

Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — aktualizacja 2024

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski¹, prof. dr hab. n. med. Anna Klukowska²,
prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska³, prof. dr hab. n. med. Paweł Łąguna⁴,
prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski⁵, dr hab. n. med. Andrzej Mital⁶,
prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał⁷, prof. dr hab. n. med. Jacek Trelński⁸,
prof. dr hab. n. med. Anetta Undas⁹, prof. dr hab. n. med. Tomasz Urasiński¹⁰,
prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga¹¹, dr n. med. Joanna Zdziarska¹²,
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak¹³

¹Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Grupa ds. Hemostazy przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów

³Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie; Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej, Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

⁸Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

¹⁰Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

¹¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

¹²Klinika Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

¹³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Przedruk artykułu: Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Łąguna P., Młynarski W., Mital A., Musiał J., Trelński J., Undas A., Urasiński T., Windyga J., Zdziarska J., Podolak-Dawidziak M.: Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — aktualizacja 2024. Med. Prakt. 2024; 5: 29–56. © 2024, za zgodą wydawnictwa Medycyna Praktyczna. Należy cytować wersję pierwotną.

Skróty: ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; BTA — bezpośredni test antyglobulinowy; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — rozsiane krzepnięcie wewnątrz-naczyniowe; GKS — glikokortykosteroidy; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HELLP (*haemolysis elevated liver enzymes low platelets*) — zespół: hemoliza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy i małopłytkowość; ITP (*primary immune thrombocytopenia*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna; IVIG (*intravenous immunoglobulin*) — dożylna immunoglobulina; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; mc. — masa ciała; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół (nowotwór) mielodysplastyczny; MMF — mykofenolan mofetylu; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; PLT (*platelets*) — płytki krwi; RCT (*randomized controlled trial*) — badanie kliniczne z randomizacją; RDTL — ratunkowy dostęp do technologii lekowych; TPO — trombopoetyna; TPORA (*thrombopoietin receptor agonist*) — agonista receptora trombopoetyny; ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest rzadko występującą chorobą, którą się rozpoznaje po wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Od opublikowania pierwszego wydania Wytycznych upłynęło prawie 14 lat [1], w ciągu których nastąpił istotny postęp w leczeniu ITP. Głównym celem obecnej pracy jest aktualizacja obowiązujących zasad postępowania w ITP. Niniejsze zalecenia ograniczają się tylko do leczenia dorosłych chorych na ITP, postępowanie u dzieci w tej chorobie zostanie opublikowane oddzielnie. W wytycznych pominięto również wtórną małopłytkowość immunologiczną. Chociaż można w niej uzyskać odpowiedź płytkową, stosując te same leki co w postaci pierwotnej, to podstawą leczenia postaci wtórnej jest usunięcie przyczyny immunizacji. Zalecenia zostały przygotowane na podstawie opublikowanych wyników badań i wytycznych przygotowanych przez ekspertów z innych krajów [2, 3]. Ostateczny kształt nadano dokumentowi podczas konferencji uzgodnieniowych z udziałem członków Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, które się odbyły w 2023 i 2024 r. Adresatami zaleceń są przede wszystkim lekarze sprawujący bezpośrednią opiekę nad chorymi na ITP, a także lekarze pierwszego kontaktu.

Podsumowanie dla niespecjalistów

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest nabytą skazą krwotoczną o złożonej patogenezie i heterogennym obrazie klinicznym. W jej przebiegu mogą występować krwawienia zagrażające życiu.
- Zapadalność u dorosłych wynosi 2–4 nowych przypadków/100 000 osób/rok, a chorobowość szacuje się na 9–26/100 000.
- Rozpoznanie opiera się na wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych. Nie ma testu diagnostycznego dla ITP.
- Celem leczenia jest zapobieganie niebezpiecznym krwawieniom. U części chorych wystarczy sama obserwacja.
- Do leczenia są kwalifikowani chorzy z małopłytkowością < 20–30 G/l lub z większą liczbą płytek krwi (PLT), jeśli występują samoistne krwawienia lub inne czynniki zwiększające ryzyko niebezpiecznych krwawień: choroby współistniejące, przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, tryb życia z narażeniem na urazy.
- Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta i do fazy choroby. Wyróżnia się ITP nowo rozpoznaną (< 3 mies. od rozpoznania), przetrwałą (3–12 mies.) i przewlekłą (> 12 mies.).
- Lekami 1. linii są glikokortykosteroidy (GKS), tj. prednizon lub deksametazon. U chorych krwawiących i opornych na GKS można podać dożylnie immunoglobuliny (IVIG), a u osób z grupą krwi Rh+ – IVIG anty-D (lek nie jest dostępny w Polsce).
- Leczenie 2. linii stosuje się u chorych z przetrwałą lub przewlekłą ITP. Do leków o udowodnionej skuteczności należą agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA): eltrombopag, romiplostym, awatrombopag; aktywują one te same szlaki sygnałowe co trombopoetyna i przyspieszają produkcję

PLT) oraz rytuksymab (humanizowane przeciwciało skierowane przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B). Leki te są w Polsce dostępne w ramach programu lekowego NFZ.

- Do leków 2. linii o potencjalnej skuteczności należą: azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, danazol, dapson, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna). Stosuje się je w przypadku niedostępności TPO-RA i rytuksymabu lub ich nieskuteczności.
- Splenektomia wciąż daje największe możliwości wyleczenia u chorych z ITP. Rozważa się ją u chorych opornych na leczenie farmakologiczne 2. linii. Powinna być odroczone o co najmniej 12 miesięcy od rozpoznania choroby.
- Kobiety ciężarne z ITP bez objawów skazy krwotocznej z liczbą PLT > 20 G/l nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji. Do porodu liczba PLT powinna wynosić ≥ 50 G/l. W leczeniu początkowym zaleca się prednizon lub IVIG — zależnie od sytuacji klinicznej. Sposób rozwiązania ciąży zależy od wskazań położniczych.
- W sytuacji nagłej (krwawienie zagrażające życiu, pilny zabieg operacyjny) stosuje się metody leczenia, które prowadzą do zwiększenia liczby PLT w krótkim czasie: IVIG, metyloprednizon, koncentrat krwinek płytkowych.
- U chorych, którzy nie odpowiedzieli na wiele linii leczenia, należy w pierwszej kolejności dokonać rewizji rozpoznania. W przypadku potwierdzenia „opornej” ITP największe szanse na uzyskanie odpowiedzi płytkowej stwarza skojarzenie leków o różnych mechanizmach działania.
- Leczenie ITP jest coraz skuteczniejsze, ale ze względu na konieczność jego indywidualizacji i monitorowania (TPO-RA) powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych.

Wstęp

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest nabytym schorzeniem związanym z immunizacją, charakteryzującym się izolowaną małopłytkowością. Jest definiowana jako choroba przebiegająca ze zmniejszeniem liczby płytek (PLT) we krwi obwodowej < 100 G/l przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością.

Dawniej określano ją mianem samoistnej plamicy małopłytkowej. Obecnie akronim ITP odnosi się do małopłytkowości immunologicznej — zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Ze względów historycznych, a także w celu uproszczenia nazewnictwa w wytycznych będziemy się posługiwać skrótem ITP w odniesieniu do pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Przebieg ITP jest często zmienny, a odpowiedź na leczenie nieprzewidywalna, co wynika ze złożonej patogenezy tej choroby. Dlatego leczenie ITP może być trudnym wyzwaniem dla lekarzy i powinno być prowadzone przez hematologa lub pod jego nadzorem.

Epidemiologia

Zapadalność u dorosłych wynosi 2–4 nowych przypadków na 100 000 osób w ciągu roku, a chorobowość szacuje się na 9–26/100 000. Zapadalność u osób < 18. roku życia jest większa i wynosi 2–7/100 000/rok, ale ponieważ ITP u dzieci i mł-

dzieży rzadko ma przebieg przewlekły, chorobowość w tej grupie wynosi tylko 4–5/100 000 [4]. Choroba może wystąpić w każdym wieku, średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi około 55 lat, częstość zwiększa się u starszych (2-krotnie u osób > 60. rż.). ITP występuje częściej u młodych kobiet niż u mężczyzn (2–3:1), ale w grupie wiekowej > 60 lat nie ma predylekcji do płci.

Objawy kliniczne

Krwawienia

Początkowe objawy ITP są bardzo zróżnicowane. Od przypadków bezobjawowych, rozpoznanych w czasie kontrolnego badania morfologii krwi, do objawów ciężkiej zagrażającej życiu skazy krwotocznej. Występowanie krwawień zwykle koreluje ze stopniem małopłytkowości. U chorych z ciężką małopłytkowością (< 10–20 G/l) pojawiają się krwawienia skórno-śluzówkowe, takie jak: sińce i wybroczyny w skórze i błonie śluzowej jamy ustnej, krwawienia z nosa. Typowe są nadmierne krwawienia miesiączkowe u kobiet. W odróżnieniu od skaz krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia w ITP nie występują krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Bardzo niebezpieczne są masywne krwawienia z przewodu pokarmowego, występują one jednak rzadko i mogą być związane ze stosowanym leczeniem (leki przeciwzakrzepowe, glikokortykosteroidy [GKS]). Osoby z ciężką małopłytkowością mają zwiększone ryzyko krwawień śródczaszkowych.

Krwawienia mogą występować samoistnie, w wyniku urazu, w związku ze stosowanym leczeniem lub współistniejącą chorobą.

Inne objawy

Częstym objawem zgłaszanym przez chorych na ITP jest uczucie zmęczenia. Może być ono bardzo dokuczliwe. W badaniu Kühne i wsp. na zmęczenie skarżyło się 58% osób z ITP [5]. W porównaniu z populacją ogólną u chorych z ITP znamiennej częściej stwierdza się zakażenia i powikłania zakrzepowe, a ryzyko zgonu jest u nich 1,5-krotnie większe [6].

Rozpoznanie

Nie ma biomarkera charakterystycznego dla ITP ani pojedynczego testu pozwalającego na rozpoznanie tej choroby. Dlatego diagnozę ustala się poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badań laboratoryjnych. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić wtórne małopłytkowości immunologiczne, małopłytkowość w przebiegu zakażenia, małopłytkowości polekowe oraz małopłytkowości związane z: nadużywaniem alkoholu, marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym, powiększeniem śledziony, zwiększonym zużyciem płytek krwi w mikroangiopatiach zakrzepowych i zespole rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC), pierwotnymi i wtórnymi chorobami szpiku, a także małopłytkowości wrodzone. W dobie zakażeń SARS-CoV-2 należy wykluczyć COVID-19 oraz szczepienie przeciwko tej chorobie jako przyczynę małopłytkowości.

Wywiad

Powinien być ukierunkowany na wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości i określenie nasilenia skazy krwotocznej. W tym celu należy uzyskać informacje dotyczące: czasu trwania choroby (od kiedy występują krwawienia, kiedy po raz pierwszy stwierdzono zmniejszoną liczbę PLT w morfologii krwi obwodowej, jaka była najmniejsza liczba PLT), występowania małopłytkowości w najbliższej rodzinie, rodzaju krwawień samoistnych i stopnia ich nasilenia (siniaczenie, krwawienia z nosa [jak często, czas trwania pojedynczego epizodu, czy wymagały dodatkowej interwencji, czy ustępowały samoistnie], krwawienia miesiączkowego [czas trwania wraz z oceną objętości utraconej krwi], krwawienia z przewodu pokarmowego [świeża krew w stolcu, smoliste stolce, fusowate wymioty], krwimocz i inne),

krwawień pourazowych (zwłaszcza po zabiegach chirurgicznych, w tym po ekstrakcjach zębów), występowania niedokrwistości i konieczności przyjmowania preparatów żelaza, chorób współistniejących, nadużywania alkoholu, przyjmowanych leków (m.in. leków przeciwzakrzepowych), przebytych szczepień ochronnych i zakażeń, wyjazdów zagranicznych w ostatnim czasie.

Badanie przedmiotowe

U pacjentów z ITP badanie fizykalne nie powinno odbiegać od normy, z wyjątkiem objawów skazy krwotocznej (sińce, wybroczyny, krwawienia podspójówkowe). U chorych z nasiloną skazą krwotoczną mogą być obecne objawy niedokrwistości. Stwierdzenie powiększenia wątroby, a zwłaszcza śledziony i węzłów chłonnych, wskazuje na inną przyczynę małopłytkowości.

Badania laboratoryjne

W przypadku izolowanej małopłytkowości bez objawów skazy krwotocznej należy wykluczyć małopłytkowość rzekomą (pseudotrombocytopenię). W tym celu liczbę PLT oznacza się w próbce krwi pobranej na inny antykoagulant niż kwas wersenowy (EDTA). Najbardziej wiarygodne wyniki otrzymuje się, stosując odczynnik zawierający siarczan magnezu (np. ThromboExact) [7].

U wszystkich chorych z podejrzeniem ITP należy wykonać następujące badania [2]:

1. pełna morfologia krwi z liczbą PLT i wskaźnikami płytkowymi oraz z rozmazem krwi obwodowej;
2. retikulocyty;
3. testy w kierunku zakażenia wirusami HCV, HBV i HIV;
4. test na obecność zakażenia *Helicobacter pylori* (test oddechowy lub antygen w kale);
5. stężenie immunoglobulin (IgG, IgA i IgM);
6. bezpośredni test antyglobulinowy (BTA), dawniej bezpośredni odczyn Coombsa;
7. grupa krwi w układzie ABO i Rh.

Morfologia krwi powinna być prawidłowa, z wyjątkiem zmniejszonej liczby PLT i zwiększonej wartości średniej objętości płytek (MPV). Małopłytkowości może towarzyszyć niedokrwistość związana z krwawieniami. Bardzo ważna jest ocena rozmazu krwi obwodowej, która powinna być wykonana przez doświadczonego diagnostę. W ITP rozmaz krwi powinien być prawidłowy, z wyjątkiem zmniejszonej liczby PLT z obecnością dużych płytek. Nieprawidłowości stwierdzone w zakresie elementów morfotycznych krwi służą do różnicowania ITP z innymi przyczynami małopłytkowości. W ITP krwinki czerwone są zwykle prawidłowe

(niekiedy się stwierdza mikrocytozę związaną z przewlekłymi krwawieniami i niedoborem żelaza). Obecność schistocytów jest charakterystyczna dla mikroangiopatii zakrzepowych, a makrocytoza dla zespołów mielodysplastycznych i niedokrwistości megaloblastycznych, którym często towarzyszy małopłytkowość. Z kolei krwinki w kształcie łez (lakrymocyty) i erytroblasty występują w przypadku włóknienia szpiku (mielofibrozy). Wykrycie ciałek Döhle'a w neutrofilach silnie przemawia za małopłytkowością wrodzoną związaną z mutacją genu *MYH9*. Obecność ziarnistości toksycznych w cytoplazmie leukocytów wskazuje na zakażenie, nietypowe limfocyty mogą oznaczać mononukleozę zakaźną, komórki blastyczne są charakterystyczne dla ostrych białaczek, a odmłodzenie krwinek białych do mieloblastu może być związane z przewlekłą białaczką szpikową lub z włóknieniem szpiku. Występowanie agregatów płytkowych u osoby ze zmniejszoną liczbą PLT przemawia za pseudotrombocytopenią. Małe płytki mogą wskazywać na zespół Wiskotta i Aldricha lub małopłytkowość związaną z chromosomem X, a płytki duże — na małopłytkowość związaną z mutacją genu *MYH9*, zespół szarych płytek lub płytkowy typ choroby von Willebranda. Z kolei płytki olbrzymie występują w zespole Bernarda i Souliera.

Oznaczenie retikulocytów jest pomocne w różnicowaniu ITP z zespołem Evansa i mikroangiopatiami zakrzepowymi.

Testy w kierunku zakażenia HCV, HBV i HIV należy wykonać na początku choroby, zanim chory otrzyma produkty krwiopochodne i składniki krwi (immunoglobuliny, koncentrat krwinek płytkowych [KKP], koncentrat krwinek czerwonych). Małopłytkowość w przebiegu tych zakażeń może być klinicznie nie do odróżnienia od ITP i wyprzedzać o wiele lat inne objawy.

Badanie na obecność zakażenia *Helicobacter pylori* zaleca się w krajach powszechnego występowania tego zakażenia, a więc również w Polsce. Wyjściowe stężenie immunoglobulin jest przydatne w wykrywaniu pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID), często przebiegającego z małopłytkowością.

Dodatni wynik BTA stwierdza się u około 20% chorych z ITP i nie zawsze towarzyszy mu jawna hemoliza. Pogłębionej diagnostyki w kierunku zespołu Evansa wymagają pacjenci z dodatnim wynikiem BTA i współistniejącą niedokrwistością i/lub retikulocytozą.

Oznaczenie grupy krwi w układzie ABO i Rh ma znaczenie przy kwalifikacji pacjenta do leczenia dożylną immunoglobuliną anti-D (choć anty-D

nie jest dostępna w Polsce). Ponadto każda osoba ze skazą krwotoczną powinna mieć przy sobie informację o grupie krwi.

Badanie szpiku

Oceny szpiku kostnego nie wykonuje się rutynowo, zwłaszcza jeśli rozpoznanie ITP nie budzi wątpliwości. Zaleca się to badanie w razie występowania objawów ogólnych, braku odpowiedzi na GKS i/lub dożylną immunoglobulinę (IVIG), przed splenektomią, w nawrocie po splenektomii i przy pojawieniu się nieprawidłowości w innych liniach komórkowych. Badanie szpiku powinno obejmować ocenę cytologiczną i histologiczną, cytometrię przepływową i cytogenetykę. W obrazie cytologicznym rozmazu szpiku stwierdza się zwykle liczne megakariocyty, które nie odszczepiają płytek [2].

Testy o potencjalnej przydatności w rozpoznawaniu i leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (zalecane w niektórych grupach chorych i w określonych sytuacjach klinicznych)

Badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciwplatek

Badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwplatek nie wykonuje się rutynowo. Charakteryzuje się ono dużą czułością i małą swoistością. Przeciwciała przeciwko epitopom na glikoproteinach płytkowych Ib i IIb/IIIa wykrywa się u 60–80% chorych. Znaczenie diagnostyczne mają tylko przeciwciała związane z płytkami (nie wolne). Oznaczenie ich może być pomocne w różnicowaniu ITP z innymi przyczynami małopłytkowości, ale nie pozwala na odróżnienie ITP od postaci wtórnej [8].

Przeciwciała antyfosfolipidowe

Przeciwciała antyfosfolipidowe wykrywa się u około 25–30% dorosłych chorych na ITP. Ich obecność może zwiększać ryzyko zakrzepowe, nie ma natomiast wpływu na odpowiedź na leczenie [9, 10]. Nie oznacza się ich rutynowo, a tylko w przypadku podejrzenia zespołu antyfosfolipidowego (przebyta lub aktualna zakrzepica żylna lub tętnicza, utraty ciąży w wywiadzie).

Przeciwciała przeciw-tarczycowe, TSH, FT3 i FT4

Kliniczne objawy nadczynności tarczycy stwierdzono u 8–14% osób z ITP w czasie długotrwałej obserwacji [11]. Ponadto łagodna małopłytkowość może wystąpić w przebiegu zarówno nadczynności (skrócony czas przeżycia płytek), jak

i niedoczynności tarczycy (zmniejszona produkcja płytek).

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)

Dodatni wynik testu na obecność ANA stwierdza się nawet u 33% chorych na ITP, przede wszystkim u osób z przewlekłą postacią choroby [12]. Młode kobiety z ITP i zwiększonym mianem ANA dobrze odpowiadają na leczenie hydroksychlorochiną [13]. Można rozważyć oznaczenie ANA przed splenektomią ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepowe.

Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym

Ciąża może być czynnikiem zarówno wywołującym, jak i zaostrzającym przebieg ITP. Ma też wpływ na rodzaj leczenia ITP, ponieważ wiele leków stosowanych w tej chorobie nie jest dozwolonych w ciąży. W jej przebiegu mogą wystąpić małopłytkowości specyficzne dla ciąży (małopłytkowość ciążowa i zespół HELLP [hemoliza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, małopłytkowość]) oraz DIC i mikroangiopatie zakrzepowe.

Badania metodą PCR w kierunku wirusów Epsteina i Barr, cytomegalii i parwowirusa B19

Ostre lub przetrwałe zakażenia wymienionymi wirusami mogą być przyczyną małopłytkowości lub ją nasilać.

Stężenie endogennej trombopoetyny

U osób z ITP stwierdza się zwykle prawidłowe stężenie endogennej trombopoetyny (TPO), podczas gdy u chorych z małopłytkowością centralną (niewydolnością szpiku) jest ono istotnie zwiększone. Dalszych badań wymaga określenie przydatności oznaczania tego parametru w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA) [14, 15].

Postępowanie terapeutyczne w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Kwalifikacja do leczenia i ogólne zasady leczenia

ITP to choroba heterogenna zarówno pod względem patogenezy i przebiegu klinicznego, jak i odpowiedzi na leczenie [16]. Dlatego postępowanie terapeutyczne w ITP jest często trudnym wyzwaniem dla lekarzy. Podstawowym celem le-

czenia ITP pozostaje zabezpieczenie chorego przed wystąpieniem ciężkich krwawień. By to osiągnąć, należy zwiększyć liczbę PLT do wartości zapewniających sprawną hemostazę. Większość autorów za minimum hemostatyczne przyjmuje liczbę PLT wynoszącą ≥ 30 G/l. Portielje i wsp. wykazali, że ryzyko zgonu chorych z ITP i liczbą PLT > 30 G/l nie różni się od ryzyka w populacji ogólnej, natomiast jest zwiększone w razie utrzymywania się liczby PLT < 30 G/l [17]. Należy jednak pamiętać, że liczba PLT nie zawsze koreluje z nasileniem skazy krwotocznej. Ryzyko krwawień zależy również od wieku i trybu życia pacjenta, a także chorób współistniejących i przyjmowanych leków. Zasady kwalifikacji chorych z ITP do leczenia (wskazania do leczenia) przedstawiono w tabeli 1. Znacznie większa liczba PLT jest konieczna do zapewnienia hemostazy podczas procedur inwazyjnych i zabiegów chirurgicznych (tab. 2). Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko krwawień zależy od wielu różnych czynników, postępowanie powinno się indywidualnie dostosowywać do pacjenta i fazy choroby. Ze względu na czas trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną (< 3 mies. od rozpoznania), przetrwałą (3–12 mies. od rozpoznania) lub przewlekłą (> 12 mies.) [18]. Podział ten ma znaczenie prognostyczne i uwzględnia się go przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Samoistne remisje są częste u osób z nowo rozpoznaną ITP, a rzadkie w fazie choroby przewlekłej. Z kolei niebezpieczne dla życia krwawienia śródczaszkowe częściej występują w początkowym okresie choroby niż w fazie przewlekłej [19, 20].

W ostatnich 5 latach ukazały się nowe zalecenia postępowania w małopłytkowości immunologicznej opracowane przez niemiecko-szwajcarską Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI – JWJG oraz dwie aktualizacje wytycznych *American Society of Hematology* (ASH) i *International Consensus Report* (ICR) [2–4]. Opracowanie nowych zaleceń było konieczne, ponieważ od poprzedniej edycji upłynęło około 10 lat [21, 22]. W tym czasie gromadzono doświadczenia dotyczące nowych leków. Wbrew wcześniejszym opiniom — u 1/3–2/3 pacjentów pozostających w fazie przewlekłej choroby może dochodzić do spontanicznych, częściowych, a nawet całkowitych remisji. W tej sytuacji wraz z czasem trwania choroby, zwłaszcza w fazie przewlekłej, coraz ważniejszym celem postępowania stają się poprawa jakości życia i unikanie niepożądanych działań leków. Pięć głównych zasad leczenia według Provana i wsp. przedstawiono w tabeli 3 [2].

Tabela 1. Wskazania do leczenia osób z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

- 1) Liczba PLT < 20–30 G/l
- 2) Liczba PLT > 20–30 G/l i dodatkowo:
 - występowanie samoistnych krwawień
 - konieczność stosowania leków przeciwkrzepliwych lub przeciwplatekcyjnych
 - choroby współistniejące zwiększające ryzyko krwawień
 - konieczność wykonania zabiegu operacyjnego lub inwazyjnej procedury diagnostycznej
 - tryb życia pacjenta z narażeniem na urazy

PLT — płytki krwi

Tabela 2. Zalecana liczba płytek krwi dla zabiegów chirurgicznych i leczenia przeciwzakrzepowego u osób z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Zabieg/lek	Liczba płytek krwi (G/l)
Zachowawcze leczenie stomatologiczne	≥ 20–30
Ekstrakcja zęba	≥ 30
Złożona ekstrakcja zębów	≥ 50
Znieczulenie regionalne	≥ 30
Mały zabieg chirurgiczny	≥ 50
Splenektomia	≥ 50
Duży zabieg chirurgiczny	≥ 80
Duży zabieg neurochirurgiczny	≥ 100
Lek przeciwplatekcyjny lub lek przeciwkrzepliwym	≥ 30–50
Podwójna terapia przeciwplatekcyjna albo lek przeciwplatekcyjny + lek przeciwkrzepliwym	≥ 50–70

Tabela 3. Ogólne zasady leczenia chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

1. Leczenie powinno być indywidualnie dobrane do pacjenta i do fazy choroby
2. Leczenie powinno zapobiegać ciężkim krwotokom
3. Należy utrzymywać liczbę płytek > 20–30 G/l
4. Należy stosować leczenie o jak najmniejszej toksyczności
5. Leczenie powinno optymalizować jakość życia zależną od zdrowia

W celu oceny skuteczności leczenia należy się posługiwać kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej [18]. Odpowiedź płytkowa to zwiększenie liczby PLT ≥ 30 G/l z ≥ 2-krotnym zwiększeniem wyjściowej liczby PLT przy nieobecności skazy krwotocznej (2-krotny pomiar w odstępie > 7 dni): wczesna — po 7 dniach, początkowa — po miesiącu, długotrwała — po 6 miesiącach leczenia. Odpowiedź całkowita natomiast to zwiększenie liczby PLT do ≥ 100 G/l (2-krotny pomiar w odstępie > 7 dni).

Leczenie początkowe u dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

Leczenie ITP pierwszego wyboru nie zmienia się istotnie od kilku dekad. Nadal stosuje się te

same leki: GKS, IVIG i dożylną immunoglobulinę anti-D (tab. 4). Charakteryzują się one szybkim działaniem, ale u większości chorych nie prowadzą do trwałej odpowiedzi płytkowej. Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej. W przypadku stabilnej skazy krwotocznej, bez krwawień zagrażających życiu, terapię rozpoczyna się od GKS. Takie postępowanie jest skuteczne u > 70% chorych, jednakże przy zmniejszaniu dawki lub próbach odstawienia GKS u większości dochodzi do nawrotu małopłytkowości. W ostatnich zaleceniach międzynarodowej grupy ekspertów zaznacza się tendencja do skrócenia leczenia GKS i/lub do stosowania mniejszych dawek w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych [2]. Wyjściowa dawka prednizonu wynosi 1 mg/kg mc., ale nie może być większa niż 80 mg/d., a czas jej stosowania, który zależy od odpowiedzi

Tabela 4. Leczenie początkowe pacjenta z nowo rozpoznaną pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP)

1. Skaza stabilna, małe ryzyko niebezpiecznego krwawienia

1) Prednizon 1 mg/kg mc./d. (maks. dawka 80 mg/d.) nie dłużej niż 2–3 tyg. — po uzyskaniu liczby PLT > 50 G/l stopniowe zmniejszanie dawki i odstawienie w ciągu 6–8 tyg. od początku leczenia. Jeśli podczas 2 tyg. leczenia prednizonem nie ma odpowiedzi płytkowej, lek należy odstawić w ciągu 7 dni.

lub

2) Deksametazon 40 mg/d. przez 4 dni, 1–3 kursy (krótszy czas do odpowiedzi płytkowej) — preferowany, jeśli zależy nam na szybszej odpowiedzi płytkowej.

Należy unikać dłuższego stosowania GKS ze względu na ich działania niepożądane. Jedynym wyjątkiem są chorzy, u których przewlekłe stosowanie małych dawek prednizonu (≤ 5 mg/d.) pozwala utrzymywać liczbę płytek na poziomie hemostatycznym.

2. Duże ryzyko niebezpiecznego krwawienia lub brak odpowiedzi na GKS

Dołączenie: IVIG 0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni lub 1,0 g/kg mc./d. przez 1–2 dni. U osób z przeciwwskazaniami do GKS IVIG są jedyną opcją leczenia początkowego. Kolejne dawki IVIG w odstępach 2–3-tygodniowych dla utrzymania liczby PLT > 30 G/l, nie dłużej niż do końca fazy nowo rozpoznanej ITP.

Immunoglobulina anty-D nie jest umieszczona w zaleceniach ze względu na niedostępność w Polsce.
GKS — glikokortykosteroid(y), IVIG — immunoglobuliny dożylne, PLT — płytki krwi

płytkowej, nie powinien przekraczać 2, wyjątkowo 3, tygodni. Chociaż złotym standardem pozostaje leczenie prednizonem, to według niektórych badaczy zarówno większy odsetek początkowych odpowiedzi, jak i trwałych remisji można uzyskać, stosując dostny deksametazon w dawce 40 mg/d. przez 4 dni z możliwością powtórzenia cyklu co 2–4 tygodnie. Wyniki ostatnich badań nie potwierdzają większej skuteczności deksametazonu, wskazują jednak na skrócenie czasu do odpowiedzi płytkowej [23]. Dlatego według wytycznych ASH deksametazon powinien być preferowaną opcją leczenia, jeśli się dąży do szybkiego zwiększenia liczby PLT [3]. Dodatkową zaletą pulsów z deksametazonem jest rzadsze występowanie objawów zespołu Cushinga [24].

U osób z ciężkimi krwawieniami lub obciążonych dużym ryzykiem groźnych dla życia krwawień i u nieodpowiadających na GKS należy dołączyć IVIG. IVIG mogą być stosowane jako jedyna metoda leczenia pierwszego wyboru u osób z przeciwwskazaniami do przyjmowania GKS. Najczęściej stosuje się je w dawce 1 g/kg mc./d. przez 1–2 dni lub 0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni. Odpowiedź płytkową uzyskuje się po 1–4 dniach, a zwiększenie liczby PLT utrzymuje się 1–4 tygodnie. Zamiast IVIG u chorych z grupą krwi Rh+ można stosować immunoglobulinę anty-D. Jak wspomniano wcześniej, lek ten nie jest dostępny w Polsce.

Odstawienie GKS prowadzi do nawrotu małopłytkowości (liczba PLT < 30 G/l) u większości dorosłych z ITP. U niewielkiego odsetka udaje się kontrolować chorobę, stosując małe dawki GKS (prednizon 2,5–5 mg/d.), które nie powodują istotnych objawów niepożądanych [2]. Nadal często spotykanym błędem jest długotrwałe stosowanie dużych dawek GKS w celu utrzymania odpowiedzi

płytkowej. Takie postępowanie naraża chorych na ciężkie powikłania po GKS, które mogą być groźniejsze od samej choroby.

Leczenie drugiego wyboru (pierwotna małopłytkowość immunologiczna przetrwała/przewlekła)

Chorzy, u których początkowe leczenie nie doprowadziło do trwałego zwiększenia liczby PLT zapewniającej hemostazę i którzy są obciążeni ryzykiem niebezpiecznych krwawień, kwalifikują się do zmiany postępowania terapeutycznego (tab. 5). Osoby, u których nie uzyskano odpowiedzi płytkowej po GKS i IVIG, wymagają rewizji rozpoznania, dotyczy to również pacjentów, u których osiągnięto istotne zwiększenie liczby płytek po podaniu KKP. W pierwszym przypadku należy w rozpoznaniu różnicowym uwzględnić zarówno wtórne małopłytkowości immunologiczne, jak i małopłytkowości niezwiązane z immunizacją.

Chorzy, u których rozpoznanie ITP nie budzi wątpliwości, kwalifikują się do zmiany leczenia. Do początku XXI wieku złotym standardem w leczeniu drugiej linii była splenektomia. Wraz z wprowadzeniem do leczenia ITP nowoczesnych, skutecznych leków wykonuje się ją coraz rzadziej. Zaleca się również odroczenie zabiegu o ≥ 12 –24 miesiące od rozpoznania ITP ze względu na możliwość samoistnych remisji [2].

Preferowaną grupą leków na tym etapie są TPO-RA i rytuksymab [2, 3].

Agoniści receptora trombopoetyny

Skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA uodowodniono w dużych badaniach klinicznych z randomizacją (RCT). Terapia tymi lekami jest kosztowna

Tabela 5. Leczenie farmakologiczne drugiego wyboru pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)

1. Preferowaną grupą leków są TPO-RA w ramach programu lekowego: romiplostym lub eltrombopag lub awatrombopag^a
2. Dawki leku powinny być tak dobrane, aby utrzymywać liczbę PLT 50–150 G/l:
 - 1) romiplostym — dawka początkowa 1 µg/kg mc. 1 ×/tydz. ze zwiększeniem o 1 µg/kg mc. co tydz. (maks. 10 µg/kg mc.) aż do uzyskania odpowiedzi płytkowej (PLT > 50 G/l); sugeruje się, aby u osób, u których chce się uzyskać szybką odpowiedź ze względu na ryzyko niebezpiecznych krwawień, rozpocząć leczenie od romiplostymu w dawce 3 µg/kg mc.
 - 2) eltrombopag — dawka początkowa 50 mg p.o. 1 × dz., dawka maks. 75 mg/d.
 - 3) awatrombopag — dawka początkowa 20 mg p.o. 1 × dz., dawka maks. 40 mg 1 × dz.

^aAwatrombopag został zarejestrowany tylko do leczenia przewlekłej ITP

PLT — płytki krwi, p.o. — doustnie, TPO-RA — agoniści receptora trombopoetyny

i dostępna tylko w krajach zamożnych, w których jest refundowana przez państwo. Możliwość stosowania TPO-RA w leczeniu drugiej linii (przed splenektomią) w Polsce pojawiła się dopiero w 2023 r. wraz z wprowadzeniem programu lekowego.

TPO-RA, w odróżnieniu od innych leków stosowanych w ITP, stymulują produkcję płytek. W leczeniu ITP stosuje się 3 leki z tej grupy: romiplostym, eltrombopag i awatrombopag. Leki z grupy TPO-RA wiążą się z receptorem dla trombopoetyny (TPO-R) zwanym także receptorem MPL. Prowadzi to do fosforylacji i aktywacji szlaków sygnałowych JAK2, STAT5 i różnicowania komórek krwiotwórczych do prekursorów megakariocytów, co warunkuje różnicowanie i dojrzewanie tych komórek do megakariocytów odszczepiających PLT.

TPO-RA różnią się pod wieloma względami: budową chemiczną, miejscem wiązania z receptorem w stosunku do endogennej TPO, postacią, drogą podania i dawką leku czy też działaniami niepożądanymi (tab. 5a). Ich wspólną cechą jest duża skuteczność w leczeniu ITP. Ponad 60% chorych z przewlekłą ITP, zarówno poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną, uzyskuje odpowiedź płytkową. U części osób opornych na TPO-RA można uzyskać suboptymalną odpowiedź płytkową po dołączeniu małych dawek prednizonu [15]. Zwiększenie liczby PLT utrzymuje się w trakcie leczenia przez ≥ 6–8 lat, co udowodniono w badaniach klinicznych [25]. Skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA w drugiej linii leczenia ITP potwierdzono w RCT oraz w badaniach jednoramiennych z długotrwałym stosowaniem [25–27]. Wadą TPO-RA jest konieczność ich przewlekłego stosowania. Po odstawieniu leku liczba PLT wraca do wartości wyjściowych w ciągu 2 tygodni.

Przewlekła stymulacja receptora MPL może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i włóknienia szpiku. Powikłaniom zakrzepowym może sprzyjać nagłe zwiększenie liczby PLT

powyżej wartości prawidłowej po podaniu TPO-RA. Dlatego w czasie leczenia należy monitorować liczbę PLT i dostosowywać do niej dawkę leku. Włóknienie szpiku może się wiązać ze stymulacją megakariopoezy i zwiększonym wytwarzaniem transformującego czynnika wzrostu β_1 (TGF- β_1). Wieloletnie obserwacje wskazują jednak, że włóknienie szpiku dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów, jest zwykle nieistotne klinicznie i ustępuje po odstawieniu TPO-RA [28]. Ze względów bezpieczeństwa zaleca się okresową kontrolę rozmazu krwi obwodowej, a w uzasadnionych przypadkach badanie histologiczne szpiku z barwieniem na obecność włókien retikuliny i kolagenowych.

W praktyce klinicznej dużym problemem są znaczne wahania liczby PLT obserwowane u części chorych zwłaszcza w początkowym okresie leczenia TPO-RA. Zwiększenie liczby PLT powyżej wartości referencyjnych może grozić powikłaniami zakrzepowymi, a nagły spadek może prowadzić do niebezpiecznych krwawień. Wahania liczby PLT należy wnikliwie monitorować. Mogą być one wskazaniem do zmiany TPO-RA [29].

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym. Składa się z domeny Fc odpowiedzialnej za przedłużony okres półtrwania leku, połączonej z 2 łańcuchami peptydowymi, na których znajdują się 4 miejsca reagujące z receptorem MPL. Romiplostym wiąże się z receptorem w tym samym miejscu, co endogenna TPO. Stosuje się go we wstrzyknięciach s.c. 1 ×/tydz. Dawka początkowa leku wynosi 1 µg/kg mc./tydz., a następnie jest dostosowywana do liczby PLT. Maksymalna dawka tygodniowa to 10 µg/kg mc. U niewielkiej części chorych dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciwko romiplostymowi, co prowadzi do utraty odpowiedzi płytkowej. Przeciwciała te nie neutralizują endogennej TPO.

Eltrombopag jest hydrazonowym związkem organicznym o małej cząsteczce, przeznaczonym do stosowania doustnego. Wiąże się z częścią

Tabela 5a. Porównanie agonistów receptora trombopoetyny zarejestrowanych do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)

Oceniany parametr	Romiplostym	Eltrombopag	Awatrombopag
Związek chemiczny	Białko fuzyjne	Niepeptydowy związek chemiczny o małej cząsteczce	
Miejsce wiązania z TPO-R w stosunku do endogennej TPO	W tym samym miejscu	W części transbłonowej receptora	
Postać leku	Fiolka	Tabletka	Tabletka
Droga podania	s.c.	p.o.	p.o.
Interakcja z pokarmami	Nie	Tak ^a	Nie
Dawka	1–10 µg/kg mc./tydz.	25–75 mg/d.	5–40 mg/d.
Skuteczność	++	++	++
Immunogenność	+	Nie	Nie
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	+	+	+
Hepatotoksyczność	Nie	+	Nie
Zaćma	Nie	Brak potwierdzenia	Nie
Włóknienie szpiku	+	+	+
Istotne klinicznie włóknienie szpiku	Nie obserwowano	Nie obserwowano	Nie obserwowano

^az niektórymi p. tekst

p.o. — doustnie, s.c. — podskórnie, TPO — trombopoetyna, TPO-R — receptor dla trombopoetyny

przebłonową receptora MPL, a więc w innym miejscu niż endogenna TPO i romiplostym. Eltrombopag stosuje się *p.o.* w dawce 25–75 mg/d. (dawka początkowa 50 mg/d., a u osób pochodzenia azjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg/d.) dostosowanej do liczby PLT. Eltrombopag należy przyjmować przynajmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po spożyciu takich produktów jak środki zobojętniające, nabiał lub suplementy mineralne zawierające wielowartościowe kationy, aby uniknąć znacznego zmniejszenia wchłaniania eltrombopagu wywołanego chelatowaniem. Eltrombopag może wykazywać działanie hepatotoksyczne, dlatego w czasie jego stosowania należy monitorować badania biochemiczne wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny). W badaniach na gryzoniach stosowanie eltrombopagu zwiększało ryzyko wystąpienia zaćmy, czego jednak nie potwierdzono u ludzi.

Awatrombopag jako ostatni został zarejestrowany do leczenia ITP, ale tylko do fazy przewlekłej choroby, u dorosłych opornych na inne metody leczenia (np. GKS, immunoglobuliny). Jest związkiem niepeptydowym o małej cząsteczce przeznaczonym do stosowania doustnego. Podobnie do eltrombopagu wiąże się z częścią przebłonową receptora. Początkowa dawka leku wynosi 20 mg/d.,

a następnie się ją dostosowuje do liczby PLT, maksymalnie do 40 mg/d. Awatrombopag w odróżnieniu od eltrombopagu nie wchodzi w interakcję z pokarmami i nie wykazuje działania hepatotoksycznego.

Wybór agonisty receptora trombopoetyny

Dotychczas nie przeprowadzono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu, eltrombopagu i awatrombopagu. Pośrednie analizy wskazują na porównywalną skuteczność tych leków w ITP [30, 31]. Wybór TPO-RA będzie zatem zależał od wskazań rejestracyjnych, dostępności leku, chorób współistniejących, działań niepożądanych, doświadczeń lekarza prowadzącego i preferencji pacjenta (tab. 6). Awatrombopag jest zarejestrowany do leczenia przewlekłej ITP, więc można go zacząć stosować dopiero po roku od rozpoznania choroby (stan na styczeń 2024 r.). Romiplostym wstrzykiwany *s.c.* będzie pierwszym wyborem u osób z zaburzeniami wchłaniania. Podobnie jak awatrombopag będzie on również bezpieczniejszy od eltrombopagu u osób z chorobami wątroby. Pacjenci z kolei mogą preferować eltrombopag i awatrombopag ze względu na doustną drogę podania. Najdłuższy okres stosowania, a co za tym idzie, najwięcej zdobytych doświadczeń, dotyczy romiplostymu i eltrombopagu, które

Tabela 6. Czynniki wpływające na wybór agonisty receptora trombopoetyny

1) Kryteria rejestracyjne
2) Dostępność leku
3) Choroby współistniejące
4) Doświadczenie własne lekarza
5) Preferencje pacjenta
6) Toksyczność/działania niepożądane

uzyskały rejestrację do leczenia ITP odpowiednio w 2009 i 2010 r.

Dzięki odmienności w budowie chemicznej i miejscu oddziaływania z receptorem leków z tej grupy w razie niepowodzenia lub utraty odpowiedzi na jeden TPO-RA zmiana na inny pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u większości pacjentów [29, 32]. Dlatego wszystkie 3 leki z tej grupy powinny być dostępne do leczenia chorych na ITP.

Próba odstawienia agonisty receptora trombopoetyny

Jeszcze do niedawna uważano, że utrzymywanie się odpowiedzi płytkowej na TPO-RA wymaga przewlekłego stosowania tych leków. Potwierdzały to dane z RCT II i III fazy. W ciągu 2 tygodni od odstawienia leku liczba PLT wracała do wartości wyjściowej lub nawet zmniejszała się poniżej tej granicy. Późniejsze obserwacje — zwłaszcza pochodzące z badań nad długotrwałym stosowaniem TPO-RA — wskazują jednak, że u części chorych odpowiedź płytkowa utrzymuje się po odstawieniu leku. Na podstawie opublikowanej metaanalizy można oczekiwać, że około 18% chorych nie będzie wymagało dalszego leczenia po odstawieniu TPO-RA [33]. Jak dotąd nie ustalono, u których chorych na ITP można uzyskać długotrwałą remisję. Na podstawie uzgodnień panelu ekspertów można rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki aż do odstawienia TPO-RA po 6–12 miesiącach leczenia u osób z liczbą PLT utrzymującą się > 50 G/l w $\geq 75\%$ pomiarów. Do określenia optymalnego postępowania konieczne są jednak długoterminowe, prospektywne badania [34].

Inne leki stosowane w drugiej linii leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Rytuksymab

Jest stosowany z powodzeniem w leczeniu ITP od ponad 20 lat, chociaż nie ma rejestra-

cji w tym wskazaniu. Rytuksymab jest chimerycznym, humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenom CD20 na limfocytach B. W leczeniu ITP podaje się go *i.v.* w dawce 375 mg/m^2 powtarzanej co tydzień, łącznie 4 podania. Mniejsze dawki (100 mg/m^2 co tydz., łącznie 4 podania) również mogą być skuteczne, ale czas do uzyskania odpowiedzi jest dłuższy. Dane z piśmiennictwa wskazują, że około 60% chorych z ITP odpowiada na leczenie, a 20% pozostaje w remisji po 5 latach [35]. Zwiększenie liczby PLT występuje najczęściej 1–8 tygodni po podaniu pierwszej dawki leku. Największą skuteczność rytuksymabu wykazano u młodych kobiet (< 40 . r.) z ITP trwającą ≤ 2 lata [36]. Rytuksymab jest przeciwwskazany u chorych z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B, a u osób z obecnymi przeciwciałami przeciwko HBc należy stosować profilaktykę reaktywacji zakażenia HBV. W Polsce rytuksymab można stosować w leczeniu ITP w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Fostamatinib

Fostamatinib (dostępny w Polsce w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL] od stycznia 2024 r.) jest inhibitorem śledzionowej kinazy tyrozynowej (SYK), który na podstawie wyników badań III fazy zarejestrowano do leczenia dorosłych chorych z przewlekłą ITP i niedostateczną odpowiedzią na inne metody leczenia [37]. Lek ten, w dawce początkowej $100 \text{ mg } 2 \times \text{ dz.}$, zwiększanej do $150 \text{ mg } 2 \times \text{ dz.}$ w razie braku odpowiedzi, prowadził do zwiększenia liczby PLT ≥ 50 G/l u 43% chorych. Odsetek odpowiedzi płytkowych sięgał nawet 78%, kiedy fostamatinib stosowano w drugiej linii leczenia. Mediana czasu do odpowiedzi płytkowej wynosiła 15 dni. U ponad połowy chorych odpowiedź płytkowa utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia [38]. Fostamatinib jest dobrze tolerowany; większość zdarzeń niepożądanych jest łagodna i nie ma związku z badanym lekiem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi są biegunka i nadciśnienie tętnicze. Dodatkową zaletą fostamatinibu jest jego korzystny wpływ na przebieg COVID-19 [39]. W odróżnieniu od TPO-RA nie zwiększa ryzyka zakrzepowego [40]. Lek jest bardzo drogi, ale można wystąpić o finansowanie w ramach RDTL.

Który lek wybrać?

Skuteczność wyrażona długotrwałą odpowiedzią płytkową przemawia za zastosowaniem TPO-RA. Leki z tej grupy są ponadto bezpiecz-

Tabela 7. Postępowanie w razie niepowodzenia leczenia agonistami receptora trombopoetyny

W przypadku braku lub utraty odpowiedzi płytkowej na agonistów receptora trombopoetyny wskazane jest podjęcie próby leczenia drugim, a w razie niepowodzenia trzecim lekiem z tej grupy. Jeśli takie postępowanie jest nieskuteczne, zaleca się:

- 1) rytuksymab *i.v.* 375 mg/m² co 7 dni przez 4 tyg. (4 dawki) — leczenie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia
- lub
- 2) splenektomię (pod warunkiem że od rozpoznania upłynęło >12 mies.).

i.v. — dożylnie

Tabela 8. Dalsze leczenie małopłytkowości immunologicznej przy braku dostępu do agonistów receptora trombopoetyny i rytuksymabu

Opcje:

- 1) azatiopryna *p.o.* 1–2 mg/kg, odpowiedź na leczenie do 4 mies.
- 2) cyklosporyna *p.o.* 2,5–3 mg/kg, odpowiedź po 3–4 tyg.
- 3) mykofenolan mofetylu *p.o.* 0,5–1,0 g 2 × dz., odpowiedź po 4–6 tyg.
- 4) cyklofosfamid 1–2 mg/kg *p.o.* lub 0,3–1 g/m² *i.v.*, 1–3 dawki co 2–4 tyg.
- 5) danazol *p.o.* 2–4 × 200 mg/d., odpowiedź po 2 tyg. – 3 mies.
- 6) dapson *p.o.* 50–100 mg/d., odpowiedź po 4 tyg.

i.v. — dożylnie, *p.o.* — doustnie

niejsze od leków immunosupresyjnych w czasach zwiększonego ryzyka zachorowania na COVID-19. Leczenie TPO-RA jest jednak kosztowne i długotrwałe, podczas gdy rytuksymab stosuje się tylko przez 4 tygodnie.

Wybór między TPO-RA a rytuksymabem zależy w dużym stopniu od preferencji pacjenta [3]. Jeżeli zależy mu na szybkim efekcie i krótkim czasie leczenia, to warto je rozpocząć od rytuksymabu. Z kolei osoby oczekujące wysokiej skuteczności terapii i próbujące przewlekłe leczenie są kandydatami do stosowania TPO-RA. W razie braku lub utraty odpowiedzi płytkowej na TPO-RA wskazane jest podjęcie próby leczenia drugim, a w razie niepowodzenia trzecim lekiem z tej grupy (tab. 7). Jeśli takie postępowanie okaże się nieskuteczne, należy zmienić leczenie na rytuksymab.

Fostamatinib należy zarezerwować dla osób opornych na TPO-RA i rytuksymab.

Dalsze leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej o mniejszej skuteczności i/lub większej toksyczności

Do tej grupy leków zaliczamy „stare leki immunosupresyjne”, danazol, dapson i alkaloidy barwinka różyczkowego (tab. 8). Są one mniej skuteczne od leków wcześniej omawianych i charakteryzują się większą toksycznością. Najważniejszą ich zaletą jest niski koszt leczenia. Z tego względu

jeszcze do niedawna były w Polsce podstawowymi lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia ITP. Obecnie ze względu na dostęp do TPO-RA i rytuksymabu nie są zalecane. Niemniej jednak doświadczenia własne autorów zaleceń wskazują, że jest nadal w Polsce grupa pacjentów, która odnosi korzyść ze stosowania tych leków.

Leki immunosupresyjne (doustne)

Do tej grupy zalicza się przede wszystkim azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu (MMF) i cyklofosfamid, które działają poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciwplatek. Ich skuteczności nie udowodniono w dużych RCT. Zwiększają one ryzyko zakażenia. Dodatkową wadą leków immunosupresyjnych jest późny efekt działania, co ogranicza ich przydatność u chorych z nasilonymi objawami skazy krwotocznej. Liczba PLT zwiększa się nie wcześniej niż po 2 tygodniach stosowania leków immunosupresyjnych, a o niepowodzeniu można wnioskować dopiero po 3 miesiącach leczenia. W Polsce były one podstawowymi lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia ITP do 2023 r., czyli do czasu wprowadzenia programu lekowego z TPO-RA. Należy jednak pamiętać, że pewna grupa chorych na ITP nadal otrzymuje te leki, jeśli okazały się one skuteczne.

Azatiopryna to jedyny lek immunosupresyjny zarejestrowany do leczenia ITP. Stosuje się ją w dawce 50–200 mg/d. (tab. 8). Jej pełne działanie

w ITP może się ujawnić dopiero po kilku miesiącach. W 3 badaniach klinicznych długotrwałą remisję uzyskano u 51,2%, 64,2% i 38,1% chorych [2, 41]. Połowa pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wymagała przewlekłego stosowania leku. Azatioprynę można stosować podczas ciąży i laktacji. Podejmowano próby kojarzenia tego leku z danazolem, brakuje jednak wystarczających danych wskazujących na korzyści z tego postępowania. Azatiopryna jest prolekiem degradowanym do aktywnej postaci przez S-metylotransferazę tiopuryny (TPMT). U 0,25% populacji występuje niedobór tego enzymu — stosowanie azatiopryny w tej grupie może skutkować ciężką cytopenią. W przypadku jej wystąpienia należy oznaczyć aktywność TPMT (badanie z krwi).

Cyklosporyna jest stosowana w leczeniu ITP w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem. Początkowa dawka wynosi 3–6 mg/kg mc./d. [3].

Następnie dostosowuje się dawkowanie leku do jego stężenia we krwi. W 2 badaniach odpowiedź płytkową po miesiącu leczenia uzyskano u 37,8–56,7% chorych, a trwałą odpowiedź u 23,3–44% [42, 43]. Często występujące objawy niepożądane (nefrotoksyczność, przerost dziąseł, nadciśnienie tętnicze, nudności) ograniczają możliwości przewlekłego stosowania cyklosporyny.

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego o działaniu cytostaticznym na limfocyty T i B. Ze względu na lepszą tolerancję stosuje się go obecnie częściej niż cyklosporynę. Działanie MMF w ITP jest powolne. U około 15% chorych odpowiedź płytkowa pojawia się 7. dnia, natomiast u około 50% po miesiącu leczenia; trwałą odpowiedź może uzyskać 57–62% chorych [3, 44, 45]. W czasie leczenia należy kontrolować morfologię krwi ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia neutropenii, niedokrwistości (w tym wybiórczej aplazji czerwonych krwinek).

Cyklofosfamid to organiczny związek chemiczny z grupy cyklicznych diamidofosforanów. Obecnie jest rzadko stosowany w leczeniu ITP ze względu na liczne działania niepożądane — uszkodzenie szpiku kostnego, wypadanie włosów, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, nieodwracalne zaburzenie czynności jajników. Od 2005 r. nie opublikowano żadnych badań dotyczących działania cyklofosfamidu w ITP. W 2 wcześniejszych badaniach odpowiedź płytkową po miesiącu leczenia uzyskało 10% i 70% chorych [3, 46]. Z kolei w przypadku przewlekłego stosowania leku długotrwałą odpowiedź wystąpiła u 60% chorych [47].

Inne leki stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Danazol jest syntetycznie otrzymywaną pochodną 17 α -etylotestosteronu. Jego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. Z jednej strony danazol wiąże receptory steroidowe, zwiększając działanie GKS, a z drugiej — redukuje miejsca wiążące fragmenty Fc na monocytach. W leczeniu ITP stosuje się go *p.o.* w dawce 200–800 mg/d. W badaniach klinicznych odpowiedź płytkową w 1. miesiącu leczenia obserwowano u 24–58% chorych [3]. W dużej analizie retrospektywnej obejmującej 319 pacjentów leczenie danazolem w monoterapii było skuteczne u 63%, a w skojarzeniu z GKS — u 48% chorych z ITP [48]. U osób poddanych leczeniu skojarzonemu rzadziej dochodziło do nawrotów małopłytkowości. Główne działania niepożądane dotyczą cech wirylizacji u kobiet i hepatotoksyczności.

Dapson jest lekiem z grupy sulfonów wykazującym działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Tradycyjnie stosuje się go w leczeniu trądu, poza tym znajduje zastosowanie w chorobie Dühringa i innych dermatozach, w profilaktyce malarii i pneumocystozy. W leczeniu ITP dapson stosuje się od końca lat 80. ubiegłego stulecia. Jest to lek tani i dobrze tolerowany, jednak jego szersze zastosowanie w ITP nie było możliwe ze względu na brak znajomości mechanizmu działania oraz danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Spekuluje się, że hemoliza indukowana przez dapson może ograniczać fagocytozę PLT przez makrofagi śledzionowe [49]. W leczeniu ITP dapson podaje się *p.o.* w dawce 75–100 mg/d. U 40–62% chorych można uzyskać odpowiedź płytkową [50]. Zwiększenie liczby PLT występuje najczęściej po 4 tygodniach leczenia. Choć dapson jest dobrze tolerowany, może wywołać niedokrwistość hemolityczną i methemoglobinemię. Szczególnie narażone na objawową hemolizę są osoby z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Dapson nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i nie został zarejestrowany do stosowania w ITP. Lek ten można w Polsce zakupić wyłącznie w drodze importu docelowego.

Alkaloidy barwinka różyczkowego (alkaloidy *Vinca rosea*) należą do leków przeciwnowotworowych hamujących mitozę. Mechanizm ich działania w ITP jest prawdopodobnie związany z hamowaniem fagocytozy PLT. Winkrystyna jest stosowana *i.v.* w dawce 1–2 mg/tydz. (całkowita dawka 6 mg), a winblastyna w dawce 10 mg/tydz. (całkowita dawka 30 mg). Zwiększenie liczby PLT występuje najczęściej 7.–10. dnia i dotyczy 10–75%

chorych. Odpowiedź jest zazwyczaj krótkotrwała i utrzymuje się 3–8 tygodni. Ze względu na przemijające zwiększenie liczby PLT oraz neurotoksyczność leki te rzadko się stosuje w leczeniu ITP [2, 3].

Wybór leku: leki te powinno się stosować tylko w razie braku dostępu do TPO-RA i rytuksymabu lub ich nieskuteczności. W takiej sytuacji o wyborze leku decyduje lekarz na podstawie własnego doświadczenia, znajomości mechanizmów działania i objawów niepożądanych leków, chorób współistniejących i dostępności leku. W Polsce najczęściej stosowano azatioprynę, danazol, cyklosporynę i MMF. W początkowym okresie leczenia, oczekując na efekt działania tych leków u chorych z ciężkim przebiegiem ITP, trzeba dodatkowo podawać GKS i IVIG.

Splenektomia

Ogólnie akceptowane wskazania do splenektomii u chorych z przewlekłą ITP obejmują ciężką małopłytkowość (liczba PLT < 10 G/l) lub duże ryzyko krwawień z liczbą PLT < 30 G/l oraz konieczność przewlekłego stosowania GKS dla utrzymania „bezpiecznej” liczby PLT [51]. Według międzynarodowej grupy ekspertów splenektomię powinno się odroczyć o ≥ 12 –24 miesięcy od rozpoznania ITP, tzn. wykonać w fazie przewlekłej choroby, ze względu na możliwość samoistnych remisji [2]. W razie nieustępowania krwawień mimo stosowania wieloliniowej farmakoterapii podjęcie decyzji o wcześniejszym przeprowadzeniu splenektomii może być jednak w pełni uzasadnione.

Skuteczność splenektomii

w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Spośród wszystkich metod leczenia ITP splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia. Śledziona jest głównym narządem, w którym zachodzi proces sekwestracji i niszczenia płytek krwi związanych z przeciwciałami oraz jest miejscem produkcji przeciwciał przeciwplatek. Analiza obejmująca 1223 laparoskopowe splenektomie wykazała 92% odpowiedzi wczesnych i 72% odpowiedzi utrzymujących się 5 lat po zabiegu [52]. Z kolei Kojouri i wsp. na podstawie danych dotyczących 2623 dorosłych z ITP, którzy przebyli splenektomię, stwierdzili całkowitą remisję, bez dodatkowego leczenia, utrzymującą się przez cały okres obserwacji (1–153 mies., mediana 29 mies.) u 66% chorych [53].

Duży odsetek trwałych remisji, sięgający 80%, stwierdzono również u dzieci z ITP [54]. Wyniki retrospektywnej analizy odległych wyników splenektomii u 233 chorych z ITP przedstawili Vianelli

i wsp. [55]. Wczesną całkowitą odpowiedź (liczba PLT > 100 G/l) uzyskano u 77%, a częściową (liczba PLT 30–100 G/l i co najmniej zdwojenie wartości wyjściowej) u 11% chorych. Z tej grupy 68 (33%) osób miało nawrót małopłytkowości, najczęściej (75%) w ciągu 4 lat po splenektomii. 138 chorych utrzymywało odpowiedź płytkową przez cały, ≥ 10 -letni okres obserwacji, nie wymagając w tym czasie żadnego dodatkowego leczenia. Wyniki przedstawionych wyżej analiz pochodzą sprzed ery TPO-RA, również rytuksymab był wówczas stosowany tylko u nielicznych chorych. Próby odpowiedzi na pytanie, czy splenektomia pozostaje skuteczną metodą leczenia ITP u osób, które nie odpowiedziały na TPO-RA i rytuksymab, podjęli się Mageau i wsp. [56]. Przedstawili oni wyniki splenektomii przeprowadzonej u 185 chorych z ITP, z których większość była wcześniej nieskutecznie leczona TPO-RA (n = 100; 54,1%) i/lub rytuksymabem (n = 135; 73%). Wczesną i trwałą odpowiedź w całej badanej grupie obserwowano odpowiednio u 77,8% i 65,4% chorych. Trwałą odpowiedź odnotowano u 61% osób leczonych wcześniej TPO-RA i/lub rytuksymabem. U 13 na 21 uczestników (62%) leczonych wcześniej bez powodzenia TPO-RA ponowne włączenie tych leków po niepowodzeniu splenektomii okazało się skuteczne. Splenektomia jest nadal ważną metodą leczenia przewlekłej ITP, zwłaszcza w przypadku oporności na TPO-RA i u pacjentów, którzy chcą uniknąć długotrwałego leczenia.

Prognozowanie odpowiedzi na splenektomię

Wyselekcjonowanie chorych z ITP, którzy nie powinni być kwalifikowani do splenektomii ze względu na duże prawdopodobieństwo oporności na tę metodę leczenia, ma kluczowe znaczenie dla decyzji terapeutycznych, ale pozostaje jak dotąd nierozwiązanym problemem. Spośród danych klinicznych, takich jak: wiek, płeć, czas trwania choroby, odpowiedź na leczenie GKS i/lub IVIG, liczba linii leczenia ITP, tylko młodszy wiek w czasie zabiegu wydaje się niezależnym czynnikiem predykcyjnym remisji [53]. Według niektórych autorów liczba PLT > 70 – $80 \times 10^9/l$ przed splenektomią lub > $140 \times 10^9/l$ po zabiegu jest korzystnym czynnikiem rokowniczym, nie potwierdzono jednak tej zależności w innych doniesieniach [57–60]. Obecnie nie ma niezawodnego testu laboratoryjnego umożliwiającego prognozowanie skuteczności usunięcia śledziony u chorych na ITP. Pomocne może być przedoperacyjne oznaczenie miejsca niszczenia autologicznych płytek krwi znakowanych izotopem indu 111 (^{111}In) w scyntygraficznym badaniu obra-

zowym [61]. W przypadku dominującego wychwytu śledzionowego prawdopodobieństwo korzystnego efektu zabiegu wynosi około 90%. Test ten nie jest dostępny w Polsce.

Powikłania splenektomii

Splenektomię w ITP wykonuje się najczęściej metodą laparoskopową. Jest ona bezpieczniejsza od metody klasycznej, a przy tym równie skuteczna. Do najważniejszych powikłań zabiegu zalicza się: nadmierne krwawienie, zakażenie, zakrzepicę oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowych interwencji lub zabiegów inwazyjnych. Częstość powikłań splenektomii i śmiertelność okołozabiegowa przy laparotomii wynoszą odpowiednio 12,9% i 1,0%, a przy metodzie laparoskopowej 9,6% i 0,2% [53].

Związek splenektomii z sepsą znany jest od dawna. Dokładna częstość występowania tego powikłania splenektomii u chorych z ITP jest trudna do oszacowania. W badaniach Ejstruda i wsp. [62] oraz Bisharata i wsp. [63] częstość bakteriemii i ciężkich zakażeń wynosiła odpowiednio 2,3/100 osobolat i 3,2%. Boyle i wsp. na podstawie bazy danych pacjentów wypisanych ze szpitali w Kalifornii wyodrębnili kohortę 9976 chorych z ITP, spośród których 1762 miało wykonaną splenektomię [64]. Sepsę rozpoznano u 1016 pacjentów, w tym u 191 osób po splenektomii. Skumulowana częstość występowania wczesnej (< 90 dni od zabiegu) i późnej (\geq 90 dni) sepsy wynosiła odpowiednio 2,6% i 8,8%. Mediana czasu od zabiegu do hospitalizacji z powodu sepsy wynosiła 35,5 miesiąca. Ryzyko rozwoju sepsy było większe u osób w wieku \geq 60 lat, mężczyzn, rasy czarnej i zwiększało się wraz z liczbą chorób współistniejących. Chociaż praca Boyle i wsp. oparta jest na bardzo dużej grupie, to jej główne ograniczenia wynikają z wyselekcjonowanej grupy chorych i braku danych klinicznych i laboratoryjnych. Najbardziej wiarygodne dane dotyczące zakażeń po splenektomii pochodzą z badań przeprowadzonych w Danii na podstawie narodowego rejestru pacjentów obejmującego 3812 osób po tym zabiegu [65]. Całkowita częstość zakażeń wymagających hospitalizacji wynosiła 7,7/100 osobolat w grupie pacjentów poddanych splenektomii w porównaniu z 2,0/100 osobolat w populacji ogólnej. Względne ryzyko zakażenia (skorygowany iloraz szans) w porównaniu z populacją ogólną było największe w ciągu pierwszych 90 dni po zabiegu i wynosiło 18,1 i następnie progresywnie zmniejszało się do 4,6 (3–12 mies.) i 2,5 (> 12 mies.). Analiza występowania infekcji w zależności od przyczyny splenektomii wykazała, że największym

ryzykiem tego powikłania były obarczone osoby ze splenomegalią, pośrednim — pacjenci z wrodzoną niedokrwistością hemolityczną, a najmniejszym — chorzy z ITP. W porównaniu z grupą chorych z ITP, którzy mieli wskazania do splenektomii, ale nie zostali jej poddani, ryzyko infekcji pozostawało nieznacznie zwiększone w ciągu 90 dni po zabiegu (ryzyko względne [RR] 2,6) i nie różniło się istotnie w późniejszym okresie. Vianelli i wsp. wykazali, że częstość infekcji jest większa w grupie osób, które nie odpowiedziały na splenektomię lub u których doszło do nawrotu małopłytkowości [66]. Prawdopodobnie wynika ona z konieczności stosowania leków o działaniu immunosupresyjnym w tej grupie.

W kilku dużych badaniach udowodniono zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po splenektomii [64, 67]. Najczęściej manifestują się one żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) i zakrzepicą żył trzewnych. Patogeneza zakrzepów po usunięciu śledziony jest złożona i wynika z urazu chirurgicznego, powikłań zabiegu, nagłego zwiększenia liczby PLT po splenektomii, braku śledziony i choroby podstawowej. Chorzy na ITP (niezależnie od splenektomii) mają zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, zwłaszcza żylnych. Jest ono związane z wieloma czynnikami, takimi jak: prozakrzepowe działanie leków stosowanych w terapii ITP (leki antyfibrynolityczne, GKS), znaczne wahania liczby PLT, ze spowodowaną przez farmakoterapię obecnością młodych, bardziej aktywnych PLT, zwiększenie we krwi liczby mikrocząstek z aktywnością prokoagulacyjną, częstsze w grupie chorych z ITP przeciwciała antyfosfolipidowych. Z kolei brak śledziony może prowadzić do nadkrzepliwości m.in. z powodu zwiększonej obecności we krwi starych, uszkodzonych erytrocytów oraz mikrocząstek o działaniu prokoagulacyjnym [67].

W badaniach Boyle i wsp. splenektomia zwiększała ryzyko ŻChZZ zarówno we wczesnym (< 90 dni; hazard względny [HR] 5,2), jak i późnym (\geq 90 dni; HR 2,7) okresie po splenektomii [64]. Powikłanie to rozwinęło się u 4,3% chorych po splenektomii i u 1,7% chorych z ITP z zachowaną śledzioną. W retrospektywnej analizie obejmującej 233 poddanych splenektomii chorych z ITP częstość ŻChZZ wyniosła 8% w ciągu 10 lat obserwacji [55].

Splenektomia jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia płucnego [67]. Nadciśnienie płucne po splenektomii jest związane z przebytą zatorowością płucną. Nie można jednak wykluczyć, że w niektórych przypadkach dochodzi do miejscowych zmian zakrzepowych w obrębie naczyń płucnych.

Zakrzepica żyły wrotnej lub jej dopływów występuje u 5–37% osób poddanych splenektomii. U większości przebiega bezobjawowo i nie wymaga leczenia. Częstość objawowej zakrzepicy układu żyły wrotnej określa się na < 2% [65]. Najczęściej rozwija się w ciągu 2 tygodni po zabiegu, a wszystkie opisane przypadki wystąpiły w 2 pierwszych miesiącach po splenektomii. Zakrzepica w obrębie układu wrotnego rozwija się wskutek miejscowego uszkodzenia naczyń żylnych w trakcie zabiegu, nie ma natomiast prawdopodobnie związku z brakiem śledziony. Powikłanie to częściej występuje po zabiegu laparoskopowym. Nie wykazano istotnej korelacji między zwiększeniem liczby PLT po splenektomii a zakrzepicą żyły wrotnej.

Występowanie powikłań infekcyjnych i zakrzepowo-zatorowych po splenektomii ściśle się wiąże z 2 czynnikami: chorobą, która była wskazaniem do usunięcia śledziony, i czasem, który upłynął od zabiegu. Powikłania występują najczęściej w ciągu pierwszych 90 dni po splenektomii i występują rzadziej u chorych z ITP niż z innymi chorobami hematologicznymi [68].

Przygotowanie do splenektomii i postępowanie okołoperacyjne

Każdy pacjent kwalifikowany do planowej splenektomii powinien być zaszczepiony przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Szczepionki powinny być podane co najmniej 2–4 tygodnie przed operacją [2, 3].

Przed zabiegiem należy wykonać badania obrazowe (ultrasonografię [USG] i/lub tomografię komputerową [TK] jamy brzusznej) w celu oceny wielkości i położenia śledziony oraz poszukiwania dodatkowej tkanki śledzionowej. Śledzionę dodatkową stwierdza się u około 10–20% operowanych. Pozostawienie jej może być powodem nawrotu małopłytkowości po początkowo skutecznej splenektomii.

Zabieg splenektomii można wykonać bezpiecznie, jeśli liczba PLT wynosi ≥ 50 G/l (niekiedy podejmuje się jednak decyzje o splenektomii przy mniejszej liczbie płytek krwi). Aby ją osiągnąć, stosuje się najczęściej IVIG lub puls deksametazonu. Jeśli w czasie zabiegu splenektomii zajdzie konieczność transfuzji KKP, czynność tę należy wykonać po nałożeniu zacisku na tętnicę śledzionową. W celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych należy stosować w okresie pooperacyjnym profilaktykę przeciwzakrzepową według ogólnie przyjętych zasad.

Opieka nad pacjentem po splenektomii

Splenektomia powoduje upośledzenie odporności do końca życia. Dlatego bardzo ważna jest edukacja pacjentów. Osobę po splenektomii należy poinformować o zwiększonym ryzyku ciężkich infekcji. Zaleca się zaopatrzyć ją w antybiotyk doustny o szerokim spektrum działania, do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia objawów infekcji. W każdym przypadku wystąpienia gorączki pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem. W niektórych ośrodkach pacjenci otrzymują legitymację lub bransoletki informujące o przebytej splenektomii. W profilaktyce zakażeń *Streptococcus pneumoniae* stosuje się jednorazowo skoniugowaną szczepionkę 20-walentną (PCV-20). W przypadku szczepienia 15-walentną szczepionką (PCV-15) zaleca się dodatkowe szczepienie po upływie ≥ 12 miesięcy polisacharydową szczepionką 23-walentną (PPSV-23). Każdego roku pacjenci powinni być poddani szczepieniu przeciwko grypie [21].

Zalecenia dotyczące splenektomii przedstawiono w tabeli 9.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna oporna na leczenie

Do czasu wprowadzenia do leczenia ITP nowoczesnych, skutecznych leków oporność definiowano jako brak odpowiedzi na splenektomię lub nawrót małopłytkowości po początkowo skutecznej splenektomii. Obecnie definicja ta wymaga modyfikacji, ponieważ tylko niewielki odsetek chorych z ITP jest kwalifikowany do zabiegu usunięcia śledziony. Autorzy tych wytycznych przychyłają się do definicji odpornej ITP zaproponowanej przez Arnolda i wsp.: „Utrzymująca się ciężka małopłytkowość (< 20 G/l) z towarzyszącymi krwawieniami mimo leczenia rytuksymabem, 2 różnymi TPO-RA i ≥ 1 lekiem immunosupresyjnym u chorego, który nie odpowiada na wysokie dawki GKS lub IVIG lub uzyskuje na nie tylko krótkotrwałą (< 7 dni) odpowiedź” [69].

Chorzy z oporną ITP stanowią najtrudniejszą grupę do leczenia. Od czasu wprowadzenia bardziej skutecznych leków odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie systematycznie się zmniejsza. W pierwszej kolejności u takich chorych należy dokonać rewizji rozpoznania. Miltiadous i wsp. wykazali, że w 50% przypadków odpornej ITP rzeczywistymi rozpoznaniem były wtórne małopłytkowości immunologiczne, zespoły (nowotwory) mielodysplastyczne, hipoplazje i aplazje szpiku, małopłytkowości wrodzone i polekowe [70]. Po potwierdzeniu rozpoznania ITP należy ocenić wskazania do leczenia na podstawie liczby PLT

Tabela 9. Zalecenia dotyczące splenektomii w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP)

1. Splenektomia pozostaje nadal skuteczną opcją leczenia przewlekłej ITP u dorosłych, również u tych, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie agonistami receptora trombopoetyny i rytuksymabem
2. Splenektomię należy odroczyć o 12–24 mies. od rozpoznania z powodu możliwości samoistnej remisji
3. Chory kwalifikowany do splenektomii musi być poinformowany o innych alternatywnych metodach leczenia ITP, o skuteczności zabiegu i ryzyku niepowodzenia lub nawrotu oraz o możliwych powikłaniach
4. Przed splenektomią należy wykonać badania obrazowe (ultrasonografię, tomografię komputerową) w celu poszukiwania dodatkowej tkanki śledzionowej
5. Każdy pacjent kwalifikowany do planowej splenektomii powinien być zaszczepiony przeciwko zakażeniu *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*
6. Splenektomię można wykonać zarówno metodą tradycyjną, jak i laparoskopową, przy czym ta druga jest bezpieczniejsza
7. Splenektomia powinna być przeprowadzona przez chirurga z dużym doświadczeniem w tego typu zabiegach i w identyfikacji tkanki śledzionowej
8. Liczba płytek krwi przed splenektomią powinna wynosić ≥ 50 G/L
9. Zaleca się, aby każdy pacjent poddany splenektomii nosił stale przy sobie zaświadczenie od lekarza o przebytych zabiegach

i krwawień. U chorych opornych, ciężko przeleczonych, z liczbą PLT w granicach 10–20 G/l i bez istotnych krwawień można odstąpić od leczenia. Jeśli pacjent wymaga dalszej terapii, wybór metody leczenia zależy od wcześniejszego postępowania. Należy ocenić, czy było ono prowadzone prawidłowo, czy leki stosowano w odpowiednich dawkach i odpowiednio długo. Jeśli chory nie odpowiedział na romiplostym i eltrombopag, warto zastosować awatrombopag. Największe szanse uzyskania odpowiedzi płytkowej stwarza jednak włączenie leczenia skojarzonego lekami o różnych mechanizmach działania. Duży odsetek odpowiedzi płytkowych obserwowano po zastosowaniu skojarzenia azatiopryny z MMF i cyklosporyną (73,7% odpowiedzi), deksametazonu z rytuksymabem i cyklosporyną (60% odpowiedzi), TPO-RA z IVIG i cyklosporyną lub MMF (72,2% odpowiedzi), eltrombopagu z cyklosporyną (75% odpowiedzi) [2, 71, 72].

Lekiem o unikatowym działaniu jest inhibitor kinazy tyrozynowej śledzionowej – fostamatinib (p. wyżej). Może być skuteczny u osób, które nie odpowiedziały na TPO-RA, rytuksymab i splenektomię. Warto się również zastanowić nad splenektomią, jeśli nie była wcześniej wykonana. Mageau i wsp. wykazali, że splenektomia pozostaje nadal skuteczną opcją leczenia ITP u dorosłych, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na TPO-RA i rytuksymab [56]. Co więcej, pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na splenektomię lub mieli nawrót, mogą odnieść korzyść z ponownego włączenia TPO-RA. W przypadku nawrotu małopłytkowości po upływie ≥ 12 miesięcy od początkowo skutecznej splenektomii należy poszukiwać dodatkowej śledziony. Jej usunięcie może przywrócić remisję

choroby. Na dodatkową śledzionę może wskazywać brak ciałek Howella i Jolly’ego w erytrocytach. Opisano pojedyncze przypadki remisji po autoi alogenicznym przeszczepieniu szpiku [21]. Ze względu na możliwość wystąpienia zagrażających życiu powikłań postępowanie takie powinno być ograniczone do przypadków przewlekłej ITP o ciężkim przebiegu z niebezpiecznymi krwawieniami, które nie odpowiadają na inne metody leczenia. U kobiet z „oporną” ITP i krwotocznymi miesiączkami można uzyskać poprawę po zastosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych lub wkładki wewnątrzmacicznej zawierającej progesteron. Leki przeciwfibrynolityczne mogą być skuteczne w krwawieniach śluzówkowych (p. niżej).

Postępy w badaniach nad patogenezą ITP doprowadziły do opracowania nowych leków, działających poprzez inne mechanizmy, które są obecnie w badaniach klinicznych. Kwalifikowanie chorych opornych na dotychczasowe leczenie do badań klinicznych z nowymi lekami jest w pełni uzasadnione.

Zalecenia postępowania po niepowodzeniu wielu linii leczenia przedstawiono w tabeli 10.

Postępowanie w przypadku krwawienia zagrażającego życiu (tab. 11)

Ogólne zasady postępowania

W razie krwawienia zagrażającego życiu zaleca się natychmiastowe odstawienie leków upośledzających czynność PLT, zminimalizowanie ryzyka wystąpienia urazów, zatrzymanie miesiączkowania, monitorowanie parametrów życiowych. U chorych, u których konieczne jest leczenie przeciwkrze-

Tabela 10. Postępowanie z chorymi po niepowodzeniu wielu linii leczenia

1. Rewizja rozpoznania i wskazań do leczenia
2. Analiza dotychczas stosowanych metod leczenia
3. Zmiana na innego, dotychczas niestosowanego agonistę receptora trombopoetyny
4. Fostamatinib
5. Splenektomia (jeśli nie była wcześniej wykonana)
6. U osób, w których doszło do nawrotu małopłytkowości po skutecznej splenektomii, poszukiwanie dodatkowej tkanki śledzionowej i jej usunięcie
7. Skojarzenie leków stosowanych w leczeniu początkowym i dalszym
8. Skojarzona chemioterapia
9. Leczenie w ramach badań klinicznych
10. Autologiczne lub alogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (w wyjątkowych przypadkach o ciężkim przebiegu, po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia)
11. Leczenie objawowe: kwas traneksamowy, estrogen z progestagenem lub wkładki domaciczne uwalniające lewonorgestrel

Tabela 11. Postępowanie w stanach nagłych (krwawienie zagrażające życiu) u chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Zaleca się metody, które w krótkim czasie prowadzą do zwiększenia liczby płytek krwi:

- 1) IVIG w dawce 1 g/kg przez 1–3 dni + glikokortykosteroidy w dużej dawce, np. metyloprednizolon 1 g/d. *i.v.* przez 1–3 dni + KKP (przetoczenie KKP po IVIG może prowadzić do dłuższego utrzymywania się zwiększenia liczby płytek)
- 2) agonistę receptora trombopoetyny należy rozważyć w razie braku odpowiedzi płytkowej po IVIG i KKP
- 3) inne opcje leczenia w razie braku skuteczności wymienionych leków obejmują: immunoglobulinę anty-D (w Polsce niedostępna), winkrystynę 1–2 mg *i.v.*, winblastynę 10 mg *i.v.* oraz pilną splenektomię
- 4) dodatkowo: leki antyfibrynolityczne
- 5) przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych wg zapotrzebowania

i.v. — dożylnie, IVIG — immunoglobuliny dożylne, KKP — koncentrat krwinek płytkowych

pliwie lub przeciwpłytkowe (np. ze względu na obecność sztucznej zastawki, stentów w naczyniach wieńcowych), należy utrzymywać liczbę PLT na wyższym poziomie (tab. 5). W przypadku niewydolności nerek hemostazę poprawia desmopresyna lub estrogeny oraz utrzymywanie stężenia hemoglobiny > 10 g/dl. W celu zahamowania krwawienia należy dążyć do jak najszybszego zwiększenia liczby PLT. Stosuje się do tego metody, które prowadzą do zwiększenia liczby PLT w krótkim czasie.

Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych i dożylnych immunoglobulin

Chociaż przetoczone PLT są szybko niszczone przez przeciwciała, to u niektórych chorych obserwuje się przejściowe zwiększenie ich liczby po przetoczeniu KKP, co może się przyczynić do zatrzymania krwawienia. W badaniach pochodzących z lat 80. XX wieku zwiększenie liczby PLT > 20 G/l po transfuzji KKP obserwowano u 42% krwawiących chorych z ITP [73]. Salama i wsp. opisał skuteczne leczenie (zahamowanie krwawienia) u 10 chorych z oporną ITP za pomocą przetoczeń

KKP z aferezy (3–7 koncentratów u 1 pacjenta, 1 koncentrat co 30 min., 1 koncentrat zawierał średnio $2,7 \times 10^{11}$ PLT) [74]. Efekt przetoczenia można wzmocnić, gdy wcześniej lub w jego trakcie podaje się IVIG [75].

Przetoczenie IVIG w dawce 1 g/kg/d. powoduje zwykle zwiększenie liczby PLT w ciągu 24 godzin. W przypadku krwawienia zagrażającego życiu nie można tak długo oczekiwać na efekt ich działania i dlatego konieczne jest przetoczenie KKP.

Metyloprednizolon

Dożylny, wysokodawkowany metyloprednizolon może prowadzić do zwiększenia liczby PLT w krótszym czasie niż GKS *p.o.* Stosujemy go w dawce 30 mg/kg/d. (maks. 1 g/d.), przez kolejne 2–3 dni.

Alkaloidy barwinka różyczkowego

Winkrystyna w dawce 1–2 mg 1 ×/tydz. przez 2–4 tygodnie lub winblastyna 10 mg 1 ×/tydz. przez 1–3 tygodnie u około 70% chorych prowadzą do odpowiedzi płytkowej w 7. dniu od podania.

Trwale odpowiedzi występują znacznie rzadziej (ok. 28%), dlatego leki te nie są obecnie zalecane w przewlekłej ITP. Dodatkową ich wadą jest często występująca neurotoksyczność.

Splenektomia

Można rozważyć splenektomię ze wskazań nagłych przy nieskuteczności innych metod leczenia.

Leki przeciwfibrinolityczne i miejscowe środki hemostatyczne

Kwas traneksamowy (1 g 3 × dz.) *i.v.* lub *p.o.* stosuje się w celu zmniejszenia krwawienia z błon śluzowych. Drugi z tej grupy leków, kwas ε-aminokapronowy, jest obecnie w Polsce niedostępny ponieważ zaprzestano produkcji krajowego preparatu. Należy rozważyć dołączenie leku przeciwfibrinolitycznego do terapii ukierunkowanej na wzrost liczby PLT w krwawieniach zagrażających życiu, aczkolwiek takie postępowanie nie było oceniane w badaniach z randomizacją.

W określonych sytuacjach klinicznych uzasadnienie może mieć zastosowanie miejscowych hemostatyków.

Postępowanie w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u kobiet w ciąży

Częstość występowania ITP w ciąży szacuje się na 0,83/10 000 ciąż [76]. ITP jest najczęstszą przyczyną ciężkiej małopłytkowości (PLT < 50 G/l) w ciąży [77]. Jej przebieg może być bardzo różny, ale zwykle pogarsza się wraz z postępem ciąży [78]. W ostatnio opublikowanym prospektywnym badaniu nie stwierdzono jednak zwiększonego ryzyka ciężkich krwawień u ciężarnych z ITP [79]. Należy również pamiętać, że nadkrzepliwość towarzysząca ciąży może łagodzić objawy skazy krwotocznej.

Postępowanie diagnostyczne w ITP u kobiet w ciąży nie różni się od ITP niezwiązanego z ciążą, z wyjątkiem konieczności różnicowania z małopłytkowościami specyficznymi dla ciąży — małopłytkowością ciążową, stanem przedrzucawkowym czy zespołem HELLP. Wymienione powikłania występują w III trymestrze ciąży, podczas gdy ITP jest najczęstszą przyczyną małopłytkowości w 1. połowie ciąży. Liczba PLT w 2. połowie ciąży zmniejsza się o około 10% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając nadir w czasie porodu. Jest to związane z rozcieńczeniem krwi, aktywacją PLT i ich przyspieszonym klirensiem oraz sekwestracją PLT w łożysku. W dniu porodu około 10% kobiet z niepowikłaną ciążą ma łagodną małopłytkowość

< 150 G/l (małopłytkowość ciążowa). Rozpoznanie ITP w ciąży opiera się na wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Szczególnie ważna jest ocena rozmazu krwi obwodowej, ponieważ w małopłytkowościach związanych z zakrzepowymi mikroangiopatiami występują schistocyty. Dla zespołu HELLP charakterystyczna jest zwiększona aktywność aminotransferaz, z kolei w zespole DIC wklajającym ciążę stwierdza się przedłużone czasy krzepnięcia (koagulopatia).

Leczenie (tab. 12)

Ponad 1/3 ciężarnych z ITP wymaga leczenia, najczęściej w końcowym okresie ciąży w celu przygotowania do porodu. Zalecenia postępowania w ITP u ciężarnych wynikają z doświadczeń klinicznych i uzgodnień ekspertów, ponieważ wciąż brakuje wyników dużych RCT. Kobieta ze stabilną liczbą PLT 20–30 G/l, bez istotnych krwawień i bez planowanych procedur inwazyjnych może pozostawać w obserwacji. Pod koniec ciąży w celu przygotowania do porodu należy zwiększyć liczbę PLT > 50 G/l.

Opieka nad ciężarną z ITP wymaga współpracy hematologa, ginekologa-położnika, anestezjologa i neonatologa.

Leczenie początkowe

W pierwszej linii leczenia stosuje się GKS w małych dawkach [2]. Zalecana dawka początkowa prednizonu wynosi 20 mg/d., następnie dostosowuje się ją do najmniejszej dawki zapewniającej minimum hemostatyczne, a jednocześnie niezwiększającej istotnie ryzyka działań niepożądanych GKS (nadcisnienie tętnicze, hiperglikemia, osteoporoza, zwiększenie masy ciała, psychoza). Po porodzie dawkę prednizonu powinno się stopniowo redukować pod kontrolą liczby PLT.

Jak wspomniano wcześniej, IVIG zwiększają liczbę płytek w krótszym czasie niż prednizon (odpowiednio 2 ± 1 dzień *vs.* 16 ± 19 dni). Badania retrospektywne wskazują na porównywalną skuteczność IVIG i GKS [80]. Niektóre ciężarne z ITP mogą wymagać okresowo powtarzanych wlewów IVIG przez okres ciąży dla utrzymania hemostatycznej liczby PLT. IVIG mogą być również wskazane przed porodem dla uzyskania bezpiecznej liczby PLT.

Leczenie ciężarnych z ITP, które nie odpowiedziały na leczenie początkowe

Pacjentki odporne na prednizon i IVIG stosowane w monoterapii mogą odpowiedzieć na skojarzenie tych leków. Skuteczne może być również

Tabela 12. Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP) w ciąży — zalecenia

1. Kobieta z ITP planująca ciążę powinna otrzymać wyczerpującą informację od hematologa i ginekologa o zagrożeniach dla niej i dziecka
2. Pacjentkom z ITP w wieku prokreacyjnym leczonym TPO-RA zaleca się zabezpieczenie przed zajściem w ciążę poprzez stosowanie skutecznej antykoncepcji (kryterium wykluczające z programu lekowego, TPO-RA wg ChPL niezależne w ciąży)
3. Decyzja o utrzymaniu TPO-RA (dostęp w ramach programu lekowego NFZ) u kobiety, która zaszła w ciążę, powinna być podjęta po wnikliwej analizie i przedyskutowaniu z pacjentką bilansu korzyści dla ciężarnej i zagrożeń dla płodu. Jeśli odstawienie TPO-RA wiąże się z dużym ryzykiem ciężkiej małopłytkowości i niebezpiecznych krwawień, którym nie można zapobiec, to decyzja o kontynuowaniu TPO-RA jest w pełni uzasadniona
4. Ciężarne bez objawów skazy z liczbą PLT > 20 G/l nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji. Do porodu liczba PLT powinna wynosić ≥ 50 G/l
5. W leczeniu początkowym zaleca się prednizon lub IVIG — zależnie od sytuacji klinicznej
6. IVIG stosuje się w sytuacjach nagłych (do opanowania krwawienia) lub w celu zwiększenia liczby PLT przed porodem
7. Terapia skojarzona (IVIG + GKS) może pozwolić na uzyskanie odpowiedzi płytkowej u pacjentek opornych na stosowanie tych leków w monoterapii
8. Metylprednizolon *i.v.* w wysokiej dawce w skojarzeniu z IVIG i/lub z azatiopryną może być skuteczny u kobiet, które nie odpowiedziały na IVIG lub doustne GKS
9. Rytuksymab można rozważyć u **ciężarnych w wybranych, ciężkich przypadkach** itp. opornych na inne metody leczenia, uwzględniając konsekwencje immunosupresji w okresie okołoporodowym i u noworodka
10. Zastosowanie agonisty receptora trombopoetyny można rozważyć w **późnym okresie ciąży po niepowodzeniu wcześniejszych metod leczenia**; z 3 dostępnych agonistów sugeruje się romiplostym — lek najczęściej stosowany w ciąży (dostęp do TPO-RA w ramach programu lekowego NFZ)
11. W rzadkich sytuacjach, kiedy zachodzi konieczność wykonania splenektomii, powinno się ją przeprowadzić w II trymestrze
12. Alkaloidy barwinka różyczkowego, danazol i leki immunosupresyjne inne niż wcześniej wymienione nie powinny być stosowane w ciąży

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego, GKS — glikokortykosteroidy, *i.v.* — dożylnie, IVIG — immunoglobuliny dożylne, NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia, PLT — płytki krwi, TPO-RA — agonista receptora trombopoetyny

skojarzenie wysokodawkowanego metyloprednizolonu *i.v.* z IVIG lub azatiopryną. Cyklosporynę i azatioprynę można bezpiecznie stosować w ciąży, co wykazano na grupie ciężarnych, które otrzymywały te leki po transplantacji narządów. Czas oczekiwania na efekt działania cyklosporyny i azatiopryny może wynosić odpowiednio od kilku tygodni do 4 miesięcy.

Agoniści receptora trombopoetyny w ciąży

Leki z tej grupy mimo udowodnionej skuteczności w ITP nie są zalecane w ciąży, ponieważ mogą przechodzić przez łożysko. W literaturze opisywano stosowanie TPO-RA w leczeniu kobiet w ciąży po nieskuteczności kilku linii leczenia. Rottenstreich i Bussel dokonali analizy 45 przypadków stosowania TPO-RA w ciąży (romiplostym — 23, eltrombopag — 22) [81]. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3. Odpowiedź płytkową obserwowano u 86,7% chorych i nie różniła się istotnie między grupami romiplostymu i eltrombopagu. Profil bezpieczeństwa był korzystny. Nie wystąpiły żadne powikłania zakrzepowo-zatorowe. U 1/3 noworodków wystąpiła małopłytkowość. W innej

pracy przeanalizowano przebieg ciąży u 186 kobiet z ITP, które otrzymywały romiplostym od 20 dni przed ciążą do końca ciąży [82]. W 70 przypadkach lek był podawany w I trymestrze i nie stwierdzono zwiększenia ryzyka poronienia. Wyniki ww. analiz sugerują, że TPO-RA są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne w ciąży. Autorzy tych prac uważają jednak, że dopóki nie będzie więcej przekonujących danych o bezpieczeństwie leków z tej grupy, nie powinno się ich rutynowo stosować w ciąży, zwłaszcza w I trymestrze. W przypadku podjęcia decyzji o włączeniu TPO-RA preferowanym lekiem jest romiplostym ze względu na większe doświadczenie z jego stosowaniem w ciąży, podskórną drogę podania oraz to, że nie wykazuje działania hepatotoksycznego.

W związku z zapisami programu lekowego w Polsce kobieta z ITP leczona TPO-RA zostaje wykluczona z programu po zajściu w ciążę. Ponadto według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) leki te nie są wskazane w ciąży. Dlatego pacjentkom z ITP w wieku prokreacyjnym leczonym TPO-RA zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Tabela 13. Zalecenia postępowania w czasie porodu ciężarnej z pierwotną małopłytkowością immunologiczną

1. Do porodu liczba PLT powinna wynosić ≥ 50 G/l
2. Znieczulenie regionalne można bezpiecznie wykonać przy liczbie PLT ≥ 70 G/l, o ile nie ma innych defektów hemostazy
3. Rodzaj porodu powinno się uzależniać od wskazań położniczych, a nie od przewidywanej małopłytkowości u noworodka
4. W czasie porodu należy unikać procedur, które mogą zwiększać ryzyko krwawień u dziecka (umieszczanie elektrod na skórze głowy płodu, pobieranie próbek krwi od płodu, użycie próżniociągu czy kleszczy)

PLT — płytki krwi

Decyzja o utrzymaniu TPO-RA (dostęp w ramach programu lekowego NFZ) u kobiety, która zaszła w ciążę powinna być podjęta po wnikliwej analizie i przedyskutowaniu z pacjentką bilansu korzyści dla ciężarnej i zagrożeń dla płodu. Jeśli odstawienie TPO-RA wiąże się z dużym ryzykiem ciężkiej małopłytkowości i niebezpiecznych krwawień, którym nie można zapobiec (żadne inne metody leczenia ITP nie były skuteczne), to decyzja o kontynuowaniu TPO-RA jest w pełni uzasadniona.

Splenektomia

Splenektomię wykonuje się u kobiet w ciąży bardzo rzadko. Jeśli zachodzi taka konieczność, najlepiej przeprowadzić splenektomię w II trymestrze.

Poród u ciężarnej z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tab. 13)

Optymalne prowadzenie porodu u ciężarnej z ITP opiera się na wskazaniach położniczych z unikaniem procedur, które mogą indukować krwawienia. Ryzyko krwawienia śródczaszkowego u płodu/novorodka matki z ITP jest bardzo małe i nie wykazano, aby się zmniejszyło dzięki rozwiązaniu ciąży metodą cięcia cesarskiego. Minimalna liczba PLT do porodu wynosi 50 G/l i dotyczy zarówno porodu naturalnego, jak i cięcia cesarskiego. W praktyce klinicznej często dąży się do uzyskania liczby PLT ≥ 70 G/l, co umożliwi zastosowanie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego.

Postępowanie z noworodkiem matki z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (tab. 14)

Liczbę PLT należy oznaczyć we krwi pobranej z pępownicy. W przypadku małopłytkowości badanie liczby PLT trzeba powtórzyć w 3.– 5. dniu po urodzeniu, kiedy śledziona noworodka osiągnie dojrzałość. Częstość występowania krwawienia śródczaszkowego u noworodka z liczbą PLT < 30 G/l ocenia się na $< 1\%$. Ze względu na po-

ważne konsekwencje tego powikłania zaleca się w tych przypadkach profilaktyczne podanie IVIG. Znaczne wahania liczby PLT u noworodka mogą być związane z pseudotrombocytopenią wynikającą z powstawania skupisk PLT, które tworzą się wskutek trudności z pobraniem nieskrzepniętej krwi do badania. Największe ryzyko wystąpienia małopłytkowości u noworodka dotyczy matek z ITP, które przebyły splenektomię, oraz tych, które poprzednio urodziły dziecko z małopłytkowością. W razie utrzymywania się przez tydzień ciężkiej małopłytkowości u noworodka karmionego piersią należy rozważyć odstawienie mleka matki na kilka dni i obserwować liczbę PLT. Przeciwciała przeciwplytkowe mogą przenikać do mleka matki i przyczyniać się do małopłytkowości u dziecka.

Postępowanie u starszych chorych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (> 65. rż.)

Chociaż ITP może wystąpić w każdym wieku, to częstość zachorowań zwiększa się > 60 . roku życia, zwłaszcza u mężczyzn [83]. Biorąc pod uwagę starzenie się ludności w Polsce, należy założyć, że liczba chorych z ITP w wieku podeszłym systematycznie się zwiększa. Do tej pory nie opublikowano jednak odrębnych zaleceń dla grupy chorych na ITP > 65 . roku życia. Choroby współistniejące, które częściej występują w wieku starszym, mogą utrudniać zarówno rozpoznanie, jak i leczenie ITP.

W rozpoznaniu różnicowym ITP w grupie starszych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na małopłytkowość polekową i zespół (nowotwór) mielodysplastyczny (MDS). Chociaż większości przypadków MDS (ok. 65%) towarzyszy małopłytkowość, to izolowane zmniejszenie liczby PLT stwierdza się tylko u około 12% chorych przy rozpoznaniu [84]. W celu wykluczenia MDS niektórzy autorzy zalecają badanie szpiku u wszystkich osób > 60 . roku życia, u których się podejrzewa ITP [21]. Morfologia megakariocytów w ITP może wykazywać różne nieprawidłowości, co utrudnia

Tabela 14. Zalecenia postępowania z noworodkami urodzonymi przez matki z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP)

1. W czasie porodu należy oznaczyć liczbę PLT w krwi pępowinowej
2. Częstość dalszych oznaczeń zależy od liczby PLT w krwi pobranej z pępowiny i wyników kolejnych badań oraz odpowiedzi na leczenie. Jeśli wyjściowo PLT wynosi < 100 G/l, należy je kontrolować codziennie do momentu stabilizacji lub zwiększenia. Należy wykluczyć pseudotrombocytopenię
3. Przeziemiączkowe USG należy wykonać, jeśli PLT w czasie porodu wynosi < 50 G/l
4. W przypadku krwawienia śródczaszkowego należy podać IVIG i GKS i utrzymywać liczbę PLT > 100 G/l w 1. i > 50 G/l w 2. tyg. Należy pamiętać, że przetoczenie KKP u noworodka wiąże się z ryzykiem powikłań. W razie konieczności podania KKP, należy przetoczyć koncentrat poddany procedurze inaktywacji patogenów lub napromieniowany
5. Jeśli występuje objawowe krwawienie lub PLT wynosi < 30 G/l, zaleca się podanie IVIG — w razie utrzymywania się przez tydzień ciężkiej małopłytkowości u noworodka karmionego piersią, należy rozważyć odstawienie mleka matki na kilka dni i obserwować liczbę PLT
6. Noworodek urodzony przez matkę, która przebyła splenektomię z powodu ITP, może mieć małopłytkowość, nawet jeśli liczba PLT u matki jest prawidłowa
7. Jedynym wiarygodnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia małopłytkowości u noworodka jest obecność tego powikłania u starszego rodzeństwa

GKS — glikokortykosteroidy, *i.v.* — dożylnie, IVIG — immunoglobuliny dożylnie, KKP — koncentrat krwinek płytkowych, PLT — płytki krwi, USG — ultrasonografia

różnicowanie z MDS, a ponadto ITP może towarzyszyć MDS. W takich sytuacjach warto wykonać próbę z podaniem IVIG lub GKS.

W literaturze napotykamy sprzeczne dane dotyczące ryzyka krwawień u starszych chorych na ITP. Część badaczy nie stwierdziła związku między wiekiem a krwawieniami, podczas gdy inni obserwowali większe ryzyko krwawień przy tej samej liczbie płytek u starszych chorych [83]. W 2 niedawno opublikowanych pracach stwierdzono częstsze występowanie ciężkich krwawień w grupie starszych pacjentów [85, 86]. Ryzyko krwawień jest szczególnie duże u chorych na ITP otrzymujących jednocześnie leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwne.

Wiele czynników przyczynia się do powikłań zakrzepowych w ITP. Paradoksalnie już sama choroba jest stanem prozakrzepowym, a ryzyko zakrzepowe zwiększa się wraz z wiekiem. Do rozwoju zakrzepów mogą się też przyczyniać stosowane w tej chorobie metody leczenia: splenektomia, TPO-RA, IVIG.

Starsi pacjenci są bardziej narażeni na infekcje. Ryzyko ich wystąpienia jest również większe w ITP, co jest spowodowane głównie stosowanym leczeniem (leki immunosupresyjne, rytuksymab, GKS, splenektomia). Infekcje są drugą obok krwawień najważniejszą przyczyną zgonów w tej chorobie.

Podjęcie decyzji terapeutycznych u chorych na ITP w starszym wieku, należy dokładnie przeanalizować ryzyko krwawień i jednocześnie ocenić zagrożenie ciężką infekcją i powikłaniami zakrzepowymi w celu wybrania optymalnej dla danego pacjenta metody leczenia.

Uwagi końcowe

Przedstawione zalecenia postępowania w ITP odzwierciedlają obecny stan wiedzy i są dostosowane do warunków polskich. Postępy nad patogenezą ITP wskazują, że jest to zespół autoimmunologiczny, który rozwija się na podłożu różnych mechanizmów patogenetycznych. Niestety nie ma badań diagnostycznych, które pozwoliłyby na ustalenie patogenetycznej ITP u poszczególnych chorych, dlatego chorzy z ITP otrzymują podobną terapię. Jeszcze do niedawna leczenie przewlekłej ITP było toksyczne, często nieskuteczne i wiązało się z obniżeniem jakości życia zależnej od zdrowia. Od ponad 10 lat są dostępne leki, których skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach z randomizacją i które są zarejestrowane do leczenia ITP. W Polsce szeroki dostęp do TPO-RA chorzy mają od maja 2023 r. w ramach nowej wersji programu lekowego. W dalszym ciągu nie ma jednak pewności, których pacjentów powinno się nimi leczyć, jaki lek wybrać i jak długo go stosować. Problemem pozostaje zbyt intensywne leczenie u wielu chorych, które negatywnie wpływa na jakość życia. Zapewne potrzeba lepszej stratyfikacji chorych w celu stosowania terapii tylko u tych, którzy z niej odniosą korzyść. Prowadzone są badania kliniczne nad nowymi, obiecującymi terapiami. Podejmowane są próby wprowadzenia TPO-RA i innych leków do leczenia początkowego. Szybki rozwój metod leczenia ITP wymusi częstszą aktualizację wytycznych.

Piśmiennictwo

1. Zawilska K, et al. Podolak Dawidziak M. Chojnowski K. : skie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej opracowane przez Grupę ds. Hemostazy skiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120(supl.): 5–28.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
3. Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).
4. Matzdorff A, et al. Meyer O. Ostermann H. : Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO ÖGHO SGH GPOH and DGTL. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(supl. 5): 1–30, doi: [10.1159/000492187](https://doi.org/10.1159/000492187), indexed in Pubmed: [30235458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/).
5. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, et al. Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica.* 2011; 96(12): 1831–1837, doi: [10.3324/haematol.2011.050799](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050799), indexed in Pubmed: [21880634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880634/).
6. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014; 166(2): 260–267, doi: [10.1111/bjh.12869](https://doi.org/10.1111/bjh.12869), indexed in Pubmed: [24690142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690142/).
7. Schuff-Werner P, Steiner M, Fenger S, et al. Effective estimation of correct platelet counts in pseudothrombocytopenia using an alternative anticoagulant based on magnesium salt. *Br J Haematol.* 2013; 162(5): 684–692, doi: [10.1111/bjh.12443](https://doi.org/10.1111/bjh.12443), indexed in Pubmed: [23808903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23808903/).
8. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MA-IPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996; 88(1): 194–201, indexed in Pubmed: [8704174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8704174/).
9. Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, et al. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 2013; 161(5): 706–714, doi: [10.1111/bjh.12318](https://doi.org/10.1111/bjh.12318), indexed in Pubmed: [23530551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530551/).
10. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2008; 142(4): 638–643, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07228.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07228.x), indexed in Pubmed: [18510681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510681/).
11. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol.* 2007; 44(4 Suppl 5): S24–S34, doi: [10.1053/j.seminhematol.2007.11.004](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.11.004), indexed in Pubmed: [18096469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096469/).
12. Altintas A, Ozel A, Okur N, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2007; 24(2): 163–168, doi: [10.1007/s11239-007-0031-y](https://doi.org/10.1007/s11239-007-0031-y), indexed in Pubmed: [17436144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17436144/).
13. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol.* 2014; 89(2): 194–198, doi: [10.1002/ajh.23609](https://doi.org/10.1002/ajh.23609), indexed in Pubmed: [24254965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24254965/).
14. Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol.* 2013; 88(12): 1041–1044, doi: [10.1002/ajh.23562](https://doi.org/10.1002/ajh.23562), indexed in Pubmed: [23913253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913253/).
15. Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2018; 93(12): 1501–1508, doi: [10.1002/ajh.25275](https://doi.org/10.1002/ajh.25275), indexed in Pubmed: [30187942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187942/).
16. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 275–288, doi: [10.1055/s-0039-1700512](https://doi.org/10.1055/s-0039-1700512), indexed in Pubmed: [31830764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830764/).
17. Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 97(9): 2549–2554, doi: [10.1182/blood.v97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.v97.9.2549), indexed in Pubmed: [11313240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313240/).
18. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386–2393, doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503), indexed in Pubmed: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/).
19. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(8): 660–664, doi: [10.1097/00043426-200308000-00017](https://doi.org/10.1097/00043426-200308000-00017), indexed in Pubmed: [12902925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12902925/).
20. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11): 1630–1638, doi: [10.1001/archinte.160.11.1630](https://doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630), indexed in Pubmed: [10847256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847256/).
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115(2): 168–186, doi: [10.1182/blood-2009-06-225565](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565), indexed in Pubmed: [19846889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846889/).
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190–4207, doi: [10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984), indexed in Pubmed: [21325604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325604/).
23. Wei Yu, Ji Xb, Wang Yw, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016; 127(3): 296–302; quiz 370, doi: [10.1182/blood-2015-07-659656](https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659656), indexed in Pubmed: [26480931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26480931/).
24. Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 study. *Acta Haematol.* 2016; 136(2): 101–107, doi: [10.1159/000445420](https://doi.org/10.1159/000445420), indexed in Pubmed: [27189086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189086/).
25. Wong R, Saleh M, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017; 130(23): 2527–2536, doi: [10.1182/blood-2017-04-748707](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707), indexed in Pubmed: [29042367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042367/).

26. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610): 395–403, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2), indexed in Pubmed: [18242413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242413/).
27. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018; 183(3): 479–490, doi: [10.1111/bjh.15573](https://doi.org/10.1111/bjh.15573), indexed in Pubmed: [30191972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191972/).
28. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: [31073079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073079/).
29. González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719837906, doi: [10.1177/2040620719837906](https://doi.org/10.1177/2040620719837906), indexed in Pubmed: [31156798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156798/).
30. Zhang J, Liang Yi, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0198504, doi: [10.1371/journal.pone.0198504](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198504), indexed in Pubmed: [29856837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856837/).
31. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022; 197(3): 359–366, doi: [10.1111/bjh.18081](https://doi.org/10.1111/bjh.18081), indexed in Pubmed: [35179784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179784/).
32. Guillet S, Crickx E, Azzaoui I, et al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood*. 2023; 141(23): 2867–2877, doi: [10.1182/blood.2022018665](https://doi.org/10.1182/blood.2022018665), indexed in Pubmed: [36893453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36893453/).
33. Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021; 32(2): 216–226, doi: [10.1080/09537104.2020.1745168](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1745168), indexed in Pubmed: [32281449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281449/).
34. Cooper N, Hill QA, Grainger J, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified Delphi Panel. *Acta Haematol*. 2021; 144(4): 418–426, doi: [10.1159/000510676](https://doi.org/10.1159/000510676), indexed in Pubmed: [33789275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789275/).
35. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2(2): e75–e81, doi: [10.1016/S2352-3026\(15\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00003-4), indexed in Pubmed: [26687612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687612/).
36. Chapin J, Lee CS, Zhang H, et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 907–911, doi: [10.1002/ajh.24434](https://doi.org/10.1002/ajh.24434), indexed in Pubmed: [27220625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220625/).
37. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. 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(7): 921–930, doi: [10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125), indexed in Pubmed: [29696684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696684/).
38. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019; 94(5): 546–553, doi: [10.1002/ajh.25444](https://doi.org/10.1002/ajh.25444), indexed in Pubmed: [30784097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784097/).
39. Strich J, Tian X, Samour M, et al. Fostamatinib for the Treatment of Hospitalized Adults With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 75(1): e491–e498, doi: [10.1093/cid/ciab732](https://doi.org/10.1093/cid/ciab732), indexed in Pubmed: [34467402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34467402/).
40. Lucchesi A, Fattizzo B, De Stefano V, et al. Use and positioning of fostamatinib in the management of primary chronic immune thrombocytopenia: an Italian expert opinion. *Ther Adv Hematol*. 2023; 14: 20406207221147777, doi: [10.1177/20406207221147777](https://doi.org/10.1177/20406207221147777), indexed in Pubmed: [37426835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37426835/).
41. Mishra K, Pramanik S, Sandal R, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. *Am J Blood Res*. 2021; 11(3): 217–226, indexed in Pubmed: [34322284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322284/).
42. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, et al. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(10): e61–2; discussion e63, doi: [10.3324/haematol.13481](https://doi.org/10.3324/haematol.13481), indexed in Pubmed: [18827257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827257/).
43. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*. 2001; 114(1): 121–125, doi: [10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x), indexed in Pubmed: [11472356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11472356/).
44. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 171(4): 625–630, doi: [10.1111/bjh.13622](https://doi.org/10.1111/bjh.13622), indexed in Pubmed: [26250874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250874/).
45. Zhang Wg, Ji L, Cao Xm, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin*. 2005; 26(5): 598–602, doi: [10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x), indexed in Pubmed: [15842780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842780/).
46. Verlin M, Laros R.K, Penner .A.: Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976; 1: 97–104, doi: [10.1002/ajh.2830010111](https://doi.org/10.1002/ajh.2830010111), indexed in Pubmed: [988746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/988746/).
47. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*. 1984; 64(6): 1179–1183, doi: [10.1182/blood.v64.6.1179.1179](https://doi.org/10.1182/blood.v64.6.1179.1179).
48. Liu W, Gu X, Fu R, et al. The effect of danazol in primary immune thrombocytopenia: an analysis of a large cohort from a single center in China. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22(8): 727–733, doi: [10.1177/1076029615622002](https://doi.org/10.1177/1076029615622002), indexed in Pubmed: [26681745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681745/).
49. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol*. 1997; 97(2): 336–339, doi: [10.1046/j.1365-2141.1997.412687.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.412687.x), indexed in Pubmed: [9163598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163598/).
50. Estève C, Samson M, Guilhem A, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0187296, doi: [10.1371/journal.pone.0187296](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187296), indexed in Pubmed: [29084292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084292/).
51. Stasi R, Newland A, Thornton P, et al. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol*. 2010; 89(12): 1185–1195, doi: [10.1007/s00277-010-1066-2](https://doi.org/10.1007/s00277-010-1066-2), indexed in Pubmed: [20842501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842501/).
52. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am*

- J Hematol. 2009; 84(11): 743–748, doi: [10.1002/ajh.21501](https://doi.org/10.1002/ajh.21501), indexed in Pubmed: [19714591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714591/).
53. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004; 104(9): 2623–2634, doi: [10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168), indexed in Pubmed: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/).
 54. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6): 829–834, doi: [10.1002/pbc.21108](https://doi.org/10.1002/pbc.21108), indexed in Pubmed: [17171689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17171689/).
 55. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013; 98(6): 875–880, doi: [10.3324/haematol.2012.075648](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.075648), indexed in Pubmed: [23144195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23144195/).
 56. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022; 97(1): 10–17, doi: [10.1002/ajh.26378](https://doi.org/10.1002/ajh.26378), indexed in Pubmed: [34661954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661954/).
 57. Liu EH, Dilip CK, Yeh TS, et al. Long-term relapse-free survival rate and predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults undergoing splenectomy. *Biomed J*. 2013; 36(1): 23–27, doi: [10.4103/2319-4170.107158](https://doi.org/10.4103/2319-4170.107158), indexed in Pubmed: [23515151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23515151/).
 58. Duperier T, Brody F, Felsher J, et al. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Surg*. 2004; 139(1): 61–6; discussion 66, doi: [10.1001/archsurg.139.1.61](https://doi.org/10.1001/archsurg.139.1.61), indexed in Pubmed: [14718278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14718278/).
 59. Aleem A. Durability and factors associated with long term response after splenectomy for primary immune thrombocytopenia (ITP) and outcome of relapsed or refractory patients. *Platelets*. 2011; 22(1): 1–7, doi: [10.3109/09537104.2010.515697](https://doi.org/10.3109/09537104.2010.515697), indexed in Pubmed: [20964585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964585/).
 60. Juliá A, Araguás C, Rosselló J, et al. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1990; 76(2): 250–255, doi: [10.1111/j.1365-2141.1990.tb07880.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.tb07880.x), indexed in Pubmed: [2094326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2094326/).
 61. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*. 2010; 151(5): 477–487, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x), indexed in Pubmed: [20950403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950403/).
 62. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, et al. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32(5): 521–525, doi: [10.1080/003655400458811](https://doi.org/10.1080/003655400458811), indexed in Pubmed: [11055658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11055658/).
 63. Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001; 43(3): 182–186, doi: [10.1053/jinf.2001.0904](https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0904), indexed in Pubmed: [11798256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11798256/).
 64. Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 121(23): 4782–4790, doi: [10.1182/blood-2012-12-467068](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-467068), indexed in Pubmed: [23637127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637127/).
 65. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009; 151(8): 546–555, doi: [10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00008), indexed in Pubmed: [19841456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841456/).
 66. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005; 90(1): 72–77, indexed in Pubmed: [15642672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642672/).
 67. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009; 114(14): 2861–2868, doi: [10.1182/blood-2009-04-210112](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-210112), indexed in Pubmed: [19636061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636061/).
 68. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol*. 2012; 158(1): 16–29, doi: [10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x), indexed in Pubmed: [22571181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571181/).
 69. Arnold DM, Clerici B, Ilicheva E, et al. Refractory immune thrombocytopenia in adults: Towards a new definition. *Br J Haematol*. 2023; 203(1): 23–27, doi: [10.1111/bjh.19075](https://doi.org/10.1111/bjh.19075), indexed in Pubmed: [37642211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37642211/).
 70. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020; 135(7): 472–490, doi: [10.1182/blood.2019003599](https://doi.org/10.1182/blood.2019003599), indexed in Pubmed: [31756253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756253/).
 71. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(1): 29–31, doi: [10.1182/blood-2009-06-222448](https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-222448), indexed in Pubmed: [19897578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897578/).
 72. Lv Y, Shi H, Liu H, et al. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? *Front Immunol*. 2022; 13: 953716, doi: [10.3389/fimmu.2022.953716](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953716), indexed in Pubmed: [36003388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36003388/).
 73. Carr JM, Kruskal MS, Kaye JA, et al. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986; 80(6): 1051–1054, doi: [10.1016/0002-9343\(86\)90664-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90664-9), indexed in Pubmed: [3728504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3728504/).
 74. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, et al. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008; 100(5): 762–765, indexed in Pubmed: [18989518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18989518/).
 75. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008; 83(2): 122–125, doi: [10.1002/ajh.21060](https://doi.org/10.1002/ajh.21060), indexed in Pubmed: [17874448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874448/).
 76. Care A, Pavord S, Knight M, et al. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG*. 2018; 125(5): 604–612, doi: [10.1111/1471-0528.14697](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14697), indexed in Pubmed: [28432736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432736/).
 77. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(21): 2271–2277, doi: [10.1182/blood-2017-05-781971](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781971), indexed in Pubmed: [28637667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637667/).
 78. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haema-*

- tol. 2014; 166(6): 929–935, doi: [10.1111/bjh.12976](https://doi.org/10.1111/bjh.12976), indexed in Pubmed: [24957165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957165/).
79. Guillet S, Loustau V, Boutin E, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. *Blood*. 2023; 141(1): 11–21, doi: [10.1182/blood.2022017277](https://doi.org/10.1182/blood.2022017277), indexed in Pubmed: [36054922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054922/).
80. Wang X, Xu Y, Luo W, et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(29): e7561, doi: [10.1097/MD.00000000000007561](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007561), indexed in Pubmed: [28723784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723784/).
81. Rottenstreich A, Bussel JB. Treatment of immune thrombocytopenia during pregnancy with thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol*. 2023; 203(5): 872–885, doi: [10.1111/bjh.19161](https://doi.org/10.1111/bjh.19161), indexed in Pubmed: [37830251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37830251/).
82. Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2023; 98(1): 31–40, doi: [10.1002/ajh.26743](https://doi.org/10.1002/ajh.26743), indexed in Pubmed: [36156812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36156812/).
83. Crickx E, Mahévas M, Michel M, et al. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. *Clin Interv Aging*. 2023; 18: 115–130, doi: [10.2147/CIA.S369574](https://doi.org/10.2147/CIA.S369574), indexed in Pubmed: [36726813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726813/).
84. Waisbren J, Dinner S, Altman J, et al. Disease characteristics and prognosis of myelodysplastic syndrome presenting with isolated thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2017; 105(1): 44–51, doi: [10.1007/s12185-016-2081-4](https://doi.org/10.1007/s12185-016-2081-4), indexed in Pubmed: [27558575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558575/).
85. Piel-Julian M, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9): 1830–1842, doi: [10.1111/jth.14227](https://doi.org/10.1111/jth.14227), indexed in Pubmed: [29978544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978544/).
86. Palandri F, Catani L, Auteri G, et al. Understanding how older age drives decision-making and outcome in Immune Thrombocytopenia. A single centre study on 465 adult patients. *Br J Haematol*. 2019; 184(3): 424–430, doi: [10.1111/bjh.15668](https://doi.org/10.1111/bjh.15668), indexed in Pubmed: [30408157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30408157/).