

### Θεραπευτική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας στους ενήλικες: Κατευθυντήριες οδηγίες

Μαρία Παπαϊωάννου, Δημήτρης Πιλάλας

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ΑΘΠ), παραμένει πρόκληση, παρά την βαθύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου και την εφαρμογή νέων φαρμακευτικών παραγόντων. Ο θεραπευτικός στόχος, στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, είναι η αύξηση και η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα για τον εκάστοτε ασθενή, με τη λιγότερο τοξική θεραπεία, δεδομένης της καλοήθους φύσης της νόσου. Τα κορτικοστεροειδή, η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και η ενδοφλέβια anti-D σφαιρίνη παραμένουν οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής. Ωστόσο, μόνο 10-30% των ασθενών διατηρούν την ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία. Στην πλειονότητα των ασθενών απαιτείται θεραπεία δεύτερης γραμμής. Η σπληνεκτομή, αν και είναι αποτελεσματική σε αρκετούς ασθενείς, δεν ηγείται των προτιμήσεων τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα και των κινδύνων της. Ανοσοκατασταλτικοί και κυτταροτοξικοί παράγοντες έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε ασθενείς με χρόνια και ανθεκτική ΑΘΠ, χωρίς ωστόσο να είναι τεκμηριωμένη η αποτελεσματικότητά τους με κλινικές μελέτες. Το μονοκλωνικό αντι-CD20, αν και σχετίζεται με σημαντική ανταπόκριση δεν έχει ακόμη επίσημη ένδειξη λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Δύο νέοι αγωνιστές του υποδοχέα θρομβοποιητίνης, το romiplostim και το eltrombopag, μετά από μελέτες φάσης III, είναι επίσημα διαθέσιμοι σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία. Ενόψει των νεότερων θεραπευτικών επιλογών, η διεθνής ομάδα εργασίας για την ΑΘΠ, δημοσίευσε πρόσφατα συστηματική καταγραφή των μέχρι σήμερα διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και κατευθυντήριες οδηγίες που συνοψίζονται στη σύσταση για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

Haema 2010; 1(2): 172-182 Copyright EAE

#### Εισαγωγή

Η διεθνής ομάδα εργασίας για την αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ΑΘΠ) δημοσίευσε, τον Μάρτιο του 2009, αναθεωρημένη αναφορά σχετικά με την ορολογία, τους ορισμούς και τα κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία, που αφορούν την αυτοάνοση θρομβοπενία (πρωτοπαθή και δευτεροπαθή).<sup>1</sup> Έτσι, ο γνωστός όρος «ιδιοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα» αντικαθίσταται από τον όρο «πρωτοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία» και ορίζεται ως η επίκτητη ανοσολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη θρομβοπενία, με αριθμό αιμοπεταλίων  $<100 \times 10^9/L$  και απουσία εμφανών η υποκείμενων αιτίων θρομβοπενίας. Η νόσος, αν και εκδηλώνεται σε

όλες τις ηλικίες, έχει διαφορετική κλινική πορεία στα παιδιά και στους ενήλικες. Η ΑΘΠ στα παιδιά είναι βραχείας διάρκειας με αυτόματη ύφεση στα 2/3 των ασθενών<sup>2</sup> εντός έξι μηνών, ενώ στους ενήλικες ακολουθεί χρόνια πορεία με αυτόματη ύφεση μόνο σε 5% των ασθενών.<sup>3</sup>

Η ΑΘΠ των ενηλίκων χαρακτηρίζεται από ετερογένεια ως προς τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας και τη φυσική της πορεία αλλά και από απρόβλεπτη ανταπόκριση στη θεραπεία. Για πρακτικούς λόγους, έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΘΠ, τόσο από την Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία<sup>4</sup> όσο και από τη Βρετανική<sup>5</sup> που είναι βασισμένες κυρίως σε απόψεις ειδικών με εμπειρία στο αντικείμενο και όχι σε δεδομένα κλινικών μελετών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ενηλίκων ασθενών με ΑΘΠ παραμένει και σήμερα αληθινή πρόκληση, παρά τη βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και της εισαγωγής νέων παραγόντων στη φαρέτρα των θερα-

Αιματολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Μαρία Παπαϊωάννου, Αιματολογικό Τμήμα, Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, E-mail: marygpar@otenet.gr

πευτικών επιλογών. Οι τελευταίες εξελίξεις οδήγησαν τη διεθνή ομάδα ειδικών για την ΑΘΠ στη δημοσίευση συστηματικής αναφοράς κοινής αποδοχής, σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ΑΘΠ.<sup>6</sup> Η αναφορά περιλαμβάνει αναλυτική καταγραφή των διαθέσιμων θεραπειών, χωρίς ωστόσο να υπαγορεύει συστάσεις για επιλογή θεραπείας. Είναι χαρακτηριστική η αναφορά των θεραπευτικών επιλογών κατά αλφαβητική σειρά και η σύσταση για λήψη θεραπευτικών αποφάσεων με γνώμονα την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

## Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων με ΑΘΠ

### Πρόγνωση των ασθενών με ΑΘΠ

Η πορεία και η πρόγνωση των ασθενών με ΑΘΠ, καθορίζονται από τον κίνδυνο αυτόματης και σοβαρής αιμορραγίας που σχετίζεται με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Η θανατηφόρος αιμορραγία αποτελεί την σημαντικότερη αιτία ανησυχίας για τους ασθενείς αλλά και τους θεράποντες ιατρούς. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος θανατηφόρου αιμορραγίας στη διάρκεια ζωής ενός ασθενούς με ΑΘΠ είναι περίπου 5%, όπως αναφέρεται στις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΑΘΠ της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας.<sup>4</sup> Ωστόσο, η εκτίμηση αυτή αφορά ετερογενή πληθυσμό ασθενών. Το 2000 οι Cohen και συν. σε μια μετα-ανάλυση 17 μελετών ενηλίκων ασθενών με επίμονα χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ( $<30 \times 10^9/L$ ) υπολόγισαν ότι η ετήσια συχνότητα θανατηφόρου αιμορραγίας είναι 0.4%, 1.2% και 13% ανά έτος επιβίωσης, για τους ασθενείς ηλικίας  $<40$  ετών, 40-60 ετών και  $>60$  ετών αντίστοιχα.<sup>7</sup> Οι ασθενείς άνω των 60 ετών με ιστορικό αιμορραγικού επεισοδίου έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>8</sup>

### Ποιοί ασθενείς με ΑΘΠ και πότε πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία

Τα σημεία και τα συμπτώματα των ασθενών με ΑΘΠ ποικίλουν. Πολλοί ασθενείς δεν έχουν κανένα σύμπτωμα η εμφανίζουν ήπια αιμορραγική διάθεση, ενώ άλλοι εκδηλώνουν σοβαρή αιμορραγία που μπορεί να αφορά την γαστρεντερική οδό, το δέρμα και τους βλεννογόνους, το ουροποιο-γεννητικό σύστημα ή το ΚΝΣ. Ο κίνδυνος για αιμορραγία σχετίζεται, αλλά όχι απόλυτα, με τον βαθμό της θρομβοπενίας.<sup>9</sup> Σοβαρή αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων  $<20 \times 10^9/L$  και κυρίως  $<10 \times 10^9/L$ .<sup>8,10</sup> Επιπρόσθετοι παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο για αιμορραγία και θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στην λήψη της απόφασης για θεραπεία.

Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων  $<20-30 \times 10^9/L$  συ-

νήθως υποβάλλονται σε θεραπεία. Αντίθετα, σπάνια ενδείκνυται θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μεγαλύτερο από  $50 \times 10^9/L$ . Εξατομικευμένη προσέγγιση απαιτεί ο θεραπευτικός χειρισμός ασθενών με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ  $30-50 \times 10^9/L$ .<sup>11</sup> Παράγοντες που συμβάλλουν στην απόφαση για θεραπεία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αιμοπεταλίων είναι: η ενεργός αιμορραγία, η βαρύτητα της αιμορραγικής διάθεσης, συνυπάρχοντα νοσήματα ή/και φαρμακευτική αγωγή που προδιαθέτουν σε αιμορραγία, επεμβατικές παρεμβάσεις με δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας, η δυνατότητα πρόσβασης σε μονάδα παροχής ιατρικής φροντίδας, οι δραστηριότητες και ο τρόπος ζωής του ασθενούς, οι προσδοκίες του ασθενούς και η ανησυχία του σε σχέση με τη νόσο.<sup>6</sup>

### Στόχος της θεραπείας των ασθενών με ΑΘΠ

Η θεραπεία των ασθενών με ΑΘΠ στοχεύει στην αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων η τουλάχιστον, στην άνοδο του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιμορραγίας για τον εκάστοτε ασθενή.

### Φάσεις της νόσου

Η θεραπευτική προσέγγιση των ενηλίκων ασθενών με ΑΘΠ σχετίζεται με την φάση της νόσου όπως αυτές ορίστηκαν στην αναφορά κοινής αποδοχής, τον Μάρτιο του 2009.<sup>1</sup>

Νεοδιαγνωσμένη θεωρείται η νόσος για χρονικό διάστημα 3 μηνών από τη διάγνωση. Εμμένουσα θεωρείται για χρονικό διάστημα από 3-12 μήνες από τη διάγνωση, και επιπλέον αφορά ασθενείς χωρίς αυτόματη ύφεση η που δεν διατήρησαν την αρχική ανταπόκριση. Χρόνια, θεωρείται όταν διαρκεί για χρονικό διάστημα  $>12$  μήνες. Χρόνια ανθεκτική, όταν δεν επιτυγχάνεται διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων  $>20 \times 10^9/L$ , με καμία θεραπευτική επιλογή για χρονικό διάστημα τόσο ώστε να αποφεύγεται σοβαρή τοξικότητα. Βαριά, θεωρείται όταν υπάρχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις κατά τη διάγνωση, επαρκείς για να θέσουν την ένδειξη θεραπείας η όταν εκδηλώνονται νέα αιμορραγικά επεισόδια που απαιτούν επιπρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση με προσθήκη άλλων παραγόντων η αύξηση της δόσης.

### Θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη νόσο

Θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής αποτελούν: I. τα κορτικοστεροειδή, II. η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (IVIG) και III. η ενδοφλέβια χορήγηση anti-Rhesus D σφαιρίνης.

## I. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή παραμένουν, παραδοσιακά, θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με ΑΘΠ. Εκτός από τη δράση τους στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι δρουν άμεσα και στο αγγειακό τοίχωμα με αποτέλεσμα περιορισμό των αιμορραγικών επεισοδίων.<sup>12</sup>

### Ια. Πρεδνιζόνη

Η πρεδνιζόνη αποτελεί την συνηθέστερη μορφή κορτικοστεροειδών που επιλέγεται για έναρξη θεραπείας.<sup>13,14</sup> Χορηγείται σε δόση 0,5-2 mg/kg βάρους σώματος, με συχνότερα χορηγούμενη δόση 1 mg/kg, μέχρι να ανέλθει ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα >30-50x10<sup>9</sup>/L. Η ανταπόκριση επιτυγχάνεται σε ημέρες η εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται αρχικά, ανέρχεται σε 70-80% σύμφωνα με πλειάδα κλινικών μελετών.<sup>15,16,3</sup> Η διάρκεια ανταπόκρισης ποικίλει ενώ η εκτιμώμενη 10ετής επιβίωση χωρίς νόσο παραμένει απογοητευτική (13-15%).<sup>15,16,3</sup> Σημαντικό μειονέκτημα των κορτικοστεροειδών αποτελεί η εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης. Για τον περιορισμό των παρενεργειών συνιστάται η μείωση της δόσης αμέσως μετά την επίτευξη ασφαλούς αριθμού αιμοπεταλίων και η σταδιακή διακοπή τους, στους ασθενείς που ανταποκρίνονται. Δεν συνιστάται η χορήγηση των στεροειδών στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, πέραν των 4 εβδομάδων.<sup>15,17</sup>

### Ιβ. Δεξαμεθαζόνη

Η δεξαμεθαζόνη εφαρμόστηκε αρχικά σε ασθενείς με χρόνια η/και ανθεκτική ΑΘΠ. Η JC Andersen δημοσίευσε το 1994, στο *New England Journal of Medicine*, πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε 10 ασθενείς με ανθεκτική ΑΘΠ, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ώσεις υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης (40mg/d x 4d).<sup>18</sup> Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών δεν επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της δεξαμεθαζόνης στη χρόνια ΑΘΠ.<sup>19</sup> Αντίθετα, η χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, σε μία η περισσότερες ώσεις, φαίνεται να σχετίζεται με πολύ ευνοϊκά αποτελέσματα. Οι Cheng και συν.<sup>20</sup> αναφέρουν ότι σε 125 ασθενείς με ΑΘΠ, η χορήγηση 40mg δεξαμεθαζόνης την ημέρα για 4 ημέρες, ως πρώτης γραμμής θεραπεία, έδειξε 85% ανταπόκριση και διατήρηση της ανταπόκρισης σε 50% των ασθενών. Αργότερα η μελέτη της GIMEMA<sup>21</sup> έδειξε ότι σε πρωτοδιαγνωσμένους ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) η χορήγηση 40mg δεξαμεθαζόνης την ημέρα για 4 ημέρες, ανά 14 ημέρες και για 4 κύκλους, επιτυγχάνει 84% ανταπόκριση, χωρίς διαφορά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Η ανταπόκριση διατηρήθηκε σε 74% των ασθενών, για διάμεσο χρόνο 8

μηνών (4-24 μήνες). Η μελέτη έδειξε επίσης καλή ανοχή του σχήματος και περιορισμένη τοξικότητα. Σε ήδη σχεδιασμένες και ανοιχτές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, είναι υπό σύγκριση η κλασσική θεραπεία πρώτης γραμμής, πρεδνιζόνη 1mg/kg/d, με ώσεις υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης, ως προς την ανταπόκριση, τη διάρκεια της ανταπόκρισης και την τοξικότητα.

### Ιγ. Μεθυλπρεδνιζολόνη

Παρεντερική χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης σε υψηλές δόσεις (30mg/kg/d για 7 ημέρες) ως πρώτης γραμμής θεραπεία, σε ενήλικες με ΑΘΠ, έδειξε 95% ανταπόκριση με μέσο χρόνο ανταπόκρισης 4.7 ημέρες (μέσος χρόνος για την πρεδνιζόνη 8.4 ημέρες).<sup>22</sup> Ωστόσο, μακρά διάρκεια ανταπόκρισης επιτυγχάνεται σε μικρό ποσοστό ασθενών (23%), ώστε στην πλειονότητα των ασθενών να επιβάλλεται θεραπεία συντήρησης με κορτικοστεροειδή από του στόματος, για διατήρηση του αποτελέσματος.

## Τοξικότητα των κορτικοστεροειδών

Η τοξικότητα των κορτικοστεροειδών ποικίλει, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης. Στο φάσμα των παρενεργειών περιλαμβάνονται: διαταραχές του θυμικού, αύξηση βάρους, θυμός, ανησυχία, αϋπνία, πανσληνοειδές προσώπιο, ανακατανομή του λίπους, σακχαρώδης διαβήτης, οστεοπόρωση, διαταραχές δέρματος, αλωπεκία, υπέρταση, έλκη πεπτικού, άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου, ανοσοκαταστολή και ευκαιριακές λοιμώξεις, ψύχωση, καταρράκτης, ανεπάρκεια επινεφριδίων, υπέρταση, ανησυχία. Η συχνότητα των παρενεργειών είναι πιθανόν μικρότερη όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται ως βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια θεραπεία.

## II. Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg)

Η πρώτη αναφορά για την αποτελεσματική χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης σε αυτοάνοση θρομβοπενία έγινε το 1983 στο *Lancet*, από τους Newland και συν.<sup>23</sup> Στη συνέχεια η αποτελεσματικότητα της IVIg επιβεβαιώθηκε και σε άλλες μελέτες.<sup>24,25</sup> Χορηγείται σε δόση 0.4gr/kg/d για 5 ημέρες ή 1gr/kg/d για 1-2 ημέρες (μπορεί να διακοπεί μετά 1-2 ημέρες εφόσον επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα). Ανταποκρίνονται 80% των ασθενών αρχικά, ενώ σε 50% αυτών επιτυγχάνεται φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων. Σημαντικό πλεονέκτημα της θεραπείας με IVIg αποτελεί η ταχεία ανταπόκριση, από 24 ώρες μέχρι 2-4 ημέρες. Ωστόσο, η διάρκεια της ανταπόκρισης είναι συνήθως προβλέψιμη, ώστε σε 2-4 εβδομάδες ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέρχεται στα προ θεραπείας επίπεδα. Σε ελάχιστους ασθενείς μπορεί να διατηρηθεί το αποτέλεσμα για λίγους μήνες.

Η κεφαλαλγία αποτελεί τη συχνότερη παρενέργεια, συνήθως ήπια, σπανιότερα έντονη. Μπορεί να εκδηλωθούν επίσης: παροδική ουδετεροπενία, νεφρική ανεπάρκεια, άσηπτη μηνιγγίτιδα, θρόμβωση, πυρετός, ρίγος, ναυτία, έμετοι, διάρροια, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία. Σε ασθενείς με έλλειψη της IgA, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση.

### III. Ενδοφλέβια χορήγηση αντί-D σφαιρίνης

Η ενδοφλέβια αντί-D σφαιρίνη, συνιστά εναλλακτική θεραπευτική επιλογή της IVIg. Ωστόσο, έχει συντομότερο χρόνο έγχυσης, είναι προϊόν συλλογής από μικρότερη δεξαμενή δότη, οδηγεί σε δυνητικά μακρότερης διάρκειας ανταποκρίσεις και φαίνεται να περιορίζει την ανάγκη για σπληνεκτομή.<sup>26-28</sup> Η ενδοφλέβια χορήγηση αντι-D σφαιρίνης είναι κατάλληλη σε ασθενείς Rh(D) θετικούς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, ενώ πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με συνυπάρχουσα αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση αντι-D σφαιρίνης, απαιτείται έλεγχος για ομάδα αίματος, άμεση Coombs και δικτυοερυθροκύτταρα. Αν και η ενδεικνυόμενη δόση είναι 50 μg/kg, διαπιστώθηκε ότι η δόση των 75 μg/kg<sup>29</sup> έχει συγκρίσιμη ανταπόκριση με εκείνη της IVIg. Πριν από τη χορήγηση συνιστάται προετοιμασία με παρακαταμόλη η κορτικοστεροειδή για τον περιορισμό τυχόν αντιδράσεων ιδιαίτερα με τις υψηλότερες δόσεις.<sup>29</sup> Η ανταπόκριση μπορεί να διαπιστωθεί σε 4-5 ημέρες και διαρκεί συνήθως 3-4 εβδομάδες. Συχνότερη επιπλοκή είναι η αιμολυτική αναιμία,<sup>26</sup> η βαρύτητα της οποίας καθορίζει τη δόση της αντί-D σφαιρίνης σε ενδεχόμενη επαναχορήγηση. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν ρίγος, πυρετός και σπάνια ενδαγγειακή αιμόλυση με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη<sup>27</sup> και νεφρική ανεπάρκεια. Πρόσφατα, για λόγους ασφαλείας, μη διευκρινισμένους προς το παρόν, έχει αποσυρθεί από την Ευρωπαϊκή αγορά το προϊόν WinRho SDF.<sup>6</sup>

### Θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με ΑΘΠ

Αν και η πλειονότητα των ενηλίκων ασθενών με ΑΘΠ ανταποκρίνεται στην αρχική θεραπεία, μόνο 10-30% αυτών διατηρούν σταθερή ανταπόκριση για μακρό χρονικό διάστημα, μετά τη διακοπή της θεραπείας.<sup>9,21,22,30</sup> Στόχος της θεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής, είναι η επίτευξη σταθερά αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων σε επίπεδα που να εξασφαλίζουν ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας, για τον εκάστοτε ασθενή. Η σπληνεκτομή και μια πλειάδα φαρμακευτικών παραγόντων περιλαμβάνονται στη λίστα των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών 2<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>6</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν κριτήρια επιλογής που να τεκμηριώνονται από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Είναι φανερό, ότι η επιλογή θεραπείας αποτελεί μέχρι σήμερα

πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό, ο οποίος στην πλειονότητα των περιπτώσεων καλείται να επιλέξει με εξατομικευμένα κριτήρια. Στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τον εκάστοτε ασθενή, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το ιστορικό των αιμορραγικών επεισοδίων, συνυπάρχοντα νοσήματα, οι προσδοκίες του ασθενούς αλλά και η επιθυμία του με βάση τον τρόπο ζωής και τις δραστηριότητές του.

### Σπληνεκτομή

Η σπληνεκτομή αποτελεί μια από τις παλαιότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις σαν θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής. Περίπου 80% των ασθενών ανταποκρίνονται, ενώ 66% από αυτούς διατηρούν την ανταπόκριση για 5 χρόνια τουλάχιστον.<sup>31-33</sup> Ποσοστό 20% των ασθενών υποτροπιάζουν σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα ενώ 14% δεν ανταποκρίνονται.<sup>31</sup> Η σπληνεκτομή, ωστόσο, αποτελεί μια επεμβατική επιλογή με πιθανές επιπλοκές αιμορραγία, λοιμώξεις, θρόμβωση,<sup>32</sup> η συχνότητα των οποίων ποικίλει στις διάφορες μελέτες.<sup>32-35</sup> Οι επιπλοκές και η θνητότητα περιορίζονται σημαντικά με την λαπαροσκοπική σπληνεκτομή. Πρόσφατη συστηματική ανάλυση των επιπλοκών της σπληνεκτομής έδειξε 12.9% με ανοιχτή λαπαροτομή και 9,6% με λαπαροσκόπηση.<sup>32</sup> Η θνητότητα ήταν 1% και 0,2% αντίστοιχα.<sup>32</sup> Η πλέον ευαίσθητη δοκιμασία που μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση της ΑΘΠ στη σπληνεκτομή, είναι το σπινθηρογράφημα με αυτόλογα αιμοπετάλια σεσημασμένα με Ινδίο.<sup>36</sup> Όταν το σπινθηρογράφημα αποκαλύπτει σπληνική καταστροφή αιμοπεταλίων η πιθανότητα ανταπόκρισης στη σπληνεκτομή είναι περίπου 90%.<sup>36</sup>

### Φαρμακευτικοί παράγοντες

Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της διεθνούς ομάδας εργασίας για την ΑΘΠ, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν είναι αρκετά για να θέσουν σε σειρά προτίμησης τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές 2<sup>ης</sup> γραμμής. Ως εκ τούτου αναφέρονται με αλφαβητική σειρά. Με την ίδια σειρά θα αναφερθούν και στην παρούσα ανασκόπηση.

#### 1. Αζαθειοπρίνη (Azathioprine)

Η Αζαθειοπρίνη, αν και ανήκει στους παλαιότερους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, βρίσκει εφαρμογή ακόμη και σήμερα. Αναφέρεται πλήρης ανταπόκριση σε 45% από 53 ασθενείς (40 με σπληνεκτομή) με ΑΘΠ, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη, 150 mg την ημέρα για διάμεσο χρόνο χορήγησης 18 μήνες.<sup>37</sup> Στη συνήθη δόση, 1-2 mg/kg με μέγιστη 150 mg την ημέρα, η ανταπόκριση είναι βραδεία και μπορεί να χρειαστεί 3-6 μήνες χορήγησης. Περίπου ένα τέταρτο των ασθενών διατηρούν την ανταπόκριση μετά από διακοπή της αζαθειοπρίνης. Η τοξικότητα είναι σπάνια και μέτριας βαρύτητας.

Έχουν αναφερθεί αδυναμία, εφιδρώσεις, αύξηση τρανσαμινασών, ουδετεροπενία, παγκρεατίτιδα. Λόγω της μακράς χορήγησης, δυνητικό κίνδυνο αποτελεί η ανάπτυξη λευχαιμίας, χωρίς ωστόσο να έχουν αναφερθεί ανάλογες περιπτώσεις σε ασθενείς με ΑΘΠ.<sup>38</sup>

## 2. Αλκαλοειδή της Vinca

Παροδική (1-3 εβδομάδες) αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθεί στα 2/3 των ασθενών με ΑΘΠ που υποβάλλονται σε θεραπεία με αλκαλοειδή της vinca.<sup>4</sup> Σχεδόν 50% των ασθενών με υποτροπή της νόσου μετά σπληνεκτομή ανταποκρίνονται παροδικά στα αλκαλοειδή της vinca.<sup>4,62</sup> Η συνήθης δόση για τη vincristine είναι συνολική δόση 6 mg (1-2 mg ανά εβδομάδα) και για την vinblastine συνολική δόση 30 mg (10 mg ανά εβδομάδα). Η ανταπόκριση εμφανίζεται σε 5-7 ημέρες. Νευροπάθεια (ιδιαίτερα σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς), ουδετεροπενία, πυρετός, θρομβοφλεβίτιδα στη θέση έγχυσης, συνιστούν τα φάσμα των παρενεργειών.

## 3. Δαψόνη (Dapsone)

Η Δαψόνη<sup>45</sup> χορηγείται σε δόση 75-100 mg/ημέρα από του στόματος. Οι μισοί ασθενείς ανταποκρίνονται σε διάστημα 3 εβδομάδων περίπου και το ένα τρίτο αυτών διατηρεί την ανταπόκριση μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η δαψόνη μπορεί να καθυστερήσει τη σπληνεκτομή για 32 μήνες σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα στεροειδή. Οι παρενέργειες της δαψόνης μπορεί να είναι σπάνιες και αναστρέψιμες όπως: ανορεξία, ναυτία, μεθαιμοσφαιριναιμία, αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με έλλειψη G6PD. Σοβαρές επιπλοκές όπως δερματικό εξάνθημα απαιτούν διακοπή του φαρμάκου.

## 4. Κυκλοσπορίνη Α

Η κυκλοσπορίνη Α είναι αποτελεσματική τόσο σαν μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη. Χορηγείται σε δόση 5 mg/kg/day για 6 μέρες και στη συνέχεια 2,5-3 mg/kg/ημέρα (επίπεδα στο αίμα 100-200 ng/mL). Η ανταπόκριση φαίνεται να είναι δοσο-εξαρτώμενη, ενώ μικρές σειρές ασθενών δείχνουν υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης μέχρι 80%,<sup>39</sup> σε διάστημα 3-4 εβδομάδων. Αναφέρεται ότι οι μισοί από τους ασθενείς που ανταποκρίνονται διατηρούν την ύφεση με μικρές δόσεις συντήρησης η και διακοπή του φαρμάκου για περισσότερο των 2 ετών.<sup>40</sup> Οι επιπλοκές από τη θεραπεία είναι συνήθως μέτριας βαρύτητας, παροδικής διάρκειας και περιλαμβάνουν αύξηση της κρεατινίνης, υπέρταση, καταβολή, υπερπλασία ούλων, μυαλγίες, δυσπεψία, υπερτρίχωση, τρόμο, νευροπάθεια.<sup>39</sup>

## 5. Κυκλοφωσφαμίδη

Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγείται από του στόματος

σε δόση 1-2 mg/kg την ημέρα για 16 εβδομάδες τουλάχιστον, ή ενδοφλέβια σε δόση 0.3-1 g/m<sup>2</sup> για 1-3 δόσεις ανά 2-4 εβδομάδες. Η ανταπόκριση ποικίλει ανάλογα με τη μελέτη από 24-85%<sup>22,41,42</sup> και επιτυγχάνεται σε 1-16 εβδομάδες. Περίπου 50% των ασθενών διατηρούν την ανταπόκριση επί μακρόν. Η τοξικότητα είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας<sup>42</sup> και περιλαμβάνει ναυτία, έμετο, ουδετεροπενία, φλεβοθρόμβωση. Υπάρχουν αναφορές για ανάπτυξη οξείας μυελογενούς λευχαιμίας μετά από χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης σε ασθενείς με ΑΘΠ και συστηματικό ερυθματώδη λύκο.<sup>43</sup> Η στειρότητα σαν επιπλοκή της κυκλοφωσφαμίδης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην ΑΘΠ.

## 6. Νταναζόλη (Danasol)

Η νταναζόλη, ένα μειωμένης ισχύος ανδρογόνο, χορηγείται από του στόματος σε δόση 200 mg, 2-4 φορές την ημέρα (10-15 mg/kg/ημ.). Αναφέρονται ποσοστά απάντησης μέχρι 67% σε 57 ασθενείς με ΑΘΠ μετά από σπληνεκτομή.<sup>44</sup> Ο χρόνος ανταπόκρισης κυμαίνεται σε 3-6 μήνες και η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης 119±45 μήνες σε 46% των ασθενών, με μέση διάρκεια χορήγησης της νταναζόλης 37 μήνες. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι ακμή, υπερτρίχωση προσώπου, αύξηση της χοληστερόλης, αμηνόρροια, αύξηση τρανσαμινασών. Καλύτερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας και ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή.<sup>44</sup>

## 7. Μυκοφеноλικό (Mycophenolate mofetil, MMF)

Το MMF φαίνεται να βοηθάει μερικούς ασθενείς με ΑΘΠ. Χορηγείται σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση από 250 mg μέχρι 1000 mg δύο φορές την ημέρα σε 3 εβδομάδες και παρατηρείται ανταπόκριση σε 39% των ασθενών με σύντομη διάρκεια.<sup>46</sup> Σε μια αναδρομική μελέτη αναφέρεται ολική ανταπόκριση μέχρι 78%.<sup>47</sup> Η τοξικότητα του MMF είναι ήπια και όχι συχνή: κεφαλαλγία, ραχιαλγία, κοιλιακή διάταση, ανορεξία, ναυτία.

## 8. Ριτουξιμάπη (Rituximab, αντι-CD20)

Λεπτομερής ανάπτυξη του ρόλου του rituximab στη θεραπεία ασθενών με ΑΘΠ υπάρχει στο άρθρο των Μασουρίδη και Μπερή στο παρόν τεύχος του ΑΙΜΑ. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθούν τα παρακάτω. Οι Arnold και συν.<sup>48</sup> το 2007, σε μια συστηματική ανασκόπηση 19 μελετών με 313 ασθενείς, αναφέρουν συνολική ανταπόκριση 62.5% με 43.6% αυτών να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου. Στην ίδια ανασκόπηση είναι αξιοσημείωτο το ποσοστό θνητότητας 2.9% χωρίς ωστόσο να είναι σαφές αν σχετίζεται με το rituximab. Ο χρόνος ανταπόκρισης είναι από 1-2 μέχρι 6-8 εβδομάδες.<sup>49,50</sup> Η διάρκεια ανταπόκρισης είναι 2 μήνες για τους ασθενείς με μερική ανταπόκριση και ≥5 έτη σε 15-20% των ασθενών.<sup>48</sup> Επι-

πλέον, οι ασθενείς με πλήρη ύφεση διάρκειας μεγαλύτερης του 1 έτους, φαίνεται να απαντούν σε επανάληψη της θεραπείας εάν υποτροπιάσουν. Στη Γαλλική προδρομική μελέτη φάσεως II των Godeau και συν.<sup>51</sup> μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών με ΑΘΠ, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab, 33% είχαν αιμοπετάλια  $\geq 50 \times 10^9/L$  και 40%  $\geq 30 \times 10^9/L$ , χωρίς να έχουν ανάγκη άλλης θεραπείας. Στην πλειονότητα των μελετών η χορηγούμενη δόση του rituximab είναι 375 mg/m<sup>2</sup> ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Ωστόσο, αναφέρεται ότι χαμηλότερη δόση (100 mg ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες) είναι εξίσου αποτελεσματική αλλά με βραδύτερο χρόνο απάντησης.<sup>52,53</sup> Πέραν της εφαρμογής του rituximab σαν θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής, μελετήθηκε και ο συνδυασμός του με δεξαμεθαζόνη σαν 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία σε τυχαioποιημένη μελέτη σε σύγκριση με τη δεξαμεθαζόνη σαν μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός έδειξε 63% ανταπόκριση με διατήρηση των αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9/L$  στους έξι μήνες ενώ, η δεξαμεθαζόνη 36%. Είναι ενδιαφέρον ότι 56% των ασθενών που ήταν ανθεκτικοί στη δεξαμεθαζόνη ανταποκρίθηκαν στον συνδυασμό με rituximab. Επιπλέον η σοβαρή τοξικότητα ήταν παρόμοια στα δυο σκέλη.<sup>54</sup>

Η συνήθης τοξικότητα του rituximab είναι ήπια έως μέτρια. Με την πρώτη έγχυση μπορεί να εκδηλωθεί ρίγος με πυρετό, εξάνθημα και αίσθημα καύσους στον φάρυγγα. Σοβαρότερες αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλακτική καταπληξία, βρογχόσπασμο, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση αρτηρίας αμφιβληστροειδούς, αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β.<sup>55</sup> Για την πρόληψη της τελευταίας επιβάλλεται ο έλεγχος για ηπατίτιδα Β πριν από τη χορήγηση του rituximab. Ιδιαίτερης σημασίας, είναι οι αναφορές πάνω από 50 περιπτώσεων προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με λέμφωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rituximab.<sup>56</sup> Η παρενέργεια αυτή φαίνεται ότι εμφανίζεται περισσότερο σε ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή και σε εκείνους που υποβάλλονται σε συνδυασμένες θεραπείες. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση του rituximab στη θεραπεία ασθενών με ΑΘΠ, παραμένει εκτός ενδείξεων, λόγω απουσίας τυχαioποιημένων κλινικών μελετών.

### Αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPOR-agonists)

Είναι γνωστό, ότι στην παθογένεια της ΑΘΠ συμβάλλει και η μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων, η οποία σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της ενδογενούς θρομβοποιητίνης (endogenous thrombopoietin, *eTPO*). Στους ασθενείς με ΑΘΠ παρά τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων διαπιστώνεται σχετική ανεπάρκεια της *eTPO*. Οι ασθενείς με ΑΘΠ έχουν 3-4 φορές χαμηλότερα επίπεδα *eTPO* σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από απλαστική αναιμία και αντίστοιχο αριθμό αιμοπεταλίων.<sup>57</sup> Με βάση τα παραπάνω έχουν σχεδιαστεί και εφαρμοστεί παράγο-

ντες που δρουν ως αγωνιστές του υποδοχέα της *TPO*, με αποτέλεσμα να αυξάνουν την παραγωγή αιμοπεταλίων. Δυο παράγοντες, οι romiplostim και eltrombopag, έχουν μελετηθεί εκτενώς και έχουν λάβει έγκριση τόσο από το FDA όσο και από τον EMEA, για την εφαρμογή τους σαν θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με ΑΘΠ. Το romiplostim<sup>58</sup> χορηγείται σε δόση 1-10 μg/kg υποδορίως ανά εβδομάδα και το eltrombopag,<sup>59</sup> ως μη πεπτιδικός αγωνιστής, χορηγείται από του στόματος σε δόση 25,50 η 75 mg την ημέρα.

Σε δύο παράλληλες placebo-controlled, διπλές τυφλές τυχαioποιημένες μελέτες φάσης III, το romiplostim χορηγήθηκε σε 63 ασθενείς με ΑΘΠ που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και σε 62 χωρίς σπληνεκτομή, για 6 μήνες.<sup>58</sup> Παρατηρήθηκε συνολική ανταπόκριση 79% και 88% αντίστοιχα στους ασθενείς που τυχαioποιήθηκαν στο romiplostim, σε σύγκριση με 0% και 14% αντίστοιχα στους ασθενείς που τυχαioποιήθηκαν στο placebo σκέλος.<sup>58</sup> Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν με το eltrombopag σε 114 ασθενείς με χρόνια η ανθεκτική ΑΘΠ. Οι ασθενείς που τυχαioποιήθηκαν στο σκέλος του eltrombopag ανταποκρίθηκαν σε ποσοστό 59% με αύξηση των αιμοπεταλίων σε  $\geq 50 \times 10^9/L$  την ημέρα 43 της μελέτης, σε σύγκριση με 16% των ασθενών του placebo σκέλους.<sup>59</sup>

Η ανταπόκριση στο romiplostim διαπιστώνεται σε 1-4 εβδομάδες, ενώ στο eltrombopag 80% των ασθενών αυξάνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων στις 2 πρώτες εβδομάδες. Σταθερή ανταπόκριση για 4 χρόνια υπό συνεχή χορήγηση romiplostim και μείωση η διακοπή των κορτικοστεροειδών, διαπιστώθηκε σε μελέτη μακράς παρακολούθησης.<sup>60</sup> Αντίστοιχα διατήρηση της ανταπόκρισης στο eltrombopag παρατηρήθηκε για πάνω από 1,5 έτος υπο συνεχή χορήγηση του φαρμάκου.

Η τοξικότητα των δυο αγωνιστών είναι ήπια και εκδηλώνεται σε 20% των ασθενών. Συχνότερες παρενέργειες είναι η κεφαλαλγία, καταβολή, επίσταξη, αρθραλγίες. Σοβαρές παρενέργειες που εγείρουν ανησυχία για τη χρήση των παραγόντων, αποτελούν : η αύξηση των δικτυωτών ινών του μυελού, η επιδείνωση της θρομβοπενίας με τη διακοπή του φαρμάκου και η ηπατοτοξικότητα (13%), κυρίως με το eltrombopag.<sup>61</sup> Σχετικά με την ίνωση του μυελού, σύμφωνα με τις αντίστοιχες μελέτες, διαπιστώθηκε αύξηση των δικτυωτών ινών του μυελού σε 10 από 271 ασθενείς που τέθηκαν σε romiplostim και σε 7 από του 117 ασθενείς που τέθηκαν σε eltrombopag. Η σημασία του ευρήματος θα εκτιμηθεί μόνο μακροπρόθεσμα, όπως επίσης και η αναγκαιότητα τακτικής παρακολούθησης του μυελού.<sup>58,60</sup> Προς το παρόν, στους ασθενείς που είναι σε αγωγή με αγωνιστές *TPO*, συνιστάται η παρακολούθηση της μορφολογίας των ερυθρών σε επίχρισμα αίματος και η περαιτέρω εκτίμηση του μυελού επί ευρημάτων συμβατών με ίνωση (π.χ. δακρυοκύτταρα). Δεν διαπιστώθηκε αύξηση του καταρράκτη στους ασθενείς με eltrombopag παρά την αρχική ανησυχία, λό-

γω της διαπίστωσης καταρράκτη στα πειραματόζωα υπό *eltrombopag*.<sup>52,59</sup> Με τη διακοπή της θεραπείας, μόνο σε λίγους ασθενείς επιτυγχάνεται διατήρηση της ανταπόκρισης. Στην πλειονότητα των ασθενών διαπιστώνεται πτώση των αιμοπεταλίων ενώ 10% περίπου των ασθενών εμφανίζουν παροδική πτώση των αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα εκείνων προ της έναρξης θεραπείας.<sup>58</sup>

### Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια-ανθεκτική ΑΘΠ

Περίπου 20% των ασθενών με ΑΘΠ δεν επιτυγχάνουν άνοδο των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα μετά από σπληνεκτομή ή μετά από δύο γραμμές θεραπείας. Επιπλέον 10-20% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη σπληνεκτομή, υποτροπιάζουν. Η περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών αυτών ποικίλει. Υπάρχουν ασθενείς που χωρίς καμία θεραπεία διάγουν φυσιολογική ζωή με αριθμό αιμοπεταλίων  $<20 \times 10^9/L$ . Αντίθετα, άλλοι καταθέτουν κακή ποιότητα ζωής λόγω περιορισμού δραστηριοτήτων, αιμορραγικής διάθεσης και αυξημένου κινδύνου θανατηφόρου αιμορραγίας.<sup>63-65</sup> Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και με αξιοσημείωτη τοξικότητα. Ως εκ τούτου η απόφαση για θεραπεία και η επιλογή θεραπείας θα γίνει σε συνεργασία με τον ασθενή.

### Συνδυασμοί ανοσοκατασταλτικών παραγόντων

Οι συνδυασμοί ανοσοκατασταλτικών παραγόντων φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικοί σε κάποιες περιπτώσεις.<sup>66-68</sup> Ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης (100–200 mg/ημ IV) ημ. 1-5 η 7, πρεδνιζόνης (0.5–1.0 mg/kg από το στόμα) ημέρες 1-7, vincristine (1–2 mg IV) την ημ. 1, και ενός από τους παρακάτω παράγοντες: azathioprine (100 mg/ημ. από το στόμα) ημ. 1-5 (7) η etoposide (50 mg/ημ. από το στόμα) ημ. 1-7, μελετήθηκε σε 31 ασθενείς και έδειξε 68% συνολική ανταπόκριση, με 42% πλήρη. Επιπλέον είχε αποδεκτή τοξικότητα. Η διάρκεια της ανταπόκρισης και η μακροπρόθεσμη τοξικότητα δεν έχουν εκτιμηθεί.

### Campath-1H

Το μονοκλωνικό αντίσωμα Campath-1H αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ανθεκτική ΑΘΠ, με δυνητικά σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ανοσοκαταστολή.<sup>69</sup>

### Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Η αυτόλογη και η αλλογενής μεταμόσχευση αιμο-

ποιητικών κυττάρων μπορεί να εφαρμοστούν σε χρόνιες και ανθεκτικές μορφές ΑΘΠ με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>70-73</sup> Ωστόσο, η δυνητικά θανατηφόρα τοξικότητα της μεταμόσχευσης υπαγορεύει αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών.

### Αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης – *romiplostim and eltrombopag*

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι αγωνιστές του υποδοχέα της ΤΡΟ έχουν μελετηθεί σε ασθενείς μετά σπληνεκτομή και διαπιστώθηκε συνολική ανταπόκριση μέχρι 79%.<sup>58-60</sup> Ασθενείς με χρόνιες ανθεκτικές μορφές ΑΘΠ και σημαντική αλλαγή της ποιότητας ζωής τους, θα επέλεγαν ενδεχομένως την επ' αόριστο αγωγή με αγωνιστές του υποδοχέα της ΤΡΟ, λαμβάνοντας υπόψη την καλή ανοχή και την αποδεκτή τοξικότητα. Τα μειονεκτήματα της θεραπείας αυτής είναι το κόστος, λόγω μακράς χορήγησης και η επάνοδος των αιμοπεταλίων σε χαμηλά επίπεδα μετά τη διακοπή της.

### Θεραπίες που δεν ενδείκνυνται για ΑΘΠ

Η απουσία αποτελεσματικότητας και η σημαντική τοξικότητα υπαγορεύουν την αποφυγή εφαρμογής των παρακάτω θεραπευτικών επιλογών, στη θεραπεία ασθενών με ΑΘΠ: κολχικίνη, Βιταμίνη C, πλασμαφαίρεση, ανασυν. παράγοντας Vlla, ιντερφερόνη α, στήλες ανοσοπροσρόφησης πρωτεΐνης A,

### Υποστηρικτική αγωγή

#### Αναστολή εμμήνου ρύσεως

Περιορισμός της συχνότητας και της αιμορραγίας της εμμήνου ρύσεως μπορεί να γίνει με κατάλληλα αντισυλληπτικά φάρμακα.<sup>74</sup>

#### Άλλα μέτρα

Διαδικτυακοί τόποι οργανωμένοι από ομάδες ασθενών με ΑΘΠ, μπορεί να προσφέρουν ψυχολογική υποστήριξη ανταλλάσσοντας εμπειρίες, συμβουλές και πληροφορίες σχετικά με τη νόσο. Παραδείγματα: <http://www.pdsa.org/>; <http://www.itpsupport.org.uk/>; <http://www.itpfoundation.org>

### Επείγουσα αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με ΑΘΠ

Επείγουσα αντιμετώπιση για ταχεία αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων απαιτείται στους ασθενείς με ΑΘΠ, όταν πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβα-

ση, όταν βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εκδήλωση αιμορραγίας ή όταν εμφανίζουν ενεργό αιμορραγία από το ΚΝΣ, την γαστρεντερική οδό, το γεννητικό σύστημα ή το ουροποιητικό. Η συνήθης αντιμετώπιση είναι συνδυασμός θεραπειών 1<sup>ης</sup> γραμμής. Προτείνεται ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών με IVIg. Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης αποτελούν μια αποτελεσματική επιλογή. Ταχεία αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μπορεί να επιτευχθεί και με τον συνδυασμό μετάγγισης αιμοπεταλίων και IVIg ή με επείγουσα σπληνεκτομή.<sup>75</sup>

### Γενικά μέτρα

Η επείγουσα αντιμετώπιση εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, περιλαμβάνει και γενικά μέτρα που ανάλογα με την περίπτωση, θα περιορίσουν την ήδη υπάρχουσα αιμορραγία ή θα μειώσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνιστάται η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η αναστολή της εμμήνου ρύσεως και προσπάθεια για περιορισμό τραυματισμού. Στις περιπτώσεις, ωστόσο, που επιβάλλεται η λήψη των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, αυξάνεται και ο ουδός του αριθμού των αιμοπεταλίων για έναρξη θεραπείας. Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η αιμόσταση βελτιώνεται με την χορήγηση δεσμοπρεσσίνης και διατήρηση της αιμοσφαιρίνης  $\geq 10$  g/dL.

### Μετάγγιση αιμοπεταλίων με ή χωρίς IVIg

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων αυξάνει τον αριθμό των

αιμοπεταλίων στις  $20 \times 10^9/L$  σε 42% των ασθενών με ΑΘΠ που αιμορραγούν και μπορεί να περιορίσει την αιμορραγία.<sup>76</sup> Σε αναδρομική μελέτη με 40 ασθενείς, ο συνδυασμός μεταγγίσεων αιμοπεταλίων με IVIg οδήγησε σε περιορισμό της αιμορραγίας, ταχεία αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και ελάχιστες παρενέργειες.<sup>75</sup>

### Αλκαλοειδή της Vinca

Η βινκριστίνη αν και αποτελεί θεραπευτική επιλογή 2<sup>ης</sup> γραμμής, εν τούτοις έχει αναφερθεί, ότι σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες μπορεί να εφαρμοστεί σαν θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης.<sup>66</sup>

### Αντι-ινωδολυτικά φάρμακα

Το tranexamic acid (1g τρεις φορές την ημέρα από του στόματος) και το epsilon-aminocaproic acid (1–4 g, κάθε 4–6 hours [μέγιστη δόση 24 g/ημ.]) μπορεί να περιορίσουν την αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία, ιδιαίτερα σε οδοντιατρικές ή άλλες επεμβάσεις. Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητά τους με τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΑΘΠ.

### Πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση έχει μελετηθεί σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών με ΑΘΠ, και δεν ενδείκνυται για επείγουσα αντιμετώπιση.

---

## Guidelines for the treatment of the primary immune thrombocytopenia in adults

by Maria Papaioannou, Dimitrios Pilalas.

*Department of Haematology, First Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital  
Aristotle University of Thessaloniki School of Medicine.*

**ABSTRACT:** Despite the introduction of new classes of therapeutic agents and a greater understanding of the disease pathophysiology, treatment of adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) remains a real challenge. The goal of treatment is to raise the platelet count to high enough levels to prevent bleeding using the least toxic therapy, recognizing the generally benign nature of the illness. Corticosteroids, intravenous immune globulin or anti-D globulin remain mainstays of first line treatment. However, only 10-30% of the patients will have a sustained response to the initial management. Second line treatment is required for the majority of the patients. Splenectomy is an effective option for many patients; however, it is frequently avoided by physicians due to concerns about safety risks and is often declined by patients reluctant to undergo surgery. Immune suppressant medications and cytotoxic drugs continue to be used in patients with severe and chronic refractory ITP with some success; however, estimates of the effect of these agents are limited by the lack of randomized trials using clinical end points. Rituximab, an anti-CD20 antibody, although effective in many patients, randomized controlled trials of rituximab for ITP are still needed. Recently two novel agonists of TPO receptors have been made available: romiplostim and eltrombopag. In several phase III studies, both agents demonstrated increase of platelet counts in about 80% of chronic ITP patients within 2 to 3 weeks. These agents substantially

broaden the therapeutic options for patients with chronic ITP, although long-term results and safety are still pending. In the era of new treatment options for ITP an International Consensus Report was published very recently with the purpose to comment upon new data and provide recommendations relating to diagnosis and treatment of ITP. The take home message of the report is: Final judgment regarding care of individual patients should lie with the responsible healthcare professional and be based on careful investigation of individual circumstances.

## Βιβλιογραφία

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-2393.
2. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet*. 2001; 358(9299):2122-2125.
3. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995; 98(5):436-442.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88: 3-46.
5. Provan D, Newland A, Bolton-Maggs P, et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120:574-596.
6. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168-86.
7. Cohen Y, Djulbegovic D, Shamai-Lubovitz O, et al. The Bleeding Risk and Natural History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Persistent Low Platelet Counts *Arch Intern Med*. 2000; 160:1630-1638.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 77(1):31-33.
9. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. 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):966-974.
10. Lee MS, Kim WC. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: report of seven patients and a meta-analysis. *Neurology*. 1998; 50:1160-1163.
11. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005; 106(7):2244-2251
12. Kitchens CS, Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood*. 1975; 46(4):567-578.
13. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1981; 304(19):1135-1147.
14. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990; 4(1):179-191.
15. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol*. 1994; 91(1):1-6.
16. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1994; 331(18):1207-1211.
17. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*. 1984; 64(6):1179- 1183.
18. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330(22):1560-1564.
19. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2000; 26(6):582-586.
20. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 2003; 349:831-836
21. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007; 109(4):1401-1407.
22. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip 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):1061-1063.
23. Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983; 1(8316):84-87.
24. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang*. 1985; 49 Suppl 1:44-50.
25. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica*. 1993; 78(6 Suppl 2):35-40.
26. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood*. 1997; 89(8):2689-2700.
27. Cooper N, Woloski BM, Fodero EM, et al. Does treatment

- with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood*. 2002; 99(6):1922-1927.
28. George JN, Raskob GE, Vesely SK, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol*. 2003; 74(3):161-169.
  29. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, et al. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001; 112(4):1076-1078.
  30. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005; 106(5):1532-1537.
  31. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol*. 2003; 72(2):94-98.
  32. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess longterm platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104(9):2623-2634.
  33. Vianelli N, Galli M, de VA, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005; 90(1):72-77.
  34. Keidar A, Sagi B, Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(2):116-119.
  35. Naouri A, Feghali B, Chabal J, et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases. *Acta Haematol*. 1993; 89(4):200-203.
  36. Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous 111Inlabelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol*. 1997; 97(3):547-550.
  37. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, et al. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol*. 1990; 74(2):223-228.
  38. Yenson PR, Forrest D, Schmiegelow K, Dalal BI. Azathioprine-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease and thiopurine Smethyltransferase deficiency. *Am J Hematol*. 2008; 83(1):80-83.
  39. Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 99(4):1482-1485.
  40. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*. 2001; 114(1):121-125.
  41. Verlin M, Laros RK, Jr., Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976; 1(1):97-104.
  42. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995; 85(2):351-358.
  43. Krause JR. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): development of acute non-lymphocytic leukemia subsequent to treatment with cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol*. 1982; 10(1):61-65.
  44. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004; 116(9):590-594.
  45. Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, et al. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2008; 19(7):489-495.
  46. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussell JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006; 81(1):19-25.
  47. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*. 2005; 75(1):60-64.
  48. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007; 146(1):25-33.
  49. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 99(10):3872-3873.
  50. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004; 125(2):232-239.
  51. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008; 112(4):999-1004.
  52. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007; 92(12):1695-1698.
  53. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(6):930-933.
  54. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(14):2755-62.
  55. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2007; 86(3):225-226.

56. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009; 113(20):4834-4840.
57. Nichol JL. Endogenous TPO (eTPO) levels in health and disease: possible clues for therapeutic intervention. *Stem Cells*. 1998; 16(Suppl 2):165-175.
58. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395-403.
59. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9664):641-648.
60. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10):2161-2171.
61. Cheng G. Oral Eltrombopag for the Long-Term Treatment of Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Phase III, Double- Blind, Placebo-Controlled Study (RAISE) [abstract]. *Blood*. 2008; 112:400
62. 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):347-351.
63. Mathias SD, Bussel JB, George JN, et al. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5:11.
64. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:13.
65. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported healthrelated quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83(2):150-154.
66. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2007; 110(10):3526-3531.
67. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1993; 328(17):1226-1229.
68. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1402-1403.
69. Willis F, Marsh JC, Bevan DH et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2001; 114(4):891- 898.
70. Zaydan MA, Turner C, Miller AM. Resolution of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura following syngeneic peripheral blood progenitor transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29(1):87-89.
71. Butler JP, Durrant ST, Frost T. Successful remission of chronic, refractory autoimmune thrombocytopenic purpura following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31(7):621-622.
72. Passweg JR, Rabusin M. Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. *Autoimmunity*. 2008; 28:1
73. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2003; 101(1):71-77.
74. Lete I, Obispo C, Izaguirre F, et al. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13(3):231-237.
75. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008; 83(2):122-125.
76. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986; 80(6):1051-1054.