

Kronisk idiopatisk trombocytopenisk purpura

Læge Marianne Bach Treppendahl & overlæge Ove Juul Nielsen

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling L

Resumé

Hos 25-30% af patienterne med idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) har sygdommen et kronisk forløb. Der foreligger ingen behandlingsalgoritme for tredjelinjeterapi. I denne artikel fremlægges et forslag til en behandlingsalgoritme for den kroniske patient. De lægemidler, som anvendes til tredjelinjeterapi, har betydelige bivirkninger. I en undersøgelse har man konkluderet, at ITP-patienters øget morbiditet er en følge af behandlingen og ikke af det lave trombocytaltal. Lægemidler, som anvendes til tredjelinjeterapi, kan opdeles i tre grupper. Gruppe 1-lægemidler har en moderat toksicitet, og det foreslås, at de anvendes til patienter med trombocytaltal under 20-30 mia./l og uden blødninger. Gruppe 2-lægemidler har generelt en større toksicitet end lægemidlerne fra gruppe 1, disse lægemidler foreslås anvendt til patienter med trombocytaltal under 20 mia./l og signifikante blødninger. Gruppe 3-lægemidler kan ofte kun inducere kortvarig remission. Disse lægemidler foreslås anvendt til patienter, som ikke responderer på lægemidler fra gruppe 1 eller 2.

Behandlingen af patienter med kronisk idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) udgør et stort klinisk problem, idet der ikke foreligger en terapeutisk behandlingsalgoritme for tredjelinjeterapi. Der er imidlertid international konsensus om første- og andenlinjeterapi. Virkningen af de anvendte lægemidler i tredjelinjeterapi er ikke undersøgt i store, randomiserede, kontrollerede, kliniske forsøg. Undersøgelserne er ikke gennemført, idet antallet af patienter er begrænset. Virkningen er dog undersøgt i en række ukontrollerede studier, som imidlertid kun inkluderede et lille antal patienter og har begrænsede followuptider. Som følge af de begrænsede followuptider må remissionsraterne forventes at være overvurderede. Der fremlægges i denne artikel et forslag til en behandlingsalgoritme for kroniske ITP-patienter, og de enkelte behandlingsmodaliteter gennemgås.

Behandling

Det er usikkert, om behandlingen af ITP-patienter resulterer i helbredelse, om den inducerer temporal remission eller blot giver symptomatisk lindring [1]. Som behandlingsmål benytter man i de fleste kliniske undersøgelser en stigning i trombocytaltallet. Dette må betragtes som et surrogatmål, idet det egentlige behandlingsmål må være morbiditet og evt. mortalitet. Der findes imidlertid kun en enkelt undersøgelse med disse behandlingsmål [2]. Effekten af ITP-behandlingen vur-

deres også i klinisk praksis ved stigning i antallet af trombocytter og målet for behandlingen af den kroniske patient er at undgå blødning. Risikoen for blødning er kun stor ved trombocytaltal under 10 mia./l [3].

Da de forskellige behandlingsmodaliteter giver betydelige bivirkninger, må det nøje overvejes, hvornår der er indikation for at begynde behandling, og hvornår observation er tilstrækkelig. American Society of Hematology (ASH) anbefaler, at initial behandling gives til følgende patienter: 1) patienter med trombocytaltal under 20-30 mia./l, 2) patienter med trombocytaltal under 50 mia./l, men med signifikante blødninger eller risikofaktorer for blødning, f.eks. hypertension eller ulcus ventriculi, og 3) patienter med trombocytaltal over 50 mia./l og signifikante blødninger.

Patienter, der har trombocytaltal under 20 mia./l og signifikante blødninger, bør jf. ASH indlægges til behandling [4]. Hvis ITP-symptomerne persisterer efter både primær behandling og splenektomi, anbefaler ASH kun behandling af patienter, som har trombocytaltal under 30 mia./l og aktive blødninger [4].

Førstelinjeterapi

Der er international konsensus om, at førstelinjeterapi bør være prednisolon. Der behandles med en dosis på 1-2 mg/kg/dag. Omkring to tredjedele af patienterne responderer på behandlingen. Hos hovedparten af patienterne begynder trombocytaltallet at stige efter få dage. Der kan dog i visse tilfælde gå helt op til fire uger før stigningen indtræder [5]. På grund af prednisolons alvorlige bivirkninger kan denne behandling ikke fortsættes gennem længere tid. Når prednisolon nedtrappes eller seponeres, får en stor del af patienterne tilbagefald. Kun ca. en tredjedel af de patienter, som primært responderer på behandlingen, opnår en længerevarende remission [5].

Andenlinjeterapi

Hvis patienterne ikke responderer på førstelinjeterapien, er næste behandlingstiltag splenektomi. ASH anbefaler splenektomi, hvis trombocytaltallet er under 30 mia./l efter 4-6 ugers prednisolonbehandling. Senest to uger før splenektomi bør patienterne vaccineres mod pneumokokker og evt. mod meningokokker og haemophilus influenzae B. I Danmark vaccineres der rutinemæssigt kun mod pneumokokker. Umiddelbart før splenektomi bør trombocytaltallet hæves til over 20 mia./l [4]. Dette opnås ved at behandle med prednisolon, højdosis (HD)-gammaglobulin eller trombocyttransfusioner. Alternativt kan intravenøs methylprednisolon eller anti-D-behandling anvendes (anti-D-behandling benyttes sædvanligvis ikke i Danmark). Ved splenektomi fjernes det organ, der er

Tabel 1. Oversigt over de forskellige behandlingsmodaliteter ved refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura.

Behandling	Dosis	Effekt (%)	Antal patienter	Referencer
Prednisolon	1-2 mg/dag/kg	74	385	10
Splenektomi	–	72	669	8
Cyclophosphamid	1-2 mg/dag/kg	25-65	145	11, 8
Azathioprin	150 mg/dag	55	127	8
Vincaalkaloider	2-6 mg	50-81	59	8, 11, 5
Danazol	200 mg × 3/dag	40	125	8
		59	22	5
Dapson	100 mg/dag	52	23	5
Dexamethason	40 mg/dag i 4 dage	40-100	28	11, 12
Ciclosporin	?	100	8	5
HD-gammaglobulin	0,4 g/kg	90	?	5
Anti-D	20-60 µg/kg	70	261	13, 14
Rituximab	375 mg/m ²	52	25	15

hovedansvarlig for trombocytdestruktionen og autoantistofproduktionen.

Omkring to tredjedele af de splenektomerede patienter responderer på behandlingen, mens den sidste tredjedel enten ikke opnår respons eller får tilbagefald inden for 6 mdr. Responset kan registreres umiddelbart efter operationen, idet trombocytaltallet almindeligvis stiger inden for ti dage efter splenektomi [5]. Langtidseffekten af splenektomi er kun undersøgt i enkelte studier. Disse studier viser, at incidensen af patienter, der får tilbagefald, stiger, når varigheden af follow-upperioden øges [6].

I adskillige kliniske undersøgelser har man forsøgt at finde prædiktive faktorer for den enkelte patients respons på splenektomi. De undersøgte faktorer omfatter blandt andet det initiale steroidrespons, respons på HD-gammaglobulin og respons på anti-D. Der er ikke påvist sammenhæng mellem disse faktorer og patienternes respons på splenektomi. I en enkelt klinisk undersøgelse er der dog vist en sammenhæng mellem splenektomirespons og graden af hæmolyse ved anti-D-behandling [7].

Risikoen ved at fjerne milten er, at den er eneste organ, som kan producere opsonin. Opsonin er sammen med leukocyterne en nødvendig del af kroppens forsvar mod invasive kapselbærende mikroorganismer [6]. Splenektomerede patienter har derfor øget risiko for sepsis, navnlig pneumokoksepsis. Derfor bør patienterne regelmæssigt vaccineres, og de skal instrueres i at søge lægehjælp ved temperaturforhøjelse, så antibiotikabehandling straks kan påbegyndes. Under ophold i udlandet skal patienterne være udstyret med peroral penicillin, så de selv kan påbegynde en behandling, hvis der ikke er mulighed for at søge lægehjælp.

Patienter, som ikke responderer på splenektomi, og patienter, som får tilbagefald, bør undersøges for tilstedeværelsen af bilmilte ved hjælp af miltscintigrafi. Bilmilte findes hos ca. 10% af de refraktære patienter, og fjernelse af bilmilte fører normalt ikke til varig remission [3].

Tredjelinjeterapi

Den kroniske ITP-patient defineres som en patient, der ikke opnår varig remission efter første- og andenlinjeterapi. Hos 25-30% har sygdommen et kronisk forløb [8].

Den tredjelinjeterapi, som er tilgængelig, omfatter lægemidler med ofte betydelige bivirkninger. En undersøgelse af kroniske ITP-patienters mortalitet og morbiditet viser, at patienter, der efter to års behandling har et trombocytaltal på under 30 mia./l, har en fire gange øget mortalitet i forhold til normalbefolkningen og en fire gange øget morbiditet i forhold til andre ITP-patienter. De patienter, som efter to års behandling har et trombocytaltal på over 30 mia./l, har kun en let øget mortalitet i forhold til normalbefolkningen, mens gruppen har fem gange flere ITP-relaterede hospitalsbesøg end patienter, der har et trombocytaltal på over 30 mia./l og ikke er i behandling. Undersøgelsen konkluderer, at ITP-patienternes øgede morbiditet formentlig er en følge af behandlingen og ikke en følge af det lave trombocytaltal. Da mortaliteten hos patienter med et trombocytaltal på over 30 mia./l yderligere kun er svagt forøget, opfordrer forfatterne til, at blødningsrisiko og bivirkninger nøje afvejes, før behandlingen igangsættes [2].

Et forslag til en terapeutisk algoritme for tredjelinjeterapi kan ikke baseres på kliniske undersøgelser, da der ikke foreligger store, randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser. Udgangspunkt for algoritmen må derfor være de forskellige behandlingsmodaliteters toksicitet.

De lægemidler, som anvendes til tredjelinjeterapier, kan opdeles i tre grupper. Gruppe 1 er de lægemidler, som hæmmer destruktion af trombocytter. Disse lægemidler har en moderat toksicitet. Patienter, der har et trombocytaltal på 20-30 mia./l og ingen blødning, foreslås derfor sat i behandling med lægemidler fra gruppe 1. Gruppe 2 er immunosupprimerende lægemidler. Toksiciteten af disse lægemidler er generelt større end toksiciteten af lægemidlerne fra gruppe 1. Patienter med et trombocytaltal på under 20 mia./l eller patienter med blødning foreslås sat i behandling med lægemidler fra gruppe 2. Gruppe 3 er lægemidler, som kun inducerer ganske kortvarig remission. Disse kan benyttes midlertidigt til at holde trombocytaltallet oppe og holde patienten fri for blødning hvis alt andet ikke virker [8, 9]. I **Tabel 1** ses en oversigt over behandlingsresultater fra publicerede studier, og den foreslåede behandlingsalgoritme er vist i **Figur 1**.

Efter splenektomi genvinder nogle patienter steroidfølsomheden [8]. Behandling med prednisolon bør derfor genoptages ved tilbagefald eller manglende respons efter splenektomi. Hvis dette ikke har effekt, kan behandling med dexamethason forsøges. Pulsterapi med højdosis-dexamethason (40 mg/dag i fire på hinanden følgende dage hver 28. dag) har i et enkelt studie vist sig at kunne inducere remission hos en mindre gruppe refraktære patienter (ti patienter indgik i studiet) [12]. I et andet studie med 28 patienter viste man, at 40% opnåede respons [11]. I senere studier med samme regimen har man dog vist, at effekten hos størstedelen af patienterne er forbigående [11].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Lægemidler i gruppe 1

Rituximab er et antistof mod CD20-receptorer, som findes på overfladen af B-lymfocytter og andre celler af lymfoid oprindelse. Rituximab binder humant komplement og lyserer derefter gennem de CD20-positive celler ved komplementafhængig lyse. Derved opnås en mindsket antistofdannelse. Rituximab administreres intravenøst (375 mg/m², en gang ugentlig i fire uger). 52% af patienterne responderer på behandlingen [15]. Bivirkningerne er infusionsrelateret feber og kulderystelser og ses hos ca. en tredjedel af patienterne [16].

Dapson er et antibiotikum med antiinflammatoriske egenskaber. Dosis er 100 mg daglig. Tiden før opnåelse af respons er 12-120 dage. Ca. 52% af patienterne responderer på behandlingen. Bivirkningerne er hæmolyse, kvalme, opkast og hovedpine. Dapson er kontraindiceret hos patienter med glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel [5].

Danazol er et modificeret androgen med reduceret viriliserings effekt. Der behandles med 200 mg × 3 i 2 mdr. Kliniske undersøgelser har vist responsrater på op til 59%, hvor respons er defineret som et trombocytaltal på over 50 mia./l i 2 mdr. eller længere. Ældre og splenektomerede patienter responderer bedst på terapien. Bivirkningerne er vægtøgning, sløvhed, myalgi, hovedpine, seborré, hårtab, viriliserings effekt og leverdysfunktion [5].

Vincristin og vinblastin er begge cytostatika. Lægemidlerne bindes til trombocytternes mikrotubuli og danner komplekser. Disse komplekser fagocyteres af makrofagerne, hvorved makrofagfunktionen inhiberes. Lægemidlerne stimulerer

desuden megakaryocytopoiesen. Behandlingen inducerer forbigående trombocytstigning hos 50-70% af patienterne. Stigningen i trombocytaltal sker 5-10 dage efter påbegyndelse af behandlingen. Bivirkningerne er neutropeni, perifer neuropati, kæbesmerter, hårtab, forstoppelse og flebitis [5].

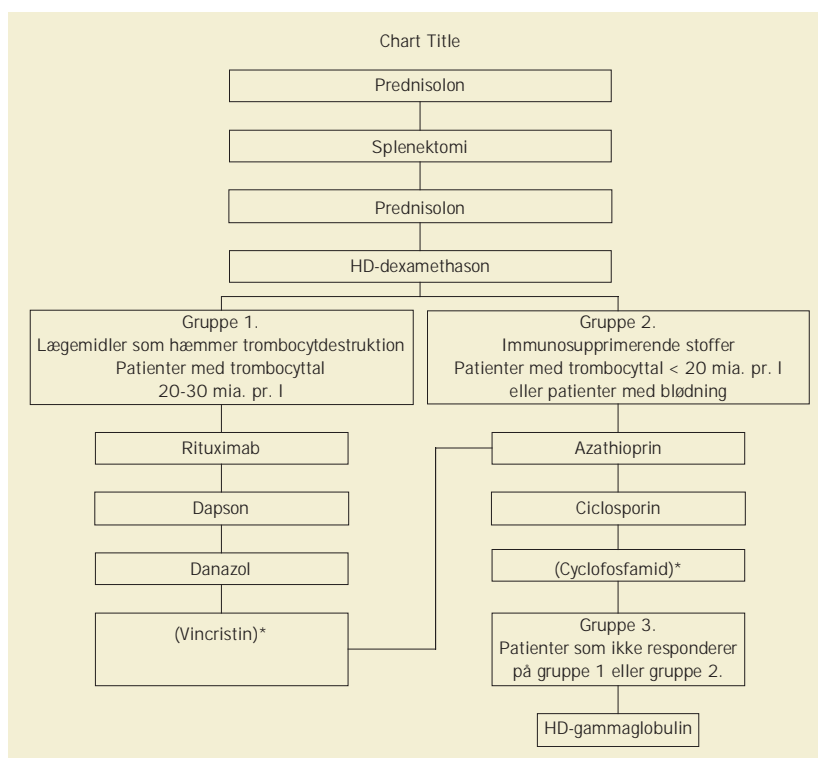
Lægemidler i gruppe 2

Azathioprin er et immunosupprimerende lægemiddel. Ved anvendelse af lægemidlet behandles der med 150 mg/dag i mindst 6 mdr., da respons ofte er forsinket. Behandlingen nedtrappes, hvis der opnås respons, og den mediane tid før opnåelse af respons er 4 mdr. Kliniske undersøgelser har vist en responsrate på 55% [17]. Bivirkningerne ved behandlingen er knoglemarvssuppression, kvalme, feber, udslæt og leverpåvirkning [5].

Ciclosporin er et immunosupprimerende lægemiddel. Der foreligger kun få kliniske undersøgelser, hvor man har undersøgt ciclosporins effekt. I en enkelt undersøgelse beskriver man resultaterne af langtidsbehandling med ciclosporin hos otte ITP-patienter. Alle disse otte patienter responderede på behandlingen [5]. Bivirkningerne ved behandling med ciclosporin er påvirkning af lever- og nyrefunktion, nyrefibrose, hypertension, gastrointestinale symptomer, tremor, gingival hyperplasi, maligne sygdomme og lymfomer [5].

Cyclophosphamid er et cytostatikum, der tilhører gruppen af alkylende lægemidler. I den anvendte dosering virker det immunosupprimerende. Der behandles med 1-2 mg pr. kg pr. dag i 3 mdr., og behandlingen nedtrappes ved respons eller ef-

Figur 1. Forslag til behandlingsalgoritme.
*) Det må dog overvejes nøje, inden man vælger at anvende cytostatika til en benign sygdom.



ter 3 mdr.s terapi. Respons ses efter 2-10 uger og varer i 8-96 mdr. Responsraterne i de forskellige studier varierer, idet der ved forskellige kliniske undersøgelser angives remission hos hhv. 25% og 65% [11, 5]. Bivirkningerne er knoglemarvssuppression, alopeci, hæmoragisk cystitis, azoospermi, ovariesterilitet og sekundær malignitet [5].

Lægemidler i gruppe 3

En klinisk undersøgelse fra 1981 viser, at trombocytallet hos ITP-patienter hurtigt kan hæves ved intravenøs infusion af polyvalent immunglobulinkoncentrat i en dosis på 0,4g/kg. I adskillige studier har man efterfølgende bekræftet resultaterne. HD-gammaglobulin mindsker ved kompetitiv inhibition makrofagernes FcR-antal og bindingsaffinitet, hvilket hæmmer trombocytdestruktionen. Derudover ændres trombocytantistoffernes affinitet, og der sker en suppression af B- og T-celler samt en ændring cytokinprofilen [17, 18]. 90% af patienterne responderer på behandling med HD-gammaglobulin, og responsraten er den samme hos splenektomerede og ikkesplenektomerede. Responsraten er lavere hos ældre patienter (> 60 år). Responset hos den enkelt patient er som regel reproducerbart, men nogle patienter bliver resistente efter adskillige infusioner. Stigningen i trombocytaltal er korreleret til dosis af HD-gammaglobulin. En tilsvarende korrelation gælder dog ikke for varigheden af trombocytstigningen, idet denne oftest kun varer 1-3 uger [5]. Bivirkningerne ved behandlingen optræder almindeligvis i umiddelbar tilslutning til infusionen. Bivirkningerne er hovedpine, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning og muskelsmerter [13].

Akut behandling

Patienter med livstruende blødninger har behov for akut behandling. Ved akut behandling kan der benyttes: HD-gammaglobulin, trombocyttransfusioner, HD-glukokortikoid (oftest methylprednisolon administreret intravenøst), og anti-D-behandling. Disse behandlinger gives enten enkeltvist eller i kombination. Undersøgelser har vist gode resultater ved kombination af HD-glukokortikoid og HD-gammaglobulin. Ved denne kombination reduceres frekvensen af HD-gammaglobulin-relaterede bivirkninger. Derudover udvides spektret af patienter, som responderer og responset accelereres [19].

Diskussion

I flere nye kliniske undersøgelser fokuserer man på splenektomibesparende behandlinger, ud fra den betragtning at ITP's spontane forløb ikke kendes. Det er således muligt, at en række voksne ITP-patienter ville kunne opnå spontan helbredelse. I disse kliniske undersøgelser benyttes anti-D-behandlingen til at holde patientens trombocytaltal over 30 mia./l.

I flere studier har man vist, at ca. 70% af de ikkesplenektomerede og rhesus positive ITP-patienter responderede på anti-D-behandling [13, 14]. Anti-D binder til D+-erythrocytter, hvorved erythrocytterne sensitiveres, hvilket bevirker, at fjernelsen af disse opprioriteres i milten. De antistofdækkede trombocytter undgår derved den immunmedierede destruktion. Anti-D-behandling har således muligvis samme effekt som splenektomi. Hvis dette er tilfældet, kan det tænkes, at patienters respons på anti-D kan bruges til at forudsige patienternes respons på splenektomi [18]. I en klinisk undersøgelse har man undersøgt hypotesen, som imidlertid ikke kunne eftervises. Undersøgelsen viser dog, at der er korrelation mellem graden af hæmolyse og splenektomiresponset. Syv patienter, hvis hæmoglobinværdi var faldet med > 2,0 g pr. dl på syvendagedagen efter infusion, responderede alle på splenektomi, og to af disse patienter havde ikke responderet på anti-D-behandlingen [20]. Disse undersøgelser er dog så nye, at langtidseffekten af anti-D-behandlingen stadig er ukendt. Da kliniske undersøgelser yderligere viser, at langt flere splenektomerede patienter end medikamentelt behandlede patienter opnår et længerevarende respons [21, 22], er splenektomi stadig en central del af ITP-behandlingen.

Kliniske undersøgelser viser, at kroniske ITP-patienter har en tiårsmortalitet rate på 10-20% [15]. Der er derfor behov for nye og mere effektive terapeutiske midler.

Rituximab er en af de nyeste behandlingsmuligheder. Denne behandling er baseret på en større forståelse for ITP's patologi. Rituximab har i forhold til tidligere behandlinger en mere specifik virkningsmekanisme. Andre specifikke antistoffer undersøges i forbindelse med behandlingen af kroniske ITP-patienter, f.eks. antistoffer mod CD 154 [15].

Kliniske undersøgelser viser, at kroniske ITP-patienter har en tiårsmortalitet rate på 10-20% [15]. Der er derfor behov for nye og mere effektive terapeutiske midler.

Rituximab er en af de nyeste behandlingsmuligheder. Denne behandling er baseret på en større forståelse for ITP's patologi. Rituximab har i forhold til tidligere behandlinger en mere specifik virkningsmekanisme. Andre specifikke antistoffer undersøges i forbindelse med behandlingen af kroniske ITP-patienter, f.eks. antistoffer mod CD 154 [15].

Korrespondance: *Marianne Bach Treppendahl*, Pilevej 12, DK-3400 Hillerød. E-mail: marianne.treppendahl@myorange.dk.

Antaget: 12. maj 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. George JN, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Am J Med Sci* 1998;316:87-93.
2. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
3. George JN, Kojouri K, Perdue JJ et al. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:290-8.
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;88:3-40.
5. BlanchetteV, Freedman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;35:36-51.
6. Bell WR Jr. Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:22-5.
7. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE et al. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict responses to subsequent splenectomy? *Am J Hematol* 2001;67:27-33.
8. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997;126:307-14.
9. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
10. Ben-Yehuda D, Gills S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1994;91:1-6.
11. Gills S. The thrombocytopenic purpuras, recognition and management. *Drugs* 1996;51:942-53.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

12. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4.
13. Hong F, Ruiz R, Price H et al. Safety profile of WinRho anti-D. *Semin Hematol* 1998;35:9-13.
14. Scaradavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura: The New York Hospital Experience. *Semin Hematol* 2000;37:42-4.
15. Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-D20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-7.
16. Saleh MN, Gutheil J, Moore M et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000;27:99-103.
17. Samuelsoon A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
18. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol* 1998;35:14-22.
19. Bussel JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Semin Oncol* 2000;27:91-8.
20. Waintraub SE, Brody JI. Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: case reports from two university hospital medical centers. *Semin Hematol* 2000;37:45-9.
21. Stasi R, Stipa E, Masi M et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.
22. Gadenstätter M, Lamprecht B, Klingler A et al. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002;184:606-10.

Idiopatisk trombocytopenisk purpura

En retrospektiv evaluering af 68 patienter

Læge Marianne Bach Treppendahl &
overlæge Ove Juul Nielsen

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling L

Resumé

Introduktion: Behandlingen af patienter med refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) udgør et stort klinisk problem, idet der ikke er gennemført store randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, som kan danne grundlag for valg af behandlingsform og -rækkefølge. Formålet med undersøgelsen var at tilvejebringe et samlet overblik over behandlingsresultaterne hos voksne ITP-patienter.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler for 68 patienter.

Resultater: Patienterne blev initialt behandlet med prednisolon. Hvis dette ikke havde effekt, forsøgtes med højdosis dexamethason. Behandling med azathioprin forsøgtes ofte inden splenektomi. 70% af patienterne responderede primært på behandling med prednisolon, 48% fik tilbagefald. 83% af de splenektomerede patienter responderede primært på behandlingen, 47% fik tilbagefald. 57% responderede på azathioprinbehandling, 75% fik tilbagefald. 64% reponderede på højdosis dexamethason, 67% fik tilbagefald. Dapsone, cyclophosphamid, danazol, ciclosporin, vincristin og vinblastin blev anvendt til en meget lille patientgruppe, maksimalt tre patienter pr. behandlingsmodalitet. Som akut behandling blev trombocyt-koncentrater og højdosis gammaglobulin anvendt.

Diskussion: På baggrund af hidtidige antagelser er det overraskende, at kun ca. 50% af de splenektomerede patienter fra H:S Rigshospitalet (RH) opnåede længerevarende respons. Undersøgelsen viser imidlertid, at RH's behandlingsresultater i perioden 1994-2000 i øvrigt ikke afveg væsentligt fra tidligere publicerede behandlingsresultater.

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 140 nye tilfælde af idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) hos voksne. Omkring 60% af disse patienter opnår en varig remission ved prednisolonbehandling eller splenektomi, mens resten af patienterne får refraktær sygdom [1].

Behandlingen af patienter med refraktær sygdom udgør et stort klinisk problem, idet der ikke er gennemført store randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, som kan danne grundlag for valg af behandlingsform og -rækkefølge. Der er dog gennemført en lang række ikkekontrollerede undersøgelser i forskellige størrelser populationer af ITP-patienter. Mange af de benyttede behandlinger er kun undersøgt i små ikkekontrollerede serier [2]. Desuden foreligger der ingen kvalificeret terapeutisk behandlingsalgoritme for tredjelinjeterapi.

Undersøgelsens formål var retrospektivt at vurdere resultatet ved behandling af voksne ITP-patienter på H:S Rigshospitalet (RH).

Materiale og metoder

Undersøgelsens patientgruppe blev fundet ved søgning i »Det grønne system«. Der blev søgt på følgende aktionsdiagnoser DD693: purpura, idiopatisk trombocytopenisk og på DD696: trombocytopeni uden specifikation og på patienter uden aktionsdiagnose, men med en af de ovenstående diagnoser. Søgningen blev udført blandt RH Hæmatologisk Afdeling L's patienter i perioden fra januar 1994 til december 2000. Der blev identificeret i alt 141 patienter. Undersøgelsen blev begrænset til voksne patienter defineret som patienter, der på diagnosetidspunktet var ældre end 15 år.

Af de 141 patienter kunne 68 indgå i undersøgelsen. I alt 73 patienter blev ekskluderet af følgende årsager: Tre patienter