

5. Cheng Y, Wong RS, Soo YO et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
6. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci* 2003;28:249-255.
7. Vianelli N, Galli M, de VA, Interemesoli T et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-7.
8. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995;122:187-8.
9. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425-42.
10. Provan D, Moss AJ, Newland AC et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81:19-25.
11. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66 (2 Suppl 2):S11-S21.
12. 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;125:232-9.
13. 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;112:999-1004.
14. 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;146:25-33.
15. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.
16. 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;371:395-403.
17. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-71.
18. Webert KE, Mittal R, Sigouin C et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.
19. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002;75:426-33.
20. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574-80.

Patofysiologien ved primær immun trombocytopeni

Sif Gudbrandsdottir¹, Henrik Frederiksen², Henrik Sverre Birgens³, Claus Henrik Nielsen¹, Ove Juul Nielsen⁴, Jesper Stentoft⁵ & Hans Carl Hasselbalch⁶

STATUSARTIKEL

1) Afsnit 7521, Institut for Inflammationsforskning, Finsenscenter, Rigshospitalet,
2) Medicinsk Afdeling/ Hæmatologisk Sektion, Vejle Sygehus,
3) Hæmatologisk Afdeling L,
Herlev Hospital,
4) Hæmatologisk Afdeling L4242, Rigshospitalet,
5) Medicinsk Center, Hæmatologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital, og
6) Onkologisk/ Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Primær immun trombocytopeni (ITP) – tidligere benævnt idiopatisk trombocytopenisk purpura [1] – er en autoimmun sygdom, der er karakteriseret ved nedsat trombocytantal uden kendt udløsende årsag. Ofte er trombocytallet på diagnosetidspunktet under 30 mia/l og ledsaget af hud- og/eller slimhindeblødninger, hvorimod livstruende blødninger er sjældne [2]. Incidensen blandt voksne i Danmark er estimeret til 3,2 pr. 100.000 pr. år [3].

Den udløsende årsag til udvikling af ITP er ikke kendt, men de seneste års forskning har vist, at flere immunologiske mekanismer gør sig gældende. I det følgende gives en oversigt over vores nuværende viden om ITP's patogenese. I vores artikel »Nye behandlingsmuligheder ved primær immun trombocytopeni« (Ugeskr Læger 2011;173:271-4) gives en gennemgang af behandlingsmuligheder med særlig vægt på de nyeste biologiske lægemidler.

PATOGENESE

Patofysiologien ved ITP er karakteriseret ved immunmediert øget destruktion kombineret med utilstrækkelig produktion af trombocytter. Ætiologi(erne) er derimod ukendt(e). Øget trombocytdestruktion har længe været beskrevet som en vigtig del af patogeneesen til ITP. De tilgrundliggende mekanismer involverer både et B-celle- og et T-celle-respons med produktion af autoantistoffer, proliferation af autoreaktive T-celler og hæmmet produktion af regulatoriske T-celler (Tregs) (Figur 1) [4, 5].

Inden for de seneste år er det blevet klart, at også en hæmmet produktion af trombocytter i knoglemarven spiller en væsentlig rolle i ITP's patogenese. I studier har man fundet morfologiske ændringer af megakaryocytterne hos ITP-patienter og et nedsat eller normalt niveau af hormonet trombopoietin (TPO), som er en vækstfaktor, der stimulerer megakaryocytopoiesen og binder til receptorer på megakaryocytter og trombocytter (Figur 1) [6]. Dette har været banebrydende for forståelsen af ITP og dannet baggrund for udvikling af helt nye behandlinger.

I det følgende beskrives autoantistoffer, T-celle-responser og den hæmmede trombopoiesen, som alle er komponenter i det dysregulerede immunrespons, der ses ved ITP. Årtiers forskning har ikke kunnet vise, i hvilken gren af immunsystemet denne dysregulation initieres.

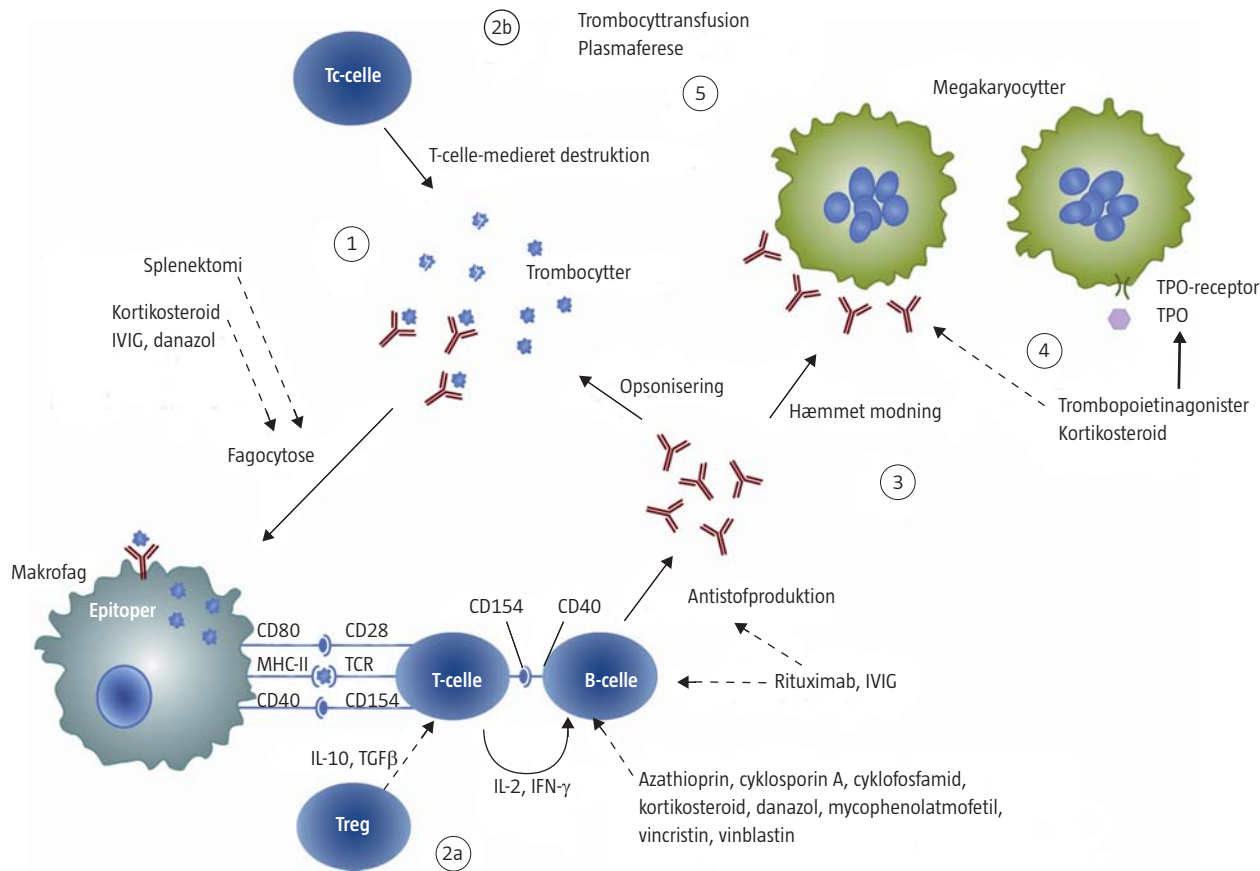
Autoantistoffer

Autoantistoffer rettet mod trombocytter har gennem mange år været en kendt og velbeskrevet mekanisme til trombocytdestruktionen ved ITP. En subpopulation af B-celle-kloner producerer autoantistoffer, der er rettet mod glykoproteiner (GP) på trombocytens overflade, blandt andet GPIIb-IIIa, GPIb-IX og GPIa-IIa. Efter opsonisering med autoantistoffer fagocytteres trombocytten af makrofager i milt og lever (Figur 1 (1)).

Det er muligt at påvise autoantistoffer mod glykoproteiner på trombocytens overflade hos 50-60%

FIGUR 1

Simpel fremstilling af patofysiologiske mekanismer og angrebepunkter for behandling ved primær immun trombocytopeni [4, 5]. Den udløsende årsag er ukendt. 1) Autoantistoffer. Flere præparater samt splenektomi hæmmer destruktoren af de antistof-coatede trombocytter. 2a+2b) Antigenpræsentation via MHC-klasse II og TCR samt kostimulatoriske signaler via CD154/CD40- og CD28/CD80-komplekser leder til proliferation af autoreaktive T-celler, produktion af IL-2 og IFN- γ og stimulation af B-celle-differentiering og antistofproduktion. Trombocytdestruktion via autoreaktive cytotoxiske T-celler spiller formentlig også en rolle. Samtidig findes nedsat andel af regulatoriske T-celler, som har en hæmmende effekt på immunresponset. Immunosuppressiva hæmmer immunsystemets celler. 3) Rituximab, et monoklonalt antistof, der er rettet mod CD20-overflademærkøren på B-celler, medfører deplektion af B-celler og hæmmer antistofproduktion. Immunglobulin hæmmer muligvis også antistofproduktion. 4) Autoantistoffer binder til megakaryocytter i knoglemarven og medfører hæmmet modning og nedsat pladeproduktion. Kortikosteroider hæmmer immunmediert suppression af megakaryopoiesen. Trombopoietinagonister stimulerer megakaryocytopoiesen og medfører øget trombocytproduktion. 5) Trombocyttransfusion kan bruges ved truende blødning. Ved plasmaferese kan autoantistoffer kortvarigt elimineres fra blodbanen. Se boks for forkortelser.



af patienterne [6], men metoder til påvisning af disse autoantistoffer er vanskelige at udføre og har aldrig vundet indpas i klinikken.

In vitro-studier har vist, at plasma fra ITP-patienter hæmmer megakaryocytproduktion og -modning, når det inkuberes med CD34+ -celler fra raske personer. En lignende mekanisme gør sig formentlig gældende in vivo, og autoantistoffer synes således at være medansvarlige for den hæmmede produktion af trombocytter hos ITP-patienter (se afsnittet *Hæmmet trombopoiesis* nedenfor) [7].

T-celle-responser

Aktivering af autoreaktive T-celler spiller også en rolle i udviklingen af ITP, og både T-hjælperceller

(Th), cytotoxiske T-celler (Tc) og regulatoriske T-celler har betydning.

De seneste års forskning har vist, at T-celle-responset hos ITP-patienter er vægtet imod et Th1-respons. Th1-celler er ansvarlige for den celle-medierede reaktion, som er involveret ved mange autoimmune sygdomme, hvorimod Th2-celler er involveret i antistofresponser – blandt andet dannelse af immunglobulin E (IgE) ved allergi. Ved Th1-responset ses en øget produktion af proinflammatoriske cytokiner, såsom interleukin (IL)-2 og interferon- γ (IFN- γ), samt nedsat ekspression af anti-inflammatoriske cytokiner, såsom IL-10, *transforming growth factor* β (TGF- β) og IL-4 [6, 8]. Der er holdepunkt for, at dette har betydning i patogenesisen, da behandling



FORKORTELSER

DXM = højdosisdexametason
 GP = glykoprotein
 IFN- γ = interferon- γ
 IgE = immunglobulin E
 IL = interleukin
 ITP = primær immun trombocytopeni
 IVIG = intravenøs immunglobulin
 MHC = *major histocompatibility complex*
 Tc = cytotoksisk T-celle
 TCR = T-celle-receptor
 TGF β = *transforming growth factor* β
 Th = T-hjælpercelle
 Treg = regulatorisk T-celle
 TPO = trombopoietin

med højdosisdexametason (DXM) af 52 patienter med ITP medførte samtidig trombocytstigning og normalisering af IL-2 og IFN- γ samt en tilsvarende stigning i niveauet af antiinflammatoriske cytokiner [8]. Hos de 28 patienter, der efterfølgende oplevede tilbagefald af sygdommen, fandtes at cytokinkoncentrationer på *relapse*-tidspunktet svarede til udgangsværdierne [8].

Selv om cytokinprofiler blandt ITP-patienter er vægtet mod et cellemedieret Th1-respons, er der også Th-celler involveret i stimulering af autoantistofproducerende B-celler.

Trombocytfragmenter fra apoptotiske/fagocytterede celler præsenteres af dendritceller og makrofager via *major histocompatibility complex* (MHC)-klasse II-molekyler til Th-celler og binder til T-celle-receptor (TCR) på deres overflade. Herved stimuleres proliferation af autoreaktive T-celler samt produktion af blandt andet IL-2 og IFN- γ , som er involveret i stimulation af B-celle-differentiering og antistofproduktion (Figur 1 (2a)) [6, 9, 10].

En direkte T-cellemedieret cytolyse af trombocytter kan også spille en betydelig rolle i patogenesen til ITP, men de cytotoxiske T-cellers andel af patogenesen er generelt dårligere belyst end den autoantistofmedierede destruktion af blodpladerne (Figur 1 (2b)) [6].

Senest har der været tiltagende fokus på regulatoriske T-celler (Tregs), som har suppressorfunktion og således hæmmer det immunologiske respons, blandt andet ved produktion af de antiinflammatoriske cytokiner IL-10 og TGF- β (Figur 1 (2a)). De såkaldt naturlige Tregs findes som en undergruppe af CD25+CD4+-T-celler og er karakteriserede ved at udtrykke transkriptionsfaktoren Foxp3 samt CD25 i høje niveauer, hvilket gør det muligt at skelne Tregs fra andre aktiverede T-celler. Studier har vist en nedsat andel af Tregs hos patienter med ITP [11, 12]. Betydningen af disse celler er i særlig grad blevet understreget af, at der i to studier blev målt Tregsniveauer før og efter behandling med henholdsvis glukokortikoid og rituximab. I begge tilfælde fandtes et nedsat antal Tregs ved diagnosetidspunktet og post-behandlingsniveauer svarende til raske kontroller. Studiernes resultater understreger, at en dysregulation af immunresponsen er en vigtig patogenetisk mekanisme ved ITP [11, 12].

Hæmmet trombopoiesis

Til trods for et ofte betydeligt nedsat trombocytaltal (< 30 mia./l) hos patienter med ITP, er der hos disse patienter ikke en tilsvarende kompensatorisk øget produktion af trombocytter. Dette kan lyde paradoksalt, da der ofte i knoglemarven er et normalt eller øget antal megakaryocytter. Trombopoiesen reguleres af TPO, og koncentrationen af TPO i blodet er normalt eller oven i købet nedsat hos ITP-patienter. Dette skyldes, at TPO-produktionen er reguleret af den totale megakaryocytmasse i knoglemarven snarere end af mængden af cirkulerende trombocytter, hvorfor TPO-produktionen må antages at være nær normal [6, 13]. Den suboptimale produktion af trombocytter kan skyldes dysreguleret modning såvel som tidlig apoptose af megakaryocytterne. I in vitro-studier har man vist, at modning af megakaryocytter hæmmes ved inkubation med plasma fra patienter med ITP [7]. Dette tyder på, at autoantistoffer supprimerer megakaryopoiesen. Tilsvarende har studier af knoglemarven fra 11 patienter vist udbredte morfologiske forandringer, der var forenelige med apoptose blandt især modnede megakaryocytter [6].



FAKTABOKS

Primær immun trombocytopeni (ITP) er en autoimmun lidelse af ukendt genese, der er karakteriseret ved øget destruktion og svækket produktion af trombocytter.

B-cellers produktion af autoreaktive antistoffer medfører en øget trombocytdestruktion og hæmmet modning af megakaryocytterne.

Autoreaktive T-celler, Th1-vægtet T-celle-respons og nedsat antal af immunmodulerende regulatoriske T-celler medvirker også til udviklingen af ITP.

KONKLUSION

ITP er en autoimmun lidelse af ukendt genese, der er karakteriseret både ved øget destruktion og insufficient produktion af trombocytter. De seneste års forskning har vist, at flere immunologiske mekanismer gør sig gældende: B-cellers produktion af autoreaktive antistoffer medfører destruktion af trombocytterne, og er formentlig også ansvarlig for morfologiske ændringer og hæmmet modning af

megakaryocytterne – og dermed for nedsat trombocytproduktion. Tilstedeværelse af autoreaktive T-celler, et Th1-vægtet T-celle-respons med øget produktion af proinflammatoriske cytokiner samt et nedsat antal af immunmodulerende, regulatoriske T-celler spiller også en betydelig rolle for udviklingen af ITP.

Vores nye viden om de involverede patogentiske mekanismer har haft stor betydning for udviklingen af nye medicinske behandlingsmuligheder. I førnævnte »Nye behandlingsmuligheder ved primær immun trombocytopeni« gennemgås de nye og de etablerede behandlingsprincipper.

KORRESPONDANCE: *Sif Gudbrandsdottir*, Institut for Inflammationsforskning, Sifenscenter, Rigshospitalet, 2200 København N.
E-mail: sif.gudbrandsdottir@gmail.com

ANTAGET: 10. februar 2010

FØRST PÅ NETTET: 17. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: *Henrik Frederiksen* er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline, *Jesper Stentoft* er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline, *Ove Juul Nielsen* er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline & *Hans Hasselbalch* er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline og Amgen.

LITTERATUR

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
2. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66 (2 Suppl 2):S4-10.
3. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
4. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99:4-13.
5. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura--the changing therapeutic landscape. *N Engl J Med* 2006;355:1643-5.
6. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:511-14.
7. McMillan R, Wang L, Tomer A et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364-9.
8. Guo C, Chu X, Shi Y et al. Correction of Th1-dominant cytokine profiles by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Immunol* 2007;27:557-62.
9. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol* 2006;34:879-87.
10. Sukati H, Watson HG, Urbaniak SJ et al. Mapping helper T-cell epitopes on platelet membrane glycoprotein IIIa in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;109:4528-38.
11. Stasi R, Cooper N, Del PG et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008;112:1147-50.
12. Ling Y, Cao X, Yu Z et al. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol* 2007;79:310-16.
13. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-71.

Mobil CT på neurointensive afsnit er muligt

Majbritt Frost¹, Susanne Stenkær¹, Simone Kellenberger¹ & Lars Ehlers²

Intrahospital transport er kompliceret, risikobetonet og resursekrævende. En ny type mobil computertomografi (CT)-skanner tillader opfølgende CT af den neurointensive patient uden flytning og intrahospital transport.

CT af cerebrum er et vigtigt redskab til diagnostik og monitorering af den neurointensive patient. Der indlægges årligt ca. 4.000 patienter på de neurointensive afsnit i Danmark, hvoraf størsteparten vil få foretaget en eller flere CT'er [1, 2].

Idet hjernens neuroner har høj følsomhed over for iltmangel, kan selv små ændringer i ventilation, blod- og intrakranielt tryk øge risikoen for sekundær iskæmisk hjerneskade og være livs- eller førligheds-truende for patienten [3, 4]. Den mobile CT-skanner tillader opfølgende skanninger af patienten i sengen på det neurointensive afsnit. Patienten undgår dermed flytning og intrahospital transport [5, 6]. Desuden lettes skanningsproceduren, da der ikke skal kaldes et anæstesihold, der kan ledsage patienten til og fra den stationære CT-skanner.

Denne statusartikel er en opsummering af et medicinsk teknologivurdering (MTV)-projekt, der beskriver indførelse af en mobil CT-skanner (CereTom, USA) på et neurointensivt afsnit i Danmark. MTV-projektet er udført på Den Sundhedsfaglige Kandidatuddannelse, Aarhus Universitet. Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang og aflagt et studiebesøg på Neurointensivt Afsnit, Linköping Universitetshospital, Sverige.

RISIKO VED INTRAHOSPITAL TRANSPORT

Der er ikke evidens for, at intrahospital transport selvstændigt har sundhedsmæssige konsekvenser for det langsigtede sygdomsforløb for patienter med cerebral skade. Der er omvendt stor sandsynlighed for, at der potentielt kan tilståede komplikationer som følge af transporten [7, 8].

I flere studier har man påvist, at intrahospital transport af disse patientgrupper kan være kompliceret, risikobetonet og resursekrævende. Risikoen for utilsigtede hændelser og sekundær hjerneskade øges [7-10].

STATUSARTIKEL

1) Den Sundhedsfaglige Kandidatuddannelse, Aarhus Universitet, og
2) Erhvervsstudier, Aalborg Universitet