pokazala da je razina TPO normalna ili niska u osoba s ITP-om a ne visoka, što bi se moglo očekivati s obzirom na fiziologiju trombopoetina i njegovog utjecaja na trombocite. Naime, sekrecija TPO iz jetre je stalna, odnosno razina slobodnog TPO u cirkulaciji ovisi o broju trombocita i megakariocita, koji internaliziraju TPO vezan na receptor na stanici te ga na taj način uklanjaju iz krvotoka. S obzirom da je u ITP-u broj trombocita smanjen, očekivano bi bilo da se TPO u manjoj mjeri uklanja iz cirkulacije i da posljedično razina slobodnog TPO raste. No, to u ITP-u nije slučaj. Postoje teorije koje pokušavaju objasniti uzrok ovoj pojavi, ali pravi razlog nije dokazan (11). Samo oko 60% bolesnika s ITP-om ima dokazana pozitivna antitrombocitna autoantitijela. To se može objasniti ograničenjima vezanima uz sama laboratorijska testiranja. Povećani klirens kompleksa autoantitijelo-trombocit može dovesti do nedetektabilnih razina samih autoantitijela, čvrsto vezana autoantitijela možda se ne mogu disocirati tijekom samog testiranja ili su se razvila autoantitijela na antigene koji se ne ispituju. No, postoji i mogućnost da se u dijela osoba autoantitijela ne razvijaju, što bi upućivalo na mehanizam razvoja samog

poremećaja neovisan o autoantitijelima (2,4). Jedan od mogućih patofizioloških mehanizama posredovan je i promjenama u T limfocitima i izravnom lizom stanica posredovanom T-limfocitima, a koja je neovisna o autoantitijelima (4,11). Abnormalne T-stanice pronađene su u osoba s ITP-om, a poremećaji su uključivali povećanu reaktivnost pomoćničkih T-limfocita prema trombocitima, povećani broj $CD4^+$ T limfocita, kao i povećanu aktivnost Th1 imunog odgovora. Citotoksični $CD8^+$ T limfociti su pronađeni u oboljelih osoba, koji su u *in vitro* uvjetima pokazali ranije navedenu mogućnost direktne lize trombocita. Pronađeno je da se citotoksični limfociti nakupljaju i u koštanoj srži te dovode do inhbicije trombocitopoeze. Također, pronađen je poremećaj dendritičkih stanica, koje su najučinkovitije antigen prezentirajuće stanice (4). Svi navedeni mehanizmi, a na koje se nadovezuju i poremećaji citokinske regulacije vjerojatno imaju udio u kompleksnom patofiološkom mehanizmu nastajanja ITP-a. No, određeni zajednički nazivnik, ukoliko on uopće postoji, a koji bi zaokružio cijelu priču još nije otkriven.

4. Klinička slika

Klinička slika ITP-a je šarolika. Mnoge osobe oboljele od ITP-a su asimptomatske. Kod onih osoba kod kojih postoje simptomi, oni većinom ovise o težini trombocitopenije i manifestiraju se krvarenjem (3). Krvarenje je najčešća klinička prezentacija ITP-a, a kako je ono uzrokovano smanjenim brojem trombocita, riječ je većinom o mukokutanim krvarenjima, koja obično zahvaćaju kožu, usnu šupljinu i gastrointestinalni trakt (12). Kožna krvarenja obuhvaćaju petehije i purpuru. Petehije su plosnate, crvene, malene lezije (do 3 mm) koje ne nestaju pod pritiskom. Purpura je veća kožna lezija uzrokovana stapanjem petehija, a kod ITP-a je nepalpabilna. Purpura na koži ponekad se naziva i „suha purpura“ te se javlja obično na ekstremitetima. Ona se ne smatra prediktorom ozbiljnijeg krvarenja. Nasuprot tome, postoji i „mokra purpura“, a ona obuhvaća hemoragijske bule na sluznicama, uobičajeno u ustima. „Mokra purpura“ upućuje na ozbiljnije krvarenje. Krvarenja na sluznicama uključuju epistaksu, menoragiju (u žena), gingivalno i gastrointestinalno krvarenje (3,12). Neylon i suradnici proveli su prospektivnu kohortnu studiju koja je uključivala 245 osobe s novootkrivenom ITP. Rezultati kohorte su pokazali da se bolesnici s niskim brojem trombocita, do $30x10^9$/L, većinom prezentiraju sa simptomima, i to krvarenjima, kao što su vaginalna, gastrointestinalna i intrakranijalna krvarenja (eng. *Intracranical hemorrhage*, ICH) ili purpurom. No, kada broj trombocita dosegne 30 x 10^9/L i više, purpura postaje značajniji simptom od sluzničkih i ICH krvarenja, a bolesnici postaju u više od polovice slučajeva asimptomatski (13). Teško krvarenje obično se javlja kada broj trombocita padne na $10x10^9$/L i niže. ICH je najozbiljna komplikacija ITP-a. Prema procjenama kliničkih studija, učestalost ICH-a u bolesnika s ITP-om je oko 0,5% u djece i 1,5% u odraslih (14). Neunert i suradnici radili su sustavni pregled literature prospektivnih studija o ITP-u u kojem se evaluiralo krvarenje. Uspoređujući 51 studiju, ICH se javljao u 1,4% odraslih i 0,4% djece. ICH je bio češći kod bolesnika s kroničnim ITP-om u usporedbi s novodijagnosticiranim ITP-om. Teško krvarenje koje nije ICH, javljalo se s učestalošću od 9,6% za odrasle i 20,2% za djecu, uspoređujući 29 studija. Problem koji se javlja kod tumačenja je nedovoljna standardizacija kategoriziranja teškog krvarenja, koja varira od studije do studije. No, obilno sluzničko krvarenje bio je minimalni kriterij u većini studija (15). Prema prospektivnoj studiji Arnolda i suradnika, u kojem su kreirali ITP registar, 56,5% bolesnika imalo je teško krvarenje na jednoj ili više anatomskih lokacija, a 2,2% ICH (16). Osim krvarenja, bolesnici često mogu imati umor kao jedan od simptoma bolesti. Umor je često zanemaren simptom bolesti u osoba

s ITP-om, a javlja se u oko 22% djece i 22-39% odraslih. Prema jednoj studiji umor korelira s brojem trombocita ispod 100 x 10^9/L, liječenjem kortikosteroidima, krvarenjem i s nekoliko drugih čimbenika, ali ne s trajanjem ITP-a, dobi ili spolu. Neki stručnjaci sugerirali su da čimbenici koji doprinose umoru u ITP-u mogu uključivati komorbiditete (npr. SLE, hipotiroidizam), ograničenje aktivnosti, štetne učinke medicinskih terapija, stariju dob, višu razina stresa, kao i činjenicu da umor može djelomično odražavati povišene razine upalnih citokina u ITP-u. Nedavne studije upućuju na to da bolesnici s ITP-om imaju, paradoksalno, povećan rizik za razvoj tromboze. Sarpatwari i suradnici su proveli istraživanje u kojem su izdvojili 1070 osoba oboljelih od ITP-a iz baze podataka obiteljskih liječnika. Kao kontrolnu skupinu je uzeto 4280 zdravih pojedinaca. Kroz medijan vremena praćenja od 47,6 mjeseci (raspon: 3,0-192,5 mjeseci), prilagođeni omjeri ugroženosti iznosili su 1,58 za venske, 1,37 arterijske i 1,41 kombinirane tromboembolijske događaje uspoređujući osobe s ITP-om u odnosu na osobe bez ITP-a. Ozbiljnost trombocitopenije korelirala je s razvojem tromboze. Razvoj tromboze možebitno je povezan s razvojem antifosfolipidnih protutijela, a čija je incidencija povećana u osoba s ITP-om (3,12,17).

5. Dijagnostika

Međunarodna radna skupina utvrdila je broj trombocita manji od 100 x 10^9/L kao graničnu vrijednost za dijagnozu ITP-a. Navedena vrijednost broja trombocita bila je poželjenija od uobičajeno korištene granične vrijednosti od 150 x 10^9/L, jer je prospektivna kohortna studija pokazala, da inače zdravi ispitanici s vrijednostima trombocita između 100 i 150 x 10^9/L, imaju vjerojatnost od samo 6,9% za razvoj teže trombocitopenije (broj trombocita ispod 100 x 10^9/L) tijekom desetogodišnjeg razdoblja. Također, ta granična vrijednost izbjegava svrstavanje određenog broja trudnica pod dijagnozu ITP-a, a u kojih se razvija blaga trombocitopenija povezana s gestacijom bez dodatnih kliničkih manifestacija i pokazatelja ITP-a (1).

Međunarodna radna skupina također je predložila podjelu ITP-a u ovisnosti o trajanju bolesti. Akutni ili novodijagnosticirani ITP označava bolest u trajanju do 3 mjeseca od dijagnoze, a koristi se i u slučajevima kada nedostaju pouzdani prediktivni klinički ili laboratorijski parametri trajanja bolesti. Pojam akutni ITP koristi se i za opis samoograničavajućih oblika bolesti (npr. nakon virusnih infekcija u djece). Perzistentni ITP kategorizira osobe s ITP-om kod kojih bolest traje od 3 do 12 mjeseci od dijagnoze, dok kronični ITP označava trajanje bolesti dulje od 12 mjeseci (1,10).

S obzirom na velik broj potencijalnih uzroka trombocitopenije, nema zlatnog standarda pri postavljanju dijagnoze primarnog ITP-a (10). Dijagnoza ITP-a, i u djece i u odraslih, najvećim dijelom temelji se na detaljno uzetoj anamnezi, fizikalnom pregledu, kompletnoj krvnoj slici (KKS), i pregledu perifernog razmaza krvi (18). Dobar odgovor na početnu terapiju kotikosteroidima i intravenskim imunoglobulinima (IVIg) znak je potvrde immune prirode trombocitopenije. Dodatna testiranja potrebna su za isključivanje sekundarnog uzroka ITP-a (19).

Prema prospektivnoj studiji Aledorta i suradnika, 21% pedijatrijskih i 47% odraslih bolesnika dijagnosticirano je ITP-om tijekom rutinskog liječničkog pregleda. U preostalim slučajevima bolesnici su imali simptome krvarenja, i to 79% pedijatrijskih bolesnika i 52% odraslih bolesnika, te je u tom slučaju broj trombocita bio uzet kao dio dijagnostičke obrade. Hematolozi ili onkolozi su, prema istoj studiji, bili odgovorni za postavljanje 58% svih

dijagnoza, obiteljski liječnici za njih 22%, a internisti za 12%. U 8% bolesnika, ITP su dijagnosticirali drugi specijalisti (20).

Tablica 1 prikazuje preporuke za dijagnostičku obradu ITP-a u djece i odraslih, svrstane prema preporukama tj. jakosti dokaza.

5.1. Anamneza i fizikalni pregled

U pristupu svakom bolesniku, kao i evaluaciji svake bolesti, početna točka je detaljno uzeta anamneza. Brojna stanja, bolesti i lijekovi, što će biti detaljnije razrađena u dijelu o diferencijalnoj dijagnozi, mogu dovesti do trombocitopenije. Kako nema dijagnostičkog testa koji bi točno potvrdio dijagnozu ITP-a, potrebno je isključiti druga stanja ili sekundarne uzroke ITP-a. Krvarenja nakon različitih trauma, kirurških i stomatoloških zahvata vrijedni su podatci za procjenu kroniciteta bolesti. Obiteljska anamneza s podatcima o prisutnim poremećajima krvarenja ili poznatom dijagnosticiranom trombocitopenijom, kao i rezistentnost bolesnika na terapiju, može upućivati na nasljedni oblik trombocitopenije (21). U djece je čest podatak o prethodnoj infekciji, a pojava bolesti povezana je i s cjepivom protiv ospica-zaušnjaka-rubeole (22,23). U fizikalnom statusu osobe s ITP-om uobičajeno nema značajnijih promjena. Ukoliko bolesnik ima simptome, mogu se pronaći manifestacije u obliku purpure, petehija ili drugih oblika krvarenja. Slezena je palpabilna u 5 do 10% djece, no riječ je o blagoj splenomegaliji. Umjerena ili masivna splenomegalija upućuju na alternativni uzrok trombocitopenije. Znakovi poput povišene tjelesne temperature, gubitka tjelesne mase, zahvaćenosti zglobova, hepatomegalija ili limfadenopatija mogu ukazivati na osnovnu bolest u podlozi ITP-a ili upućuju na drugu dijagnozu (21,24).

Tablica 1. Preporuke za dijagnostičku obradu ITP-a u djece i odraslih. Preuzeto i prilagođeno prema (21).

Temeljna dijagnostika	Testovi potencijalne koristi u evaluaciji osoba sa ITP-om	Testovi nedokazane ili nesigurne koristi
Osobna anamneza	Antitrombocitna antitijela	TPO
Obiteljska anamneza	Antifosfolipidna antitijela	Retikulirani trombociti
Fizikalni pregled	Antitiroidna antitijela i ispitivanje funkcije štitnjače	Studija preživljenja trombocita
KKS i broj retikulocita	Test na trudnoću u žena reproduktivne dobi	Vrijeme krvarenja
Razmaz periferne krvi	Antinuklearna antitijela	Serumski komplement
Određivanje kvantitativne razine imunoglobulina	PCR za parvovirus i CMV	
Uzorkovanje koštane srži (u odabranih bolesnika)		
Krvna grupa (Rh)		
Direktni antiglobulinski test		
Helicobacter pylori		
HIV		
HCV		

5.2. Kompletna krvna slika i razmaz periferne krvi

KKS bi trebala pokazivati izoliranu trombocitopeniju s normalnim brojem bijelih i crvenih krvnih stanica. Kako je ranije navedeno, granična vrijednost broja trombocita za dijagnozu ITP-a je 100 x 10^9/L. U krvnoj slici može biti prisutna anemija, ukoliko je bilo značajnog akutnog ili kroničnog gubitka krvi, što može dovesti do manjka željeza. Ako je prisutna autoimuna hemolitička anemija, tada je riječ o Fisher-Evansovom sindromu. Pažljiv pregled razmaz periferne krvi je nužan kako bi se isključili drugi uzroci trombocitopenije. U razmazu

krvi osobe s ITP-om, trombociti bi trebali biti normalne veličine do veliki, bez drugih morfoloških promjena. Morfologija crvenih i bijelih krvnih stanica trebala bi biti normalna. Prilikom obrade pacijenta kod kojeg se sumnja na ITP, sve dodatne pronađene abnormalnosti u KKS-u i/ili razmazu periferne krvi zahtijevaju daljnju obradu (18,21,25).

5.3. Dodatni dijagnostički testovi i postupci

Radna skupina za bolesti hemostaze i tromboze Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KroHem) i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze, zajedno s Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskoga liječničkog zbora izradili su Hrvatske smjernice za za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s primarnim ITP-om. Prema hrvatskim kao i međunarodnim smjernicama, 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. Uz morfološku analizu koštane srži, treba razmotriti i protočnu citometriju i citogenetiku (10). Prema smjernicama Američkog društva za hematologiju (eng. *The American Society of Hematology*) punkcija koštane srži nije potrebna u djece s tipičnom ITP niti u djece koja nemaju odgovor na terapiju imunoglobulinima. Također nije potrebna u djece s tipičnom ITP prije započinjanja terapije kortikosteroidima ili prije splenektomije (25).

S obzirom na činjenicu da trombocitopenija uzrokovana HIV-om ili HCV-om može u potpunosti biti klinički nerazlučiva od primarnog ITP-a, a može se javiti i godinama prije drugih simptoma infekcije, preporučljivo je rutinsko serološko virološko testiranje kod odraslih osoba sa sumnjom na ITP (21).

Detekciju *H. pylori* infekcije treba učiniti prilikom obrade bolesnika s ITP-om. Prema određenom broju istraživanja, eradikcija *H.pylori* može dovesti do povećanja broja trombocita u ITP-u. Stasi i suradnici su u sistematskom pregldu iz 25 studija izdvojili 696 bolesnika, koji su bili pogodni za procjenu učinka *H. pylori* na broj trombocita. Analiza je utvrdila da iskorijenjivanje bakterije, u oko 50% odraslih bolesnika dovodi do kontinuiranog odgovora trombocita. Najkonzistentnija karakteristika povezana s boljim izgledima odgovora bilo je kraće trajanje ITP-a. Stoga bi ureja izdisajni test ili određivanje antigena iz stolice za *H.pylori* ili drugi način testiranja na *H. pylori* infekciju trebalo uvrstiti u dijagnostički algoritam

pacijenta (26). Preporuka za testiranje na *H.pylori* je i prema preporuci hrvatskih smjernica (10).

Direktni antiglobulinski test (DAT) pronađen je u 22% ispitanika s ITP-om, prema ranije spomenutoj studiji Aldeorta i suradnika, a prikladan je ako se radi o anemiji povezanoj s visokim brojem retikulocita i ako se planira liječnje anti-D imunoglobulinom. U tom slučaju potrebno je i određivanje krvne grupe tj. Rh faktora (20,21).

Nema dovoljno dokaza koji bi potkrijepili rutinsku uporabu antitrombocitnih, antifosfolipidnih i antinuklearnih protutijela u procjeni bolesnika sa sumnjom na ITP. No, u praksi se često tijekom obrade određuju i antitrombocitna, antifosfolipidna i antinuklearna antitijela, hormoni štitnjače te PCR na parvovirus i CMV s ciljem isključivanja sekundarnih uzroka ITP-a, iako u obradi ITP-a temeljem razine dokaza ne postoje izrazite preporuke za navedene pretrage (10,25).

5.4. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza ITP-a uključuje niz naslijeđenih i stečenih stanja. Postoje mnoga stanja i poremećaji koji dovode do sniženog broja trombocita te se stoga prilikom obrade bolesnika s novootkrivenom trombocitopenijom razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi (Tablica 2).

Mnogi lijekovi mogu uzrokovati pojavu trombocitopenije, stoga je lijekovima inducirana trombocitopenija, pogotovo u starije populacije opterećene komorbiditetima i različitim terapijskim agensima, često jedna od prvih opcija u diferencijalnoj dijagnozi. Lijekovima inducirana imuna trombocitopenija (eng. *Drug-induced immune thrombocytopenia*, DITP) često se klinički ne može razlikovati od ITP-a jer su bolesnici inače dobro, osim eventualno prisutnog krvarenja. Olakotna okolnost je, što se uklanjanjem lijeka koji je doveo do DITP-a, očekuje normalizacija broja trombocita. Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) je, kao što samo ime kaže, oblik trombocitopenije koja nastaje razvojem protutijela na komponente heparinskih pripravaka. Paradoksalno, unatoč prisutnoj trombocitopeniji, povećana je mogućnost za razvoj arterijske i venske tromboze, što može biti potencijalno opasno po život. Drugi lijekovi i tvari, uključujući kinin i zloupotreba droga, mogu uzrokovati trombocitopeniju kao komponentu trombotičke mikroangiopatije izazvane lijekom (eng. *Drug-induced thrombotic microangiopathy*, DITMA). Za razliku od ITP-a, DITMA je

povezana s mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, a može biti praćena znakovima ili simptomima sistemske bolesti ili zahvaćenosti organa (3,27).

Bolesti jetre i drugi uzroci hipersplenizma često uzrokuju blagu trombocitopeniju zbog udruživanja i konglomeracije trombocita u slezeni. Za razliku od ITP-a, bolesnici obično imaju povišenja transaminaza te u fizikalnom statusu uvećanu jetru i/ili slezenu, iako kod određenog broja bolesnika hepatosplenomegalija ne mora biti izražena. U teškim slučajevima bolesti jetre bolesnici također mogu imati abnormalnosti koagulacije, koje nisu prisutne u ITP-u (28).

Mikroangiopatski poremećaji, poput hemolitičko-uremičkog sindroma (HUS), trombotičke-trombocitopeničke purpure (TTP) i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), dovode do potrošne trombocitopenije zbog difuzne mikrovaskularne koagulacije. Najveća klinička razlika ITP-a i navedenih mikroangiopatskih poremećaja je samo opće stanje bolesnika. Osobe s ITP-om su uglavnom dobrog općeg stanja, često odaju dojam zdrave osobe, dok su osobe s mikroangipatskim poremećajima često teškog općeg stanja. Ovi poremećaji dodatno su povezani s hemolitičkom anemijom, što dodatno doprinosi lošoj kliničkoj slici, a u perifernom razmazu krvi mogu se vidjeti shizociti (3).

Bolesti i poremećaji koji zahvaćaju koštanu srži - poput mijelodisplastičnog sindroma, leukemija, aplastične anemije - povezani su s oslabljenom hematopoezom. Stoga, za razliku od ITP-a, ovi sindromi su često povezani s drugim citopenijama, odnosno razvija se pancitopenija. Osim toga mogu se pronaći i displastične stanice i / ili povećani broj nezrelih stanica u perifernoj krvi i koštanoj srži. Često ih prati generalno lošije stanje bolesnika i opći simptomi, kao i rizik od progresije bolesti. Analiza koštane srži s citogenetskom i molekularnom analizom dijagnostičke su metode za postavljanje dijagnoze tih bolesti (3,24).

Tablica 2. Prikaz nekih od uzroka trombocitopenije u diferencijalnoj dijagnozi ITP-a. Preuzeto i prilagođeno prema (24).

Analitički razlozi	Stečena periferna destrukcija	Stečena smanjena produkcija	Nasljedna trombocitopenija
Pseduotrombocitopenija	Diseminirana intravaskularna koagulacija	Mijelodisplastični sindrom	Trombastenija Glanzmann
	Hemolitičko uremički sindrom	Infltracija koštane srži	Bernard-Soulierov sindrom
	Trombotična trombocitopenična purpura	Aplastična anemija	Mediteranska trombocitopenija
	Hipersplenizam		Sindrom sivih trombocita
	Kardiovaskularne bolesti		Paris-Trousseau trombocitopenija/Jacobsen sindrom
	Neonatalna aloimuna trombocitopenija		Velokardiofacijalni sindrom, Digeorge sindrom
	Lijekovima inducirana trombocitopenija		Wiskott-Aldrich sindrom
	Posttransfuzijska purpura		X-vezana trombocitopenija
	Bolesti jetre		Kongenitalna amegakariocitemija
	Infekcije		TAR sindrom/Sindrom trombocitopenije s odsustvom radijusa
	Sistemski eritemski lupus		MYH-9-udruženi poremećaji
	Von Willebrandova bolest tip 2B		GATA1 mutac
	Kassabach-Merritov sindrom		Fanconijeva anemija
			Autoimuni limfoproliferativni sindrom

6. Liječenje

Nakon postavljanja dijagnoze, a prije započinjanja inicijalne terapije, preporučljivo je utvrditi životni stil i navike bolesnika, komorbiditete te saznati uzima li bolesnik antitombocitne ili druge lijekove koji bi mogli utjecati na tijek bolesti, a posebice uzeti u obzir dob samog bolesnika. Naime, rizik or krvarenja, kao i smrtnost od istih povećava se sa starošću. Sve to pomaže u procijeni rizika od krvarenja te pripremi terapijskog plana, koji će po samog bolesnika biti najmanje rizičan, a djelotvoran. Sami cilj liječenja ITP-a nije normalizirati broj trombocita, već osigurati stabilan broj trombocita, koji će prevenirati klinički signifikantna krvarenja, a to su sva ona krvarenja koja zahtijevaju medicinsku intervenciju. Početna odluka pri zbrinjavanju ITP-a je razlikovati bolesnike koji trebaju samo promatranje, od bolesnika kojima je potrebno liječenje. Granica koja sugerira da postoji značajan rizik za krvarenja, neovisno postoje li i znakovi krvarenja, je broj trombocita manji od 30×10^9/L. Vrijednosti veće od navedenog broja smatraju se stabilnim brojem trombocita u asimptomatskih bolesnika. Bolesnici bez simptoma, kao i oni sa posve blagim krvarenjima (blaža kožna krvarenja, petehije) uz vrijednosti trombocita iznad 50×10^9 /L mogu se samo opservirati uz redovitu periodičnu kontrolu tijeka bolesti i broja trombocita. Liječenje treba započeti u bolesnika 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 ili bez krvarenja (zbog značajnog rizika životno ugrožavajućih krvarenja) (10). U slučajma kada je liječenje potrebno, kortikosteroidi su početni lijek i to već posljednjih 50-ak godina. Liječenje osnovne bolesti je obično preferirani pristup liječenja sekundarnog ITP-a, prije nego ordiniranje same terapije za trombocitopeniju (10, 18, 21, 28).

6.1. Definicija odgovora na terapiju

Međunarodna radna skupina predložila je definiciju i klasifikaciju vrste odgovora na liječenje ITP-a. „Potpuni odgovor“ (eng. *Complete Response*, CR) definira se kao broj trombocita od 100×10^9 /L i više. „Odgovor“ (eng. *Response*, R) se definira kao broj trombocita od najmanje 30×10^9/L do 100×10^9 /L i udvostručenje broja trombocita od početne razine, a „bez odgovora“ (eng. *No Response*, NR) definira se kao broj trombocita manji od 30×10^9/L ili manje od udvostručenja početnog broja. Definicija odgovora zahtijeva istodobno nepostojanje tj. rezoluciju krvarenja. Prilikom procjene odgovora, treba naglasiti, da trombociti trebaju biti

izmjereni u dva navrata s razmakom od najmanje 7 dana. Kategorije „parcijalnog odgovora“ ili kategorije „minimalnog odgovora“, a koje su često bile korištene u znanstvenim člancima, se ne preporučuju, zbog široke heterogenosti kriterija koji su bili korišteni prilikom definiranja ovih kategorija odgovora. Ovisnost o kortikosteroidima definira se kao stalna potreba za kontinuiranom primjenom kortikosteroida ili učestalim periodima primjene kortikosteroida, a koji su potrebni za održavanje broja trombocita iznad 30 x 10^9/L i/ ili kako bi se izbjeglo krvarenje. Vrijeme do odgovora na terapiju važan je aspekt u procesu liječenja ITP-a te je za svaki agens tj. proceduru, posebno definiran. U tablici (Tablica 3) prikazana su vremena za pojedinu terapijsku opciju u kojima bi se trebao dogoditi CR ili R na terapiju. Trajanje odgovora računa se od vremena početka CR ili R do gubitka CR ili R (1,10).

6.2. Akutno zbrinjavanje

Iako je krvarenje u osoba s ITP-om tipično blago, slučajevi ekscesivnog krvarenja koje stavlja bolesnike u životno ugrožavajuće situacije i zahtijeva hitno zbrinjavanje nije toliko rijetko i neuobičajeno, pogotovo u novodijagnosticiranih osoba (29). Prema međunarodnim i hrvatskim smjernicama za brzo povećanje broja trombocita preporuča se IVIg u kombinaciji s kortikosteroidima. Visoke doza metilprednizolona još su jedna od opcija u hitnim situacijama. No, u praksi se često poseže i za terapijom koja ima limitirajuće dokaze uspješnosti (21,25). Transfuzije koncentrata trombocita nužne su samo u hitnim slučajevima po život opasnih krvarenja. U pravilu, transfuzije koncentrata trombocita u ITP-u treba izbjegavati, a ako su nužne u vitalno ugrožavajućim krvarenjima, tada se kombiniraju s primjenom intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida (10).

U retrospektivnoj studiji Olsona i suradnika, gdje su analizirali bolesnike koji su primili kombinaciju 24-satne neprekidne infuzije IVIg-a, u dozi od 1 g/kg i četiri jedinice pripravaka trombocita, svaka infundirana tijekom 6 sati, rezultati su pokazali da je 65% bolesnika imalo R nakon 24 sata terapije. Više od polovice bolesnika također je moglo postići prag trombocita od 50 x 10^9/L. Ovaj način liječenja također je pokazao povoljne rezultate za bolesnike koji nisu mogli postići odgovor samo terapijom IVIg-om. Nijedan bolesnik nije doživio pogoršanje simptoma krvarenja ili kirurške komplikacije (29). Bolesnicima također može biti potrebna hitna operacija, uključujući terapijsku splenektomiju.

Tablica 3 Prikaz nekih od korištenih terapijskih mogućnosti u liječenju ITP-a, njihovo doziranje te vremenski okviri u kojima je potrebno evaluirati odgovor. Prilagođeno i preuzeto prema (1, 10).

Lijek/procedura	Primjeri i raspon terapijske doze	Vrijeme do početnog odgovora (dani)	Vrijeme do maksimalnog odgovora (dani)
Prednizon	1-4 mg/kg /po./dnevno kroz 1-4 tjedna	4-14	7-28
Deksametazon	40 mg/ po. ili iv. /dnevno x4 dana 4-6 ciklusa svakih 14-28 dana	2-14	4-28
IVIg	0,4 g/kg/dan/ iv./ 5 dana ili 1 g/kg/dan/iv/1 ili 2 dana	1-3	2-7
Splenektomija	Laparoskopski (ili klasična)	1-56	7-56
Rituksimab	375 mg/m^2/ iv./ jednom tjedno kroz 4 tjedna*	7-56	14-180
Eltrombopag	50-75 mg/po./ dnevno	7-28	14-90
Romiplostim	1-10 mcg/kg /sc./1 x tjedno	5-14	14-60
Danazol	400-800 mg/po./ dnevno	14-90	28-180
Azatioprin	2 mg/kg /po./ dnevno	30-90	30-180
Vinkristin**	do 2 mg/iv./jednom tjedno kroz 4-6 tjedana	7-14	7-42
Vinblastin**	0,1 mg/kg /iv./6 tjednih doza	7-14	7-42
Anti-D***	75 µg/kg/ iv.	1-3	3-7

*jedan od primjera sheme primjene lijeka, neki uključuju npr. 100 mg 1x tjedno kroz 4 tjedna

** vrlo rijetko se koristi

*** ne primjenjuje se u Europi

Različite smjernice i studije zagovaraju različite intervencije u slučaju hitnih slučajeva, uključujući i antifibrinolitike (npr. traneksamična kiselina), rekombinantni faktor VIIa, ili kombinacije terapije prve i druge linije terapije (21,25).

6.3. Prva linija terapije

Kao što je ranije u tekstu navedeno, odluka o potrebi za liječenjem ovisi o mnogo čimbenika te je individualna za svakog bolesnika. Općenito, broj trombocita pri kojem se započinje liječenje jest $< 30 \times 10^9$/L neovisno o simptomima krvarenja, te u bolesnika koji ima znakove krvarenja i broj trombocita $\leq 50 \times 10^9$/L. No, još jednom treba naglasiti da broj trombocita nikako nije jedini čimbenik koji određuje svrhovitost započinjanja s terapijom. Već spomenute odrednice životnog stila, dob, komorbiditeti utječu da se s liječenjem često započne i pri većem broju trombocita. Na primjer, liječenje se može započeti uz razinu trombocita $< 50 \times 10^9$/L ako je riječ o mlađem bolesniku rizičnijeg životnog stila, sportašu, fizičkom radniku, ili pak simptomatskom bolesniku s nizom komorbiditeta (10). Prema hrvatskim smjernicama, glukokortikoidi s IVIg-om ili bez njih okosnica su prve terapijske linije, uz eventualne, ostale hitne postupke, o čemu je bilo diskutirano u prethodnom poglavlju (10).

Prva shema liječenja je prednizon u dozi od 1 mg/kg (0,5 – 2,0 mg/kg) na dan per os (po.) tijekom 2–4 tjedna do postizanja odgovora. Iako je liječenje prednizonom učinkovito, bolesnici su u riziku od razvoja komplikacija i nuspojava povezanih s kortikosteroidima, a koje se razlikuju s dozom i trajanjem terapije. Alternativno se može primijeniti metilprednizolon po. ili iv. u ekvivalentnim glukokortikoidnim dozama (10,21). Nakon postizanja odgovora doza lijeka se postupno snižava. Visser i suradnici u svojoj su studiji, koja je uključivala 41 bolesnika, pokazali da visoke doze metilprednizolona imaju jednaku učinkovitost u liječenju ITP-a, kao i klasično liječenje prednizonom (30). Alpdogan i suradnici radili su studiju u kojoj je 57 bolesnika s ITP-om bilo podvrgnuto liječenju ili konvencionalnom dozom prednizolona ili visokim dozama metilprednizolona. Rezultati su pokazali da su bolesnici liječeni visokim dozama metilprednizolona imali višu stopu odgovora (80% naspram 52,7% kod prednizolona) te su reagirali brže i s manjom stopom nuspojava (31).

Umjesto prednizona ili metilprednizolona mogu se primijeniti visoke pulsne doze deksametazona 40 mg iv. ili per os na dan tijekom 4 dana, u 28-dnevnim ciklusima (ili svaka 2 – 4 tjedna), u 4 ciklusa (10). Iako prema smjernicama, nema preferirane vrste i doziranja kortikosteroida, meta-analiza iz 2016. godine uspoređivala je devet randomiziranih ispitivanja, s ukupno 1138 bolesnika, koja su uspoređivala ishode za različite režime glukokortikoida za prethodno neliječene ITP. Doze prednizona i deksametazona primjenjene u ispitivanjima bile su iste kao u gore navedenim smjernicama. Rezultati su pokazali da je shema s deksametazonom bila povezana s: boljim ukupnim R (59% kod prednizona naspram 79% kod deksametazona), boljim CR (36% u odnosu na 64%), manjim brojem krvarenja tijekom prvih 10 dana, manjom toksičnosti, ali nije bilo razlike u ukupnom ili potpunom odgovoru nakon šest mjeseci (32). Nedovoljna je razina i snaga dokaza temeljem kojih bi određeni kortikosteroidni protokol imao prednost u prvoj terapijskoj liniji. U odabiru pristupa liječenju značajnu ulogu imaju želje bolesnika i liječnika te iskustva pojedinih centara (10).

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 (10). Prema dugoročnoj opservacijskoj studiji Stasija i suradnika, CR koji je trajao više od 6 mjeseci, a bez daljnje terapije za ITP, postignut je u 18,7% prethodno liječenih osoba s ITP-om (33). Prema istraživanju Chenga i suradnika, kontinuirani odgovor i nakon 2 godine terapije, kod osoba liječenih visokim dozama deksametazona bio je 50% (34). Zbirno gledano, unatoč početnim dobrim odgovorima, prekid terapije ili redukcija doze, karakterizira visoka stopa relapsa, stoga su remisije nakon prekida glukokortikoidne terapije održane tek u 10 – 30% bolesnika (10).

IVIg se često primjenjuju kao jedan od načina liječenja pri hitnom zbrinjavanju bolesnika s ITP-om, što je ranije bilo opisano. Također se u tim slučajevima primjenjuju uz kortikosteroide. Višekratno ili periodično mogu se primijeniti u bolesnika s izostankom ili nedostatnim odgovorom na glukokortikoide. Kod bolesnika kod kojih su kortikosteroidi kontraindicirani, IVIg se može samostalno primjeniti kao prva linija liječenja. Uz premedikaciju može se primijeniti u dnevnoj dozi od 1 g/kg tjelesne težine jednokratno ili ponavljano tijekom dva dana (svaki dan 1 g/kg). Druga shema doziranja uključuje primjenu IVIg u dnevnoj dozi od 0,4 g/kg tjelesne težine tijekom pet dana. Odgovor na liječenje se javlja u oko 80% bolesnika, ali perzistentni odgovor zabilježen je u vrlo malog udjela bolesnika (10,25).

6.4. Druga linija terapije - mogućnosti

U bolesnika s ITP-om, koji ne reagiraju adekvatno na terapiju prve linije, nema jasnog konsenzusa o tome koju bi terapijsku opciju trebalo uvesti kao drugu liniju, kao i kada je treba uvesti. Druga linija kod perzistentnog ili kroničnog ITP-a ima za cilj uspostaviti trajan odgovor trombocita i minimizirati događaje krvarenja, uz terapiju koja je sigurna, podnošljiva, i pogodna za dugoročnu primjenu. Splenektomija, agonisti trombopoetinskog receptora i rituksimab su terapijske mogućnosti koje se danas nude kao opcija za drugu ili kasniju liniju liječenja osoba s ITP-om (10,35).

Splenektomija je dugo vremena bila „zlatni standard“ druge linije, a ona je i jedini modalitet liječenja za koje se zna da ima trajno kurativne učinke u značajnog broja bolesnika s ITP-om (36). Posljednih godina izgubila je na značajnosti i popularnosti zbog razvoja novih lijekova, prvenstveno agonista TPO-receptora, te se danas najčešće indicira za bolesnike nakon barem 6-12 mjeseci postojanja bolesti. Splenektomijom se uklanja mjesto na kojem se najvećim dijelom odstranjuju trombociti iz cirkulacije, kao i mjesto produkcije autoantitijela. Na taj način povećava se broj trombocita, a smanjuje broj antitijela koji dovode do njihova razaranja (37). Splenektomija se ne preporuča u prvih 6 ili čak 12 mjeseci nakon dijagnoze ITP-a, zbog mogućnosti spontane ili terapijske trajne remisije bolesti. Danas je laparaskopska splenektomija metoda izbora, a samoj operaciji prethode obvezno cijepljenje protiv protiv pneumokoka i *Haemophilusa influenzae*, a za neke skupine bolesnika i protiv meningokoka, najmanje dva tjedna prije zahvata (10,37). Rezultati studija koje su analizirale odgovor trombocita na splenektomiju su slični: stope neposrednog postoperativnog ukupnog odgovora, kreću se oko 80% i više, a 50-70% bolesnika ima trajni odgovor. Prema jednom istraživanju, 66% bolesnika nije zahtijevalo nikakvu terapiju nakon splenektomije (35-39). Kojouri i suradnici prikazali su u sustavnom preglednom radu, koji je uključivao podatke za 2623 odrasle osobe i preko 50 godina praćenja, visoku stopu trajne remisije nakon splenektomije u liječenju ITP-a i njezin prihvatljivi profil toksičnosti. Ova analiza pokazala je normalizaciju broja trombocita u 66% bolesnika liječenih splenektomijom, a broj trombocita se povećava na $> 50 \times 10^9$/L u dodatnih 22%, za ukupnu stopu odgovora od 88%. Odgovori su se zadržali tijekom trajanja praćenja, čak i više od 12 godina (38). Zbirno gledano, može se reći da je splenektomija uspješna u oko dvije trećine bolesnika koji se podvrgnu proceduri, te svakako i danas ima svoje mjesto kao terapija ITP-a. Kao svaki operacijski zahvat, nosi rizik od komplikacija, od kojih su se neke uspjele smanjiti prelaskom s otvorene laparatomije na laparoskopski način operacije. Dugoročno, postoji rizik od infekcije, tj sepse, kao i

kardiovaskularnih incidenata, prvenstveno tromboembolijskih događaja, te sve te čimbenike treba razmotriti prilikom evaluacije donošenja najboljeg terapijskog plana (37,39).

Rituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 na B-limfocitima (35). Zbog nedostatka randomiziranih kliničkih ispitivanja, nije registriran za liječenje ITP-a, već se koristi u liječenju ITP-a izvan registrirane indikacije (eng. *off label*) (10). Njegova uloga u liječenju ITP-a prvenstveno se temelji na iskustvima u liječenju drugih autoimunih bolesti, kao i rezultatima objavljenih studija gdje se koristio u liječenju ITP-a. Licenciran je za uporabu u određenim hematološkim zloćudnim bolestima i reumatoidnom artritisu (35). Kako nije registriran za liječenje ITP-a, nema ni odobrene standardne doze za liječenje ITP-a. Prema hrvatskim, kao i međunarodnim smjernicama, rituksimab se preporuča kao druga ili kasnija linija terapije (10,21,25). On može biti prikladna terapijska opcija za bolesnika kod kojih je splenektomija kontraindicirana (npr. komorbiditeti koji povećavaju operativni rizik, veći rizik od infekcije), ili onih koji se ne žele podvrgnuti operaciji (40). Prilikom odluke o primjeni rituksimaba treba voditi računa i o mogućim nuspojavama samog lijeka. Teže nuspojave na primjenu rituksimaba uključuju sklonost infekcijama i razvoj fulminantnog hepatitisa putem reaktivacije hepatitisa B te rijetke slučajeve progresivne multifokalne leukoencefalopatije (21). Meta-analiza randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, koja je uspoređivala rituksimab plus standardnu terapiju naspram standardne terapije (pet studija, 463 bolesnika) otkrila je skromni benefit rituksimaba u poboljšanju broja trombocita. Uključeni su bolesnici koji nisu bili liječeni, kao i oni koji su prethodno primali kortikosteroide, a bolesnici obe grupe su mogli primiti neki oblik kortikosteroida. Nitko od bolesnika nije bio splenektomiran. Rezultati su pokazali je da je CR u skupini bolesnika liječenih rituksimabom, nakon 6 mjeseci, bio 47% naspram 32,5% pri primjeni standardne terapije. Parcijalni odgovor između dviju skupina nije pokazao statistički značajnu razliku. Također, rituksimab nije bio povezan sa smanjenjem krvarenja (41). Rezultati druge metaanalize, koja je analizirana učinke rituksimaba također u bolesnika koji nisu bili splenektomirani, pokazali su ukupni odgovor u 57% bolesnika, dok je 41% imalo CR (42). U retrospektivnoj studiji je 21% odraslih osoba s ITP-om liječenih rituksimabom nakon 5 godina održalo odgovor bez potrebe primjene druge terapije za ITP. Inicijalna stopa ukupnog odgovora bila je 57% (43). Prema nedavnim studijama, rituksimab bi mogao imati dobre rezultate kao kombinacijska terapija uz visoke doze deksametazona (21). Meta-analiza iz 2018. koja je uspoređivala učinke monoterapije deksametazonom u odnosu na kombinaciju rituksimaba i deksametazona, ukupni, potpuni, kao i produženi odgovor bili su bolji u osoba

liječenih kombinacijom rituksimaba i deksametazona u odnosu na one liječene monoterapijom. Deksametazon u kombinaciji s rituksimabom može osigurati bolji dugoročni odgovor u liječenju odraslih s ITP-om i neće povećati rizik od štetnih učinaka (44).

Agonisti TPO-receptora (eltrombopag i romiplostim), još se nazivaju i TPO mimetici, djeluju tako da stimuliraju proizvodnju megakariocita i konačno trombocita u koštanoj srži aktiviranjem TPO-receptora (40). Učinkoviti su i registrirani lijekovi za liječenju ITP-a a rabe se uglavnom kao terapija u drugoj ili kasnijoj liniji liječenja. Prvi puta su registrirani 2008. godine u SAD-u i od tada su brzo doživjeli svoju popularnost diljem svijeta (45). Iako su relativna novost u liječenju hrvatskih bolesnika s ITP-om, mehanizam djelovanja, sigurnosni profil i klinički rezultati ove skupine lijekova, dobro su dokumentirani u kliničkim ispitivanjima. Eltrombopag je peroralni, nepeptidni agonist TPO-receptora. Primjenjuje se u početnoj dozi od 50 mg po., jednom na dan. Ovisno o terapijskom odgovoru, doza se može povisiti na 75 mg ili sniziti na 25 mg po., najčešće nakon 2 tjedna terapije, ali i kasnije tijekom liječenja. Romiplostim je peptidni agonist TPO-receptora i primjenjuje se supkutanom injekcijom jednom tjedno u dozi između 1 i 10 mcg/kg tjelesne mase. Početna doza iznosi 1 mcg/kg tjelesne mase na tjedan, a doza se kasnije titrira prema postignutom odgovoru, dinamici i varijaciji razine trombocita (10). Većina bolesnika s teškom kliničkom slikom imat će značajno povećanje broja trombocita kao odgovor na liječenje agonistima TPO-receptora. Rezultati kliničkih studija pokazuju dugotrajnu stopu odgovora 40-60% (broj trombocita jednak ili viši od 50 x 10^9/L i bez krvarenja). Međutim, ako se gleda samo trenutačni odgovor, odnosno da broj trombocita u određenom periodu bude jednak ili viši od 50x10^9/L, onda se stopa odgovora kreće oko 60-90% (43). Prema dvostruko slijepom kontroliranom kliničkom pokusu, trajni odgovor trombocita postignut je kod 16 od 42 (38%) splenektomiranih bolesnika koji su primali romplostim, u usporedbi s nijednim od 21 bolesnika koji su primali placebo. 25 od 41 (56%) nesplenektomiranih bolesnika koji su primali romplostim, imali su trajni odgovor, u usporedbi s jednim od 21 bolesnika koji su primali placebo. Ukupna stopa odgovora trombocita (trajna ili prolazna) zabilježena je u 88% nesplenektomiranih i 79% splenektomiranih bolesnika koji su primali romiplostim (46). Studije koje su ispitivale eltrombopag pokazale su slične dobre rezultate. Konačni rezultati provedene EXTEND studije pokazali su da se srednji broj trombocita povećao na 50 × 10^9/L ili više i održao tijekom cijelog razdoblja liječenja eltrombopagom. Sveukupno, 259 bolesnika (85,8%) postiglo je odgovor, a 133 (52%) od 257 bolesnika postiglo je kontinuirani odgovor od 25 tjedana ili duže. Također su se smanjili simptomi krvarenja s početnih 57% na 16% u

jednoj godini primanja terapije. A kod 34% bolesnika, koji su primali konkomitantu terapiju za ITP, obustavljena je primjena barem jednog lijeka (47). Neke studije su navodile da je uz primjenu ovih lijekova povećan rizik od venske tromboembolije, no za sada u kliničkim ispitivanjima nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti te nuspojave između ITP skupina liječenih agonistima TPO-receptora u odnosu prema placebu/standardnoj terapiji (10,45). Eltrombopag i romiplostim se vežu na različita mjesta na receptoru za TPO, stoga se u slučaju terapijskog neuspjeha jednim od tih lijekova može pokušati liječiti drugim (10). Zaključno, danas se TPO agonisti primjenjuju i u splenektomiranih i nesplenektomiranih bolesnika s ITP-om, najčešće kao 2. ili kasnija linija terapije, ovisno o različitim smjernicama u različitim državama.

6.5. Dodatne terapijske opcije

U kliničkoj praksi se koriste i drugi imunosupresivi u standardnom doziranju, obično u kasnijim terapijskim linijama i kod refraktornih slučajeva, ali ponekad i kao druga terapijska linija. Agensi koji se upotrebljavaju su azatioprin, danazol, vinka-alkaloidi, mikofenolat-mofetil i mnogi drugi (10,21). Kliničke studije koje ispituju njihovu primjenu u liječenju ITP-a većinom su s malim brojem bolesnika ili nerandomizirane i nekontrolirane (40). Ovi lijekovi se često primjenjuju kao kombinacijska terapija s kortikosteroidima, a stopa raspona odgovora je široka (48).

Mnoge zemlje izdale su smjernice za liječenje ITP-a, postoje i međunarodni konsenzusi, ali one trebaju biti shvaćene kao okvir za pomoć kliničaru u potrebnoj dijagnostici i odabiru optimalnog liječenja pojedinog bolesnika s ITP-om, a ne kao nužno pravilo. Naglasak treba staviti na individualizirani pristup liječenju, koji će razmotriti cjelokupnog bolesnika, a ne samo broj trombocita.

7. Prognoza

Većina odraslih osoba s ITP-om uspije dosegnuti stabilan broj trombocita uz terapiju, dok je samolimitirajući tijek bolesti karakterističniji za ITP u dječjoj dobi. Mnogi bolesnici s ITP-om zahtijevaju jedan ili više terapijskih modaliteta, a kod nekih se mogu javiti i komplikacije bolesti, u vidu krvarenja, ako je njihova trombocitopenija teška i/ili imaju dodatni komborbiditet koji povećava predispoziciju za krvarenje (28). Kod svih kroničnih bolesti današnjice, jedan od najvažnijih parametara koji se ocjenjuje i procjenjuje je kvaliteta života oboljele osobe. Studija koja je ispitivala kvalitetu života povezanu sa zdravljem (eng. *Health-related quality of* life, HRQoL) u osoba s ITP-om, pokazala je da ITP ima negativan utjecaj na više domena koje se ispituju prilikom procjene kvalitete života. Rezultati su također pokazali da to nije statički proces, već se HRQoL bitno pogoršava kod odraslih bolesnika u prvoj godini nakon dijagnoze, ali se nakon toga i poboljšava. HRQoL je poboljšan kod odraslih koji reagiraju na liječenje i djece koja se oporave od bolesti (49).

Sami tijek ITP-a može značajno varirati od osobe do osobe te nije uniformno određen. Spontana remisija javlja u do 10% odraslih osoba s ITP-om (33). Najčešća je u prvih šest mjeseci, ali poboljšanja broja trombocita zabilježena su i godinama nakon dijagnoze. ITP u djece karakterizira većinom povoljan tijek, pa tako povoljan ishod s potpunim oporavkom unutar nekoliko tjedana ili mjeseci ima više od dvije trećine djece, neovisno o tome je li primijenjena terapija (24). Procjenjuje se da je smrtnost ITP-a slična ili samo marginalno viša od opće populacije identične starosne dobi, usprkos činjenici da u ITP-u uvijek postoji mogućnost teškog krvarenja ili ozbiljne infekcije zbog imunosuprimirajuće terapije. No, bolesnici s ITP-om češće umiru od stanja koja nisu povezana s ITP-om nego zbog ITP-a ili njegovog liječenja (28).

8. Zaključak

ITP je heterogeni poremećaj karakteriziran izoliranom trombocitopenijom. Za sekundarni ITP se zna da uzrok leži u osnovnoj bolesti te je stoga liječenje usmjereno prvenstveno na podležeću bolest. Nasuprot tome, primarni ITP je, poput većine autoimunih bolesti, poremećaj čiji se pravi uzrok, tj. poticaj koji dovodi do disfunkcije imunološkog sustava i na taj način razaranja vlastitih trombocita, još uvijek ne zna. Trenutno ne postoji dovoljno osjetljiv pokazatelj koji bi upućivao na razvoj ITP-a, a ne postoji niti specifični dijagnostički test kojim bi se potvrdila dijagnoza ITP-a. Stoga je to prvenstveno bolest koja se dijagnosticira isključivanjem drugih uzroka trombocitopenije, za koje postoje specifičniji i precizniji testovi. Istraživanja i saznanja o patofiziološkim procesima omogućili su razvoj novijih lijekova, poput agonista TPO-receptora. ITP je bolest koja zahtijeva individualizirani pristup, u kojem nije dovoljno samo pratiti vrijednost trombocita, već uključiti mnoge čimbenike prilikom donošenja najboljeg terapijskog plana za bolesnika. Često i unatoč niskom broju trombocita, bolesnici nemaju znakove krvarenja. Zato ne bi trebalo planirati liječenje isključivo na temelju patoloških laboratorijskih nalaza, već gledati bolesnika cjelokupno. Dugotrajna terapija kortikosteroidima nosi značajne nuspojave, a rasprave oko optimalne druge terapijske linije još se uvijek vode. Zato je prilikom odabira terapije, važan aspekt i želja samog bolesnika, tj. ono što će njemu biti najprihvatljivije za ukomponirati u vlastiti životni stil, jer naposljetku, bolesnik je osoba koja mora živjeti s tom bolešću iz dana u dan. U donošenju terapijskih odluka, uvijek se poželjno voditi smjernicama, ali često ni one ne mogu dati konačan odgovor. Nerijetko na kraju odluka prevagne prema iskustvima ili praksi pojedinog centra, kao i prema željama samog bolesnika.

9. Zahvale

Želim zahvaliti svom mentoru, doc. prim. dr. sc Draženu Pulaniću, na cjelokupnoj pomoći i motivaciji, a pogotovo jer me zainteresirao za područje hematologije.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju kroz cijeli studij, pogotovo kad je bilo teško pronaći razumijevanja za mene.

Hvala Nikoli i Ivi što su bili uz mene, Jeleni na neizmjernoj pomoći i Eleni što je izdržala sve ove godine.

10. Literatura

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, defnitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113 (11): 2386-93.
2. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:306-12.
3. https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis. Pristupila 14.05.2019.
4. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2).
5. https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia. Pristupila 18.05.2019.
6. Feudjo-Tepie M, Robinson N, Bennett D. Prevalence Estimates of Adult Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in the United States. Blood. 2007; 110(11):3202.
7. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. J Thromb Haemost. 2006;4(11):2377-83.
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf Pristupila 17.05.2019.
9. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. Adv Ther. 2011;28(12):1096-104.
10. Zupančić Šalek S, Pulanić D, Ostojić-Kolonić S, Pejša V, Valković T, Nemet D. Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. Liječ Vjesn. 2017;139:192–8.
11. Toltl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. Br J Haematol. 2011;152(1):52-60.
12. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):495-520.
13. 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.

14. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015(1):237-42.
15. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015;13(3):457-64.
16. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017;1(25):2414-2420.
17. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. 2010;95(7):1167-75.
18. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996;88(1):3-40.
19. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011(1):384-90.
20. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. 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.
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.
22. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr. 2003;143(5):605-8.
23. 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.

24. Roganović J. Imuna trombocitopenija u djece. Paediatr Croat. 2013; 57 (Supl 1):178-184.
25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.
26. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood. 2009;113(6):1231-40.
27. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. Annu Rev Med. 2010;61:77–90.
28. https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis. Pristupila 17.05.2019.
29. Olson SV, Chu C, Shatzel JJ, Deloughery TG. The "platelet boilermaker": a treatment protocol to rapidly increase platelets in patients with immune-mediated thrombocytopenia. Am J Hematol. 2016;91(8):E330–1.
30. Visser R, Zweegman S, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC. Intravenous high-dose methylprednisolone efficacy for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Ned Tijdschr Geneeskd. 1999;143(41):2053-7.
31. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S et al. 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.
32. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N 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.
33. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 1995;98(5):436-42.
34. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med. 2003;349(9):831-6.
35. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. Am J Hematol. 2018;93(6):816-823.

36. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). Am J Hematol. 2003;72(2):94-8.
37. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131(11):1172-1182.
38. 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(9):2623-34.
39. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. Haematologica. 2005;90(1):72-77.
40. https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-second-line-and-subsequent-therapies. Pristupila 25.05.2019.
41. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W1, Crowther MA, Ghanima W2, Wang G et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015;2(2):e75-81.
42. 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.
43. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(25):5989-95.
44. Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018; 2018: 1-12.
45. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: Ten Years Later. Haematologica. 2019; 104(6):2-7.
46. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.

47. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(23):2527-36.
48. Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. PLoS One. 2018;13(6):e0198184.
49. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369–384.

11. Životopis

Rođena sam 29.06.1994. u Splitu, gdje sam završila svoje osnovnoškolsko i srednjoškolsko (III. Gimnazija Split) obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u 2013./2014. godini.

Demonstratorica sam na Katedri za imunologiju i fiziologiju, Katedri za internu medicinu i Katedri za pedijatriju, a četiri godine bila sam demonstratorica i na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju.

Tijekom svog studija bavila sam se i kliničkim znanstvenim radom, a zanimaju me područja imunologije, reumatologije i hematologije.