

Matti Vänskä, Terhi Friman, Sakari Kakko, Mikko Keränen, Hannu Rajala ja Eira Poikonen

Aikuisten immunologinen trombosytopenia ja sen uudet hoidot

Immunologinen trombosytopenia eli ITP (idiopaattinen trombosytopeninen purppura) on autoimmuunisairaus, jossa verihiutaleiden määrä veressä vähenee ja aiheuttaa vuototaipumuksen. Vuotoherkkyys vaihtelee, mutta vaikeat vuodot ovat melko harvinaisia. Paradoksaalisesti ITP-potilaalla myös tukostaipumus on lisääntynyt. Veren trombosyyttimäärä on ITP:ssä alle $100 \times 10^9/l$, diagnoosivaiheessa usein alle $10 \times 10^9/l$. ITP:n patogeenesi on monimutkainen ja edelleen osittain epäselvä, mutta taudin mekanismit ovat selviämässä ja hoitoon on jo tullut ja on tulossa uusia lääkkeitä.

Immunologisen trombosytopenian (ITP) oireita ovat lisääntynyt mustelmataipumus, petekiat eli pienet verenpurkaukumat iholla (trombosytopeeninen purppura) ja limakalvovuodot. Vuotoherkkyys vaihtelee eikä ole suoraan arvioitavissa pelkän trombosytopenian asteen perusteella, mutta vakavammat vuodot ilmaantuvat yleensä trombosyyttimäärillä alle $10\text{--}20 \times 10^9/l$. ITP:ssä verihiutaleiden tuotanto luuytimessä on häiriintynyt ja niiden elinikä verenkierrossa lyhentynyt, jopa alle kymmeneen tuntiin. Trombosyyttisiirtovaste on ITP:ssä tyypillisesti olematon, sillä myös siirretyt trombosyytit tuhoutuvat.

ITP:n yleisyys ja luokittelu

ITP on kaiken ikäisillä esiintyvä hankinnainen tila, jossa verihiutaleet laskevat alle määrän $100 \times 10^9/l$. Primaarin ITP:n ilmaantuvuus aikuisilla on 1,6–3,3/100 000/vuosi ja esiintyvyys 9,5/100 000 (1). ITP on yhtä yleinen molemmilla sukupuolilla. Muuhun sairauteen liittyvä sekundaarinen trombosytopenia tulee sulkea pois diagnoosivaiheessa, koska sen hoidossa keskeistä on taustalla olevan tilan hoito.

ITP jaetaan trombosytopenian keston mukaan akuuttiin (alle kolme kuukautta), persistoivaan (3–12 kuukautta) ja krooniseen (yli 12 kuukautta) muotoon (2). Aikuisilla tila kroo-

nistuu noin 10 %:lla, selvästi useammin kuin lapsilla. ITP katsotaan vaikeaksi, jos potilaalla on vuoto-oire ja veren trombosyyttimäärä on alle $50 \times 10^9/l$. Refraktaarisessa ITP:ssä trombosyyttimäärä on hoidosta huolimatta alle $30 \times 10^9/l$ tai potilaalla on vuoto-oire pernan poistamisen jälkeen.

Taudinkuva

ITP-potilaan vuotoriskiä pidetään trombosyyttimäärään nähden suhteellisen pienenä ja hengenvaaralliset verenvuodot ovat harvinaisia (3). Trombosytopeniaan liittyvä vuototaipumus ilmenee ensimmäisenä primaarihemostaasin häiriönä, esimerkiksi runsaina ja pidentyneinä kuukautisvuotoina tai haavojen tihkuttamisena. Trombosyyttien vähentyessä alle määrän $30\text{--}50 \times 10^9/l$ voi ilmaantua spontaaneja vuotoja, kuten mustelmia, limakalvovuotoja ja petekioita. Vakavia vuotoja ilmaantuu yleensä vasta, kun trombosyyttien määrä on alle $10\text{--}20 \times 10^9/l$ (kallonsisäinen vuoto alle 1 %:lla ITP-potilaista) (4). Kroonisena ja usein toistuvana lieväkin vuoto-oire rajoittaa arkielämää.

Pelkän trombosyyttimäärän perusteella yksittäisen potilaan vuototaipumuksen ennustaminen on vaikeaa. Keskeisiä vuotoriskiä lisääviä tekijöitä ovat yli 60 vuoden ikä ja aiempi vuotohistoria, joiden myötä riski voi suurentua

TAULUKKO 1. WHO:n vuoto-oireluokittelu.

Gradus 0	Ei vuotoja
Gradus 1	Petekiät, mustelmat, okkultti veri virtsassa/ulosteessa
Gradus 2	Selvä vuoto-oire, mutta ei siirtotarvetta
Gradus 3	Vuoto-oire, johon tarvitaan punasolusiirto
Gradus 4	Henkeä uhkaava vuoto

TAULUKKO 2. Sekundaarisen trombosytopenian syitä.

Syy	Huomioitavaa
Putki- eli pseudo-trombosytopenia	Trombosyytit kasoissa, virheellisen pienen tulos
Lääkkeen aiheuttama trombosytopenia	Yleistä Useita mekanismeja, myös immunologisia Muista myös luontaistuotteet Yleisimmin hepariini, useat mikrobilääkkeet, tulehduskipulääkkeet
Maksasairaudet Runsa alkoholin-käyttö	Useita mekanismeja, mm. suora luuydin- ja maksatoksisuus
Autoimmuunisairaudet	Reumasairaudet, erityisesti systeeminen lupus erythematosus, fosfolipidivasta-aineet
Luuydinsairaudet	Myelodysplastinen oireyhtymä, aplastinen anemia, luuytimen infiltraatio
Infektion aiheuttama trombosytopenia	Monet virusinfektiot, C-hepatiittivirus, HIV, helikobakteeri, parvovirus, puumalavirus, dengue
Puutostilat	B ₁₂ -vitamiinin tai folaatin puute
Muut tilat	Kilpirauhassairaudet, disseminoitu intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) Hyperplenismi
Fysikaaliset tekijät	Sädehoito, sydämen keinoläpän aiheuttama mekaaninen tuho
Periytyvät trombosytopeniat	Harvinaisia Usein trombosyyteissä ja myös leukosyyteissä on morfologisia poikkeavuuksia

moninkertaiseksi. Vuototaipumus on yleensä hankalin akuuttivaiheessa: ellei potilaalla ole ollut vuotoja ensimmäisten kuukausien aikana, vaikeat vuodot ovat myöhemminkin epätodennäköisiä, vaikka ITP kroonistuisikin (3–5). Vuoto-oireiston arvioimiseen suositellaan WHO:n luokitusta (WHO bleeding score)

(6), mikä auttaa potilaan seurannassa ja kiinnittää huomion potilaan oireisiin pelkän trombosyyttimäärän sijaan (TAULUKKO 1).

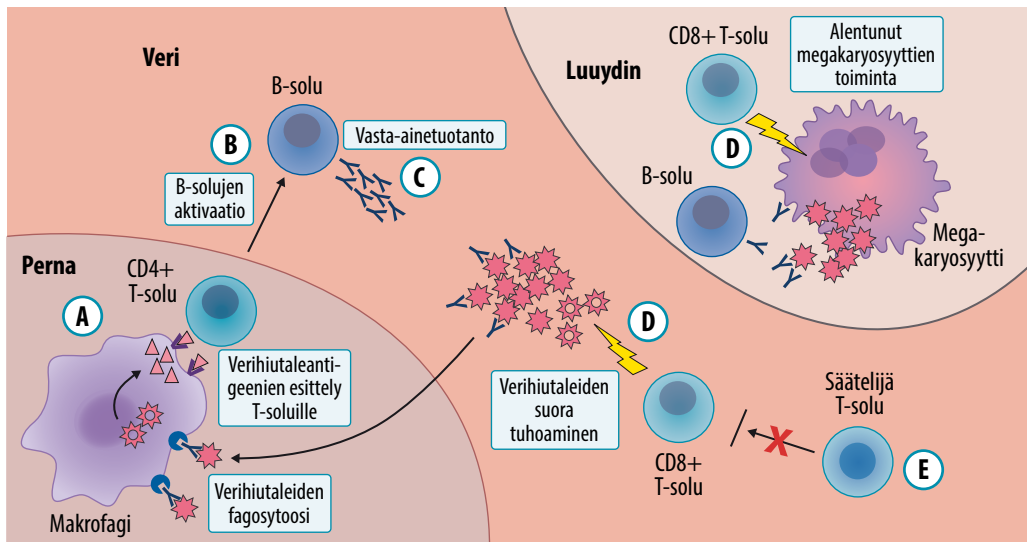
Osalla ITP-potilaista myös tukostaipumus on lisääntynyt (7). Ilmiön tarkka mekanismi on epäselvä, mutta osasyynä voi olla verihiihtaleiden aktivaatio trombosyyttivasta-aineiden sitouduttua niihin. Potilailla esiintyy myös taudin aktiivisuuteen liittyvää uupumusta.

Diagnostiikka ja erotusdiagnostiikka

Primaarin ITP:n diagnostiikka perustuu muiden trombosytopenian syiden sekä sekundaarisen trombosytopenian poissulkuun (TAULUKKO 2). Lievä oireeton trombosytopenia (B-trom vähintään 100 x 10⁹/l) ei yleensä vaadi selvittelyä.

Merkityksellisiä esitietoja ovat potilaan sairaushistoria, alkoholin käyttö, lääkitys ja luontaistuotteet sekä lähiaikoina sairastetut infektiot ja annetut rokotukset (TAULUKKO 2). Erityisesti lääkkeiden aiheuttama trombosytopenia on yleistä ja mahdollisia aiheuttavia lääkkeitä on paljon (8). Raskaana olevista jopa 5 %:lla esiintyy lievää trombosytopeniaa, joka ei edellytä hoitoa. Muiden verisolulinjojen poikkeavuus, splenomegalia, lymfadenopatia tai yleisoireet, kuten kuumeilu, viittaavat muuhun sairauteen. Raudanpuuteanemia voi johtua vuototaipumuksesta.

Täydellinen verenkuvaa, retikulosyytit ja veren morfologia (B-morfo) tutkitaan kaikilta. Morfologinen tutkimus paljastaa verihiihtaleiden kasautumisen in vitro, mahdolliset muotopoikkeavuudet sekä tromboottisiin mikroangiopatioihin liittyvän fragmentaation. Hyytymistekijätutkimukset (P-II, P-INR, P-APTT) ovat hyödyksi, jos vuotoherkkyys vaikuttaa suhteettomalta trombosyyttimäärään nähden. Diagnoosivaiheessa suositellaan vatsan kaikukuvausta sekä erotusdiagnostiikan vuoksi keuhkojen röntgenkuvausta. Noin 60–80 %:lla ITP-potilaista löytyy verihiihtaleiden pinnan glykoproteiineihin kohdistuvia vasta-aineita, mutta niiden tutkiminen ei ole tarpeellista, sillä negatiivinen tulos ei sulje pois eikä positiivinen tulos varmista ITP:n diagnoosia. ITP:n hoidon



KUVA. A) Aktivoituneet makrofagit fagosytoivat vasta-aineiden peittämiä verihiutaleita pernassa ja esittelevät niiden antigeeneja adaptiiviselle immuunijärjestelmälle, kuten CD4+-auttaja- ja CD8+-tappaja-T-soluille ja siten säätelevät T-soluvastetta. B) CD4+-T-solut erittävät tulehdusreaktiota kiihdyttäviä sytokiineja ja aktivoivat B-soluja, C) mikä johtaa autovasta-aineiden erittymiseen. D) CD8+-T-solut sekä tuhoavat suoraan verihiutaleita että estävät luuytimessä megakaryosyyttien verihiutaletuotantoa; megakaryosyyttien määrä ITP:ssä on yleensä normaali. E) Immuunijärjestelmää kontrolloivien säätelijä-T-solujen määrän ja toiminnan häiriö vaikuttaa immuunijärjestelmän aktiivisuuteen kallistaen tasapainoa ITP:n suuntaan.

aiheuttaman immunosuppression vuoksi infektiot, erityisesti virushepatiitit ja HIV, on syytä selvittää ennen hoidon aloitusta.

Luuydinnäyte ei ole ITP:ssä välttämätön tutkimus, mutta myelodysplastisen oireyhtymän riskin vuoksi se suositellaan otettavaksi yli 60-vuotiailta, ellei trombosytopenia reagoi ensilinjan hoidolle. ITP-potilaan luuytimessä nähdään normaali tai lisääntynyt megakaryopoiesi ilman muita poikkeavuuksia.

Harvinaiseen perinnölliseen trombosytopeniaan viittaa se, ettei potilaan trombosyttimäärä ole koskaan ollut normaali tai että trombosytopenia esiintyy myös lähisukulaisilla ja vaste ensilinjan hoidoille on huono.

Patogeneesi

ITP:ssä elimistön luontainen ja adaptiivinen eli hankittu puolustusjärjestelmä tuhoaa verihiutaleita verenkierrossa, maksassa ja pernassa sekä estää niiden normaalia tuotantoa luuytimessä (**KUVA**) (9–14). Syytä autoimmuunireaktion käynnistymiselle ei tiedetä, ja eri mekanismien

osuus yksittäisen ITP-potilaan kohdalla vaihtelee.

Maksan tuottama trombopoietiini (TPO) on elimistön pääasiallinen verihiutaletuotannon säätelijä. Plasmassa oleva vapaa TPO sitoutuu verihiutaleisiin ja ITP:ssä häviää elimistöstä niiden mukana tavannukaista nopeammin (15).

Hoidon aiheet ja tavoitteet

Hoidolla pyritään ehkäisemään verenvuodot ja stabiloimaan trombosyttimäärä turvalliseksi (esimerkiksi yli $30 \times 10^9/l$) mahdollisimman vähin haitoin. Trombosyttien normaalistuminen ei ole tarpeen, vaan riittävä taso määritellään yksilöllisesti. Verenvuotoriski on merkittävä trombosyttimäärän ollessa alle $10 \times 10^9/l$, jolloin potilaiden katsotaan hyötyvän sairaalassa aloitetusta hoidosta vuoto-oireista riippumatta, varsinkin sairauden alkuvaiheessa. Trombosyttimäärällä $20\text{--}30 \times 10^9/l$ osa potilaista pärjää hyvin, mutta hoidon aloitusta on punnittava yksilöllisesti yleensä erikoissairaanhoidossa.

Ydinasiat

- ▶ ITP on autoimmuunisairaus, jossa veren trombosyyttimäärä on pienentynyt ja aiheuttaa verenvuototaipumuksen.
- ▶ Patogeneesi on monimutkainen, eikä syytä tunneta.
- ▶ Aikuisten ITP kroonistuu selvästi useammin kuin lapsilla.
- ▶ Ainoa parantava hoito on pernan poisto, mutta osalla TPO-reseptoriagonisteja saaneista potilaista lääkitys voidaan lopettaa ja remissio säilyy silti.
- ▶ Toistaiseksi hoitovastetta ei voida ennustaa.

Trombosytopenia ja vuoto-oireet voivat olla ITP:ssä lieviä, mutta tila voi vaikeuttaa muiden sairauksien hoitoa. ITP on huomioitava leikkauksia ja muita toimenpiteitä suunniteltaessa sekä käytettäessä tromboosilääkitystä. Trombosyyttimäärä yli $50 \times 10^9/l$ on yleensä riittävä potilailla, jotka tarvitsevat tromboosilääkitystä. Antikoagulantteja ja trombosyyttin estäjiä (ASA, klopidogreeli) käytettäessä trombosyyttiraja on määritettävä yksilöllisesti, profylaktisella annoksella trombosyyttimäärää yli $30 \times 10^9/l$ ja hoitoannoksella (yhtä lääketä käytettäessä) yli $50 \times 10^9/l$ pidetään yleisesti riittävänä. Tulehduskipulääkkeitä tulisi myös välttää trombosyyttimäärän ollessa alle $50 \times 10^9/l$.

Ensilinjan hoito

Ensilinjan hoitomuodot ja annokset on esitetty **TAULUKOSSA 3**. ITP:n ensisijainen lääkehoito ovat glukokortikoidit, joille saadaan vastetta kahdelle kolmasosalle potilaista, ja vaste alkaa yleensä alle viikossa. Glukokortikoidien tarkka vaikutusmekanismi on tuntematon, mutta se liittyy lymfosyyttien ja fagosytoivien solujen toiminnan estoon. Hoitotutkimusten meta-analyysissa todettiin, että deksametasonilla saavutetaan muihin glukokortikoideihin verrat-

tuna enemmän vasteita hoidon alussa sekä vähemmän vuotokomplikaatioita ja haittavaikutuksia (16). Pitkäaikaistuloksissa valmisteilla ei ole merkittäviä eroja. Hyvän tehonsa ja paremman siedettävyytensä tähden deksametasonia voidaan pitää ensisijaisena lääkkeenä, ja se sopii myös iäkkäimmille ITP-potilaille. Deksametasonipulssi voidaan uusaa jo kymmenen päivän jälkeen, mikäli trombosyyttimäärä ei ensimmäisellä hoidolla ole noussut yli $30 \times 10^9/l$ tai vuoto-oireet jatkuvat (17,18). On mahdollista, että toistuvat deksametasonihoidot parantavat pitkäaikaistuloksia (19). Metyyliiprednisolonipulssin etuna on nopea hoitovaste hätätilanteissa.

Yhteisiä haittavaikutuksia kaikille glukokortikoideille ovat unettomuus, mielialaoireet, metaboliset haitat (muun muassa hyperglykemia, hypertensio, dyslipidemia, sarkopenia sekä painon nousu), hypokalemia sekä luukato. Kaikkia näitä haittoja tulee seurata, hoitaa ja ehkäistä aktiivisesti. Pidempiaikaisen glukokortikoidihoidon ajaksi suositellaan happosalpaajaa, D-vitamiini- ja kalkkisubstituutiota. Tarvittaessa luuston hoidoksi annetaan bisfosfonaattia.

Vuotoherkän ITP-potilaan hoito. Suonensisäinen, ihmisen plasmasta valmistettu immunoglobuliini on metyyliiprednisolonipulssin ohella hyvin nopeasti, jo 1–2 vuorokaudessa, vaikuttava ITP:n hoito, jonka vaste kestää noin 2–6 viikkoa (17,18). Se sopii ITP:stä johtuvan vaikean vuototaipumuksen hoitoon, suunniteltaessa toimenpidettä tai mikäli glukokortikoideja ei voida käyttää. Gammaglobuliini on yleensä hyvin siedetty, mutta sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Vuotoherkän ITP-potilaan oireiden hoitoon suositellaan traneksaamihappoa 1 g kolmesti vuorokaudessa suun kautta tai suoneen, mutta sitä ei pidä käyttää verivirtsaisuuden yhteydessä. Vuotoriskin minimoimiseksi suositellaan myös kohonneen verenpaineen hyvää hoitoa sekä veren kalsium- ja magnesiumpitoisuuden ja hematokriitin (> 30 %) korjaamista.

Toisen linjan hoito

Mikäli glukokortikoidit ovat tehottomia tai vasteen ylläpitämiseksi joudutaan käyttämään

TAULUKKO 3. ITP:n hoitomuodot.

Hoitomuoto	Käyttöaihe	Annos	Muuta
Deksametasoni	Ensilinjan immunosuppressio	40 mg/vrk suun kautta 4 vrk:n ajan	Voidaan uusia 2–4 viikon välein 2–4 kertaa
Prednisoni Prednisoloni	Ensilinjan immunosuppressio	1–1,5 mg/kg/vrk suun kautta Annoksen pienentäminen 2–4 viikon kuluttua Pyritään lääkkeen lopettamiseen tai mahdollisimman pieneen ylläpitoannokseen	Aloituserä Ei vastetta, jatka aloituserästä 4 viikkoon asti
Metyyli-prednisoloni	Vuotavan potilaan ensilinjan immunosuppressio	1 g/vrk laskimoon 3 vrk:n ajan	Nopea teho
Gamma-globuliini	Ei-immunosuppressiivinen ensilinja Ensilinjan hoito vuotavalla potilaalle	1 g/kg/vrk 1–2 vrk:n ajan tai 400 mg/kg/5 vrk:n ajan laskimoon 1 g/kg/vrk 1–2 vrk laskimoon	Nopea teho, lyhyt vasteen kesto
Rituksimabi	Toisen linjan hoito, immunosuppression tehostus	375 mg/m ² /viikko, neljä kertaa suoneen tai laskimoon 100 mg/viikko neljä kertaa	Esilääkitys tarvitaan: parasetamoli, antihistamiini, glukokortikoidi
Pernan poisto	Toisen linjan hoito, pitkittyneessä taudissa	–	Mahdollisuus parantua taudista
Romiplostiimi	Toisen linjan hoito, ei immunosuppressiivinen	1–10 µg/kg/viikko ihon alle	–
Eltrombopagi	Toisen linjan hoito, ei immunosuppressiivinen	25–75 mg/vrk suun kautta	–

jatkuvasti suuria annoksia (prednisolonia vähintään 15–20 mg/vrk kuukausien ajan), suositellaan toisen linjan hoitoja. Vaihtoehtoina ovat ensisijaisesti pernan poisto tai rituksimabi-infuusiot, joiden paremmuudesta ei voida antaa yksiselitteistä suositusta. Trombopoietiini-reseptorin agonisteja (TPO-RA; romiplostiimi, eltrombopagi) käytetään ITP:n toisessa hoitolinjassa siltahoitona pernan poistoon tai potilaille, joille muut hoidot eivät sovi, erityisesti, kun immunosuppressiota ei haluta syventää. Usein TPO-RA-valmisteita käytetään yhdessä glukokortikoidien kanssa pyrkimyksenä pienentää glukokortikoidiannosta ja vähentää sen haittoja.

Pernan poisto. Splenektomia johtaa noin kahdella kolmasosalla potilaista nopeaan ja täydelliseen trombositopenian korjaantumiseen (20,21). Pernan poisto on ainoa pysyvän paranemisen mahdollistava hoitomuoto ITP:ssä ja se tulee harkittavaksi uusiutuvassa, kroonistuneessa tai ensilinjan hoidolle refraktaarisessa ITP:ssä. Splenektomia voidaan tarvittaessa tehdä myös akuutissa tilanteessa, kuten vaikeasti hallittavan verenvuodon yhteydessä.

Laparoskooppiseen splenektomiaan liittyvät vaikeat komplikaatiot, kuten infektiot ja merkittävät verenvuodot, ovat melko harvinaisia, ja toimenpidekuolleisuus on pieni. Kyseessä on silti peruuttamaton invasiivinen toimenpide, johon liittyy ohimenevästi suurentunut tromboosin ja elinikäisesti kohonnut sepsiksen riski (20,21). Näistä riskeistä keskustellaan potilaan kanssa ennen toimenpidettä, ja potilaat tulee rokottaa pneumokokkia, meningokokkia ja *Hemophilus influenzae* vastaan sekä harkita tromboosiprofylaksin tarve.

Pernan poiston jälkeinen ITP-relapsi tulee noin kolmasosalle potilaista tyypillisesti muutamien kuukausien kuluttua toimenpiteestä, mutta joskus jopa useiden vuosien remission jälkeen (20,21). Relapsin yhteydessä selvitetään, onko potilaalla lisäperna.

Rituksimabi. Rituksimabi on kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti B-solujen CD20-antigeeniin. Sitä on käytetty ITP:n hoidossa yli kymmenen vuoden ajan. Rituksimabi on vakiintunut toisen linjan hoitomuoto silloin, kun hoitovaste glukokortikoideille on riittämätön tai taudin uusiutuessa

TAULUKKO 4. ITP:n hoitomuodot raskauden aikana.

Hoitomuoto	Huomioitavaa
Prednisoloni suun kautta	Mahdollisimman pieni annos
Suonensisäinen gammaglobuliini	Usein yhdessä glukokortikoidin kanssa Ennen synnytystä
Pernan poisto	Sikiönmenetyksen riski

nopeasti (alle kuudessa kuukaudessa) ensilinjahan hoitojen jälkeen, ellei splenektomiaa voida tai haluta tehdä.

Suurelle osalle potilaista saadaan hyvä vaste yleensä jo muutamassa viikossa (22). Hoitovaste kestää yleensä alle kaksi vuotta, mutta infuusiot voidaan tarvittaessa uusida, ja vasteen kesto näyttää säilyvän. Nuorilla naisilla rituksimabin vaste on muita useammin pitkäaikainen (23, 24). Rituksimabiin liitetyt deksametasonipulsit lisäävät vasteita (25), mutta tuolloin hoidon toksisuus lisääntyy selvästi. Tavallisimpia haittoja ovat erilaiset infuusioreaktiot, sytopeniat, infektiot ja iho-oireet. Pelätty progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on hyvin harvinainen komplikaatio.

Trombopoietiinireseptoriagonistit (TPO-RA:t). TPO-RA:t sitoutuvat trombopoietiinireseptoriin, mutta ovat rakenteeltaan erilaisia kuin elimistön oma TPO, eikä niitä vastaan kehity neutraloivia vasta-aineita. Ne eivät ole immunosuppressiivisia. Mikäli ITP ei reagoi edellä mainituille toisen linjan hoidoille tai uusii niiden jälkeen, TPO-RA-hoitoa on harkittava.

Käytössä on kaksi yhtä tehokasta TPO-RA-valmistetta, kerran viikossa ihon alle annettava romiplostiimi ja kerran vuorokaudessa suun kautta otettava eltrombopagi (26,27). Tutkimuksissa ne suurentavat veren trombosyyttimäärää sekä vähentävät vakavien vuotojen riskiä (26). Noin 65–80 % ITP-potilaista vastaa TPO-RA-hoitoon, ja hoitovaste saavutetaan keskimäärin kahdessa viikossa (26–28). Haittavaikutuksena alle 5 %:lla hoidetuista potilaista on nähty luuytimen fibroosia. Lääkkeisiin liittyy myös noin 3–5,5 %:n vuosittainen tromboottisten komplikaatioiden riski (29). Kliinissä tutkimuksissa seuranta-ajat ovat olleet toistaiseksi verraten lyhyitä.

Molempia lääkkeitä käytettäessä tavoitteena on pitää trombosyyttimäärä välillä 50–150 x 10⁹/l, annosta tarvittaessa muuttaen. Yksittäisten potilaiden trombosyyttimäärä voi hoidon aikana vaihdella suuresti, ja osalla vaikeahoitoisista ITP-potilaista joudutaan sallimaan suurempi trombosyyttimäärä. Alkuvaiheessa verenkuvaa seurataan viikoittain, mutta annoksen vakiinnuttua seuranta riittää noin kerran kuussa. Eltrombopagin käyttöön liittyy lääke- ja ruokavaliorajoituksia, mikä voi hankaloittaa sen pitkäaikaiskäyttöä. Maitotuotteet heikentävät eltrombopagin imeytymistä. Lisäksi antasidit ja kivennäisaineita, kuten rautaa, kalsiumia, magnesiumia, alumiinia, seleeniä ja sinkkiä, sisältävät lisäravinteet ja kivennäisvedet kelatoivat lääkkeen. Eltrombopagi on otettava joko kaksi tuntia ennen tai neljä tuntia jälkeen edellä mainittuja valmisteita käytettäessä.

Mikäli potilas ei vastaa yhdelle TPO-RA-valmisteelle, vaste toiselle on mahdollista. TPO-RA-lääkitys on periaatteessa pysyvä, mutta jopa 30 % potilaista voi lopettaa lääkityksen pitkäaikaisen remission säilyttäen (30).

Kolmannen linjan hoito

Ellei trombosyyttimäärää saada ensimmäisen ja toisen linjan hoidoin pidettyä turvallisena, joudutaan käyttämään hoitoja, joiden tehosta on vajavainen näyttö. Esimerkiksi vinkristiiniä, siklosporiinia, atsatiopriinia tai mykofenolihappoa voidaan kokeilla, yleensä yhdistelmänä glukokortikoidin ja TPO-RA-valmisteiden kanssa (31).

ITP:n hoitoon tulossa olevat lääkkeet

Yhdysvalloissa kroonisen ITP:n hoitoon on hyväksytty oraalinen pernan tyrosiinkininaasia (spleen tyrosine kinase, SYK) estävä lääke fostamatinibi (32). Lääkkeen vaikutus ITP:ssä perustuu Fc- ja B-solureseptoreiden välittämän fagocytoosin ja mahdollisesti vasta-ainetuotannon estoon. Fostamatinibillä saatiin mer-

kitsevästi lumetta parempia vasteita pääasiassa kroonistunutta ITP:tä sairastavilla potilailla. Lääke oli lyhyehkön seuranta-ajan puitteissa melko hyvin siedetty. Myös uusi TPO-RA avatrombopagi vaikuttaa lupaavalta tulevaisuuden lääkkeitä kroonistuneen ITP:n hoidossa (33). Sen etuna on anto ilman ruokavaliorajoituksia. Näiden lisäksi ainakin Fc-reseptori-, CD154- ja CD40-vasta-aineita tutkitaan ITP:n hoidossa.

Hoito hätätilanteessa

Jos ITP-potilas vuotaa, trombosyyttisiirto lopettaa vuodon, vaikkakaan veren trombosyyttimäärä ei yleensä nouse. Tarvittavien trombosyyttivalmisteiden määrä on tavanomaista suurempi ja ne on hyvä antaa glukokortikoidin sekä suonensisäisen gammaglobuliinin jälkeen siirtovasteen parantamiseksi. Nopeaa vastetta tarvittaessa gammaglobuliinia käytetään yleensä yhdessä suonensisäisen metyyliprednisolonin kanssa. Vuotavan ITP-potilaan tila saattaa korjaantua nopeasti pernan poistolla.

MATTI VÄNSKÄ, LT, sisätautien erikoislääkäri, hematologiaan erikoistuva lääkäri
TAYS toimialue 1

TERHI FRIMAN, LL, erikoislääkäri
Hematologian klinikka, Syöpäkeskus, Hyks

SAKARI KAKKO, LT, dosentti, erikoislääkäri
Oys, Syöpätautien ja hematologian vastuualue

MIKKO KERÄNEN, LKT, hematologiaan erikoistuva lääkäri
Hematologian klinikka, Hyks Syöpäkeskus

HANNA RAJALA, LT, hematologiaan erikoistuva lääkäri
Hematologian klinikka, Hyks, Syöpäkeskus

EIRA POIKONEN, LT, vs. osastonylilääkäri
Hematologian klinikka, Hyks, Syöpäkeskus, Peijaksen sairaala

ITP:n hoito raskauden aikana

Raskaudenaikainen ITP ei välttämättä vaadi hoitoa, etenkin ennen synnytystä. Merkittävän trombosytopenian taustalla saattaa kuitenkin olla myös jokin muu, nopeita hoitotoimia vaativa raskauskomplikaatio. Raskaana olevan ITP:n hoitomuodot on esitelty **TAULUKOSSA 4**. Hoito ja seuranta on syytä toteuttaa erikoissairaanhoidossa, synnytystapa määräytyy obstetrisin perustein (34).

Lopuksi

ITP on yleinen aikuisilla ja iäkkäillä potilailla. Ensilinjan hoidot tehoavat useimmille, mutta pienellä osalla ITP kroonistuu haitaten arkielämää ja vaikeuttaen muiden sairauksien hoitoa. Syytä ITP:lle ei vielä täysin tunneta, mutta taudin mekanismit ovat selviämässä ja hoitoon on tulossa uusia lääkkeitä. ITP:n mekanismit ja vasteet hoitomuodoille ovat erilaisia eri potilailla, mutta toistaiseksi hoitovastetta ennustavia biomarkkereita ei ole käytössä. ■

SIDONNAISUUDET

Matti Vänskä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gilead, Janssen, Celgene, Takeda, Pfizer, MSD), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen)

Terhi Friman: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Alexion, Gilead, Pfizer, MSD, Roche, Janssen)

Sakari Kakko: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Novartis), luento-/asiantuntijapalkkio (Duodecim, Pohjolan lääkäripäivät)

Mikko Keränen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Accord Healthcare, Astellas, Abbvie, Amgen, Takeda), luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, Amgen, Janssen), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus: Iovance Biotherapeutics)

Hanna Rajala: Ei sidonnaisuuksia

Eira Poikonen: Apuraha (Alexion ja Ra-Pharma, PNH-tutkimukset Novartis, ITP-elämänlaatututkimus), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion, Gilead), luento-/asiantuntijapalkkio (Takeda, Roche)

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

1. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, ym. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145: 235–44.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, ym. 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.
3. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, ym. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549–54.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, ym. High risk of bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31–3.
5. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, ym. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630–8.
6. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 3.0 [verkko-dokumentti]. NIH, National Cancer Institute 2006. <http://ctep.info.nih.gov>.
7. Nørgaard M, Cetin K, Mægbaek M, yms. Risk of arterial thrombosis and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol* 2016;174: 639–42.
8. Reese JA, Xianong L, Hauben M, ym. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood* 2010;116:2127–33.
9. Audia S, Mahévas M, Samson M, ym. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017;16:620–32.
10. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009;7:322–9.
11. Mckenzie CGJ, Guo L, Freedman J, ym. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2013; 163:10–23.
12. He R, Reid DM, Jones CE, ym. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024–32.
13. Zhang F, Chu X, Wang L, ym. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76:427–31.
14. Li S, Wang L, Zhao C, ym. CD8+ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007;139:605–11.
15. Aledort LM, Hayward CPM, Chen M, ym. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004;76:205–13.
16. Mithoovani S, Gregory-Miller K, Goy J, ym. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3:e489–96.
17. Wei Y, Ji X, Wang Y, ym. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *Blood* 2016; 127:289–302.
18. Provan D, Stasi R, Newland AC, ym. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168–86.
19. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, ym. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401–7.
20. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, ym. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children. *Ann Hematol* 2016;95:1429–34.
21. Rijcken E, Mees ST, Bisping G. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *Int J Surg* 2014;12:1428–33.
22. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, ym. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25–33.
23. Ghanima W, Khelif A, Waaga A. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385: 1653–61.
24. Marangon M, Vianelli N, Palandri F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98:371–7.
25. Zaja F, Baccarani M, Mazza P. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:2755–62.
26. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons M, ym. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395–403.
27. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, ym. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130:2527–36.
28. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, ym. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016;95:239–44.
29. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol* 2018;181:183–95.
30. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, ym. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165:865–9.
31. Cukier A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128:1547–54.
32. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018;93:921–30.
33. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018; 183:479–90.
34. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management. *Transfus Med Rev* 2018;32:225–9.

SUMMARY

Primary ITP and it's modern treatment

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease causing a lowered platelet count with hemorrhagic manifestations. While a patient's tendency to bleed varies, serious life-threatening bleeding is a rare event. Paradoxically, ITP patients also have an increased risk of thrombosis. The platelet count in ITP-patients is below $100 \times 10^9/l$, at diagnosis often below $10 \times 10^9/l$. The pathogenesis of ITP is complicated and still partly unknown, but research has shed new light on its mechanisms and new treatment options have become available.