

Terapie imunitní trombocytopenie v graviditě

A. Hluší, J. Procházková, V. Krčová, K. Indrák

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Souhrn: Imunitní trombocytopenie (ITP) je získané, imunitně podmíněné onemocnění charakterizované poklesem počtu krevních destiček. V graviditě je nejčastější příčinou poklesu trombocytů benigní gestační trombocytopenie, ITP je relativně vzácná. Optimální přístup k těhotné pacientce s ITP vyžaduje dobrou mezioborovou spolupráci hematologa, gynekologa, anesteziologa a neonatologa. V závislosti na počtu trombocytů je třeba důsledná hematologická dispenzarizace. Léčba je nutná u menší části pacientek a je založena převážně na podání kortikosteroidů a imunoglobulinů. Po porodu je vždy nutné vyšetřit novorozence pro možnost manifestace neonatální alloimunitní trombocytopenie.

Klíčová slova: imunitní trombocytopenie – gravidita – léčba

Treatment of thrombocytopaenia in gravidity

Summary: Immune thrombocytopaenia (ITP) is an acquired, immune disease characterized by a decrease in blood platelet count. The most frequent cause of thrombocyte deficiency in gravidity is benign gestational thrombocytopaenia, ITP is relatively rare. An optimal management of a pregnant patient with ITP involves good interdisciplinary collaboration between a haematologist, gynaecologist, anaesthesiologist and neonatologist. Depending on thrombocyte count, rigorous haematological follow-up is required. Pharmacological treatment is indicated in only a small proportion of patients and mainly involves administration of corticosteroids and immunoglobulines. After delivery, it is always necessary to assess the newborn for any manifestation of neonatal alloimmune thrombocytopaenia.

Key words: immune thrombocytopaenia – gravidity – treatment

Úvod

Imunitní trombocytopenie, dříve nazývána jako idiopatická trombocytopenická purpura, je autoimunitní onemocnění charakterizované izolovanou trombocytopenií s poklesem počtu krevních destiček v periferní krvi pod $100 \times 10^9/l$. U dospělých pacientů je, na rozdíl od dětí, nápadná tendence k přechodu onemocnění do chronicity a malý podíl spontánních remisí. Klinické projevy nejsou u velké části pacientů vyjádřeny, s tíží trombocytopenie ale narůstá riziko krvácivých projevů, ke kterým dochází typicky na kůži a sliznicích.

V graviditě je nejčastější příčinou snížení počtu trombocytů benigní gestační trombocytopenie, pro kterou je typický pouze lehký pokles počtu krevních destiček (většinou $Tr > 70 \times 10^9/l$). Vyskytuje se u 5–8 % těhotných. K poklesu trombocytů o asi 10 % dochází typicky ve 3. trimestru těhotenství. Tato trombocytopenie je benigní, neznámá riziko pro ženu ani pro plod.

ITP v graviditě je málo častá, výskyt je udáván v rozmezí 0,1–1 na 1 000 tě-

hotenství. Tento údaj zahrnuje jak onemocnění dříve stanovená, tak ITP nově diagnostikovaná během těhotenství. V průběhu těhotenství dochází k vychýlení hemostatických parametrů směrem k hyperkoagulaci, tyto změny jsou protektivně zaměřeny na snížení krevních ztrát během porodu. Z těchto důvodů jsou i klinické projevy během gravidity v porovnání s ostatními pacienty s ITP slaběji vyjádřeny a trombocytopenie je lépe tolerována. Opakovaně bylo potvrzeno, že těhotenství může úspěšně proběhnout při nízkých počtech trombocytů bez ohrožení matky i plodu. Samotná gravidita může dle některých expertních názorů zvyšovat riziko recidivy onemocnění u dříve diagnostikovaných pacientů nebo může vést k prohloubení přítomné trombocytopenie.

Optimální přístup k pacientkám s ITP v těhotenství je založen na mezioborové spolupráci hematologa a gynekologa, v peripartálním období navíc anesteziologa a neonatologa. Společným cílem je zajištění bezpečného průběhu těhotenství a porodu pro matku i plod, včetně náležité péče o novorozence, který

je ohrožen vznikem neonatální trombocytopenie provázené rizikem závažných krvácivých projevů. Hlavní zásadou případné léčby je důsledné zvážení poměru rizika krvácivých komplikací vázaných na trombocytopenii a nežádoucích účinků léčby. Z dlouhodobých zkušeností vyplývá, že terapeutickou intervencí vyžaduje asi 30 % těhotných s ITP.

Indikace k zahájení terapie a cílové počty trombocytů

Během prvních dvou měsíců těhotenství je zahájení léčby indikováno: v případě krvácivých projevů, při poklesu počtu trombocytů pod $20\text{--}30 \times 10^9/l$ nebo při nutnosti zvýšení počtu trombocytů před invazivním zákrokem. Ve 3. trimestru s blížícím se termínem porodu přibývá k uvedeným indikacím ještě nedostatečný počet trombocytů pro samotný porod. Minimální cílové počty trombocytů při léčbě pro jednotlivé klinické situace jsou uvedeny v tab. 1.

Léčebné možnosti

Hlavní terapeutické modalities v těhotenství představují kortikosteroidy a in-

Tab. 1. Minimální cílové počty trombocytů při léčbě ITP v těhotenství.

výskyt významných krvácivých projevů	> 50 × 10 ⁹ /l
mimo peripartální období	> 30 × 10 ⁹ /l
porod (vaginální i SC)	> 50 × 10 ⁹ /l
gynekologická anestezie (epidurální, spinální)	> 75 × 10 ⁹ /l
život ohrožující krvácení	> 80 × 10 ⁹ /l
ostatní invazivní výkony	> 50–80 × 10 ⁹ /l (dle povahy)

travenózně podávané imunoglobuliny, v zahraničí byly referovány i zkušenosti s podáním anti-D protilátky. Potenciálně využitelná jsou i imunosupresiva azathioprin a cyklosporin, zkušenosti s jejich podáním jsou ale velmi malé. Poslední možností využitelnou u těžkých refrakterních ITP je splenektomie, v graviditě je ovšem indikována velmi zřídka. Většina imunosupresivních látek užívaných k léčbě ITP dospělých je pro toxicitu a možnou teratogenicitu kontraindikována. S podáním nových léků typu rituximabu či agonistů trombopoetinového receptoru nejsou v graviditě zkušenosti.

Zahájení léčby za hospitalizace je doporučováno u pacientek s významnými krvácivými projevy a u pacientek s počtem trombocytů < 20 × 10⁹/l či s anamnézou krvácení; dále u těhotných s přidruženými porodnickými i jinými riziky pro krvácení. U ostatních pacientek s ITP může být léčba vedena ambulantně.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy představují nejčastěji užívanou léčebnou modalitu pro pacienty s ITP. Léčba kortikosteroidy musí být vedena s ohledem na jejich časté nežádoucí účinky. V graviditě je většinou používán prednison, který je z převážné části metabolizován 11-β-hydroxylázou v placentě. Přesto při podávání vyšších dávek delší dobu existují obavy z možného ovlivnění plodu.

Mezi potenciální rizika pro matku patří možnost exacerbace hypertenze, indukce diabetu či psychózy, vznik osteoporózy, excesivní váhový přírůstek. Ze strany plodu při delším podávání existuje riziko adrenální suprese a předčasné zralosti, spekuluje se o vztahu léčby k nižší porodní hmotnosti, častější abrupci placenty a vyšší incidenci

orofaciálního rozštěpu. Uvedená rizika nebyla ale jednoznačně potvrzena. Pro použití prednisonu naopak svědčí dobrá účinnost, dostupnost, snadnost podání a bezpečnost nízkých dávek.

Dle posledního konsenzu expertního fóra je použití prednisonu v nízkých iniciačních dávkách (10–20 mg/den) zcela bezpečné. Dřívější doporučení byla odvážnější, pro úvodní dávkování uváděla dávku stejnou jako pro ostatní nemocné s ITP (1 mg/kg). Délka použití iniciačních dávek prednisonu se odvíjí od léčebné odpovědi, cílem je co nejrychlejší redukce dávky na dávku minimální, která udržuje bezpečné počty krevních destiček a redukuje riziko vzniku nežádoucích účinků. Léčebná odpověď se při podání standardních dávek kortikoidů pohybuje mezi 70 a 80%.

V případech rezistentních na předchozí léčbu lze použít vysoké dávky methylprednisolonu (HD-MP), např. v dávce 1 000 mg 1–3 dny. Tato modalita se používá i v rámci kombinované terapie spolu s imunoglobuliny, případně s azathioprinem.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

IVIG jsou krevním derivátem vyráběným z lidské krevní plazmy obsahujícím IgG protilátky, které u ITP vedou k vzestupu trombocytů několika způsoby ovlivňujícími autoimunitní mechanismus. V graviditě představují bezpečnou a efektivní léčebnou možnost. Terapeutická odpověď dosahuje i u těhotných až 80%. Nevýhodou IVIG je relativně krátkodobé trvání efektu (2–4 týdny) a vysoká ekonomická náročnost léčby. K indikaci IVIG se přistupuje v případech, kdy je třeba rychlého dosažení vzestupu počtu trombocytů (velmi těžká trombocytopenie, pří-

tomnost krvácivých projevů, příprava před invazivním výkonem) a dále při neúčinnosti kortikoterapie nebo výskytu významných nežádoucích účinků kortikoidů.

Optimální dávkování IVIG není stanoveno. Klasické dávkování 0,4 g/kg/den po dobu 3–5 dnů je dnes často nahrazováno podáním 1 g/kg 1–2 dny. K udržení bezpečných počtů trombocytů lze někdy využít i režimu intermitentního podání jednorázových dávek. Názory na efekt podání IVIG na počty fetálních trombocytů zůstávají kontroverzní.

Anti-D

Dle omezených zkušeností je ve 2. a 3. trimestru bezpečné a efektivní i použití anti-D protilátky u dříve nesplenektomovaných těhotných. Podmínkou je přítomnost krevní skupiny Rh(D) pozitivní. V Evropě není tč. anti-D protilátka dostupná.

Léčebné možnosti po selhání první linie léčby s limitovanými zkušenostmi

Imunosupresiva

Velmi omezené zkušenosti jsou i se dvěma relativně bezpečnými imunosupresivními látkami, které lze využít i v graviditě. Na základě použití u těhotných se systémovým lupus erythematoses či po transplantaci ledvin je azathioprin hodnocen jako bezpečný pro matku i pro plod. Nástup léčebné odpovědi je ale velmi pomalý (3–6 měsíců), což jeho použití v graviditě dále limituje. V malých souborech gravidních nebyla prokázána signifikantní toxicita ani u druhého potenciálně využitelného imunosupresiva – cyklosporinu.

Kombinovaná léčba

Stejně jako u netěhotných dospělých s ITP lze i v těhotenství u případů refrakterních k perorálním kortikoidům či IVIG využít kombinace léků užívaných v první linii. Nejčastěji se používá kombinace vysokých dávek kortikoidů a imunoglobulinů (HD-MP + HD-IVIG), případně HD-MP s azathioprinem.

Splenektomie

Splenektomie, která u dospělých s ITP představuje potenciálně kurativní léčebnou možnost, se využívá v těhotenství výjimečně, až po vyčerpání ostatních léčebných možností. Mechanismus účinku je dán odstraněním hlavního orgánu, ve kterém dochází k destrukci autoimunitními protilátkami opsonizovaných krevních destiček.

V případě nevyhnutelné indikace splenektomie je nejvhodnější její provedení ve 2. trimestru, kdy jsou příslušná rizika pro matku i pro plod nejmenší. Preferován je laparoskopický přístup. Nesmí být opomenuta příslušná aktivní vakcinace pneumokokovou, hemofilovou a meningokokovou vakcínou, případně ATB profylaxe.

Další aspekty léčby ITP v graviditě

Dříve hojně diskutovanou otázkou byl způsob vedení porodu, resp. indikace operačního vedení porodu z důvodu přítomnosti ITP. Větší bezpečnost císařského řezu oproti nekomplikovanému porodu ale nebyla v posledních dvou desetiletích potvrzena. Tuto skutečnost dokresluje následující data: neonatální mortalita u matek s ITP se pohybuje pod 1 %, frekvence výskytu obávaného intrakraniálního krvácení u novorozenců je udávána od 0 do 1,5 %, většina krvácivých příhod u novorozenců se odehraje za 24–48 hod po porodu. Dle současných názorů je tedy rozhodnutí o způsobu vedení porodu plně v kompetenci porodníka a zohledňuje převážně porodnická rizika.

V rámci mezioborové spolupráce je v peripartálním období důležité i správné posouzení anesteziologické problematiky při použití spinální či epidurální anestezie. Na tomto poli je nutné fundované zhodnocení poměru příslušných rizik pro rodičku (obava ze vzniku perispinálního/epidurálního hematomu) a případného benefitu (analgezie, lepší kontrola TK, eliminace potřeby celkové anestezie aj.). Za bezpečné počty trombocytů pro uvedené typy anestezie je považována hodnota nad $75 \times 10^9/l$.

Použití nesteroidních analgetik s prozánětlivým účinkem může zvyšovat riziko krvácení, proto by měly počty trombocytů při této léčbě přesahovat $100 \times 10^9/l$.

V případech s vysokým rizikem žilního tromboembolizmu (např. operativní porod, imobilizace, významné trombofilie) je doporučena adekvátní tromboprolaxe. Použití standardních profylaktických dávek LMWH je bezpečné při počtech trombocytů nad $50 \times 10^9/l$.

Nutnost spolupráce s neonatologem v peripartálním období pro riziko přítomnosti neonatální imunitní trombocytopenie již byla zmíněna. Těžká neonatální ITP (trombocyty $< 50 \times 10^9/l$) se vyskytuje u 9–15 % novorozenců od matek s ITP. Predikce této komplikace je obtížná, na základě počtů mateřských trombocytů ji učinit nelze. Ihned po porodu je doporučeno stanovení počtu destiček z pupečnickové krve. Optimální management neonatální ITP je předmětem samostatného sdělení.

Monitorace počtu trombocytů v graviditě

Frekvence kontrol počtu krevních destiček u gravidních s ITP se odvíjí od tíže trombocytopenie, přítomnosti symptomatologie, dynamiky ve změnách počtu trombocytů a od pokročilosti gravidity. U asymptomatických pacientek s bezpečnými hladinami destiček jsou v prvních dvou trimestrech doporučeny kontroly krevního obrazu alespoň jednou měsíčně, ve 3. trimestru minimálně jednou za dva týdny a v peripartálním období jednou týdně.

Závěr

Optimální přístup k těhotným pacientkám s ITP vyžaduje správnou mezioborovou spolupráci hematologa, gynekologa, neonatologa a anesteziologa. Léčebná a preventivní opatření jsou zaměřena na zajištění bezpečného průběhu gravidity a porodu s důrazem na minimální ovlivnění matky i plodu vedlejšími účinky případných léků. Samozřejmostí je snaha o udržení dobré

kvality života a celkové pohody matky během těhotenství. K tomuto cíli přispívá mimo jiné i kvalitní edukace těhotných a případně i psychologická péče.

Literatura

1. Bussel JB, Druzin ML, Cines DB et al. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 251.
2. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244–2251.
3. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002; 75: 426–433.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–46.
5. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275–289.
6. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 893–898.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
8. Provan D, Newland A, Bolton-Maggs P et al. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574–596.
9. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E et al. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 918–920.
10. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990; 323: 229–235.
11. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* 2006; 85: 552–554.

MUDr. Antonín Hluší

www.fnol.cz

e-mail: Antonin.Hlusi@fnol.cz

Doručeno do redakce: 16. 4. 2010