



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας
για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των
Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Συνταγογράφησης για τα Αιματολογικά Νοσήματα

ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ ΑΝΟΣΗΣ ΑΡΧΗΣ (Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΜΠΡΙΣΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ειδικευόμενος Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. «Ευαγγελισμός»

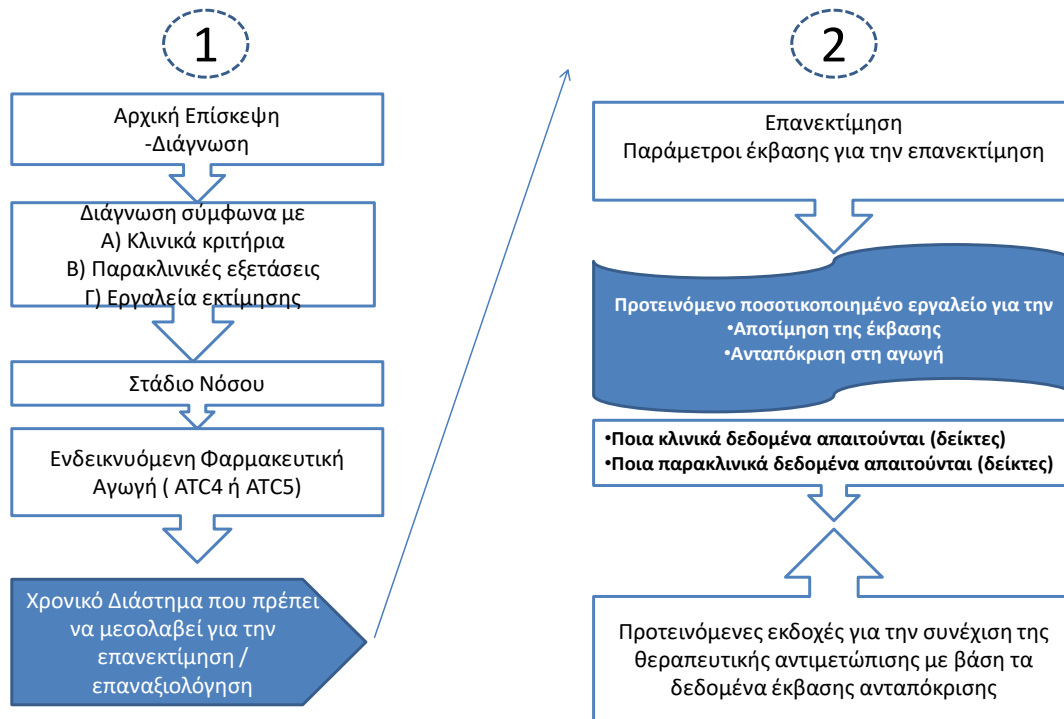
ΙΩΑΝΝΑ ΣΤΕΡΓΙΟΥ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ ΑΝΟΣΗΣ ΑΡΧΗΣ (Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θρομβοπενία άνοσης αρχής (Immune Thrombocytopenia, ITP) είναι ένα νόσημα που οφείλεται σε καταστροφή των αιμοπεταλίων από αυτοαντισώματα και ταυτόχρονα σε σχετικά μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) από τα μεγακαρυοκύτταρα.

Για τη διάγνωση της ITP είναι απαραίτητο αφενός μεν να επιβεβαιωθεί η θρομβοπενία (ΑΜΠ <100.000/μL), αφετέρου δε να αποκλεισθεί άλλη προφανής αιτία. Δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή εξέταση παθογνωμονική για τη διάγνωση.

Οι ασθενείς που πάσχουν από ITP παρουσιάζουν άλλοτε άλλου βαθμού θρομβοπενία στο αίμα και, ως αποτέλεσμα αυτού, ποικίλες αιμορραγικές εκδηλώσεις και εν δυνάμει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή.

Η ITP με βάση τη χρονική της διάρκεια ορίζεται ως οξεία/νεοδιαγνωσθείσα (διάρκεια έως 3 μήνες), εμμένουσα (διάρκεια 3-12 μήνες) και χρόνια (διάρκεια >12 μήνες).

Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Για την επιλογή της θεραπείας λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, οι συννοσηρότητες, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της κάθε θεραπείας και ο τρόπος (επάγγελμα, συνήθειες κλπ.) και η ποιότητα ζωής. Τα κορτικοστεροειδή και η χορήγηση ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης αποτελούν τις θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Το ποσοστό ανταπόκρισης είναι περίπου 70%, ενώ η μακροχρόνια ανταπόκριση μόλις 10-30%.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί μία πρόκληση, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εμμένουσας και χρόνιας ITP, υποτροπιάζουσας ή μη. Πλέον, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής έχει εδραιωθεί η χορήγηση αγωνιστών της θρομβοποιητίνης ή ανοσοκατασταλτικής αγωγής με Rituximab. Δεδομένου αυτού και λαμβάνοντας υπόψη τις επιπλοκές της σπληνεκτομής, η θεραπευτική αυτή επιλογή εφαρμόζεται πέραν της 2ης γραμμής θεραπείας.

Η σπληνεκτομή θα πρέπει να αποφεύγεται σε νεαρούς ασθενείς λόγω του κινδύνου λοιμώξεων αλλά και της αυξημένης πιθανότητας για όψιμη αυτόματη αποκατάσταση της θρομβοπενίας.

Παρά τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, πρόβλημα εξακολουθεί να αποτελεί η αντιμετώπιση της χρόνιας ITP στις περιπτώσεις αδυναμίας διατήρησης αριθμού αιμοπεταλίων ικανού να προφυλάξει από μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Η παρακολούθηση χωρίς θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί επιλογή σε όλες τις περιπτώσεις ITP με ασφαλείς τιμές ΑΜΠ.

1. ΟΡΙΣΜΟΙ – ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ICD - 10: D69.3

ΑΝΟΣΗΣ ΑΡΧΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ
(Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)

1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ vs ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ITP

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ITP

1. Μεμονωμένη θρομβοπενία
2. Αιμοπετάλια $< 100.000/\mu\text{L}$
3. Απουσία προφανούς αιτίας θρομβοπενίας
4. Αποκλεισμός δευτεροπαθούς ITP

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ITP

Παρουσία νοσήματος στις εκδηλώσεις του οποίου μπορεί να περιλαμβάνεται και αυτοάνοση θρομβοπενία π.χ. ΣΕΛ, ΛΥΝ, κλπ.

1.2. ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΤΠ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ INTERNATIONAL ITP WORKING GROUP (IWG)

ΦΑΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

1. Νεοδιαγνωσθείσα: διάρκεια 0-3 μήνες
2. Εμμένουσα: διάρκεια 3-12 μήνες μετά την αρχική διάγνωση. Περιλαμβάνει ασθενείς, οι οποίοι έχουν παροδικές ανταποκρίσεις ή πλήρη ανταπόκριση βραχείας διάρκειας στη θεραπεία πρώτης γραμμής
3. Χρόνια: διάρκεια >12 μήνες

ΒΑΡΕΙΑ ΙΤΠ

Περιλαμβάνει

1. Ασθενείς με μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις, που χρειάζονται θεραπεία και/ή απαιτούν πρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις
2. Ασθενείς που εμφανίζουν μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις υπό θεραπεία και απαιτείται αλλαγή θεραπείας ή χορήγηση υψηλότερων δόσεων των ήδη χορηγούμενων φαρμάκων

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΙΤΠ

ΙΤΠ η οποία δεν ανταποκρίνεται σε τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείες, δεν έχει ανταποκριθεί σε καμία θεραπεία με ένα θεραπευτικό παράγοντα, και τα αιμοπετάλια παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα ενώ συνυπάρχουν αιμορραγικές εκδηλώσεις. Στον επικαιροποιημένο ορισμό δεν αναφέρεται η σπληνεκτομή.

2.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

2.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Γενική αίματος, ΔΕΚ, MPV
2. Επίχρυσμα αίματος
3. Ομάδα αίματος, Rh
4. Φερριτίνη ορού
5. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, UA, Mg, CRP, LDH, CPK, Chol, TG, Tbil, Unc.Bil)
6. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών IgA, IgG, IgM
7. Βιοχημικός έλεγχος οστικού μεταβολισμού (25-OH D₃, PTH, Ca, P)[∞]
8. Θυρεοειδική λειτουργία και αντιθυρεοειδικά αντισώματα (TSH, T3, T4/FT4, anti TPO, anti TG)
9. Έλεγχος αιμόστασης (PT, APTT, INR, FIB, d – dimers)
10. Ιολογικός έλεγχος (HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc, anti-HCV, HIV)
11. HBV - DNA[‡]
12. Ιολογικός ορολογικός έλεγχος (HSV1 - HSV2 - CMV - EBV - VZV - Parvovirus)
13. PCR EBV, CMV[‡]
14. Mantoux [‡]
15. Αντισώματα για Helicobacter pylori [€]
16. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένων των έναντι καρδιολιπίνης και του αντιπηκτικού του λύκου[‡]
17. Αντιπυρηνικά αντισώματα[‡]
18. Άμεση Coombs
19. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας[‡]
20. Προσδιορισμός υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων αίματος με κυτταρομετρία ροής[‡]
21. Γενική ούρων
22. Τεστ κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
23. Μυελόγραμμα – Οστεομυελική βιοψία*
24. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού[‡]
25. Ανοσοφαινότυπος μυελού*
26. Αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα[‡]
27. Επίπεδα θρομβοποιητίνης[‡]
28. Γενετικός έλεγχος^{‡‡}

***Μυελόγραμμα, Οστεομυελική βιοψία**

Συνιστάται να διενεργούνται όταν υπάρχει κάποια από τις παρακάτω συνθήκες και πάντα κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου

- Ασθενείς >65 ετών
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ασθενείς με άλλα παθολογικά ή άτυπα ευρήματα από το επίχρισμα ή τη γενική αίματος
- Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία με στεροειδή και IVIG
- Πριν την έναρξη νέας γραμμής θεραπείας
- Σε περίπτωση που προγραμματίζεται το ενδεχόμενο σπληνεκτομής
- Εμμένουσα ITP

^οΣε ασθενείς με συννοσηρότητες και κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου.

^{*}Επί ενδείξεων και κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου.

^εΕπιβεβαιωμένο με δοκιμασία αναπνοής ουρίας (Breath Test) ή με ανίχνευση του αντιγόνου του *H. Pylori* στα κόπρανα (HrSA Test) ή με γαστροσκόπηση και ανεύρεση σε υλικό βιοψίας στομάχου.

^γΣε ασθενείς με εμμένουσα ή χρόνια ή ανθεκτική νόσο ή σε περιπτώσεις, που η εικόνα δεν είναι τυπική και πάντοτε κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου.

2.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

2.2.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΙΤΡ

1. Αριθμός αιμοπεταλίων $<30 \times 10^3/\mu\text{L}$, με οποιαδήποτε αιμορραγική εκδήλωση*
2. Ύπαρξη σοβαρής ενεργού αιμορραγίας (π.χ. ΓΕΣ, ΚΝΣ)
3. Εξατομικευμένη εκτίμηση της αιμορραγικής προδιάθεσης του κάθε ασθενούς
4. Συννοσηρότητες που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, πεπτικό έλκος)
5. Ανάγκη για επεμβατική ή χειρουργική πράξη που απαιτεί ασφαλή αιμόσταση
6. Ανάγκη για ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής
7. Συμμετοχή σε δραστηριότητες ή σπορ που ενέχουν κίνδυνο τραυματισμού και αιμορραγίας

**Ασθενείς με αριθμό ΑΜΠ 20.000-30.000/μL χωρίς αιμορραγία, χωρίς παράγοντες κινδύνου και χωρίς έντονη δραστηριότητα είναι αποδεκτό, εφόσον κριθεί σκόπιμο από το θεράποντα Αιματολόγο, να τεθούν σε παρακολούθηση για ορισμένο χρονικό διάστημα (watch and wait)*

2.2.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι θεραπευτικοί στόχοι εξατομικεύονται ανάλογα με τον ασθενή και τη φάση της νόσου. Η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει:

1. Στην πρόληψη εκδήλωσης σοβαρών αιμορραγικών εκδηλώσεων
2. Στην διατήρηση αριθμού ΑΜΠ $>20.000 - 30.000/\mu\text{L}$, τουλάχιστον για τους συμπτωματικούς ασθενείς
3. Στην ελάχιστη δυνατή τοξικότητα
4. Στη βελτιστοποίηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής

2.2.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΙΤΡ**Α. ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

1. Πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημέρα i.v. ή p.o. (μέγιστη δόση 80 mg/ημέρα, ακόμη και για ασθενείς με ΣΒ > 80kg) για 2 εβδομάδες με σταδιακή μείωση της δόσης σε 6-8 εβδομάδες.
 - Σε περίπτωση ανταπόκρισης, σταδιακή μείωση της ημερήσιας δόσης πρεδνιζολόνης, με στόχο τη διακοπή μετά την συνολική χορήγηση για 6-8 εβδομάδες.
 - Στην περίπτωση μη ανταπόκρισης στην αρχικά χορηγούμενη ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης εντός 2 εβδομάδων, συνιστάται ταχεία μείωση δόσης με στόχο τη διακοπή εντός 1 εβδομάδας.

ή

2. Δεξαμεθαζόνη 40 mg ημερησίως για 4 ημέρες.
Ο μέγιστος αριθμός κύκλων θεραπείας είναι 3 και επαναλαμβάνονται κάθε 14-28 ημέρες, αναλόγως της ανταπόκρισης.
Σε ηλικιωμένους ασθενείς η δόση της δεξαμεθαζόνης μειώνεται σε 20 mg ημερησίως.

ή

3. Διάφορα άλλα σχήματα κορτικοειδών, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

ΚΑΙ/ Ή**Β. Ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (IVIG)**

Χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ΑΜΠ <5.000/μL και/ή μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις και/ή αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και σε ασθενείς που χρήζουν άμεσης χειρουργικής παρέμβασης,

- i. 1 g/kg/ημέρα για 2 ημέρες
- ii. Χορήγηση μικρότερης δόσης, ήτοι 400 mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο
- iii. 0.8 g/kg για 1 ημέρα (σε παιδιατρικούς ασθενείς)

Γ. Αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες

Σε περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας

Τρανεξαμικό οξύ 1g x 3 ημερησίως σε iv ή p.o. χορήγηση

Δ. Anti-D ανοσοσφαιρίνη

50-75 µg/kg για 1 δόση

Συνιστάται σε παιδιά και HIV (+) ασθενείς

Αντενδείκνυται σε Rh (-), σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς και σε ασθενείς με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

Ε. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Σε περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας

Σε περίπτωση που απαιτείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση

ΣΤ. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Προφύλαξη με:

- ✓ Αντιβιοτικά (σουλφαμεθοξαζόλη+τριμεθοπρίμη 800+160 mg, 1x2/ημέρα, δις εβδομαδιαίως και εναλλακτικά ατοβακουόνη 10cc x 1 ημερησίως, p.o. σε αλλεργία ή έλλειψη G6PD)
- ✓ Αντιμυκητιακά (φλουκοναζόλη 200 mg x 1, ημερησίως p.o.)
- ✓ Αντι-ιικά φάρμακα (ακυκλοβίρη 200 mg x 3, ημερησίως p.o. ή βαλακυκλοβίρη 500 mg x 1, ημερησίως p.o.)
- ✓ Γαστροπροστασία (αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων)
- ✓ Φάρμακα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης (συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D)
- ✓ Ισονιαζίδη 300 mg 1x1 ημερησίως p.o. επί θετικής Mantoux

Σημειώνεται ότι η προφυλακτική αγωγή τροποποιείται ανάλογα με το προφίλ του συγκεκριμένου ασθενούς και κατά την κρίση του θεράποντος

Ζ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- Χορήγηση κορτικοστεροειδών + IVIG
- Μετάγγιση αιμοπεταλίων άμεσα, ειδικά σε περιπτώσεις ενδοκράνιας αιμορραγίας
- Χορήγηση αντι-ινωδολυτικών (βλ. 2.2.3 Γ)
- Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία κορτικοστεροειδών +IVIG, το ενδεχόμενο πρώιμης χορήγησης TPO-Ras θα πρέπει να εκτιμηθεί

1.2.4 ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (CR)

ΑΜΠ $\geq 100.000/\mu\text{L}$, σε 2 διαδοχικές μετρήσεις σε μεσοδιάστημα >7 ημέρες και απουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων

ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (R)

ΑΜΠ $\geq 30.000/\mu\text{L}$, και αύξηση του αριθμού των ΑΜΠ μεγαλύτερη από το διπλάσιο της τιμής κατά τη διάγνωση, σε 2 διαδοχικές μετρήσεις, σε μεσοδιάστημα >7 ημέρες και απουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων

ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (NR)

ΑΜΠ $<30.000/\mu\text{L}$, ή αύξηση του αριθμού των ΑΜΠ μικρότερη από το διπλάσιο της τιμής κατά τη διάγνωση, ή αιμορραγικές εκδηλώσεις. Απαιτούνται 2 διαδοχικές μετρήσεις της τιμής των αιμοπεταλίων σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 ημέρας

ΑΠΩΛΕΙΑ ΠΛΗΡΟΥΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

ΑΜΠ $<100.000/\mu\text{L}$, σε 2 διαδοχικές μετρήσεις σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 ημέρας και/ή αιμορραγικές εκδηλώσεις

ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

ΑΜΠ $<30.000/\mu\text{L}$, ή αύξηση του αριθμού των ΑΜΠ μικρότερη από το διπλάσιο της τιμής κατά τη διάγνωση, ή αιμορραγικές εκδηλώσεις. Απαιτούνται 2 διαδοχικές μετρήσεις της τιμής των αιμοπεταλίων σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 1 ημέρας

2.2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΙΤΡ**Α. ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΚΑΙ/Ή ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ**

1. Rituximab 375 mg/m² εβδομαδιαίως, για 4 συνεχόμενες εβδομάδες^{\$}
2. Αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO – RAs)
 - Romiplostim 1-10 µg/kg sc χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως[&]
 - Eltrombopag 25-75 mg OD po χορήγηση[&]
 - Avatrombopag 20-40 mg OD po χορήγηση[&] (δεν έχει έγκριση για παιδιατρικούς ασθενείς)

^{\$}Χορήγηση αντι-ιικής αγωγής σε περιπτώσεις HBsAg (+), anti-HBc (+), anti-HBe (+) για πρόληψη αναζωπύρωσης λοίμωξης από HBV. Διάρκεια θεραπείας 6-12 μήνες. Ταυτόχρονα συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση του ιικού φορτίου (HBV-DNA)

[&]Οι δοσολογίες τροποποιούνται ανάλογα με την ανταπόκριση

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΙΤΡ**Αγωνιστές υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO – RAs)**

- Romiplostim 1-10 µg/kg sc, χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως[&]
- Eltrombopag 25-75 mg p.o. χορήγηση άπαξ ημερησίως[&]
- Anastrozole 20-40 mg OD po χορήγηση[&] (δεν έχει έγκριση για παιδιατρικούς ασθενείς)

Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης σε ένα TPO-RA, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάποιος άλλος, με βάση πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ανταπόκριση με την εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής σε ορισμένους ασθενείς.

[&]Οι δοσολογίες τροποποιούνται ανάλογα με την ανταπόκριση

Ή**RITUXIMAB**

375 mg/m² εβδομαδιαίως, για 4 συνεχόμενες εβδομάδες

Χορήγηση αντι-ιικής αγωγής σε περιπτώσεις HBsAg (+), anti-HBc (+), anti-HBe (+) για πρόληψη αναζωπύρωσης λοίμωξης από HBV. Διάρκεια θεραπείας 6-12 μήνες. Ταυτόχρονα συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση του ιικού φορτίου (HBV-DNA)

Ή**Σπληνεκτομή**

Προηγείται εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου, αιμόφιλου ινφλουέντζας Α και Β, μηνιγγιτιδόκοκκου τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη σπληνεκτομή

Χορηγούνται αντιβιοτικά (πενικιλίνη G 1.500.000 ½ x 2 ή σιπροφλοξασίνη 500 mg x 2 p.o.)

Κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου μπορούν να χορηγηθούν στατίνη και ασπιρίνη, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, που ανταποκρίνονται πλήρως στη θεραπεία

Σημειώνεται ότι η εισαγωγή νέων φαρμακευτικών παραγόντων έχει οδηγήσει την επιλογή της σπληνεκτομής ως μεταγενέστερη γραμμή θεραπείας

Γενικά, συστήνεται η σπληνεκτομή να γίνεται τουλάχιστον 12-24 μήνες από την αρχική διάγνωση, δεδομένου ότι περίπου το 1/3 των ασθενών παρουσιάζει ύφεση της ΙΤΡ καθυστερημένα

Γ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΙΤΡ

1. Συνέχιση ή επανάληψη της θεραπευτικής επιλογής, όπως αναφέρεται στην ενότητα Β, για την αντιμετώπιση της εμμένουσας ΙΤΡ
2. Κυκλοσπορίνη 5-6 mg/kg/ημέρα, διαιρεμένο σε 2 δόσεις ημερησίως
3. 6-Μερκαπτοπουρίνη 50-75 mg/m² p.o. άπαξ ημερησίως ή διαιρεμένη σε δύο δόσεις
4. Αζαθειοπρίνη 1-2 mg/kg/ημέρα άπαξ ημερησίως
5. Κυκλοφωσφαμίδη 0.3-1 g/m² iv κάθε 2-4 εβδομάδες X 1-3 δόσεις. Εναλλακτικά χορηγείται 50-200mg p.o. άπαξ ημερησίως
6. Μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF) 250-1000 mg 2 φορές ημερησίως
7. Danazol 50-800mg/day διαιρεμένο σε 2-4 δόσεις ημερησίως
8. Δαψόνη 75-100 mg άπαξ ημερησίως
9. Αλκαλοειδή της vinca: Vincristine 1-2 mg iv άπαξ εβδομαδιαίως x 3 εβδομάδες ή Vinblastine 10 mg iv άπαξ εβδομαδιαίως x 3 εβδομάδες
10. Συνδυασμός των ανωτέρω φαρμακευτικών παραγόντων ή / και με φάρμακα που αναφέρονται στις ενότητες Α και Β, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης
11. Ένταξη σε κλινική μελέτη

Δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΙΤΡ

Σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων ικανού να προφυλάξει από την εκδήλωση μειζόνων αιμορραγικών εκδηλώσεων

Θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με αριθμό ΑΜΠ <20.000-30.000/μL ή/και αιμορραγικές εκδηλώσεις ή/και επηρεασμένη ποιότητα ζωής λόγω του νοσήματος και περιλαμβάνει:

1. Όλους τους παράγοντες που έχουν αναφερθεί στις ενότητες Α, Γ, Δ
2. Campath[&]
3. Συνδυασμένη Χημειοθεραπεία
4. Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων

[&]Προφύλαξη με:

- ✓ Αντιβιοτικά (σουλφαμεθοξαζόλη+τριμεθοπρίμη 800+160 mg 1x2/ημερησίως, δις εβδομαδιαίως, εναλλακτικά ατοβακουόνη 10 cc x 1 ημερησίως p.o. σε αλλεργία ή έλλειψη G6PD)
- ✓ Αντιμυκητιακά (φλουκοναζόλη 200 mg x 1 p.o. ημερησίως)
- ✓ Αντι-ιικά φάρμακα (ακυκλοβίρη 200 mg x 3 p.o. ημερησίως ή βαλακυκλοβίρη 500 mg x 1, ημερησίως p.o.)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(1):39-54.
2. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:276-82.
3. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1547-54.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207.
6. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med*. 2014 Apr;43 (4 Pt 2):e61-7.
7. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2829-2835.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207.
9. Provan D et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (22): 3780–3817. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
10. Lv Y, Shi H, Liu H, Zhou L. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? *Front Immunol*. 2022 Aug 8;13:953716. doi: 10.3389/fimmu.2022.953716. PMID: 36003388; PMCID: PMC9393521.