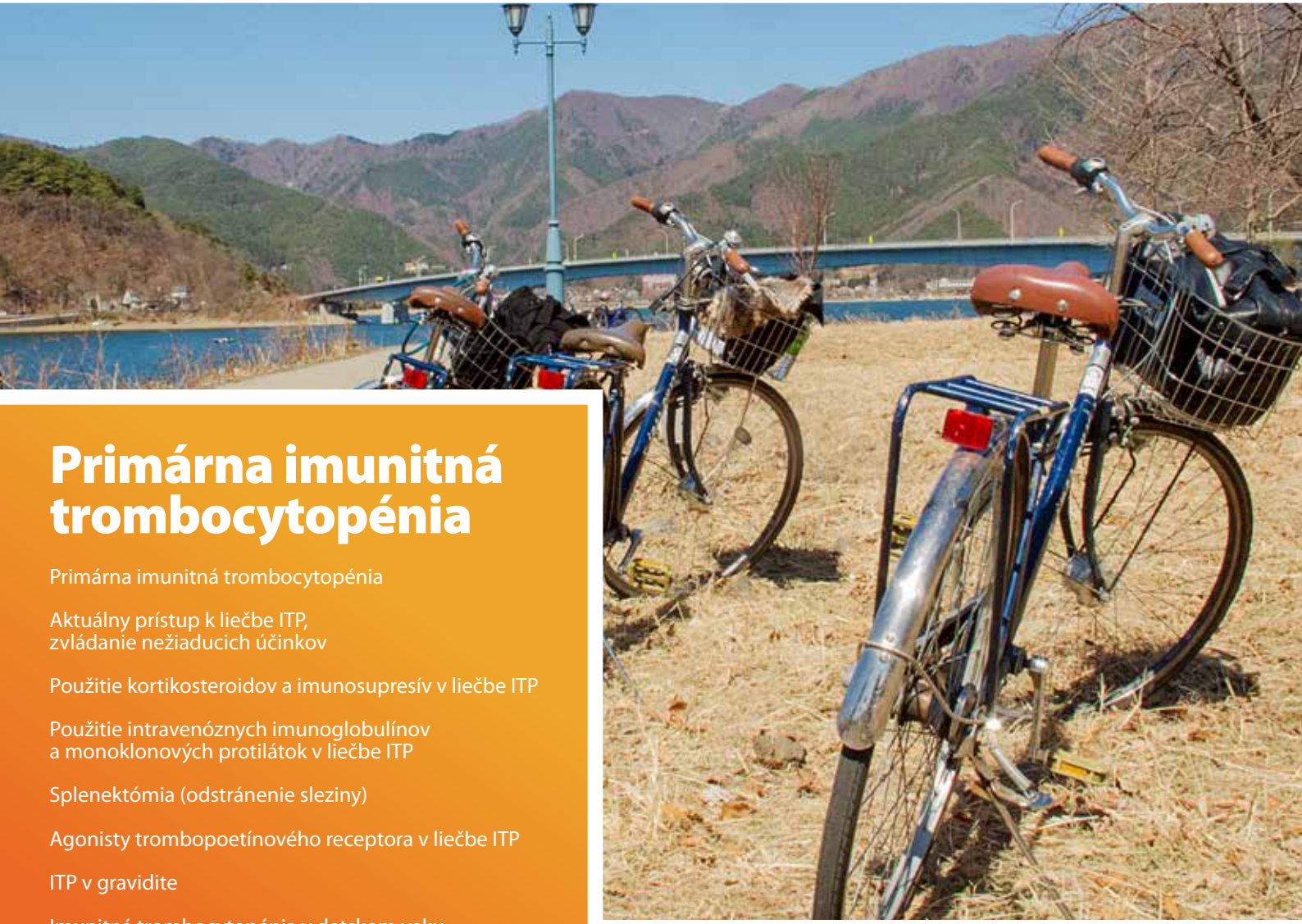
Akadémia pacienta 01/17
Vzdelávanie pacientov každého veku
Zdravotnícka oblasť



Primárna imunitná trombocytopénia

Primárna imunitná trombocytopénia

Aktuálny prístup k liečbe ITP, zvládanie nežiaducich účinkov

Použitie kortikosteroidov a imunosupresív v liečbe ITP

Použitie intravenóznych imunoglobulínov a monoklonových protilátok v liečbe ITP

Splenektómia (odstránenie sleziny)

Agonisty trombopoetínového receptora v liečbe ITP

ITP v gravidite

Imunitná trombocytopénia v detskom veku

Nové perspektívy v liečbe ITP

NOVARTIS
SLOVENSKÝ PACIENT

Úvod

Primárna imunitná trombocytopénia (ITP) je imunologicky podmienené ochorenie, charakterizované izolovanou trombocytopéniou, definovanou hodnotou trombocytov v krvnom obraze menej ako 100x10^9/l pri neprítomnosti iných príčin, ktoré môžu viesť k trombocytopénii. ITP ročne postihne 6 – 7 ľudí zo 100 000 obyvateľov. Vyšší výskyt je u žien, vo veku nad 60 rokov je výskyt u oboch pohlaví rovnaký. Počet nových prípadov narastá vekom. U detí je typický sezónny výskyt ITP (hlavne v jarných a letných mesiacoch). Donedávna skratka ITP označovala idiopatickú trombocytopenickú purpuru, ale súčasné poznanie imúnnych mechanizmov ochorenia a skutočnosť, že ochorenie nemusí byť vždy sprevádzané krvácaním alebo ho sprevádzajú len minimálne prejavy krvácania, viedli k revízii terminológie ITP. Na trombocytopénii sa okrem deštrukcie trombocytov podieľa porucha maturácie megakaryocytov, znížená produkcia megakaryocytov a trombocytov, neadekvátna odpoveď megakaryocytov na zníženie trombocytov v periférnej krvi a relatívny nedostatok endogénneho trombopoetínu.

Diagnostika ITP sa opiera predovšetkým o vylúčenie inej príčiny trombocytopénie a zahŕňa anamnézu, klinický obraz, fyzikálne a laboratórne vyšetrenia. Hlavným cieľom liečby je zabezpečiť taký počet trombocytov, ktorý by zabránil závažnému krvácaniu. Stratégia liečby je zameraná na potlačenie tvorby protilátok, odstránenie miesta zániku trombocytov a stimuláciu produkcie trombocytov. Prvolíniová liečba pozostáva z aplikácie kortikosteroidov alebo intravenóznych imunoglobulínov (IVIG). V urgentných situáciách sa často používajú kortikosteroidy vo vysokých dávkach, možná je kombinácia aj s parenterálnymi imunoglobulínmi. V život ohrozujúcich prípadoch je indikované aj podanie trombocytových koncentrátov. Ako druholíniová liečba po zlyhaní prvolíniovej liečby sa používa splenektómia, imunosupresíva, monoklonové protilátky alebo agonisty trombopoetínového receptora.

Obsah

3 **Primárna imunitná trombocytopénia**
6 **Aktuálny prístup k liečbe ITP, zvládanie nežiaducich účinkov**
9 **Použitie kortikosteroidov a imunosupresív v liečbe ITP**
12 **Použitie intravenóznych imunoglobulínov a monoklonových protilátok v liečbe ITP**
15 **Splenektómia (odstránenie sleziny)**
18 **Agonisty trombopoetínového receptora v liečbe ITP**
21 **ITP v gravidite**
23 **Imunitná trombocytopénia v detskom veku**
26 **Nové perspektívy v liečbe ITP**

Vydavateľ

SLOVENSKÝ PACIENT, občianske združenie, Súbežná 3/A, 811 04 Bratislava IČO: 42184371
www.slovenskypacient.sk

Autori textov: MUDr. Juraj Chudej, PhD., MUDr. Daniela Večeřová, MUDr. Tomáš Guman, PhD., MUDr. Erika Čellárová, MUDr. Marta Kučeráková, MUDr. Ľubica Váleková, PhD., MUDr. Zuzana Sninská, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MUDr. Eva Mikušková, PhD.

Odborný garant: MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Projektový manažér: PaedDr. Peter Glocko,
e-mail: glocko@medmedia.sk, tel.: 00421 918 730 176

Grafická koncepcia: Svetlonos, s. r. o.
www.svetlonos.sk

Fotografie: www.shutterstock.com
Dátum vydania: máj 2017

Kopírovať, znovupublikovať alebo rozširovať ktorékoľvek časti textu je možné len s výhradným súhlasom vydavateľa.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Primárna imunitná trombocytopénia

Primárna imunitná trombocytopénia (ITP) je získané autoimunitné ochorenie, charakterizované izolovanou trombocytopéniou (počet trombocytov je pod 100x10^9/l). Skratka AITP (autoimunitná idiopatická trombocytopenická purpura) bola používaná v minulosti. ITP môže byť spôsobená zvýšenou deštrukciou krvných doštičiek (trombocytov) antitrombocytovými autoprotilátkami. Na trombocytopénii sa okrem deštrukcie trombocytov podieľa aj porucha vyzrievania megakaryocytov (mladšie nezrelé bunky vývoja trombocytov, z ktorých zrením v kostnej dreni vznikajú zrelé krvné doštičky), ako aj ich neadekvátna odpoveď na zníženie počtu trombocytov v periférnej krvi. Ďalšou možnou príčinou ITP je nedostatok rastového hormónu pre trombocyty – trombopoetínu (TPO). Pri ITP sa predpokladá, že hladina TPO je nízka na aktivovanie megakaryocytov v kostnej dreni. Trombocytopénia pri ITP je rôzne závažná a trvá rôzne dlho. U dospelých pacientov je charakteristický pomalý nástup trombocytopénie bez predchádzajúceho akútneho ochorenia a chronický priebeh ITP. Klinická prezentácia ITP je veľmi variabilná a závisí od stupňa trombocytopénie. Časť pacientov je asymptomatická. Pri poklese počtu trombocytov (Tr < 20 až 30x10^9/l) sú symptómy závažnejšie a zahŕňajú predovšetkým kožné (bodkovité krvácania, modriny) a sliznicové krvácania (z nosa, ďasien, tráviaceho traktu, nadmerné menštruačné krvácanie). Chýbajú však príznaky iného ochorenia (napr. horúčka, zapálené hrdlo, zväčšené lymfatické uzliny, bolesť brucha). Na prítomnosť ITP môže prvýkrát upozorniť aj zvýšené krvácanie po úraze, trhaní zubov, vybratí mandlí či iných operačných zákrokoch. Diagnostika tohto ochorenia sa opiera predovšetkým o vylúčenie inej príčiny trombocytopénie a zahŕňa anamnézu, klinický obraz, fyzikálne a laboratórne vyšetrenia. V súčasnosti nemáme k dispozícii žiadny klinický alebo laboratórny parameter, ktorý by jednoznačne potvrdil diagnózu ITP. Pri ITP sa využíva jednak symptomatická liečba zameraná na liečbu a prevenciu krvácania, ako aj kauzálna liečba, snažiaca sa ovplyvniť vlastnú príčinu trombocytopénie. Hlavným cieľom liečby je zabezpečiť taký počet trombocytov, ktorý by zabránil závažnému krvácaniu. Preto úplná normalizácia ich počtu nie je nevyhnutná. Stratégia terapie je zameraná na potlačenie tvorby protilátok, odstránenie miesta zániku trombocytov a stimuláciu produkcie trombocytov. Pred jej začatím je potrebné dôsledne zvážiť pomer rizika krvácavých komplikácií a nežiaducich účinkov liečby s dôrazom na zachovanie dobrej kvality života. Manažment liečby zahŕňa celý rad rôznych liekov s odlišným mechanizmom účinku. Napriek adekvátnej terapii u časti pacientov (približne 20 %) dlhodobo pretrváva trombocytopénia ťažkého stupňa (počet trombocytov je pod 10x10^9/l), spojená s vyšším rizikom závažného i život ohrozujúceho krvácania. K novým liečebným možnostiam, využívaným predovšetkým v tejto skupine pacientov, patria agonisty trombopoetínového receptora (stimulujú tvorbu krvných doštičiek v kostnej dreni) a monoklonové protilátky, akou je napríklad rituximab (blokujú tvorbu autoprotilátok proti trombocytom).

Čo je primárna imunitná trombocytopénia?

Primárna imunitná trombocytopénia (ITP) je príkladom získaného autoimunitného ochorenia. Tieto ochorenia sú charakterizované tým, že organizmus začne vytvárať protilátky (autoprotilátky) proti vlastným bunkám, v tomto prípade krvným doštičkám (trombocytom). Imunitný systém ich považuje za cudzie, a preto ich deštruuje. Spúšťacím mechanizmom tvorby autoprotilátok môže byť vírusová alebo bakteriálna infekcia, užívanie niektorých liekov, no vo väčšine prípadov ITP je príčina jej vzniku neznáma. Miestom zániku trombocytov je hlavne slezina, ale trombocyty môžu zanikať aj v pečeni. Ďalším možným mechanizmom vzniku ITP je aj útlm tvorby mladších nezrelých buniek vývoja trombocytov (megakaryocyty, z ktorých zrením vznikajú zrelé krvné doštičky) v kostnej dreni, ako aj nedostatočná odpoveď megakaryocytov na znížený počet trombocytov. U niektorých pacientov bola zistená aj znížená hladina rastového faktora pre krvné doštičky – trombopoetínu (tvorí sa v pečeni).

Čo sú krvné doštičky (trombocyty)?

Všetky krvné bunky pochádzajú z počiatočných (zárodočných) buniek v kostnej dreni, ktoré sa nazývajú kmeňové bunky. Kmeňové bunky dozrievajú na 3 typy krvných buniek – červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky – podľa potrieb vášho tela. Tieto krvné bunky sa v tele prenášajú pomocou priezračnej tekutiny nazývanej plazma. Červené krvinky pomáhajú prenášať kyslík do svalov, mozgu, srdca a iných orgánov. Biele krvinky pomáhajú telu bojovať s infekciou. Krvné doštičky pomáhajú tvoriť krvné zrazeniny a zastaviť krvácanie. Sú to oválne alebo okrúhle telieska bez jadra, čiže nie sú to pravé bunky. Pravdepodobne ste už krvné doštičky videli bez toho, že by ste o tom vôbec vedeli. Sú súčasťou chrasty, ktorá sa vytvára na rezných ranách a odreninách. Fyziologický (normálny) počet trombocytov je 140 až 400x10^9/l. Pokles počtu trombocytov nazývame trombocytopénia, pri ITP môže ich množstvo klesnúť aj pod 5 až 10x10^9/l. U zdravých ľudí žijú krvné doštičky približne 8 až 10 dní. Samozrejme, ak sa využijú na zrážanie krvi, nedožijú sa až toľko. U ľudí s ITP sa krvné doštičky ničia rýchlejšie ako zvyčajne, takže ich životnosť je kratšia. Môže to byť len jeden deň alebo dokonca len niekoľko hodín.

Aký častý je výskyt ITP?

ITP je všeobecne najčastejšie hematologické autoimunitné ochorenie. Uvádza sa, že ITP ročne postihne 6 až 7 ľudí zo 100 000 obyvateľov. Vyšší výskyt je u žien, vo veku nad 60 rokov je výskyt u oboch pohlaví rovnaký. Počet nových prípadov narastá vekom. U detí je typický sezónny výskyt ITP (hlavne v jarných a letných mesiacoch). Na záver môžeme povedať, že ITP postihuje všetky vekové kategórie a všetky etnické skupiny.

Ako sa prejavuje ITP?

Klinické príznaky ITP sú variabilné a závisia od počtu trombocytov. Stretávame sa s rôznymi prejavmi krvácania, napr.: bodkovité krvácania na koži veľkosti hrotu ihly alebo špendlíkovej hlavičky (petechie), ale aj väčšie kožné podliatiny. Veľmi nepríjemné je krvácanie z nosa, ďasien alebo krvácanie do moču, stolice, nadmerné menštruačné krvácanie. Závažnou, no, našťastie, vzácnou komplikáciou je krvácanie do centrálneho nervového systému. Nadmerné krvácanie po úraze, vytrhnutí zubov, vybratí mandlí, akejkoľvek operácii môže byť prvým príznakom ITP. Klinické prejavy krvácania sú častejšie a závažnejšie u starších pacientov.

Aké typy ITP poznáme?

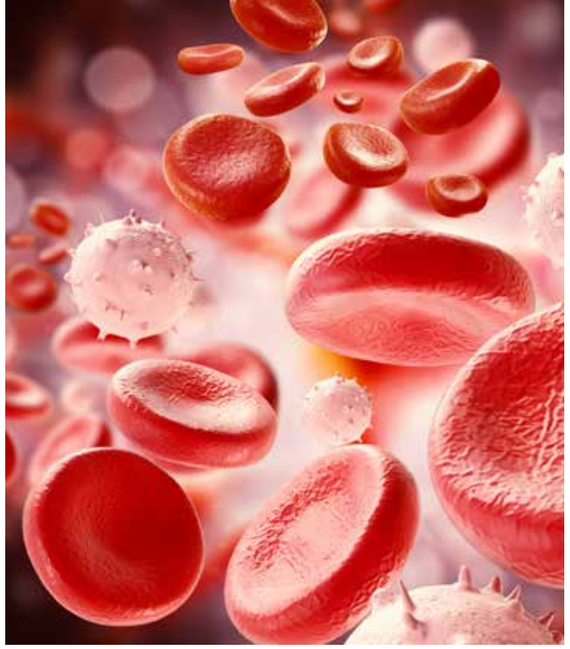
Nerozoznávame žiadne typy ITP. Niektorí pacienti môžu mať ochorenie nazývané tzv. sekundárna imunitná trombocytopénia. To je vtedy, keď pokles počtu trombocytov (sekundárny) sprevádza iné (primárne) ochorenie, ako sú niektoré reumatologické a nádorové ochorenia, infekčné ochorenia, ochorenia štítnej žľazy. Do tejto skupiny patria aj trombocytopénie spôsobené napríklad vplyvom niektorých liekov. ITP však môžeme klasifikovať podľa jej priebehu na akútnu, trvajúcu zvyčajne 3 mesiace, stálu alebo perzistentnú, ktorá pretrváva 3 až 12 mesiacov, a chronickú, prebiehajúcu viac ako 12 mesiacov. Hlavne v závislosti od klinického priebehu rozoznávame závažnú ITP (ITP s krvácajúcimi prejavmi, ktorú už musíme liečiť) a refraktérnu ITP (ITP vyžadujúca liečbu aj po odobratí sleziny).

Môžu moje deti a vnúčatá dostať odo mňa ITP?

ITP nie je nákazlivá. Nepatrí medzi infekčné choroby. Nie je ani dedičným ochorením.

Je možné vzniku ITP nejako predchádzať?

Neexistuje žiadny spôsob, ako tomuto ochoreniu predchádzať alebo ako sa mu vyvarovať.



Je ochorenie ITP nebezpečné?

Pre ITP je typické zvýšené riziko krvácania v závislosti od poklesu počtu krvných doštičiek. Preto by sa pacienti s ITP mali vo zvýšenej miere vyhýbať úrazom, adrenalínovým, ale aj iným typom športu (hlavne kontaktným – futbal, hokej, basketbal a pod.), kde hrozí zvýšené riziko poranenia alebo úrazu. Dôležité je aj vyvarovať sa užívania liekov, ktoré znižujú funkciu trombocytov a tým zvyšujú riziko krvácania (lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej, nesteroidné antireumatiká (protizápalové lieky), niektoré z liekov na depresiu, chinín (vyvarujte sa aj konzumácie nápojov s obsahom chinínu, napr. tonikové nápoje), produkty/prípravky z Ginkgo biloby, niektoré antibiotiká a pod. alebo liekov, ktoré „zrieďujú“ krv (warfarín, tiklopidín, rivaroxaban, apixaban a pod.). Je dôležité, aby ste svojmu ošetrujúcemu lekárovi oznámili akékoľvek užívanie liekov, aj voľnopredajných, vitamínov alebo výživových doplnkov, ktoré ste si bez predpisu zakúpili v lekárni, supermarkete alebo v obchode so zdravou výživou.

Ako sa diagnostikuje ITP?

Všeobecne platí, že diagnózu ITP stanovíme až po vylúčení iných príčin poklesu počtu trombocytov. Neexistuje žiadne presné a definitívne vyšetrenie alebo test pre potvrdenie diagnózy ITP. Ak ošetrujúci lekár nezistí na základe anamnestických údajov odobratých od pacienta, klinického vyšetrenia pacienta, rôznych laboratórnych vyšetrení (hematologických, biochemických, sérologických, v niektorých prípadoch aj vyšetrenia kostnej drene) príčinu poklesu počtu trombocytov, môže konštatovať diagnózu imunitná trombocytopénia.

Mám sa báť, ak mám ITP a môj zubár mi chce vytrhnúť zub?

Je dôležité, aby nielen zubár, ale aj ktorýkoľvek váš ošetrujúci lekár vedel, že ste pacient s ITP. Pred každým operačným zákrokom, čiže aj pred vytrhnutím zuba, váš hematológ rozhodne, či je na tento výkon potrebná nejaká špeciálna príprava. Existujú odporúčané cieľové hodnoty počtu trombocytov pre jednotlivé operačné zákroky, no každá takáto situácia sa musí vždy posudzovať prísne individuálne.

Je nutné ITP vždy liečiť?

Začatie liečby sa odvíja od rizika krvácania. Ak je riziko prítomné, tak je terapiu nutné začať. V niektorých prípadoch môže ITP aj spontánne odznieť (bez liečby), hlavne u detí, kde sa častejšie stretávame s akútnou formou ITP. U dospelých je častá chronická forma ITP, ale aj tu sa vyskytnú prípady spontánneho ústupu ochorenia (bez liečby).

Je možné ITP vyliečiť?

V niektorých prípadoch sa stretávame so spontánnym ústupom ITP, a to aj bez začatia liečby. Neexistuje v súčasnosti liek, ktorý by bol tým najlepším, najúčinnejším v liečbe ITP. A takisto nevieme predpovedať, ako sa bude toto ochorenie u daného pacienta v čase vyvíjať. Našťastie, u väčšiny pacientov sa podarí udržať počet trombocytov na úrovni, ktorá je bezpečná vzhľadom na riziko krvácania (a to niekedy aj bez terapie). Nie je nutné docieliť úplne normálny počet krvných doštičiek. Počet trombocytov 30x10^9/l a viac sa zdá byť dostatočný na prevenciu závažného krvácania. Niekedy je zložité nájsť pre konkrétneho pacienta správny typ liečby, ktorý by fungoval na 100 %. Vždy musíme rátať aj s možnými nežiaducimi účinkami danej terapie. Preto je nutné pri jej indikovaní vždy zvážiť pomer medzi rizikom (nežiaduce účinky) a benefitom (účinnosťou liečby) pre pacienta. Snahou ošetrujúceho lekára je u pacienta s ITP navodiť remisiu (uzdravenie) – uspokojivý počet trombocytov, neprítomnosť krvácavých prejavov. Je však potrebné si pamätať, že ITP sa môže aj opakovať (relabovať).

MUDr. Daniela Večeřová

Aktuálny prístup k liečbe ITP, zvládanie nežiaducich účinkov

Na úvod je potrebné uviesť, že liečba ITP sa riadi nielen podľa počtu trombocytov, ale aj podľa klinických príznakov. Liečba teda závisí od závažnosti krvácavých prejavov alebo od rizika ich vzniku. Pacienti s miernym znížením počtu trombocytov nevyžadujú žiadnu liečbu, stačí pozorné sledovanie a kontrolovanie počtu doštičiek. Niektorí pacienti potrebujú zvýšenie počtu trombocytov len pred plánovaným operačným výkonom, ktorý je rizikom pre vznik krvácania. Iné riziko vzniku krvácania má pacient, ktorý má sedavé zamestnanie, a iné aktívny hasič alebo potápač. Iné riziko má inak zdravý pacient (len s ITP) a iné pacient s viacerými ďalšími závažnými ochoreniami (napr. cukrovka, vysoký krvný tlak, ochorenie pečene a pod.).

V liečbe ITP sa používajú rôzne typy liekov, ktoré jednak znižujú deštrukciu krvných doštičiek (ovplyvňujú imunitný systém) a jednak zvyšujú produkciu doštičiek v kostnej dreni.

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém:

- Kortikosteroidy (napr. prednizón, dexametazón). Tieto lieky môžu zvýšiť počet doštičiek potlačením a znížením aktivity imunitného systému. Hneď ako sa počet doštičiek zvýši na požadovanú úroveň, lekár vám bude postupne znižovať dávku až do úplného ukončenia liečby. Dĺžka liečby kortikosteroidmi zvyčajne trvá 2 až 6 týždňov.

- Ľudské protilátky – infúzie na zvýšenie počtu doštičiek – vnútrožilové (intravenózne) imunoglobulíny (IVIG). Podávajú sa vnútrožilovou infúziou trvajúcou 2 až 3 hodiny. Efekt sa dostaví najskôr do 2 až 4 dní, avšak prestanú pôsobiť v priebehu niekoľkých týždňov. Používajú sa v prípade závažných krvácavých prejavov alebo aj ako rýchle zvýšenie počtu doštičiek pred chirurgickým výkonom.

- Ďalším liekom, ktorý potláča imunitný systém, je rituximab. Je to monklonová protilátka, ktorá ovplyvňuje imunitný systém, znižuje počet B-lymfocytov, čím potláča imunitnú reakciu proti doštičkám. Potlačením reakcie sa znižuje likvidácia trombocytov a tým sa zvyšuje počet doštičiek.

Lieky, ktoré zvyšujú produkciu doštičiek:

- Agonisty trombopoetínového receptora – fungujú tak, že účinná látka sa viaže na receptory megakaryocytov, teda na materské bunky, z ktorých sa tvoria doštičky v kostnej dreni, čím pomáhajú kostnej dreni produkovať viac doštičiek. Dostupné lieky sú romiplostím alebo eltrombopag.

Ak mám ITP, musím užívať lieky?

Liečba ITP sa vždy riadi jednak počtom trombocytov, jednak prítomnými krvácavými prejavmi. Ak je počet trombocytov dostatočný a nie sú prítomné krvácavé prejavy, nemusíte brať žiadne lieky na ITP. Dospelí pacienti, ktorí majú počet trombocytov 30x10^9/l a viac a sú bez krvácavých prejavov, zvyčajne nevyžadujú liečbu. U pacientov sa sleduje počet trombocytov, výskyt a intenzita prípadných krvácavých prejavov.

Čo v prípade, že sa u mňa objavuje krvácanie?

V akútnom prípade závažného krvácania sa môže podať transfúzia trombocytov, ktoré sa získavajú z krvi získanej od darcov krvi. Efekt je okamžitý (dodáme priamo krvné doštičky), ale krátkodobý, pretože doštičky žijú len niekoľko dní a u pacientov s ITP zvyčajne ešte kratšie. V určitých prípadoch, napríklad ak nízky počet trombocytov pretrváva aj napriek liečbe alebo opakovane klesá po ukončení liečby, môže byť ďalšou možnosťou ovplyvnenia imunitného systému operačné odstránenie sleziny (splenektómia). Slezina je totiž miestom likvidácie krvných doštičiek s naviazanými protilátkami.

Mám sa niektorým liekom vyhýbať?

V súvislosti s liekmi netreba zabúdať na bežne dostupné lieky, často užívané pri virózach, bolestiach hlavy, zubov a podobne, ktoré ovplyvňujú/znižujú funkciu doštičiek, a teda je dôležité, aby ich pacienti s ITP neužívali, lebo tým zvyšujú riziko krvácavých príhod. Medzi tieto liečivá patrí napr. kyselina acetylsalicylová a ibuprofén.

Existuje 100 % účinný liek na ITP?

Nie, v súčasnosti nemáme k dispozícii liek, ktorý bol účinný na 100 %. Máme k dispozícii niekoľko typov liekov, ale nevieme dopredu povedať, ako bude liek pacientovi účinkovať. Každý liek má aj svoje nežiaduce účinky, preto pri výbere lieku pre konkrétneho pacienta musíme zvážiť PRE a PROTI – teda výhody a nevýhody príslušnej liečby.

Aké sú odporúčania pre liečbu ITP?

Liečba sa začína v prípade nízkeho počtu trombocytov a prítomných krvácavých prejavov. Vždy sa zvažuje liečba s ohľadom na celkový stav pacienta a ďalšie ochorenia, ktoré pacient má. Zvyčajne sa začína kortikosteroidmi, ako je prednizón, dexametazón, metylprednizolón. Ak sa liečbou dosiahne požadovaný počet trombocytov, dávka lieku sa postupne znižuje, až sa úplne ukončí. V prípade, že takáto liečba nefunguje, ďalšou možnosťou sú intravenózne imunoglobulíny (IVIG). IVIG sa podávajú pomalou infúziou do žily, zvyčajne 3 až 5 dní po sebe. Tieto lieky sa používajú aj v urgentných prípadoch, keď je potrebné rýchlo upraviť počet trombocytov.

Pokiaľ pacient dostal terapiu kortikosteroidmi (prípadne imunoglobulínom) a znovu mu poklesne počet krvných doštičiek a/alebo má krvácavé prejavy, prejde sa na 2. líniu liečby.

Na ovplyvnenie počtu trombocytov zvýšením produkcie doštičiek v kostnej dreni sa v druhej línii liečby ITP používajú agonisty trombopoetínového receptora. Eltrombopag vo forme tablety užívanej raz denne alebo romiplostím ako injekcia aplikovaná v ambulancii. V niektorých prípadoch sa v liečbe môže použiť aj monoklonová protilátka rituximab vo forme infúzie. V prípade neúčinnej medikamentóznej liečby sa v niektorých prípadoch môže ITP riešiť chirurgickým odstránením sleziny ako miesta likvidácie krvných doštičiek.

Imunosupresíva sa z liečby ITP postupne vytrácajú. Do tejto skupiny liekov patrili napr. azatioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolat mofetil či vinka alkaloidy.

Môže sa ochorenie po dosiahnutí remisie (uzdravenia) znovu vrátiť?

Niektorí pacienti majú za celý život len jednu epizódu ochorenia a viac sa im nevráti, ale sú aj pacienti s ITP, ktorí majú opakovane relapsy (opakovania) ochorenia. Podľa dĺžky trvania remisie sa zvolí buď tá istá liečba, ktorá navodila predchádzajúcu remisiu, alebo sa zvolí iná.

Ako dlho musím užívať liečbu?

Užívaním niektorých liekov sa u časti pacientov dosiahne remisia (napr. kortikoidy), niektoré účinkujú len krátkodobo (napr. IVIG väčšinou 2 až 4 týždne, transfúzia trombocytov niekoľko dní). Agonisty trombopoetínových receptorov sa užívajú dlhodobo, po ukončení liečby sa zvyčajne počet trombocytov vráti na pôvodné hodnoty.

Môžem stravou alebo diétou ovplyvniť ITP?

Nie sú známe potraviny, ktoré by ovplyvňovali ochorenie. Na podporu pevnosti cievnej steny je dobrý vitamín C (najlepšie z čerstvého ovocia), rutín, bylinky, ako je rebríček. Treba sa však vyvarovať nápojov s obsahom chinínu (Chito, Tonic), lebo o tejto látke vieme, že môže spôsobovať trombocytopéniu. Rovnako si treba dať pozor na liečivá obsahujúce kyselinu acetylsalicylovú, lieky s protizápalovým účinkom (ibuprofén). Nie je vhodné užívať produkty z ginka, niektoré antibiotiká a samozrejme lieky, ktoré sa používajú na „riedenie krvi“ (warfarín, ticlopidín, rivaroxaban, apixaban, dabigatran).

Aké lieky môžem použiť proti bolesti?

Vhodné sú lieky s obsahom paracetamolu, tramadolu, metamizolu. Určite neužívajte nesteroidné antireumatiká, tieto lieky znižujú „zrážaciu“ schopnosť trombocytov. Pred užitím nového lieku sa vždy radšej spýtajte svojho lekára. Informujte aj svojich lekárov – iných špecialistov (aj zubára) o tom, že máte ITP.

Čo mám robiť v prípade, že sa u mňa vyskytnú nežiaduce účinky?

V prípade, že sa u vás prejavia akékoľvek nežiaduce účinky, kontaktujte svojho lekára, ktorý vám liečbu predpísal. Určite svojvoľne neprerušujte liečbu bez jeho súhlasu.

MUDr. Tomáš Guman, PhD.

Použitie kortikosteroidov a imunosupresív v liečbe ITP

Kortikoterapia je štandardnou iniciálnou (úvodnou) liečbou pacientov s novodiagnostikovanou (akútnou) ITP, ale používa sa aj v terapii jej chronickej formy. Jej hlavnými predstaviteľmi sú kortikosteroidy (KS), ku ktorým patria: hydrokortizón, prednizón, prednizolón, metylprednizolón a dexametazón. Uvedené liečebné prípravky sa odlišujú svojimi vlastnosťami, ako je napríklad biologický polčas (údaj, ktorý nám hovorí, po akom čase sa množstvo danej látky v našom tele zredukuje na polovicu), protizápalový účinok, rôzne režimy dávkovania. O použití konkrétneho prípravku v rámci kortikoterapie sa rozhodujeme na základe jeho aplikačnej formy (perorálna – tablety alebo intravenózna – do žily), účinnosti, bezpečnostného profilu, nežiaducich účinkov, pridružených ochorení pacienta. V liečbe ITP sa využíva ich imunosupresívny (potláčajúci aktivitu imunitného systému) účinok, vďaka čomu dochádza k zvýšeniu počtu trombocytov. Podľa odporúčaní platných pre liečbu ITP sú KS zaradené do 1. línie terapie u novodiagnostikovaných (akútnych) pacientov s ITP indikovaných na liečbu. Cieľom je ovplyvnenie počtu trombocytov a tým aj krvácavých prejavov (hemoragická diatéza). Dosiahnutie počtu trombocytov ≥ $30x10^9$/l u pacienta v úvode liečby bez prejavov hemoragickej diatézy indikuje ukončenie liečby. Podobne aj dosiahnutie počtu trombocytov ≥ $50x10^9$/l u pacienta v úvode liečby s prejavmi hemoragickej diatézy indikuje ukončenie liečby. Najčastejšie používame prednizón. Aby nedošlo ku komplikáciám súvisiacim s podávaním KS (obezita, cukrovka, vysoký tlak a pod.), podávanie prednizónu sa má zastaviť u responderov (pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu) a non-responderov (pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu) do 4 týždňov s následnou detrakciou (postupným znižovaním dávky) v priebehu ďalších 4 týždňov.

Inou situáciou je akútny/urgentný stav (napr. krvácanie do centrálneho nervového systému, krvácanie z tráviaceho traktu, močovo-pohlavného systému, potreba urgentnej operácie), kde ide o život ohrozujúce stavy

s možným fatálnym krvácaním. V týchto situáciách sa používajú vysokodávkované KS (metylprednizolón a dexametazón) v kombinácii s intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG), kde je cieľom liečby zvýšiť počet trombocytov v čo najkratšom čase (najskôr však až po 24 hodinách). KS je možné kombinovať s inými liečebnými modalitami (IVIG, imunosupresíva, TPO agonisty). Imunosupresíva sú zaradené do 2. liečebnej línie v rámci terapie ITP. Zaraďujeme k nim napríklad: azatioprin, cyklosporín A, cyklofosfamid a iné. Zvyčajne je ich potrebné podávať dlhodobo. Prevláda značná interindividuálna variabilita v liečebných odpovediach. Chýbajú kontrolované randomizované klinické štúdie hodnotiace ich použitie v liečbe ITP. Hodnotenia zvyčajne vychádzajú z retrospektívnych analýz s malým počtom pacientov. Imunosupresíva sa považujú za potenciálne toxické lieky (imunosupresívny efekt, artériová hypertenzia, hepatopatia, sekundárne malignity a iné).

Čo je cieľom použitia KS v liečbe ITP?

Cieľom je dosiahnutie počtu trombocytov ≥ $30x10^9$/l u pacienta bez prejavov krvácania. Podobne aj dosiahnutie počtu trombocytov ≥ $50x10^9$/l u pacienta v úvode liečby s prejavmi krvácania indikuje ukončenie liečby. V prípade urgentného stavu (krvácanie do centrálneho nervového systému, krvácanie z tráviaceho traktu, močovo-pohlavného systému, urgentné operácie), kde ide o život ohrozujúce stavy, je cieľom liečby zvýšiť počet trombocytov v čo najkratšom čase (najskôr však až po 24 hodinách).

Ako dlho je z časového hľadiska možné používať KS v liečbe ITP?

Je to veľmi komplikovaná otázka. Aby nedošlo ku komplikáciám súvisiacim s podávaním KS u pacientov, ktorí odpovedali (responderi) alebo neodpovedali (non-responderi) na liečbu, platí, že liečba by sa mala ukončiť do 4 týždňov s postupným znižovaním dávky najneskôr do ďalších 4 týždňov, najmä u non-responderov. Prolongovaná (dlhodobá) liečba KS (> 2 mesiace) je spájaná s vyšším rizikom komplikácií, a preto by sme sa jej mali vyhnúť. Vysoký výskyt toxicity KS limituje ich dlhodobé použitie.

Je možné opakovať použitie KS v liečbe ITP?

Opakované použitie KS v liečbe ITP bez dosiahnutia liečebnej odpovede je vhodné použiť najviac 2x. Potom sa snažíme použiť už inú vhodnú a indikovanú liečebnú alternatívu pre ITP.

Aké sú najčastejšie nežiaduce účinky pri použití kortikosteroidov v liečbe ITP?

Nežiaduce účinky (NÚ) kortikosteroidov možno rozdeliť na akútne, spojené s aktuálnym užívaním, a chronické, ktoré sú skôr dlhotrvajúce. Prvé sú závislé skôr od aktuálnej dennej dávky kortikosteroidov (najmä nad 20 až 30 mg), druhé skôr od celkovej dĺžky užívania, a to už od dávky vyššej ako 10 až 15 mg (objavujú sa po mesiacoch až rokoch užívania). Akútne vedľajšie účinky ako vysoký tlak, zvýšená hladina cukru, poruchy trávenia, bolesti brucha, priberanie, akné sa po vysadení kortikosteroidov upravia zvyčajne veľmi rýchlo, rádovo v priebehu dní až týždňov. Chronické vedľajšie účinky, ako je sivý zákal, poruchy rastu u detí sú trvalé. Vedľajšie účinky ako rednutie kostí (osteoporóza), úbytok svalovej hmoty sa upravujú veľmi dlho – rádovo mesiace. Ďalej KS vplývajú aj na činnosť centrálneho nervového systému (CNS), čo sa klinicky prejaví poruchou nálady, depresiou, mániou či poruchami spánku. Významným nežiaducim účinkom je zvýšené riziko objavenia sa žalúdočného alebo dvanástorníkového vredu.

Existujú zásady profylaxie nežiaducich účinkov kortikosteroidov v liečbe ITP?

Áno, existujú určité odporúčania, zásady profylaxie NÚ pri použití KS z hľadiska životného štýlu a diétnych opatrení, ale aj zásady z hľadiska dispenzarizácie pacientov užívajúcich KS a monitoringu ich klinického stavu. Ide o dodržiavanie diétnych opatrení, ako je príjem stravy s nízkym obsahom sodíka, cukrov a vyšším prísunom bielkovín a draslíka, užívanie preparátov vápnika a vitamínu D. Z lekárskeho hľadiska sú potrebné opakované ambulantné kontroly, vrátane merania krvného tlaku, prípadne očné vyšetrenie (aj meranie vnútroočného tlaku), v určitých prípadoch aj denzitometrické vyšetrenie (meranie hustoty kostnej hmoty). Laboratórne je potrebné kontrolovať hladinu cukru, minerálov, hlavne sodíka, draslíka a vápnika.

Kedy je potrebné pacienta s ITP liečeného kortikosteroidmi hospitalizovať a kedy je možné liečiť ho v ambulancii?

Pacienta s ITP je potrebné hospitalizovať a liečiť na nemocničnom lôžku pri urgentnom stave, kde hrozí vysoké riziko krvácania do životne dôležitých orgánov (do centrálneho nervového systému, krvácanie z tráviaceho traktu, močovo-pohlavného systému) alebo v prípade urgentného operačného zákroku. Používajú sa vysokodávkované kortikosteroidy (metylprednizolón a dexametazón) v kombinácii s intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG), kde cieľom liečby je zvýšiť počet trombocytov v čo najkratšom čase. Ďalej hospitalizujeme aj pacientov, u ktorých predpokladáme zvýšenú toxicitu liečby (niektorí cukrovkári, hypertonici). Inou kategóriou sú pacienti s ITP a nutnosťou prípravy na operačný výkon, ktorí aktuálne nemajú potrebnú hodnotu trombocytov. Ostatných pacientov je možné liečiť ambulantne. Potrebné sú však pravidelné odbery krvi a aj kontrola klinického stavu pacienta.

Je možné terapiu kostikosteroidmi pri krátkodobom alebo dlhodobom použití v liečbe ITP rýchlo vynechať alebo ukončiť?

O spôsobe ukončenia liečby kortikosteroidmi rozhodne váš ošetrujúci lekár. Všeobecne platí, že čím dlhšie ich užívate, tým dlhšie bude trvať aj postupné znižovanie ich dávky. Nikdy však užívanie lieku neukončujte svojvoľne bez konzultácie s lekárom.

Kedy je potrebné kortikosteroidy v liečbe ITP kombinovať s inými liečebnými možnosťami?

Kombinácia KS v liečbe ITP s inými liečebnými modalitami sa odporúča napr. pri urgentných, život ohrozujúcich stavoch s možnosťou fatálneho krvácania. Cieľom liečby je využitie synergického (spolupôsobiaceho) účinku použitých liekov, kde sa predpokladá zvýšenie počtu trombocytov v čo najkratšom čase. Najčastejšou kombináciou je použitie intravenózneho imunoglobulínu (IVIG).

Čo je cieľom použitia imunosupresív v liečbe ITP?

Liečebným cieľom použitia imunosupresív v liečbe ITP je stabilizácia počtu trombocytov a zabránenie prejavom krvácania. Problémom je ich dlhodobé podávanie a monitoring ich nežiaducich účinkov.

Aké sú najčastejšie nežiaduce účinky pri použití imunosupresív v liečbe ITP?

Nežiaduce účinky imunosupresív môžeme rozdeliť na akútne, spojené s aktuálnym užívaním a chronické, ktoré sú skôr dlhotrvajúce, alebo na hematologické a nehematologické. Medzi akútne nežiaduce účinky patria: únava, slabosť, nechutenstvo, zníženie počtu bielych krviniek a rôzne typy infekcií, artériová hypertenzia, poškodenie pečene, obličiek a podžalúdkovej žľazy. Medzi chronické nežiaduce účinky patria: trvalé poškodenie pečene a obličiek, sekundárne malignity. Pre dlhodobý monitoring nežiaducich účinkov, trvalé poškodenie orgánov a možný sekundárny rakovinový potenciál sa v klinickej praxi uprednostňujú agonisty TPO receptora.

MUDr. Erika Čellárová

Použitie intravenóznych imunoglobulínov a monoklonových protilátok v liečbe ITP

Intravenózne (vnútrožilové) imunoglobulíny (IVIG) sú zaradené do 1. liečebnej línie v rámci terapie ITP. IVIG sa získava ako koncentrát protilátok z plazmy (tekutá zložka krvi bez obsahu červených krviniek) od zdravých darcov. Mechanizmus účinku spočíva v tom, že IVIG vytesní vlastné, proti krvným doštičkám namierené protilátky z väzby na ich povrchu a zabráni tak deštrukcii trombocytov v slezine. Liečba IVIG-om umožňuje pomerne rýchly vzostup počtu trombocytov (najčastejšie do 2 až 4 dní). Aplikáciu IVIG-ov môžeme bezpečne využiť aj v tehotenstve. Monoklonové protilátky (MP) sú zaradené do 2. liečebnej línie v rámci terapie ITP. Pomenovanie monoklonová protilátka znamená, že táto pochádza iba z jednej (klonálnej) populácie imunitnej (plazmatickej) bunky. Má teda presne definované vlastnosti a veľmi cielene (špecificky) sa viaže na svoj cieľ. Patologické bunky (v prípade ITP sú to B-lymfocyty, ktoré produkujú protilátky proti vlastným krvným doštičkám) majú na svojom povrchu prítomný proteín, ktorý MP vyhľadá a cielene sa naň naviaže. Po naviazaní MP na patologickú bunku dochádza k priamo k zániku tejto bunky, ako aj k aktivácii celého množstva imunitných dejov, ktorých výsledkom je tiež zničenie tejto bunky (dochádza tak k usmrteniu patologickej bunky viacerými účinnými mechanizmami súčasne). Zdravé tkanivo sa týmto procesom nepoškodí. Najčastejšie aplikovanou MP v liečbe ITP je rituximab, v niektorých prípadoch sa môže indikovať aj použitie alemtuzumabu.

Čo je intravenózny imunoglobulín a kedy sa používa pri liečbe ITP?

IVIG sa získava ako koncentrát protilátok z plazmy (tekutá zložka krvi bez obsahu červených krviniek) od zdravých darcov. Dostupných je niekoľko možností liečby pomocou IVIG, ktoré sa realizujú rôznymi spôsobmi a obsahujú rôzne množstvá IVIG-ov. Liek sa zvyčajne aplikuje do žily v priebehu 2 až 5 dní. Mechanizmus účinku spočíva v tom, že IVIG blokuje odstraňovanie krvných doštičiek slezinou, čím zvyšuje počet fungujúcich trombocytov v krvi. Najčastejšie sa používa pri krvácaniach ohrozujúcich život (vtedy sa kombinuje s kortikosteroidmi a koncentrátmi trombocytov), ako aj pri príprave pacientov s ITP na operačný zákrok.

Ako dlho trvá odpoveď pri použití IVIG v liečbe ITP?

Efekt liečby je veľmi účinný a rýchly s odpoveďou najčastejšie do 2 až 4 dní, ale väčšinou prechodný a odznieva do 4 týždňov.

Aké sú nežiaduce účinky pri použití IVIG-ov v liečbe ITP?

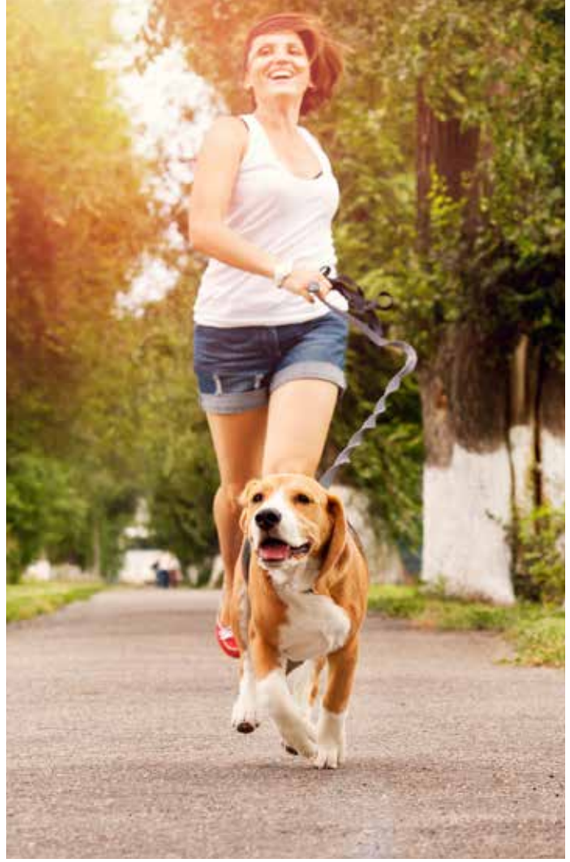
Medzi nežiaduce účinky terapie IVIG-mi patria napr. prechodné bolesti hlavy, horúčka, zimnica, nauzea, hnačka, zmeny tlaku krvi, kožná alergická reakcia.

Čo je to rituximab?

Rituximab je monoklonová protilátka, namierená proti proteínu (antigén, znak) s označením CD20, ktorý sa nachádza na B-lymfocytoch. Rutinne sa používa v kombinácii s chemoterapiou predovšetkým v liečbe určitých nádorov lymfatických uzlín (lymfómy). Používa sa aj pri liečbe niektorých reumatických ochorení a tiež z dôvodu potlačenia imunitnej reakcie, napr. po transplantácii orgánov (obličky).

Ako účinkuje rituximab v liečbe ITP?

Ako už bolo povedané, rituximab je protilátka proti CD20 znaku, ktorý sa nachádza na lymfocytoch skupiny B. Naviazaním rituximabu na CD20 znak B-lymfocytov dochádza k aktivácii viacerých imunologických dejov. Keď sa rituximab pripojí na B-lymfocyt, imunitný systém ho vidí ako „cudzí“ a zničí ho. A tým sa redukuje až zastaví tvorba protilátok namierených voči vlastným krvným doštičkám, a aj voči vlastným zárodočným bunkám (megakaryocyty) pre krvné doštičky.



Ako sa rituximab aplikuje?

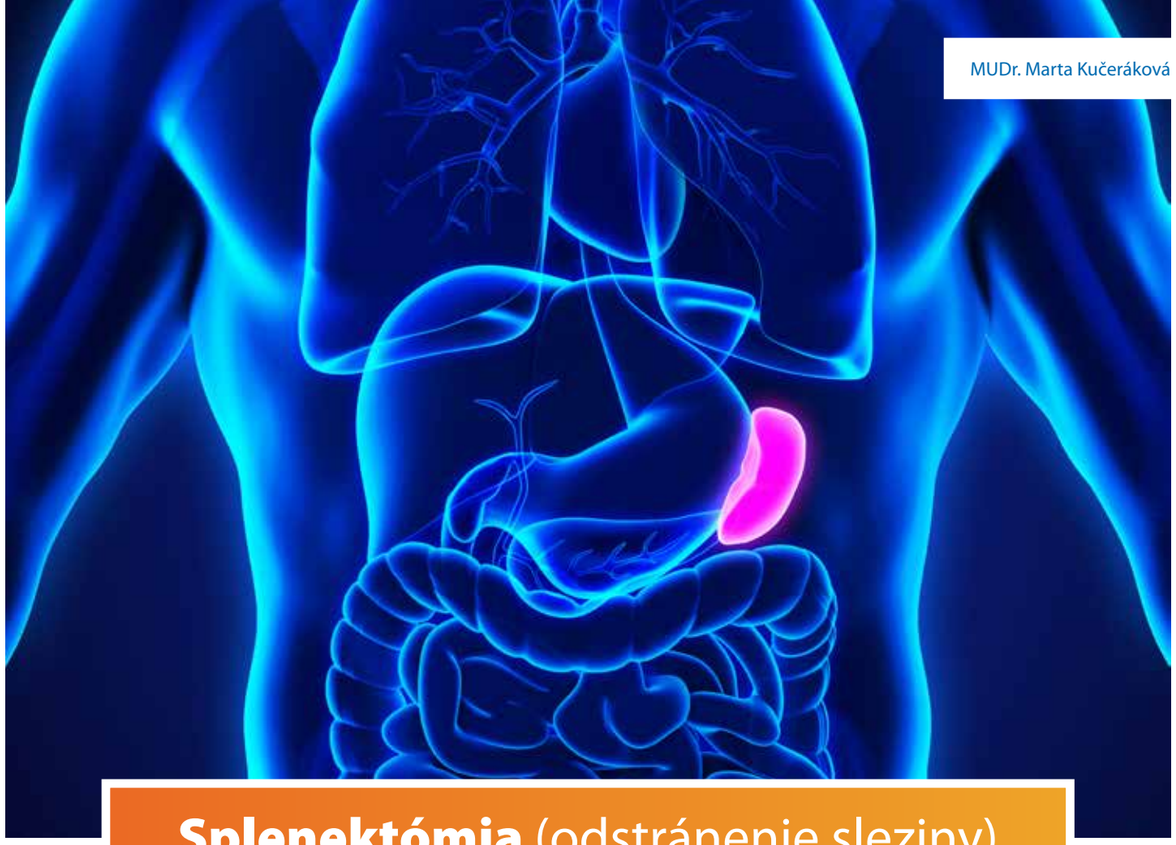
Rituximab je liek, ktorý sa podáva vo forme pomalej infúzie do žily pacienta. Zvlášť prvé podanie môže trvať viac hodín. Pred každým podaním rituximabu sa aplikuje takzvaná „predpríprava“, ktorá spočíva v podaní liekov zameraných na tlmenie nežiaducich prejavov súvisiacich s podávaním infúzie (zvýšená teplota, triaška, kožná alergická reakcia a pod.). Rituximab sa podáva raz za týždeň, celkovo 4x. Je možnosť kombinovať ho aj s inými liekmi, napr. s kortikosteroidmi. Liečba rituximabom sa môže aj opakovať (napr. pri relapse ITP). Terapia prebieha ambulantne, zvyčajne nie je potrebná hospitalizácia pacienta.

Aké sú nežiaduce reakcie pri podávaní rituximabu v rámci liečby ITP?

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí reakcia súvisiaca s infúziou. Táto reakcia je spôsobená uvoľnením určitých látok imunitného systému (tzv. cytokíny) a to vedie k stavom, ako je kožná vyrážka, zimnica, horúčka, pokles krvného tlaku, pocit sťaženého dýchania, výnimočne až závažné zúženie dýchacích ciest. Reakcia súvisiaca s infúziou nie je častá, a zvyčajne sa objaví len pri prvom podaní rituximabu. Pri opakovaných podaniach sa už nezvykne objavovať. Prevenciou tejto reakcie je vyššie spomínaná „predpríprava" a pomalé podávanie infúzie. Liečba sa podáva pod odborným dozorom, pacient je sledovaný zdravotnou sestrou a lekárom. Pri výskyte tejto reakcie sa liečba rituximabom preruší a podajú sa lieky (zvyčajne do žily) na zmiernenie tejto reakcie a po úprave ťažkostí pacienta terapia pomaly pokračuje. Vedľajším prejavom liečby v dôsledku deštrukcie B-lymfocytov je ich znížená hladina v krvi a s tým súvisí určitý stav oslabenia imunity pacienta, a tiež znížená odpoveď na podanie očkovacej látky v období do 6 mesiacov od podania liečby. Pred podaním rituximabu má mať pacient vylúčenú infekčnú žltačku typu B. Rituximab môže totiž aktivovať nepoznanú infekciu žltačky B.

Aká je dostupnosť liečby rituximabom pre pacientov s ITP?

Na základe Amerických aj Európskych odporúčaní pre liečbu ITP je možné podať rituximab ako liek 2. línie, teda po zlyhaní liečby kortikoidmi alebo imunoglobulínmi. Rituximab však nie je liekom oficiálne registrovaným na liečbu primárnej imunitnej trombocytopénie. Po zlyhaní prvolíniovej liečby má lekár niekoľko možností, ako postupovať. Medzi možnosti liečby v 2. línii patrí vybratie sleziny, podanie imunosupresívnych liekov a posledné roky možnosť podania agonistov TPO receptora, ktorých účinnosť a bezpečnosť bola overená klinickými štúdiami a ktoré sú schválené na použitie pri ITP. Stávajú sa tak lídrami druholíniovej liečby. Ich nevýhodou je zvyčajne dlhodobé užívanie. Rituximab má v porovnaní s agonistami TPO receptora tú výhodu, že štyri podania lieku môžu navodiť dlhodobú liečebnú odpoveď a pacient môže byť nejaký čas bez liečby, pričom bezpečnostný profil rituximabu je priaznivý a dlhodobé, resp. závažné nežiaduce prejavy tejto liečby sú skôr výnimočné. Je však potrebné povedať, že administratívny proces na získanie súhlasu s týmto typom liečby je pomerne zložitý a môže byť aj zdĺhavý. Vyžaduje sa súhlas Etickej komisie, Komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku, súhlas Ministerstva zdravotníctva SR a súhlas zdravotnej poisťovne, v ktorej je pacient poistený.



MUDr. Marta Kučeráková

Splenektómia (odstránenie sleziny)

U niektorých pacientov s ITP sa pri neúčinnosti terapie kortikosteroidmi a imunoglobulínmi zvažuje ako možnosť liečby splenektómia. Pod pojmom splenektómia rozumieme chirurgické odstránenie sleziny, ktoré môže byť pre niektorých pacientov s ITP veľmi prospešné. Štúdie naznačujú, že sa dá považovať za „liečivú" až v 66 % prípadov ITP. Slezina je orgán lokalizovaný v ľavej hornej časti brucha pod ľavým rebrovým oblúkom, naľavo od žalúdka. Jej hmotnosť u dospelého človeka je asi 150 g a vekom sa znižuje asi tak o tretinu. Má význam v obranných imunitných reakciách organizmu a odstraňuje poškodené krvné bunky. Pri ITP môže byť slezina miestom tvorby protilátok proti trombocytom a môže sa takisto podieľať na ničení krvných doštičiek. Ako každá operácia, aj splenektómia je spojená s niektorými rizikami. Rozlišujeme včasné komplikácie (do 30 dní po splenektómii) a oneskorené komplikácie. Medzi včasné komplikácie patrí krvácanie, poranenie chvosta podžalúdkovej žľazy, žalúdka, čreva, bránice, vznik zrazeniny v žile sleziny a pečene, infekčné komplikácie ako podbráničný absces (dutina vyplnená hnisom), zápal pľúc, zápal obličiek. Medzi neskoré komplikácie patrí závažná sepsa (otrava krvi), tzv. syndróm OPSI (Overwhelming Post-Splenectomy Infection = extrémne rýchlo prebiehajúca sepsa u ľudí po odstránení sleziny). Syndróm OPSI je veľmi rizikový najmä u detí. Nie je výnimkou ani u dospelých. Úmrtnosť na rozvinutý syndróm OPSI sa pohybuje medzi 60 až 80 %. Prvotné

prejavy tohto syndrómu sú často nešpecifické – únava, bolesti kĺbov a svalov, môžu byť aj hnačkovité stolice. Za jeho najzávažnejší prejav sa považuje akýkoľvek nárast telesnej teploty nad 38 °C, i keď príčinou horúčky môže byť, samozrejme, aj napr. banálna viróza. Riziko závažne prebiehajúcich infekcií je u pacientov po splenektómii trvalo zvýšené. Preto je nevyhnutná dôsledná prevencia. Je potrebné sa vyvarovať akéhokoľvek poranenia (napr. aj pri pedikúre/manikúre, práci v záhradke). Nebezpečným je aj zvieracie uhryznutie alebo poškriabanie. Akékoľvek poranenie je nutné ihneď vydezinfikovať a v prípade objavenia sa známok zápalu (bolesť, opuch, začervenanie, sekrécia hnisu) čo najskôr vyhľadať lekára. V čase epidémií alebo pandémií je vhodné vyhýbať sa veľkým kolektívom ľudí a chorým jedincom. Infekčným komplikáciám sa predchádza očkovaním pacienta proti baktériám, ktoré najčastejšie spôsobujú závažné infekcie a preventívnym podávaním antibiotík.

Čo je to splenektómia?

Splenektómia je chirurgické odstránenie sleziny a vykonáva sa buď otvoreným chirurgickým rezom alebo laparoskopicky, teda operáciou špeciálnymi nástrojmi cez drobné vpichy v prednej brušnej stene s pomocou kamery. Laparoskopická splenektómia je bezpečnou operáciou, ktorá prináša pacientom výhody v podobe kratšieho času hospitalizácie, pooperačného zotavovania sa a menšej potreby liekov proti bolesti. Takýto výkon je menej traumatický a pacienti sa skôr vracajú k bežnej fyzickej aktivite.

Načo nám slúži slezina?

Cez slezinu preteká asi 150 ml krvi za minútu. V ľudskom organizme funguje ako filter, ktorý zachytáva a ničí staré a poškodené krvné bunky, napr. červené krvinky, ako aj telu cudzie látky a napomáha pri obrane proti baktériám a vírusom, ktoré vnikli do krvného obehu. Je aj miestom tvorby lymfocytov (typ bielych krviniek). Slezina tak zohráva aj určitú úlohu vo fungovaní imunitného systému človeka.

Aký význam má slezina pri ITP?

Slezina je súčasťou imunitného systému. Môže byť hlavným miestom tvorby protilátok proti trombocytom a môže sa takisto podieľať aj na ničení krvných doštičiek. Pre niektorých pacientov preto môže byť v rámci liečby ITP veľmi prospešné jej odobratie. Štúdie dokumentujú, že až v 66 % prípadov ITP sa po vybratí sleziny dosiahne úplná remisia, teda vyliečenie ochorenia.

Kedy sa zvažuje splenektómia u pacientov s ITP?

Splenektómia sa zvažuje u pacientov s ITP v prípade, keď zlyhá 1. línia liečby. To je vtedy, ak je neúčinné podávanie kortikosteroidov a imunoglobulínov, alebo sú prítomné nežiaduce účinky tejto liečby. Zvyčajne sa nevykonáva skôr ako o 12 mesiacov od stanovenia diagnózy ITP.

Je potrebná nejaká príprava pred splenektómiou pri ITP?

Príprava na splenektómiu zahŕňa prevenciu operačného krvácania a prevenciu infekcií. Každý operačný zákrok je spojený s rizikom krvácania. Pri ITP je znížený počet krvných doštičiek. Existuje niekoľko spôsobov liečby, ktoré účinne zvyšujú ich počet. Obvykle sa používajú na zvládnutie krvácania alebo práve v rámci prípravy pacienta na splenektómiu. Najčastejšie používame imunoglobulíny, kortikosteroidy a podľa potreby transfúzne prípravky krvných doštičiek. V dnešnej dobe sa v rámci prípravy na splenektómiu používajú aj agonisty trombopoetínového receptora.

Môže splenektómiu absolvovať každý pacient s ITP?

Splenektómiu, podobne ako aj iné operácie, nie je možné vykonať u pacientov so závažnými pridruženými ochoreniami srdca, dýchacieho systému, obličiek, pečene a pod. Rizikovými pre tento zákrok sú aj obézni pacienti.

Aké riziká sú spojené so splenektómiou?

Podobné ako pri iných chirurgických zákrokoch sa môže objaviť krvácanie, prietrž (hernia) v mieste rezu, krvné zrazeniny, poškodenie iných orgánov. Súčasne, keď sa slezina odstráni, telo bude citlivejšie na niektoré infekcie.

Dá sa predchádzať infekčným komplikáciám spojeným so splenektómiou?

Aby sa obmedzilo ohrozenie infekciami, potrebné je očkovanie (vakcinácia) proti niektorým baktériám. Takáto vakcinácia je súčasťou prípravy na splenektómiu a vykonáva sa minimálne 14 dní pred zákrokom.

Medzi bežne odporúčané očkovania pri splenektómii patrí vakcinácia:

- proti *Streptococcus pneumoniae* (zapríčiňuje hlavne zápaly pľúc),
- proti *Haemophilus influenzae* typu B (spôsobuje infekcie podobné chrípke, ale môže vyvolávať aj zápal mozgových blán),
- proti meningokokovým infekciám (zapríčiňujú hlavne zápal mozgových blán).

Vakcíny sa podávajú súčasne. Preočkovanie pneumokovou vakcínou sa odporúča každých 5 rokov (v závislosti od titra protilátok). Vakcína proti *Haemophilus infuenzae* nie je momentálne v Slovenskej republike dostupná. Pacienti po splenektómii sa pravidelne raz ročne (zvyčajne na jeseň) očkujú proti chrípke.

Je potrebná nejaká špeciálna zdravotná starostlivosť po splenektómii?

Po splenektómii je pacient aj napriek vakcinácii náchylnejší na niektoré infekcie. V prípade horúčky je preto potrebné okamžite vyhľadať lekársku pomoc (najlepšie do 2 hodín). V súvislosti s niektorými lekárskymi výkonmi, napr. trhanie zubov, vyberanie mandlí a podobne, sa pacientovi na určitý čas podávajú antibiotiká. V prípade opakovania závažnejších infekcií sa odporúča preventívne dlhodobé užívanie antibiotík.

Hrozí mi zvýšené riziko infekcií pri ceste do zahraničia?

Je známe, že osoby po splenektómii majú závažnejší priebeh malárie. Preto pred odchodom do rizikových oblastí by sa pacienti mali prísť poradiť do ambulancie zaoberajúcej sa cestovnou medicínou. Súčasne je zvýšené riziko závažnej formy babeziózy – pomerne vzácneho parazitárneho ochorenia prenášaného kliešťom.

Čo je akcesórna slezina?

Akcesórna, teda prídavná slezina, je oveľa menšia dodatočná slezina. Nachádza sa asi u 20 % ľudí. Môže byť príčinou neúspechu splenektómie pri liečbe ITP, a preto sa na jej eventuálnu prítomnosť musí vždy myslieť. Rozhodovanie o dodatočnom chirurgickom odstránení prídavnej sleziny pri ITP závisí od priebehu ochorenia, účinnosti inej liečby a možnosti podstúpenia ďalšieho chirurgického zákroku.

MUDr. Ľubica Váleková, PhD.

Agonisty trombopoetínového receptora v liečbe ITP

Agonisty trombopoetínového receptora (TPO-R) priniesli zásadnú zmenu v liečbe primárnej imunitnej trombocytopénie (ITP). Ide o lieky, ktoré stimulujú kostnú dreň, aby vytvárala viac krvných doštičiek. ITP má významný vplyv na celkovú kvalitu života pacienta, pretože obava z krvácania negatívne ovplyvňuje jeho celkový zdravotný stav, pričom pacienti s chronickou formou ITP sa neobávajú len krvácania, ale sú zaťažení aj nežiaducimi účinkami dlhodobej liečby. Cieľom liečby agonistami TPO-R je jednak dosiahnuť bezpečný počet krvných doštičiek, čo znižuje riziko krvácavých komplikácií, a tiež minimalizovať nežiaduce účinky iných typov liečby ITP. V minulosti sa ITP považovala za ochorenie spôsobené zvýšenou deštrukciou krvných doštičiek a terapeutické postupy sa zamerali na potlačenie takejto deštrukcie. Nové poznatky o etiopatogenéze (vznik a vývoj choroby) ITP dokázali okrem imunitne podmienenej deštrukcie trombocytov aj nedostatok hormónu trombopoetínu, regulujúceho tvorbu krvných doštičiek. Vďaka tomu tak dochádza k ich nedostatočnej produkcii v kostnej dreni. Vďaka týmto znalostiam dochádza k vývoju nových liečebných látok stimulujúcich tvorbu megakaryocytov v kostnej dreni s následným vzostupom počtu funkčných trombocytov. Agonisty TPO-R sú dostupné v tabletovej alebo injekčnej forme. Úspešné klinické štúdie prebehli s ich dvoma predstaviteľmi – romiplostímom a eltrombopagom. Tieto lieky sú indikované na liečbu detských a dospelých pacientov s chronickou ITP, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú iné možnosti jej liečby (napr. kortikosteroidy, IVIG). Obidva agonisty TPO-R druhej generácie (romiplostím a eltrombopag) sú vysoko účinné a veľmi dobre tolerované.

Čo sú agonisty trombopoetínového receptora?

Sú to lieky, ktoré majú podobný účinok ako trombopoetín, hoci majú inú štruktúru. Priamo stimulujú megakaryocyty (veľké bunky nachádzajúce sa v kostnej dreni, z ktorých sa odštepujú trombocyty) k tvorbe krvných doštičiek. Fungujú inak než ostatné spôsoby liečby. Namiesto toho, aby pôsobili na imunitný systém v zmysle zníženia intenzity deštrukcie krvných doštičiek, povzbudzujú organizmus k tomu, aby si trombocytov vyrábal viac. Tento efekt dosahujú napodobňovaním trombopoetínu, ktorý spôsobuje, že ľudské telo prirodzene vyrába viac krvných doštičiek. V súčasnosti sú k dispozícii pre klinické použitie dve látky označované ako agonisty trombopoetínového receptora (TPO-R) druhej generácie, prípadne ako trombopoetínové mimetiká či trombomimetiká – romiplostím a eltrombopag. Obe látky sú vysoko efektívne vo zvyšovaní počtu trombocytov. Odpoveď na liečbu u pacientov s ITP po zlyhaní predchádzajúcej línie terapie je viac ako 80 %. Cieľom liečby trombomimetikami je udržať počet krvných doštičiek rovný alebo vyšší ako $50x10^9$/l, aby sa tak znížilo riziko krvácania.

Ako sa podávajú agonisty TPO-R?

Romiplostím sa podáva pod priamym dohľadom lekára. Podáva sa jedenkrát týždenne vo forme podkožnej injekcie. Riedenie a príprava lieku pred aplikáciou vyžadujú zručnosť. Preto sa obyčajne romiplostím aplikuje v najbližšom zdravotníckom zariadení vyškoleným personálom. Po príslušnom zaškolení pacienta môže lekár dovoliť, aby si pacient aplikoval romiplostím svojpomocne doma. Eltrombopag užíva pacient sám jedenkrát denne ako tabletu, ktorú treba prehltnúť a zapiť trochou vody. Môže ho užiť kedykoľvek počas dňa alebo noci pri dodržaní pravidla 4 a 2 hodín (viď stravovacie návyky). Je však jednoduchšie, keď sa užíva denne v rovnakom čase. Eltrombopag sa nemôže užívať niekoľko hodín pred alebo po konzumácii niektorých jedál preto, aby sa zabránilo možnej toxicite, prípadne zníženej účinnosti lieku.

Je potrebné upraviť stravovacie návyky počas užívania agonistov TPO-R?

V prípade romiplostímu pacient nemusí upravovať stravovacie návyky. Podkožné podanie prípravku nesie so sebou benefit istoty aplikácie účinnej dávky bez ohľadu na diétu. V prípade eltrombopagu je potrebné upraviť stravovanie tak, aby sa pacienti 4 hodiny pred a 2 hodiny po užití eltrombopagu vyhli určitým jedlám a nápojom. Potrebné je vyhnúť sa potravinám, nápojom alebo liekom s vysokým obsahom vápnika a minerálnym výživovým doplnkom alebo potravinám s prídavkom minerálov, t. j. s pridaním vápnika, železa, horčíka, hliníka, selénu alebo zinku (mlieko, jogurty, syr, maslo, smotana, džúsy s prídavkom minerálov...).

Je možné užívať iné lieky spolu s agonistami TPO-R?

Lekára je potrebné informovať o užívaní iných liekov, a aj tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis. Ide hlavne o lieky na zníženie cholesterolu, antacidá, vitamíny a minerálne doplnky. Ak pacient užíva lieky na riedenie krvi (antikoagulanciá alebo protidoštičkovú liečbu), existuje vyššie riziko krvácania pri súčasne zníženom počte trombocytov.

Aké najčastejšie vedľajšie účinky môžu mať tieto lieky?

Oba lieky sú dobre tolerované. Najčastejším nežiaducim účinkom je mierna až stredne silná bolesť hlavy. Tromboembolické komplikácie pri agonistoch TPO-R neboli jednoznačne zvýšené, existuje však obava, že sa môžu vyskytnúť pri nadmernom zvýšení počtu krvných doštičiek alebo u pacientov, ktorí majú prítomné ďalšie známe rizikové faktory tromboembolickej choroby. Opisované boli aj abnormality pečeňových testov, rozvoj alebo zhoršenie katarakty. Možným rizikom zostáva aj istý typ zmeny kostnej drene – zvýšený retikulín a možná fibróza kostnej drene (KD), ku ktorej dochádza v dôsledku stimulácie trombopoézy (tvorby trombocytov). Počas liečby sa opakovane monitorujú pečeňové enzýmy a vyšetruje sa kompletný krvný obraz, vrátane hodnotenia náterov periférnej krvi.

Ako sa dá minimalizovať riziko trombotických/tromboembolických komplikácií?

Riziko trombotických/tromboembolických komplikácií sa dá minimalizovať pozorným sledovaním počtu krvných doštičiek a zvážením zníženia dávky alebo ukončenia liečby v prípade, že počet krvných doštičiek presiahne cieľové hodnoty. Je potrebné upozorniť lekára na prekonanie tromboembolickej príhody v minulosti u seba aj u blízkych rodinných príslušníkov.

Aké zmeny kostnej drene môžu vzniknúť pri dlhodobom užívaní agonistov TPO-R?

Dlhodobé užívanie agonistov TPO-R môže spôsobiť alebo zhoršiť už

jestvujúce zmeny kostnej drene. Tieto zmeny môžu viesť k tvorbe nezvyčajných krvných buniek alebo k tomu, že telo vytvára menej krvných buniek. Mierna forma týchto zmien kostnej drene sa nazýva „zvýšený retikulín" a bola pozorovaná v klinických štúdiách. Nie je známe, či sa môže rozvinúť do závažnejšej formy nazývanej „fibróza" kostnej drene. Bolo zistené, že ITP pacienti majú zvýšené riziko tvorby retikulínu už pred liečbou. Príznaky zmien kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormality v krvných testoch. Lekár rozhodne, či abnormálne hodnoty krvných testov znamenajú, že je potrebné vyšetriť KD alebo ukončiť používanie agonistov TPO-R. V klinických štúdiách s trombomimetikami sa však nedokázali klinicky významné abnormality kostnej drene alebo prejavy dysfunkcie (porušenie normálnej funkcie) kostnej drene.

Aké je dávkovanie agonistov TPO-R?

Dávky oboch liekov upravuje lekár podľa počtu krvných doštičiek.

Čo hrozí pri predávkovaní agonistami TPO-R?

Ak pacient užil viac lieku, ako mal, nemusia sa u neho zákonite objaviť klinické ťažkosti. Môže sa však výrazne zvýšiť počet krvných doštičiek, a tým aj riziko vzniku krvných zrazenín.

Čo sa stane, ak má pacient počas liečby vysoký počet krvných doštičiek?

Ak má pacient vysoké počty krvných doštičiek, môže to zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Lekár upraví dávku lieku tak, aby sa počet krvných doštičiek upravil.

Čo sa stane, keď pacient preruší liečbu agonistami TPO-R?

Počet krvných doštičiek sa po ukončení liečby u väčšiny pacientov vráti na hodnotu pred liečbou v priebehu 2 týždňov, čo môže zvyšovať riziko krvácania. Po ukončení liečby je nutné sledovať počet krvných doštičiek jedenkrát za týždeň počas 4 týždňov.

Je bezpečné užívať agonisty TPO-R dlhodobo?

Dlhodobé sledovanie pacientov s chronickou formou ITP liečených agonistami TPO-R potvrdzuje dlhodobú účinnosť a priaznivý bezpečnostný profil týchto liekov. Liečba agonistami TPO-R bola myslená ako dlhodobá liečba pre pacientov s chronickou refraktérnou formou ITP. Tieto prípravky sú účinné a dobre znášané, ale predstavujú finančne nákladnú možnosť terapie ITP.

Je možné liečbu agonistami TPO-R prerušiť bez toho, že by došlo k opätovnému poklesu počtu krvných doštičiek?

Trombocytopénia (pokles krvných doštičiek) sa zvyčajne opakuje po prerušení liečby agonistami TPO-R. U niektorých pacientov je však možné liečbou agonistami TPO-R navodiť remisiu ITP, ktorá trvá aj po vysadení týchto prípravkov. Trvalá ITP remisia pravdepodobne nezávisí od typu predchádzajúcej liečby, splenektómie alebo trvania choroby. V prípade opätovného poklesu počtu krvných doštičiek po vysadení trombomimetík je možné liečbu agonistami TPO-R zopakovať, pričom opakované použitie môže byť opäť účinné.

Je možné nahradiť jedného agonistu TPO-R po zlyhaní liečby druhým?

Áno, keď zlyhá liečba jedným agonistom TPO-R, liečba druhým môže byť účinná.

Je možné kombinovať agonistov TPO-R s inými liekmi používanými na liečbu ITP?

Za určitých okolností, o ktorých rozhoduje lekár, je možné kombinovať agonistov TPO-R spolu s ďalšími liekmi používanými v liečbe ITP (napr. kortikosteroidy) s prísnym sledovaním počtu krvných doštičiek.

MUDr. Zuzana Sninská, PhD.

ITP v gravidite

Môžem s ochorením ITP otehotnieť?

Áno, ITP nie je prekážkou v otehotnení. ITP nespôsobuje neplodnosť, avšak niektoré spôsoby liečby môžu mať na plodnosť vplyv. Preto sa vždy poraďte so svojím ošetrujúcim hematológom.

Ako často sa vyskytuje pokles trombocytov v tehotenstve?

Trombocytopénia sa vyskytuje približne v 10 % tehotenstiev. Najčastejšia z nich je tzv. gestačná trombocytopénia (nie ITP), ktorá býva zväčša len mierneho stupňa, a v tom prípade nie je nebezpečná. Jej príčinou je jednak vyšší celkový objem krvi v tehotenstve, jednak vyššia spotreba trombocytov v placente spolu s ich nižšou tvorbou v kostnej dreni. Pokles počtu doštičiek približne o 10 % je typický ku koncu tehotenstva. Vo väčšine prípadov nepredstavuje problém pre pôrod či už prirodzenou cestou alebo cisárskym rezom, ani pre prípadnú epidurálnu analgéziu. Trombocyty sa spontánne normalizujú do 7 dní po pôrode.

ITP v gravidite tvorí približne 3 % trombocytopénií v tehotenstve. Výskyt ITP sa odhaduje na 1:1 000 až 1:10 000 tehotných žien. ITP sa u vás mohla v tehotenstve prejaviť po prvýkrát alebo sa u vás znovuobjavilo (tzv. relaps) známe ochorenie, ktoré však bolo pred začiatkom tehotenstva v poriadku a pravdepodobne ste vtedy mali aj normálny počet trombocytov.

Ako zistím, že mám v tehotenstve ITP?

Stanovenie diagnózy je podobné, ako keby ste neboli tehotná. Môžete si na sebe všimnúť rôzne krvácavé prejavy, ako napríklad bodkovité krvácania na koži (petechie), modriny, krvácanie z nosa, ďasien, ale aj gynekologické krvácanie. Dôležité je vylúčiť iné príčiny poklesu počtu trombocytov. V súčasnosti neexistuje žiadne presné a definitívne vyšetrenie alebo test na potvrdenie diagnózy ITP. Odber kostnej drene v tehotenstve zvyčajne nie je potrebný.

Kedy je potrebné začať liečbu a ako často musím chodiť na kontroly?

Optimálny manažment si vyžaduje spoločný prístup hematológa, gynekológa-pôrodníka, anestéziológa a neonatológa. Liečba je predovšetkým závislá na riziku krvácania u vás a bábätka. Keďže počet trombocytov klesá hlavne v 3. trimestri, frekvencie kontrol sa s postupujúcou graviditou zvyšujú, vždy však závisia na aktuálnom počte doštičiek a prítomnosti krvácavých prejavov. Počas prvých 6 mesiacov budete potrebovať kontroly aspoň raz mesačne, počas ďalších 2 mesiacov každé 2 týždne a s blížiacim sa termínom pôrodu zrejme každý týždeň. Počas tehotenstva sa má začať liečba v prípade, že sú u vás prítomné krvácavé prejavy, pri počte trombocytov pod 20 až $30x10^9$/l, alebo z dôvodu potreby zvýšenia hladiny trombocytov pre rôzne procedúry. Pacientky s trombocytmi nad 20 až $30x10^9$/l rutinne nevyžadujú liečbu, s blížiacim sa pôrodom by však mali byť starostlivo monitorované.

Ktoré lieky používané v terapii ITP môžem dostať aj v tehotenstve?

Liekom 1. voľby v gravidite pri ITP sú kortikoidy v tabletovej forme. Nevhodné sú u vás v prípade, že máte gestačný diabetes, osteoporózu alebo artériovú hypertenziu. Podávajú sa v nízkych dávkach, avšak v takých, ktoré zabezpečia dostatočný počet trombocytov. V prípade, že kortikoidy nie sú efektívne, majú nežiaduce účinky alebo je potrebný rapídnejší vzostup trombocytov, hlavne pre situácie s manifestným krvácaním, môžeme v liečbe použiť IVIG (intravenózny imunoglobulín). Podáva sa formou infúzií, ktoré sú zväčša dobre tolerované a môžu byť opakované podľa potreby na prevenciu krvácania a zabezpečenie adekvátneho počtu trombocytov pre pôrod. Niekedy je súčasne potrebné podanie transfúzie trombocytov. Ostatné liečebné možnosti nie sú v tehotenstve vhodné, pretože by mohli poškodiť plod.

Aký je pre mňa a pre bábätko bezpečný počet trombocytov?

Všeobecne možno povedať že taký, pri ktorom nie sú zrejmé žiadne krvácavé prejavy, čo je u väčšiny pacientok viac ako 20 až $30x10^9$/l. Dostačujúca hladina trombocytov pre prirodzený pôrod aj pre cisársky rez je okolo $50x10^9$/l, pre epidurálnu analgéziu $75x10^9$/l.

Je pre mňa lepší normálny pôrod alebo cisársky rez?

Keďže nie je žiadny dôkaz o tom, že by bol pôrod cisárskym rezom bezpečnejší ako nekomplikovaný prirodzený pôrod, o spôsobe pôrodu rozhodne váš pôrodník. Rozhodnutie o epidurálnej analgézii sa má ideálne spraviť pred pôrodom v spolupráci s pôrodným anestéziológom. Okrem dostatočného počtu trombocytov je však nutné, aby boli v norme aj ostatné parametre zrážania krvi.

Môže moje bábätko zdediť ITP? Sú potrebné špeciálne vyšetrenia a opatrenia u novorodenca?

Ochorenie ITP nie je dedičné, vaše bábätko ho teda po vás nezdedí. Počet trombocytov u plodu a novorodenca sa nedá predvídať podľa počtu trombocytov u matky. Po pôrode by sa mala odobrať vzorka z pupočníkovej krvi na stanovenie hladiny trombocytov. Ich nízky počet sa však vyskytne len veľmi zriedkavo, približne u 3 % novorodencov mamičiek s ITP. Je to spôsobené tým, že dieťa malo vo svojej krvi časť z vašich antitrombocytových protilátok, ktoré sa tam dostali v priebehu tehotenstva. Dobrou správou je, že pre dieťa to býva zriedkavo nebezpečné a ITP dieťaťa zvyčajne zmizne, keď sa jeho telo zbaví vašich protilátok, čo je do niekoľkých dní po pôrode. Novorodenci s trombocytopéniou by mali byť sledovaní klinicky aj laboratórne. Niekedy je vhodné uskutočniť sonografické vyšetrenie mozgu cez nezrastené švy na hlavičke, aby sa vylúčilo krvácanie. Hoci novorodenci len výnimočne vyžadujú liečbu, u tých s klinickými príznakmi alebo s Tr pod $20x10^9$/l podanie jednej dávky IVIG vedie zvyčajne k rýchlej odpovedi.

Kedy sa môj počet trombocytov znormalizuje?

V ideálnom prípade sa počet doštičiek dostane na normálne hodnoty po niekoľkých dňoch, max. týždňoch po pôrode. Niekedy však môže ich pokles pretrvávať niekoľko mesiacov a vyžaduje dlhodobé monitorovanie a príležitostne ďalšiu dávku IVIG.

MUDr. Ivana Plameňová, PhD.

Imunitná trombocytopénia v detskom veku

Imunitná trombocytopénia je najčastejším typom trombocytopénie v detskom veku. Ide o izolované dočasné alebo trvalé zníženie počtu trombocytov (< $100x10^9$/l) s následným zvýšeným rizikom krvácania. U detí sa ITP vyskytuje v incidencii 4 prípady/100 000 osôb a rok, prevalencia je 8 prípadov/100 000 osôb. Najvyšší výskyt je vo veku 2 až 5 rokov. U dojčiat je ochorenie častejšie u chlapcov, v adolescentnom veku sú častejšie postihnuté dievčatá, celkovo je však výskyt u oboch pohlaví v detskom veku rovnaký. U detí sa pozoruje sezónny výskyt ochorenia v jarných a letných mesiacoch. V klinickom obraze typicky dominujú náhle vzniknuté izolované prejavy krvácania do kože a slizníc (petechie – bodkovité krvácanie na koži, purpura – mnohopočetné bodkovité krvácanie na koži, ekchymózy – plošné krvácanie na koži, subkonjunktiválne krvácanie, epistaxa – krvácanie z nosa, zriedkavejšie krvácanie z tráviaceho a močovo-pohlavného traktu, nadmerné menštruačné krvácanie). Ťažké krvácavé prejavy sú vzácne, len v 0,2 až 0,5 % sa môže vyskytnúť životohrozujúce krvácanie do centrálneho nervového systému. Spontánne krvácavé prejavy vznikajú obvykle pri hodnote trombocytov < 20 až $30x10^9$/l. Súčasná organomegália (lymfadenopatia, hepatosplenomegália) je zriedkavá a vyžaduje podrobnejšie vyšetrenie. V asi 10 % prípadov môže byť prítomná mierna splenomegália. Pre detský vek je typická častá spontánna remisia ochorenia. Až 80 až 90 % detí dosiahne remisiu spontánne alebo pomocou liečby do 4 až 8 týždňov, resp. 3 až 6 mesiacov trvania choroby. Diagnóza ITP sa stanovuje per exclusionem po vylúčení iných príčin trombocytopénie. Len v 10 až 20 % prípadov prechádza do chronickej fázy. ITP v detskom veku je benígne ochorenie s dobrou prognózou,

s vysokou pravdepodobnosťou spontánnej remisie. Vzhľadom na to, že v súčasnosti neexistuje kauzálna liečba a žiadna z dostupných liečebných alternatív nemá vplyv na prevenciu prechodu do chronicity, cieľom liečby ITP je dosiahnutie bezpečnej hodnoty trombocytov (> 20x10^9/l) pri súčasnej minimalizácii nežiaducich účinkov liečby.

Je ITP v detskom veku časté ochorenie?

Imunitná trombocytopénia (ITP) je dočasné alebo trvalé zníženie počtu krvných doštičiek s následným zvýšeným rizikom krvácania. Ide o najčastejší typ trombocytopénie v detskom veku. U detí sa ITP vyskytuje pomerne často. Najvyšší výskyt je vo veku 2 až 5 rokov a v jarných a letných mesiacoch.

Aké sú prejavy ITP v detskom veku?

ITP sa prejavuje krvácaním do kože a slizníc. Krvácanie vzniká náhle a bez výraznejšieho podnetu. Najčastejšie sa vyskytuje bodkovité krvácanie na koži celého tela, najmä na predkolení, okolo očí a v miestach vystavených tlaku, zvýšená tvorba krvných podliatin, krvácanie do očnej spojovky, krvácanie z nosa, ďasien, zriedkavejšie krvácanie z tráviaceho a močového traktu alebo gynekologické krvácanie. Ťažké krvácavé prejavy, vrátane životohrozujúceho krvácania do mozgu, sú veľmi vzácne. Zriedkavo sa vyskytuje súčasné mierne zväčšenie sleziny. Pre detský vek je typická častá spontánna remisia ochorenia, t. j. úprava počtu trombocytov a vymiznutie krvácavých prejavov bez použitia liečby. Až 80 až 90 % detí dosiahne remisiu spontánne alebo pomocou liečby do 4 až 8 týždňov, resp. 3 až 6 mesiacov trvania choroby, len 10 až 20 % prípadov prechádza do chronickej – dlhodobej formy ochorenia.

Aké vyšetrenia sú potrebné pre stanovenie správnej diagnózy?

Diagnózu ITP lekár stanovuje po vylúčení iných príčin trombocytopénie na základe odobranej anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a pomocných vyšetrení. V anamnéze sa pátra po výskyte zníženého počtu krvných doštičiek u príbuzných s cieľom vylúčenia vrodených foriem trombocytopénie a po prípadnom vyvolávajúcom podnete, ktorým môžu byť lieky, infekcie, očkovanie živými vakcínami a niektoré iné stavy a ochorenia, ktoré spôsobujú druhotné zníženie počtu trombocytov. Príčinou ITP u detí v 80 % prípadov býva vírusový infekt prebiehajúci 2 až 4 týždne pred objavením sa prvých klinických príznakov trombocytopénie. Základnými vyšetreniami pri diagnostike imunitnej trombocytopénie sú okrem dôsledného fyzikálneho vyšetrenia,

kde lekár pátra po prípadnom zväčšení lymfatických uzlín, pečene a sleziny, vyšetrenie kompletného krvného obrazu s mikroskopickým zhodnotením náteru periférnej krvi (posúdenie vzhľadu červených a bielych krviniek, prítomnosti abnormálnych buniek, veľkosti a zhlukovania krvných doštičiek), vyšetrenie základných časov zrážania krvi, biochemické vyšetrenie vrátane stanovenia hladiny imunoglobulínov a hormónov štítnej žľazy, sérologické vyšetrenia vírusových infekcií, autoprotilátok, antitrombocytových protilátok. Pri pretrvávajúcej a chronickej ITP je potrebné aj vylúčenie infekčných fokusov a nádorového ochorenia.

Je u detí potrebné a nevyhnutné invazívne vyšetrenie (napr. vyšetrenie kostnej drene)?

Vyšetrenie kostnej drene je u detí indikované len vtedy, ak výsledky základných vyšetrení poukazujú na iný chorobný stav než na izolovanú trombocytopéniu, pri neúspešnosti liečby a pred plánovanou splenektómiou; pri typickom klinickom obraze ITP nie je potrebné. Odber kostnej drene sa u detí realizuje z lopaty bedrovej kosti, prípadne z hrudnej kosti, u menších detí z píšťaly (oblasť predkolenia) v analgosedácii alebo krátkej celkovej anestézii.

Aký je štandardný postup u dieťaťa s novozistenou ITP?

ITP v detskom veku je benígne ochorenie s dobrou prognózou, s vysokou pravdepodobnosťou spontánnej remisie. Vzhľadom na to, že v súčasnosti neexistuje liečba príčiny ochorenia a žiadna z dostupných liečebných metód nemá vplyv na prevenciu prechodu do chronickej formy ochorenia, cieľom liečby ITP dosiahnutie bezpečnej hodnoty trombocytov (>20x10^9/l) pri súčasnej minimalizácii nežiaducich účinkov liečby. V detskom veku sa pre možnosť spontánnej remisie v 80 až 90 % prípadov do 3 až 6 mesiacov uprednostňuje sledovanie pacienta bez liečby, ktoré je bezpečné aj u detí s hodnotou trombocytov 10 až 20x10^9/l bez krvácavých prejavov alebo s kožnými krvácavými prejavmi, ale bez výraznejšieho slizničného krvácania. Predpokladom je dobrá spolupráca s rodičmi dieťaťa, kontroly sú potrebné 2-krát týždenne dovtedy, kým sa prestanú objavovať nové prejavy krvácania a počet trombocytov začne stúpať. Rodičia musia byť poučení o obmedzení fyzickej aktivity dieťaťa (bicyklovanie, korčuľovanie, lyžovanie, gymnastika, skoky, kontaktné športy), o používaní ochranných pomôcok (prilba, chrániče kolien) a o zákaze používania liekov, ktoré ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (kyselina acetylsalicylová, ibuprofén). Z podpornej liečby sú k dispozícii lieky, ktoré môžu znížiť vznik nových krvácavých prejavov (etamsylát, dobesilát, kyselina paraaminometylbenzoová a tranexámová). V prípade závažnejších slizničných krvácavých prejavov, krvácaní do vnútorných orgánov a životohrozujúceho krvácania do mozgu je potrebná neodkladná liečba.

Aké sú možnosti liečby ITP u detí?

Liekom prvej voľby sú kortikoidy, a to prednizón v tabletovej forme v štandardnom dávkovaní 2 až 4 týždne s postupným znižovaním do 3 až 8 týždňov, prípadne prednizón vo vyššej dávke počas 4 dní s rýchlym vysadením liečby. V situáciách vyžadujúcich rýchly vzostup počtu trombocytov (urgentné stavy alebo príprava na operačný zákrok) sa pre rýchlejší nástup účinku uprednostňuje vnútrožilová liečba vysokodávkovaným metylprednizolónom 3 až 7 dní alebo intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG) 2 až 5 dní, prípadne ich kombinácia. Pri chronickej forme môže byť prednizón podávaný v nižších dávkach denne alebo prednizón, prípadne dexametazón v stredných dávkach 4 dni v 28-dňových cykloch počas 6 mesiacov. Druhou možnosťou liečby chronickej ITP sú IVIG podávané raz za 2 až 4 týždne. Aplikácia IVIG môže rýchlo upraviť počet trombocytov do 48 až 72 hodín, nevýhodou je však ich časovo obmedzený efekt na 2 až 4 týždne, preto je ich použitie vhodné najmä v urgentnej situácii na rýchle zvýšenie počtu trombocytov alebo v predoperačnej príprave pred splenektómiou alebo inou operáciou. V druhej línii liečby ITP u detí je metódou voľby splenektómia (chirurgické odstránenie sleziny). Zvažuje sa u detí, u ktorých prvolíniová liečba nebola účinná, ak je potreba kortikoidov kontinuálna, ak je počet trombocytov < 10x10^9/l alebo prítomnosť krvácavých prejavov pri trombocytopénii < 30x10^9/l, alebo dochádza k opakovaným vzplanutiam ochorenia. V detskom veku je potrebné s výkonom vyčkať aspoň 12 až 24 mesiacov od stanovenia diagnózy vzhľadom na možnosť oneskoreného dosiahnutia remisie ochorenia. Splenektómia nie je indikovaná u detí mladších ako 5 rokov pre vysoké riziko vzniku život ohrozujúcich infekcií po odstránení sleziny. Z dôvodu prevencie infekčných komplikácií by mal byť každý pacient minimálne 2 týždne pred plánovanou splenektómiou očkovaný proti pneumokokom, meningokokom a hemofilom a každoročne proti chrípke; preočkovanie pneumokokovou vakcínou sa realizuje každých 5 rokov. Deťom, ktoré boli dlhodobo na imunosupresívnej liečbe, sa vakcíny aplikujú až po splenektómii v primeranom časovom odstupe. Antibiotická profylaxia sa indikuje na obdobie 6 mesiacov až doživotne, priemerne aspoň na 2 roky po splenektómii. U detí, u ktorých splenektómia nebola účinná, alebo u detí, u ktorých je splenektómia kontraindikovaná, je možnou liečbou monoklonová protilátka – rituximab, prípadne aj v kombinácii s dexametazónom. Z ďalších liečebných možností chronickej ITP sú k dispozícii imunosupresívne lieky (napr. azatioprin, cyklofosfamid, cyklosporín A, danazol, vinka alkaloidy, interferón α), ktoré ovplyvňujú imunitné reakcie organizmu a v kombinácii s kortikoidmi umožnia zníženie dávky kortikoidov a tým zmiernenie ich nežiaducich účinkov (hyperglykémia, porucha metabolizmu tukov, tráviace ťažkosti, pokles hustoty kostnej hmoty, nedostatočný rast, zvýšený tlak krvi, výkyvy nálady). Pre možné závažné vedľajšie účinky imunosupresív, najčastejšie zníženie počtu bielych krviniek, útlm kostnej drene, poškodenie pečene a obličiek, však tieto lieky indikujeme v detskom veku opatrne.

Sú v liečbe ITP u detí k dispozícii nové lieky?

Perspektívna sa zdá byť liečba chronickej ITP, rezistentnej na iné spôsoby liečby agonistami trombopoetínového receptora (eltrombopag, romiplostím), ktoré zvyšujú tvorbu krvných doštičiek v kostnej dreni. Eltrombopag je schválený na použitie u detí vo veku 1 roka a starších, použitie romiplostímu je zatiaľ v štádiu klinického skúšania. Eltrombopag u detí s chronickou ITP pomerne rýchlo zvyšuje počet krvných doštičiek. Výhodou je, že nemá kortikosteroidný a imunosupresívny účinok a užíva sa v tabletovej forme raz denne. Zdá sa, že touto liečbou možno dosiahnuť trvalú odpoveď. Medzi nežiaduce účinky tejto terapie patria častejšie infekcie dýchacích ciest a zvýšenie pečeňových enzýmov.

MUDr. Eva Mikušková, PhD.

Nové perspektívy v liečbe ITP

V súčasnosti sa pohľad na liečbu ITP mení pod vplyvom nových poznatkov v biológii ochorenia. ITP môže byť spôsobená nielen zvýšenou deštrukciou krvných doštičiek antitrombocytovými autoprotilátkami, ale je prítomná aj porucha vyzrievania megakaryocytov a aj ich neadekvátna odpoveď na zníženie počtu trombocytov v periférnej krvi. V poslednej dobe je dosť dôkazov aj pre nedostatok rastového hormónu pre trombocyty – trombopoetínu – u týchto pacientov. Takáto nízka hladina TPO je nedostatočná na aktivovanie megakaryocytov v kostnej dreni. Tieto fakty zásadne zmenili liečbu ITP. Už nie je zameraná len na potlačenie tvorby autoprotilátok, ale vďaka týmto poznatkom sa vyvinuli nové liečebné látky stimulujúce tvorbu megakaryocytov v kostnej dreni s následným vzostupom počtu funkčných trombocytov.

Ktorý liečebný postup priniesol zásadnú zmenu v priebehu ochorenia u pacientov s ITP?

Práve agonisty trombopoetínového receptora (TPO-R) priniesli zásadnú zmenu v liečbe ITP. Tieto lieky stimulujú kostnú dreň, aby vytvárala viac krvných doštičiek. ITP má významný vplyv na celkovú kvalitu života pacienta, pretože obava z krvácania negatívne ovplyvňuje jeho psychiku. Pacienti s chronickou formou ITP sú zaťažení aj mnohými nežiaducimi účinkami dlhodobej liečby – hlavne prolongovanou liečbou kortikosteroidmi a imunosupresívami. Cieľom liečby agonistami TPO-R je jednak dosiahnuť bezpečný počet krvných doštičiek a znížiť riziko krvácania, a jednak minimalizovať nežiaduce účinky iných typov liečby ITP. Agonisty TPO-R máme dostupné v tabletovej alebo injekčnej forme. Poznáme dva úspešné agonisty TPO-R 2. generácie – romiplostím a eltrombopag. Obidva sú vysokoúčinné a veľmi dobre tolerované lieky.

Máme dostupné ešte aj iné terapeutické možnosti?

Máme možnosť použiť rituximab, monoklonovú protilátku namierenú proti povrchovému proteínu CD20, ktorý sa nachádza na B-lymfocytoch. Naviazaním rituximabu na CD20 znak B-lymfocytov dochádza k aktivácii imunitného systému, ktorý ho vidí ako „cudzí" a zničí ho. Tak sa zníži alebo zastaví tvorba protilátok namierených voči vlastným krvným doštičkám a megakaryocytom. Rituximab môžeme aj kombinovať s kortikosteroidmi. Na tomto poli výskumu prebiehajú ešte klinické štúdie. Na základe medzinárodných odporúčaní pre liečbu ITP je možné podať rituximab ako liek 2. línie, teda po zlyhaní liečby kortikosteroidmi alebo imunoglobulínmi, nie je však liekom oficiálne registrovaným na jej liečbu. Medzi liečbu 2. línie patrí vybratie sleziny, podanie imunosupresívnych liekov a práve agonistov TPO receptora, ktoré sa vzhľadom na bezpečnostný profil a efektivitu stávajú lídrami. Ich nevýhodou je zvyčajne dlhodobé užívanie. Rituximab má v porovnaní s agonistami TPO receptora tú výhodu, že štyri podania lieku môžu navodiť dlhodobú liečebnú odpoveď, má priaznivý bezpečnostný profil a jeho podanie možno opakovať. Administratívny proces na získanie súhlasu s týmto typom liečby je pomerne zložitý a môže hroziť riziko progresie ochorenia a krvácavých komplikácií z dôvodu omeškania.

Akú úlohu má v liečbe alogénna transplantácia kostnej drene?

Transplantácia kostnej drene v liečbe ITP nezohráva žiadnu úlohu.

Je možné ITP vyliečiť?

V niektorých prípadoch sa stretávame so spontánnym ústupom ITP, a to aj bez začatia liečby. V súčasnosti neexistuje liek, ktorý by bol tým najlepším, najúčinnejším v liečbe ITP. A takisto nevieme predpovedať, ako sa bude toto ochorenie u daného pacienta v čase vyvíjať. Našťastie, u väčšiny pacientov sa podarí udržať počet trombocytov na úrovni, ktorá je bezpečná vzhľadom na riziko krvácania (a to niekedy aj bez terapie). Nie je nutné docieliť úplne normálny počet krvných doštičiek. Počet trombocytov $30x10^9/l$ a viac sa zdá byť dostatočný na prevenciu závažného krvácania. Niekedy je zložité nájsť pre konkrétneho pacienta správny typ liečby, ktorý by fungoval na 100 %. Vždy musíme rátať aj s možnými nežiaducimi účinkami danej terapie. Preto je nutné pri jej indikovaní vždy zvážiť pomer medzi rizikom a prínosom pre každého pacienta. Snahou ošetrujúceho lekára je u pacienta s ITP navodiť remisiu (uzdravenie) – uspokojivý počet trombocytov, neprítomnosť krvácavých prejavov. Je však nutné upozorniť aj na fakt, že ITP sa môže aj opakovať (relabovať).

Aká je perspektíva pacienta s návratom ITP?

Aj pri chronickej forme ITP vieme v súčasnosti vďaka komplexnému prístupu k chorobe zabezpečiť pacientom lepšiu kvalitu života a oveľa menej komplikácií liečby s možnosťou adekvátne sa zapojiť do bežného života.

SK170564854 2/05/2017

NOVARTIS

Budúcnosť nás inšpiruje k dnešným činom

SK1608518099/09/2016

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, tel.: 02 5070 6111, fax: 02 5070 6100