

Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje imunosne trombocitopenije u odraslih

Dražan Pulanić^{1,2}, Silva Zupančić-Šalek^{2,3,4}, Ana Boban^{1,2}, Slobodanka Ostojić Kolonić^{2,5}, Davor Galušić⁶, Toni Valković⁷

¹ KBC Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

³ KB Sveti Duh

⁴ Medicinski fakultet Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

⁵ KB Merkur

⁶ KBC Split

⁷ KBC Rijeka, Medicinski fakultet i Fakultet zdravstvenih studija Sveučilište u Rijeci

Postojeće Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije (ITP) u odraslih objavljene su u Liječničkom vjesniku 2017. godine (1). S obzirom da su u međuvremenu publicirane nove međunarodne smjernice za ITP (2,3), te da su nastupila nova znanja i stavovi posebno o terapijskom pristupu toj bolesti (4,5), ovaj tekst nadopuna je postojećih hrvatskih smjernica prilagođen najsuvremenijim saznanjima o ITP-u. Ova nadopuna smjernica za ITP u odraslih izrađena je suradnjom Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem, Hrvatskog društva za hemostazu i trombozu Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) i Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a.

1. Definicija imunosne trombocitopenije

U samoj definiciji primarne ITP nije došlo do promjene; ITP je stečeni autoimunosni poremećaj koji dovodi do izoliranog smanjenja broja trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi, uz izostanak uzročnog ili osnovnog stanja koje je moglo dovesti do trombocitopenije (1-3, 6,7). Imuna trombocitopenija dijeli se prema trajanju bolesti na: a) akutnu (novodijagnosticiranu) ITP u trajanju do tri mjeseca nakon postavljanja dijagnoze, b) perzistentnu ITP koja traje od tri do dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze, i c) kroničnu ITP koja traje dulje od dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze (1-7).

2. Dijagnostička obrada imunosne trombocitopenije

Dijagnoza ITP-a pretpostavlja se kada anamneza, fizikalni pregled, kompletna krvna slika i citološka analiza razmaza periferne krvi ne ukazuju na drugu etiologiju trombocitopenije. Ne postoji "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze ITP-a. Potrebno

je isključiti niz čestih uzroka sekundarne trombocitopenije: virusne bolesti, imunodeficijencije, autoimunosne bolesti (osobito sistemski eritemski lupus i antifosfolipidni sindrom), limfoproliferativne bolesti, primjenu antitrombocitnih i drugih lijekova te recentno primijenjenih cjepiva (1-3, 6,7). Tijekom pregleda bolesnika bitno je provjeriti postoje li uz simptome krvarenja i hepatosplenomegalija, limfadenopatija, ili znaci kongenitalnih poremećaja. U analizi hematoloških nalaza treba potvrditi izoliranu trombocitopeniju s razinom trombocita manjom od $100 \times 10^9/L$, uz normalan broj leukocita i normalnu diferencijalnu krvnu sliku. Anemija je moguća samo uz značajna krvarenja. U obradu je svakako potrebno uključiti citološki razmaz periferne krvi (kako bi se isključila pseudotrombocitopenija i drugi hematološki poremećaji), broj retikulocita, direktni antiglobulinski test, kvantitativno određivanje imunoglobulina, testiranje na HIV, HCV, HBV, te *Helicobacter pylori*. Tijekom obrade mogu se odrediti i antitrombocitna, antifosfolipidna i antinuklearna antitijela, hormoni štitnjače, te PCR na parvovirus i CMV, iako temeljem razine dokaza ne postoje izrazite preporuke za navedene pretrage u obradi ITP-a. Analiza koštane srži nije potrebna u bolesnika s tipičnom prezentacijom ITP-a, no može biti potrebna u starijih od 60 godina, u bolesnika sa sustavnim simptomima, u kojih postoji sumnja na hematološku neoplazmu, u onih koji ne odgovaraju na terapiju za ITP, u onih s relapsom ITP-a te u onih u kojih se planira splenektomija (1-3,6,7). U bolesnika u kojih se planira splenektomija potrebno je isključiti Gaucherovu bolest. Uz morfološku analizu koštane srži, treba razmotriti protočnu citometriju i citogenetiku (1-3, 6,7). Ako je utvrđen uzrok koji je doveo do ITP-a (autoimunosna, virusna, limfoproliferativna bolest...) onda je riječ o sekundarnoj ITP.

Terapijski odgovor na terapiju specifičnu za liječenje ITP-a (kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini (IVIg)) podržava dijagnozu ITP-a, no ne isključuje sekundarni ITP (koji također često odgovara na terapiju IVIg-om i kortikosteroidima) (2,3). Potpuni izostanak odgovora na terapiju kortikosteroidima te posebno IVIg-om nalaže oprez pri postavljanju dijagnoze ITP-a.

3. Ciljevi liječenja imunosne trombocitopenije

Nakon inicijalne dijagnostičke obrade, važno je steći uvid u životni stil bolesnika, rizike od ozljeda i krvarenja vezane uz zanimanje i uobičajene tjelesne aktivnosti, te procijeniti učestalost i simptome krvarenja. Važno je utvrditi komorbiditete, provjeriti koristi li bolesnik antitrombocitne ili druge lijekove ili pripravke koji mogu povećavati rizik krvarenja (1-3). S bolesnikom treba raspraviti i usvojiti učinkovit i minimalno rizičan terapijski plan, koji omogućava ostvarenje dobre kvalitete života. Dakle, ciljevi terapije trebaju biti individualizirani prema bolesniku i fazi bolesti. Terapija treba spriječiti epizode ozbiljnog krvarenja, i treba održati ciljanu razinu trombocita od barem $20\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$ za simptomatske bolesnike jer se rizik od ozbiljnog krvarenja povećava ako su trombociti ispod ove razine. Terapija treba biti minimalno toksična i treba optimizirati kvalitetu života (1-3, 6,7). Broj trombocita manji od $30 \times 10^9/\text{L}$ uobičajena je granica za početak liječenja. Međutim, kako je već istaknuto, broj trombocita nikako nije jedina i izolirana odrednica početka liječenja. Odluka o početku aktivnog liječenja individualna je za svakog bolesnika i temelji se na ozbiljnosti krvarenja, broju trombocita, riziku krvarenja, životnom stilu, starosti bolesnika i komorbiditetima (1-7).

4. Linije liječenja imunosne trombocitopenije u odraslih:

a) Prva linija liječenja

- **Glukokortikoidi** s IVIg-om ili bez njega okosnica su prve linije terapije, uz ostale hitne postupke prema potrebi. Prednizon u dozi od 1 mg/kg (ili 0,5-2,0 mg/kg) dnevno *per os* primjenjuje se tijekom 2-4 tjedna do postizanja odgovora trombocita, a alternativno se može primijeniti metilprednizolon *per os* ili *iv* u ekvivalentnim dozama. Nakon postizanja odgovora, doza lijeka se postupno smanjuje. Umjesto prednizona ili metilprednizolona mogu se primijeniti i visoke pulsne doze deksametazona 40 mg *iv* dnevno tijekom 4 dana svaka 2-4 tjedna. U odabiru pristupa

liječenju značajnu ulogu imaju želje bolesnika i liječnika te iskustva pojedinih centara. Idealno glukokortikoidne ne treba primjenjivati duže od 6 tjedana, osim u malog broja bolesnika koji mogu imati korist od dugotrajnije terapije glukokortikoidima, ali u niskim dozama.

- **Intravenski imunoglobulini (IVIg)** primjenjuju se uz kortikosteroide ukoliko je potrebno brzo povisiti broj trombocita, primjerice kod ozbiljnog krvarenja ili neodgodivog kirurškog zahvata. Višekratno ili periodično mogu se primijeniti u bolesnika s izostankom ili nedostatnim odgovorom na kortikosteroide. Uz premedikaciju, IVIg se može primijeniti u dnevnoj dozi od 1 g/kg tjelesne težine jedan ili dva dana, a alternativno 0,4 g/kg tjelesne težine na dan tijekom pet dana.
- **Transfuzije koncentrata trombocita u ITP treba izbjegavati**, a ako su nužne u vitalno ugrožavajućim krvarenjima, tada se kombiniraju s primjenom IVIg-a i kortikosteroida.

b) Druga linija liječenja

- **agonisti trombopoetinskih receptora:** za liječenje bolesnika s ITP-om refraktornim na prvu liniju liječenja ili s relapsom bolesti nakon prve linije liječenja. U Hrvatskoj su danas dostupna dva agonista trombopoetinskih receptora – peroralni eltrombopag i supkutani romiplostim. Rezultati kliničkih studija i dugoročnih praćenja iz svakodnevne kliničke prakse ukazuju na visoku učinkovitost i dobar sigurnosni profil ovih lijekova.
- **rituksimab:** u odabраних bolesnika s ITP-om koji nisu imali odgovor ili su izgubili odgovor na prvu liniju liječenja. U vrijeme COVID-19 pandemije prednost dati drugim modalitetima liječenja.

c) Treća i kasnije linije liječenja

- **splenektomija:** idealno najmanje 12-24 mjeseci nakon dijagnoze ITP-a, zbog mogućnosti spontane ili terapijske trajne remisije bolesti.
- **agonisti trombopoetinskih receptora:** u bolesnika s refraktornom bolešću ili relapsom nakon prethodnih linija liječenja. U slučaju neuspjeha liječenja jednim trombopoetinskim agonistom, može se pokušati primjena drugog, budući da su eltrombopag i romiplostim dvije različite molekule, s različitim veznim mjestima na receptoru za trombopoetin.
- **rituksimab:** u odabраних bolesnika s

refraktornom bolešću ili relapsom nakon prethodnih linija liječenja. U vrijeme COVID-19 pandemije prednost dati drugim modalitetima liječenja.

d) Ostali imunosupresivi u bolesnika s refraktornom bolešću ili relapsom nakon prethodnih linija liječenja (unatoč ograničenoj razini kliničkih dokaza)

- azatioprin, mikofenolat mofetil, rjeđe ciklosporin, ciklofosfamid, vinka-alkaloidi, druge terapijske opcije

e) Uključivanje bolesnika u kliničke studije

- razmotriti uključivanje bolesnika u kliničke studije, ukoliko su dostupne.

U zaključku, Hrvatska kao i mnoge europske države ima nacionalne smjernice za dijagnostiku i liječenje ITP-a koje pomažu kliničaru u potrebnoj dijagnostici i odabiru liječenja (8-11). Periodično ih treba obnavljati i dopunjavati kako bi se postojeće znanje o toj rijetkoj bolesti prilagodilo praksi i financijskim mogućnostima pojedine zemlje. Još jednom je nužno naglasiti da je potreban individualizirani pristup za odabir optimalnog liječenja, prilagođenog dobi, životnom stilu, komorbiditetima i očekivanjima pojedinog bolesnika, s ciljem postizanja sigurne razine trombocita kako bi se preveniralo krvarenje, uz minimalnu toksičnost terapije.

Literatura:

1. Zupančić Šalek S, Pulanić D, Ostojić-Kolonić S, Pejša V, Valković T, Nemet D. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. *Liječ Vjesn.* 2017;139:192-8.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, i sur. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, i sur. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866.
4. Ghanima W, Gernsheimer T, Kuter DJ. How I treat primary ITP in adult patients who are unresponsive to or dependent on corticosteroid treatment. *Blood.* 2021 Apr 7;blood.2021010968.
5. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Rev.* 2021 Mar 8:100822.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-186.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190-4207.
8. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, Hiller E, Kiefel V, Müller-Beissenhirtz H, i sur. Diagnosis and therapy of autoimmune thrombocytopenia. Recommendations of a joint Expert Group of DGHO, DGTI, DTH. *Onkologie.* 2010;33(Suppl 3):2-20.
9. Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, i sur.; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clin (Barc).* 2012;138:261.e1-261.e17.
10. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, Beguin Y, Lambert C. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clin Belg.* 2021;Feb 26:1-14.
11. Pabinger I, Gastl G, Steurer M, Sormann S, Fillitz M, Friedl J, i sur. Primary immune thrombocytopenia in adults: diagnostics and treatment consensus statement of the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO). *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124:111-123.