

# Doporučení České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie dospělých

## Recommendations of the Czech Society of Haematology for the diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in adults

Kozák T.<sup>1</sup>, Čermák J.<sup>2</sup>, Černá O.<sup>1</sup>, Červinek L.<sup>3</sup>, Gumulec J.<sup>4</sup>, Hluší A.<sup>5</sup>, Konířová E.<sup>6</sup>, Košťál M.<sup>7</sup>, Maaloufová J.<sup>2</sup>, Pospíšilová D.<sup>8</sup>, Smíšek P.<sup>9</sup>

za Skupinu pro imunitní cytopenie

<sup>1</sup>Hematologická klinika FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>3</sup>Hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup>Klinika hematoonkologie, LF OU a FN Ostrava

<sup>5</sup>Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>6</sup>1. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>7</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>8</sup>Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>9</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol

### ÚVOD

Imunitní trombocytopenie (ITP) je autoimunitní onemocnění definované dočasným či trvalým snížením počtu krevních destiček a následným zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině, a relativně nedostatečnou tvorbou trombocytů v kostní dřeni.

### KLASIFIKACE ITP

**Primární ITP** je izolovaná trombocytopenie (trombocyty pod  $100 \times 10^9/l$ ) při nepřítomnosti jiných příčin či onemocnění. U **sekundární ITP** je přítomno jiné základní onemocnění, jehož součástí ITP může být: např. systémový lupus erythematoses (SLE, jedná se pak o sekundární ITP asociovanou se SLE), infekce HIV, CVID (běžný variabilní imunitní deficit), chronická lymfocytární leukemie

(CLL) atd. Pro účely akademických studií bylo zavedeno dělení na nově diagnostikovanou ITP (do 3 měsíců), perzistentní (3–12 měsíců) a chronickou (nad 12 měsíců od diagnózy) [1]. Toto dělení ale nemá oporu v patofyziologii, je čistě umělé a vzhledem k vývoji v léčbě ztrácí praktický význam. Z praktického hlediska dnes spíše rozlišujeme **nově diagnostikovanou (akutní) ITP**, u které zahajujeme terapii léky 1. linie, **steroid-refrakterní**, kde přidáváme lék 2. linie a **chronickou-refrakterní ITP**, u níž se hlaly dvě a více léčebných linií.

### DIAGNOSTIKA ITP

V současnosti není k dispozici jednoznačný klinický či laboratorní parametr, který by určoval diagnózu ITP, proto je diagnóza i nadále stanovována per exclusionem. Pro ITP svědčí zvýšená destrukce trombocytů při zachovalé, ale nedostačující tvorbě destiček v kostní

dřeni. Anamnéza může pomoci v odlišení infekční, polékové nebo nádorové etiologie, případně může vyšetření směřovat k potvrzení systémového onemocnění pojiva. Podrobné fyzikální vyšetření může například odhalit lymfadenopatii nebo hepatosplenomegalii, které nepatří mezi typické nálezy u primární ITP. Z fyzikálního vyšetření také můžeme odhadnout tendenci ke krvácení u konkrétního pacienta. U náhodně zjištěné izolované trombocytopenie bez známek hemoragické diatézy je nutno v prvé řadě vyloučit laboratorní artefakt, tedy pseudotrombocytopenii, způsobenou např. shlukováním trombocytů v antikoagulačním médiu na bázi EDTA (vhodnou alternativou může být antikoagulační médium založené na citrátu, heparinu nebo hořčiku).

U všech pacientů doporučujeme provést manuální diferenciální rozpočet (k vyloučení maligního krevního one-

**Tab. 1. Přehled vyšetření při diagnóze ITP.**

<b>Vyšetření nutná v době diagnózy ITP</b>	<b>Vhodná doplňková vyšetření</b>	<b>Vyšetření vhodná ve specifických případech (viz text)</b>
KO + retikulocyty + schistocyty + diferenciální rozpočet PT, APTT, fibrinogen	IPF (frakce nezralých trombocytů)**	protilátky proti trombocytům (nejlépe MAIPA)
krevní skupina + PAT	ANA, anti-ENA, RF, antikardiolipinové protilátky, anti B2glykoprotein1 protilátky, lupus antikoagulans	histologické a cytologické vyšetření kostní dřeně
základní biochemický profil*	průkaz <i>H. Pylori</i> (dechový test nebo antigen ve stolici)	přežívání trombocytů (zánik nad slezinou a játry)
TSH, ELFO bílkovin, kvantifikace imunoglobulinů	RTG P+S, USG epigastria	FVIII a von Willebrandův faktor
		CMV PCR, parvovirus B19
	sérologie HBV, HCV, HIV, EBV a CMV	průtoková cytometrie krve k průkazu, event. klonální lymfoproliferace (MBL, CLL, LGL aj.)

\*Na, K, Cl, urea, kreatinin, Bili, ALT, AST, GMT, ALP, LDH, CRP  
 \*\*dostupné na většině moderních analyzátorů krevních elementů

mocnění) a následně je vždy nutné zvážít možnost trombotické mikroangiopatie (TMA), zejména u těch pacientů, u nichž je přítomna i anémie. Jedná se o onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je vaskulární mikrotrombotický syndrom manifestovaný mikroangiopatickou hemolytickou anémií, konzumpční trombocytopenií a ischemickým poškozením tkání a orgánů [2]. Nejčastější formy jsou trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS). V zásadě všechny typy TMA spojuje vysoké riziko fatálních následků pozdní nebo neadekvátní léčby [3,4]. Z anamnézy a klinického obrazu jsou kromě nevysvětlené horečky a krvácivých projevů zásadní známky dynamicky se rozvíjejícího orgánového postižení (mozek, ledviny, zažívací trakt, plíce atd.). V laboratorním obrazu je prohlubující se trombocytopenie, neimunní hemolytická anémie (průkaz schistocytů, vysoká aktivita laktátdehydrogenázy, negativní přímý antiglobulinový test) a známky ischemického postižení tkání a orgánů. TTP lze odlišit od ostatních TMA průkazem deficitu ADAMTS13 (s výskytem protilátky anti-ADAMTS13 nebo bez něho) [3–8]. Stanovit pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 umožní PLASMIC nebo French skóre [9–12].

Pro ostatní TMA takto specifický test neexistuje.

Negativní přímý antiglobulinový test navíc provází vzácné případy PAT negativní autoimunitní hemolytické anémie, což je potřeba mít na paměti u všech pacientů se současným výskytem trombocytopenie a hemolytické anémie [13].

**Doplňková vyšetření, která mohou být indikována u ITP**

V situaci, kdy je zjevné klinické nebo laboratorní podezření na souvislost s jinými chorobami, indikujeme další doplňková vyšetření. V případě pochybností o funkčnosti kostní dřeně, například při nízké nezralé frakci trombocytů (IPF) či kvantitativním defektu v jiných krevních řadách, je vhodné doplnit vyšetření kostní dřeně k vyloučení především myelodysplastického syndromu (MDS).

Mezi vyšetření, která nejsou základní, ale mohou zejména při neúspěchu léčby 1. linie odlišit sekundární ITP nebo trombocytopenie jiné etiologie, patří tzv. autoimunitní panel (antinukleární protilátky – ANA, anti-ENA, revmatoidní faktor, tzv. antifosfolipidové protilátky), dále TSH, protilátky proti CMV a viremie CMV stanovené metodou PCR, také stanovení parvoviru B19 metodou PCR. V případě odůvodněného podezření vy-

šetření zaměřujeme na průkaz příslušného typu von Willebrandovy nemoci (typ IIb). U nově zjištěné ITP je též možné provést vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií k vyloučení incipientní klonální lymfoproliferace. Průkaz auto-protilátek proti trombocytům může být užitečný pro potvrzení imunitní podstaty trombocytopenie, negativní výsledek testu ale imunitní trombocytopenii vyloučit nemůže. Senzitivita, resp. specifita přímých testů na destičkové autoprotilátky (MAIPA) je 53 %, resp. 93 % a nepřímých testů 18 %, resp. 96 %. S hloubkou trombocytopenie citlivost přímých testů klesá, protože ve standardním objemu testovaného vzorku je malý počet testovaných destiček [14]. Je pravděpodobné, že pomocí stanovení a specifikace protilátek proti trombocytům (např. anti Ib/IX) nebo exprese některých cytokinů na T lymfocytech bude v budoucnu možné určit míru rezistence na léčbu, například na kortikosteroidy nebo intravenózní imunoglobuliny [15]. Stanovení přežívání autologních trombocytů radioizotopovou metodou (Indiem značené autologní trombocyty) může být užitečné jako podpora při rozhodování o indikaci splenektomie, nicméně podmínkou je, aby se pracovalo s pacientovými (autologními) destičkami, což je v praxi těžko dosažitelné.

**Tab. 2. Různé terapeutické režimy s kortikosteroidy.**

	Dávka	Poznámka
Prednison, Methylprednisolon p.o.	1 mg/kg/den (maximálně 80 mg)	standardní podání pro jinak nekomplikované pacienty
Dexametazon i.v.	40 mg D1–D4, podat až 3 cykly à 2–4 týdny	rychlejší nástup odpovědi
Methylprednisolon i.v.	125–1 000 mg D1–D5	rychlejší nástup odpovědi, preference u urgentních stavů

i.v. – intravenózně; p.o. – perorálně

Také zkušenost vyšetřujícího pracoviště rozhoduje o kvalitě výsledku.

Při diferenciálně diagnostických nejasnostech a zejména při neúspěchu léčby je nutné pátrat také po ložiscích chronické infekce nebo maligním onemocnění; tehdy indikujeme příslušná zobrazovací a konziliární vyšetření, např.: ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin, stomatologické vyšetření, vyšetření ORL, gynekologické a urologické, echokardiografie a rentgen srdce a plic atd. Jde ale většinou o případy, kdy je u pacientů přítomen ještě jiný symptom než krvácivá diatéza a izolovaná trombocytopenie.

Přehled vyšetření při diagnóze ITP shrnuje tab. 1.

## LÉČBA IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

Léčba dospělých pacientů s ITP je indikována při snížení počtu krevních destiček pod  $20\text{--}30 \times 10^9/l$ . Pokud jsou přítomny větší krvácivé projevy, vč. tzv. vlhké purpury, zahajuje se léčba i při hodnotách vyšších. Léčbu je potřeba individualizovat, přihlídnout k věku (věk > 60 let je spojen s větším rizikem těžkého krvácení), přání pacienta a jeho životnímu „rizikovému profilu“ (např. provozování kontaktních sportů apod.). Důležitým hlediskem jsou i přidružená onemocnění jako komplikovaný diabetes mellitus nebo onemocnění vyžadující antikoagulační léčbu nebo aktivní nádor vyžadující léčbu. Cílem léčby je prevence krvácení a dosažení bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček. Zároveň je nutné vyhýbat se lékům, které interferují s destičkovými funkcemi, jako je kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika atd. Při sta-

novení terapeutického postupu, zejména v pozdějších liniích léčby, je třeba mít na mysli, že protražovaná kombinovaná imunosupresivní terapie může nemocného poškodit víc než vlastní trombocytopenie.

Mnoho nemocných s ITP můžeme jen sledovat. Nejen u dětí, ale také u dospělých pacientů může nastat spontánní remise. Je tedy smysluplné u pacientů bez krvácivých projevů, se stabilním počtem destiček nad  $30 \times 10^9/l$  a bez dalších rizikových faktorů (komorbidita, antiagregační léčba atd.) vyčkat se zahájením léčby a pacienty pouze sledovat.

### Léčba 1. linie

#### Kortikosteroidy

Standardní iniciální kortikosteroidní léčbou je prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce 1 mg/kg/den (maximálně 80 mg) do odpovědi (obvykle ne déle než 2–4 týdny) s postupným snižováním dávky do vysazení za 6–8 týdnů. Pokud není dosaženo odpovědi do 2 týdnů, je vhodné podávání prednisonu během týdne ukončit. Dlouhodobé podávání vysokých dávek (nad 5 mg prednisonu) se nedoporučuje. Alternativou je dexametazon aplikovaný v pulzech (40 mg po 4 dny, maximálně 3 cykly) (tab. 2) [16]. Příznivou úvodní léčebnou odpověď na kortikosteroidy lze očekávat u 70–80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Dlouhodobé remise se dosáhne u 25–29 % pacientů.

U mnoha pacientů s ITP dochází při snižování dávky kortikosteroidů k relapsu onemocnění. Nedosažení nebo ztráta odpovědi na léčbu kortikosteroidy je absolutní indikací pro zahájení léčby druhé linie [17].

### Kombinovaná imunosupresivní léčba

Pro pacienty, u kterých je naprostou prioritou zabránění event. relapsu onemocnění, je možné zvážit kombinovanou imunosupresivní léčbu již v 1. linii, např. v kombinaci prednison a

mykofenolát mofetil. Jedná se zejména o pacienty s těžkými krvácivými projevy, o pacienty vyžadující dlouhodobou antikoagulační terapii nebo ty, u kterých hrozí dekompenzace jejich stávajících onemocnění vysokou dávkou kortikosteroidů [18].

### Intravenózní imunoglobuliny (IVIg)

IVIg jsou indikovány zejména tehdy, kdy je nutné zvýšit počet trombocytů a velmi rychle zabránit krvácení. U ITP, která je způsobena protilátkami anti-GPIIb/IX, je efekt IVIg menší. Nejčastěji je doporučována dávka 2 g/kg ve dvou dnech (stejně efektivní může být i 1 g/kg podaný jen jeden den) nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dnů. Jedním z méně častých, ale nepříjemných vedlejších účinků vysokých dávek IVIg, je aseptická meningitida. Podání IVIg je vhodné při nutnosti emergentní terapie, dále pak u dětí a v těhotenství, zejména v 1. trimestru, kdy nejsou vhodné kortikosteroidy [19].

### Léčba 2. linie

V léčbě druhé linie dospělých pacientů s ITP se dle mezinárodního konsenzu uplatňují nejčastěji dva typy medikamentózní léčby: agonisté trombopoetického receptoru (TPO-RA) nebo rituximab. Výběr léků je často ovlivněn celkovým stavem pacienta a jeho preferencemi. Pacienti, kteří upřednostňují pokus o navození remise krátkodobou

léčbou s pravděpodobností odpovědi 61 % a dlouhodobé odpovědi 29 % případů, mohou být léčeni rituximabem.

Pravděpodobnost odpovědi na rituximab je větší u pacientů, kteří alespoň krátkodobě odpověděli na kortikosteroidy. V případě odpovědi a pozdějšího relapsu na léčbu rituximabem je možný i úspěšný retreatment. Splenektomie je indikována nejdříve 12 měsíců po stanovení diagnózy ITP, v praxi je dnes odsunuta do velmi pozdní linie léčby [20,21].

### Agonisté TPO receptoru (TPO-RA)

Agonisté TPO receptoru mají pro léčbu ITP vysoký stupeň doporučení. Indikací pro léčbu všemi TPO-RA je primární forma ITP, která je refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). Eltrombopag a romiplostim mají dostatek dat o účinnosti i v časnějších fázích ITP (vč. 1. linie), proto je lze v těchto situacích indikovat [22]. Délka podávání TPO je vysoce individuální. Pokud má pacient dobrou klinickou odpověď na léčbu, lze zvážit postupné snižování dávky léku až k vysazení s dosažením setrvalé remise bez další aplikace léků. Celková pravděpodobnost dosažení setrvalé remise je až 30 %, přičemž se ukazuje, že podání agonistů TPO receptoru v časnějších fázích nemoci přináší vyšší šanci na vysazení pacienta z léčby. Doporučuje se, aby vysazování TPO-RA byla vedeno lékařem se zkušenostmi s tímto postupem a vysazování bylo zahájeno při počtu trombocytů nad  $100 \times 10^9/l$ . Pokud dojde k progresi trombocytopenie při vysazování TPO-RA, je nutné se v léčbě vrátit na původní dávkování. Tento postup je vhodný u pacientů individuálně opakovat, jelikož dosažení setrvalé remise je multifaktoriální a neznáme přesné prediktory. Z klinické praxe je nejlepším prediktorem pro dosažení setrvalé remise rychlá a setrvalá odpověď na podání agonisty TPO-RA [23].

**Eltrombopag** je malá nepeptidová molekula, jež v dávce 50–75 mg/den podávaná perorálně působí jako agonista TPO. Eltrombopag je vyvážen polyva-

lentními kationty, jako je vápník. Jeho podání do 4 h po jídle bohatém na kalcium (např. mléčné produkty) nebo méně než 2 h před jídlem vede k významnému snížení jeho účinnosti. Proto je léčba touto látkou spojena s určitým dietním režimem [24].

**Romiplostim** je Fc-peptidový fúzní protein, jenž aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím trombo-poetinového (TPO) receptoru, čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček.

**Romiplostim** se aplikuje subkutánně v dávce 1–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$  [25].

**Avatrombopag** je malá nepeptidová molekula, která se stejně jako eltrombopag váže k transmembránové doméně receptoru pro trombopoetin (TPO-R). Kromě primární chronické ITP je indikací podání avatrombopagu také trombocytopenie u chronického onemocnění jater před invazivním výkonem. Jeho podání nevyžaduje dietní opatření. Doporučená zahajovací dávka je 20 mg (1 tableta) jednou denně s jídlem. Denní dávka 40 mg (2 tablety) se nemá překračovat [26].

### Rituximab

Rituximab působí snížením počtu B-lymfocytů, tím následně snížením produkce autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendoteliálního systému. Po léčbě rituximabem lze v nerandomizovaných studiích u ITP pozorovat 40–67 % kompletních léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 15–29 % nemocných [27]. Léčba rituximabem je většinou dobře snášena, ale je nutné upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží zvýšená teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí, jako jsou hepatitida typu B či JC viróza (progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML). Kromě standardního dávkování  $4 \times 375 \text{ mg}/\text{m}^2$  je možno podat i menší dávky, např.  $4 \times 100 \text{ mg}$ . U těchto menších dávek se uplatňuje spíše imunomodulační účinek. Rituximab je vy-

hodný zejména tam, kde je ITP součástí jiného autoimunitního onemocnění (např. Evansův syndrom, SLE, atd.). I přes to, že rituximab nemá v SPC schválenou indikaci pro léčbu ITP, je ve specializovaných centrech hrazen.

### Léčba refrakterní ITP

Tradičně byla za refrakterní ITP považována ta, která neodpověděla na splenektomii nebo zrelabovala po ní a vyžadovala trvalou terapii pro krvácivé projevy nebo jejich riziko včetně nízkých dávek kortikosteroidů. V současnosti hovoříme o refrakterní ITP u pacientů s krvácivými projevy a velmi nízkým počtem trombocytů, u nichž selhaly 2 nebo více léčebných linií [28].

### Principy léčby refrakterní ITP

- Pro třetí a další linii léčby ITP jsou indikovány TPO-RA tam, kde ještě použity nebyly.
- Pokud se jedná o selhání na jednom typu TPO-R, je možné jej vyměnit za jiný.
- Při neúčinnosti TPO-RA a/nebo při nevyváženém účinku lze TPO-RA kombinovat s malou dávkou kortikosteroidů (např. Prednison v dávce do 5 mg/den), event. s imunosupresivou (např. mykofenolát mofetil – MMF).
- Při selhání TPO-RA je indikován inhibitor SYK fostamatinib.
- Splenektomie je dnes v léčbě refrakterních onemocnění indikována většinou v pozdějších stádiích a v závislosti na preferencích pacienta.
- Medikamentózní léčba refrakterní ITP v pokročilých liniích obsahuje tzv. tradiční imunosupresiva, řada z nich má cytostatický účinek.

### Seznam léčebných modalit pro refrakterní ITP

1. **TPO-RA**: charakteristika viz výše.
2. **Fostamatinib** je inhibitor splenické tyrozinkinázy (SYK), který je indikován u chronické ITP, jež je refrakterní k jiným způsobům léčby. Jde o molekulu, která se vsřebává z GIT bez nutnosti dietních omezení. U chronické

ITP, která je refrakterní mj. na TPO-RA, dokáže navodit odpověď ve 43 %, dlouhodobou odpověď má 18 % pacientů. Toxický profil fostamatinibu zahrnuje zejména hypertenzi, hepatotoxicitu a toxicitu GIT (průjem) [29].

3. **Rituximab** je možno použít také u refrakterní ITP u pacientů, kteří jim ještě léčení nebyli, nebo i jako *re-treatment* u těch, kteří dosáhli předchozí léčbou odpovědi, viz výše.

#### 4. Látky s imunosupresivním a/nebo cytostatickým účinkem (podle abecedy):

**Azathioprin** je prekurzor 6-merkaptopurinu, antimetabolitu, jež blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je 1–2 mg/kg/den. Z nežádoucích účinků je třeba sledovat především jaterní toxicitu a neutropenii. Léčebného účinku azathioprinu je dosaženo postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období podávání.

**Cyklosporin A** je kalcineurinový inhibitor potlačující proliferaci T-lymfocytů. Obvyklé dávkování je 2,5–3 mg/kg/den. Je podáván obvykle v kombinaci s kortikosteroidy. Léčebné použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita. Terapeutický účinek je možno vidět po 2–3 týdnech podávání [30].

**Cyklofosfamid** je alkylojící látka užívaná jako imunosupresivum či cytostatikum. Dávkování používané u pacientů s ITP je 1–2 mg/kg/den perorálně či v pulzech parenterálně [31]. Vzhledem k mutagennímu potenciálu je lék u mladších pacientů nevhodný.

**Danazol** je slabý androgen. Jeho mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc-receptoru. Doporučené dávkování je 400–800 mg denně, ale dobré výsledky byly zaznamenány i při dávkování 100–200 mg danazolu denně [32]. Přibližně 60–70 % pacientů odpoví na léčbu příznivě. Léčba danazolem je obvykle dobře snášena. Z nežádoucích účinků

jsou časté elevace jaterních testů, virilizující účinek, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří v úvodu reagovali na kortikosteroidní léčbu a u nichž danazol umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů. Další vhodnou indikací jsou překryvné syndromy s autoimunitami typu systémový lupus erytematodes atd.

**Dapson** (diaminodifenyl sulfon) je sulfonamidové antibiotikum primárně určené do kombinační terapie pro pacienty s leprou. Jeho antiflogistický účinek se využívá v dermatologii, pro svůj imunomodulační účinek byl testován u pacientů s chronickou ITP v dávce 75–100 mg/den. Lék je vhodný především do kombinace s kortikosteroidy a umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů. Léčebný účinek přetrvává pouze při trvalém podávání.

**Mykofenolát** mofetil je prekurzorem kyseliny mykofenolové, jež je kompetitivním inhibitorem inosin-50-monofosfátdehydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle 1–2 g/den, nástup účinku lze pozorovat po 3–4 týdnech podávání [33].

**Vinka-alkaloidy** (vinkristin, vinblastin) jsou cytostatika blokující funkci mikrotubulů.

Nejvíce klinických údajů existuje o vinkristinu, mechanismus účinku však není zcela objasněn. Předpokládá se zejména stimulace fragmentace megakaryocytu, ale také snížení vychytávání trombocytů buňkami monocytomakrofágového systému. Jeho podání vede až u 2/3 pacientů k přechodnému zvýšení cirkulujících destiček, 35 % pacientů může dosáhnout kompletní remise. Obvyklé dávkování je 1–2 mg jednorázově či v sériích (maximálně 3 dávky v rozmezí 1 týdne). Výhodou vinkristinu je relativně rychlý nástup účinku (medián 7 dnů) a malá myelotoxicita. Hlavním nežádoucím účinkem je neurotoxicita. Použití obvykle nemá dlouhodobý efekt, ale lék může být použit například

jako příprava před operací při selhání jiných modalit [34].

#### Splenektomie

Provedení splenektomie vykazuje vysoký podíl léčebných odpovědí: 66 % nemocných je bez potřeby další terapie [35]. Přibližně 20 % původních respondérů dospěje postupem času k relapsu onemocnění. Se splenektomií je vzhledem k možnosti dosažení spontánní remise onemocnění vhodné vyčkat minimálně 12 měsíců. Také adherence pacientů ke splenektomii je nízká. Před splenektomií může být užitečné provedení trombocytární kinetické studie („přežívání trombocytů“) se stanovením místa destrukce a doby přežívání trombocytů (viz výše). Vyšetření s alogenními trombocyty je také možné, ale nemá takovou výpovědní hodnotu a nese s sebou rizika spojená s transfuzí alogenní krve.

U pacientů s refrakterní ITP, kteří před splenektomií již užívali TPO-RA, je odpověď na splenektomii obdobná, jako před érou TPO-RA (65 % dlouhodobých remisí). Pacienti, kteří po splenektomii zrelabují a před splenektomií byli refrakterní k TPO-RA, navíc odpoví na opětovné zahájení léčby TPO-RA v 61 % případů [36].

Splenektomii je možno provést klasičnou či laparoskopickou technikou. Mortalita výkonu je nízká (do 1 %), častější jsou pooperační komplikace, například infekce v ráně či hematoma, trombózy vč. splanchnického řečiště. Pacienti jsou po provedené splenektomii ohroženi infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. *overwhelming post-splenectomy infection* (OPSI), s incidencí 3,8–4,3 % a mortalitou 1,7–2,5 %. Proto by všichni pacienti, u kterých je plánována splenektomie, měli před výkonem podstoupit aktivní imunizaci (očkování) dostupnými vakcínami proti pneumokokům, meningokokům a hemofilům. Revakcinace by měla probíhat podle doporučení výrobce konkrétní vakcíny. Pokud je v době indikace splenektomie pacient léčen imunosupresivní terapií, lze jej očkovat až po

**Tab. 3. Hodnocení závažnosti krvácení.**

<b>Věk</b>	
> 65 let	2
> 75 let	5
<b>Kožní krvácení</b>	
petechie lokalizované na dolních končetinách	1
lokalizované ekchymózy	2
dvě oblasti výskytu petechií (např. dolní končetiny a hrudník)	2
generalizované petechie	3
generalizované ekchymózy	4
<b>Slizniční krvácení</b>	
jednostranné epistaxe	2
oboustranné epistaxe	3
prokrvácené buly na sliznici dutiny ústní a/nebo spontánní gingivální krvácení (vlhká purpura)	5
<b>Gastrointestinální krvácení</b>	
gastrointestinální krvácení bez anémie	4
gastrointestinální krvácení s rozvojem akutní anémie a/nebo šoku	15
<b>Hematurie</b>	
hematurie bez anémie	4
hematurie s rozvojem akutní anémie	10
<b>Gynekologické krvácení</b>	
těžká meno- metroragie bez anémie	4
těžká meno- metroragie s rozvojem akutní anémie	10
<b>Krvácení do CNS</b>	
krvácení do CNS nebo život ohrožující krvácení	15

Hodnocení: celkový počet bodů nad 8 je indikací pro kombinovanou léčbu kortikosteroidů s IVIG.

provedení splenektomie po předchozím snížení dávkování imunosupresivní terapie. Pro dlouhodobé podávání antibiotik jako primární profylaxe infekce po splenektomii celosvětově platí konsensus. Některá pracoviště aplikují antibiotickou profylaxi 6 měsíců po výkonu, jiná 3 roky, další doživotně, nehledě na vakcinaci.

### **SUBSTITUTE TRANSFUZNÍMI PŘÍPRAVKY**

Aplikace trombocytů je u ITP indikována při život ohrožujícím krvácení, např. akutním krvácením do centrálního nervového systému nebo jiným závažným krvácením, společně s vysokými dávkami intravenózních kortikosteroidů a IVIG. Trombocyty je možné podat jako pří-

pravu před operačním výkonem, například před splenektomií.

### **TERAPIE KREVNÍMI DERIVÁTY A REKOMBINANTNÍM FVIIA**

Kromě život ohrožujícího krvácení (viz výše) jsou IVIG indikovány u ITP v rámci předoperační přípravy u pacientů před splenektomií, před plánovaným operačním výkonem či v těhotenství (u pacientů, kteří mají alespoň přechodnou odpověď na terapii IVIG). Podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rF-VIIa) ve formě intravenózního bolusu v dávce 90 µg/kg, s opakováním každé 2 hodiny do zástavy krvácení, lze zvážit u pacientů s život ohrožujícím krvácením, u kterých nedošlo k zástavě krvá-

cení i přes podání transfuze trombocytů, vysokých dávek kortikosteroidů a aplikaci IVIG.

### **TERAPIE TĚŽKÉHO NEBO ŽIVOT OHROŽUJÍCÍHO KRVÁCENÍ U PACIENTA S ITP**

U pacientů s těžkým nebo život ohrožujícím krvácením je kromě komplexní podpůrné péče indikovaná agresivní léčba kombinací intravenózních kortikosteroidů s IVIG a s transfuzí destičkových přípravků s cílem co nejrychleji zvýšit a udržet počet destiček v bezpečném rozmezí (nad 30–50×10<sup>9</sup>/l). U pacientů s přetrvávajícím počtem destiček pod 30×10<sup>9</sup>/l je na zvážení podání TPO-RA. Při trvajícím krvácení neodpovídajícím na léčbu je indikované podání rFVIIa [16].

Definice život ohrožujícího krvácení: Hodnocení tíže krvácení bývá subjektivní. Vodítkem může být hodnocení tíže krvácení v době, kdy je nutné rozhodnout o léčbě podle skórovacího systému postaveného na základě fyzikálního vyšetření (tab. 3) [37].

**Obecná pravidla:** Přerušení podávání antitrombotik a léků s protideštičkovým efektem, resuscitace oběhu, kde je to možné, tam lokální stavění krvácení, podle lokalizace krvácení desmopresin, nespecifická podpora hemostázy antifibrinolytiky, transfuze trombocytů, případně erytrocytárních přípravků, resp. komplexní substituce v případě masivního krvácení, v případě selhávání standardní péče aplikace rFVIIa (viz výše) individuálně a podle aktuální klinické situace.

#### **Praktická opatření k rychlému zvýšení počtu destiček**

**Vysoce dávkovaný methylprednisolon** je používán v různých režimech. Methylprednisolon v počáteční dávce 30 mg/kg/den v i.v. infuzi po dobu 1 hodiny (s postupným snižováním každé 3 dny [20, 10, 5 a 3 mg/kg/den] až na hodnotu 1 mg/kg/den p.o.) vedl k odpovědi u 80 % pacientů během mediánu 4,7 dnů. Třídenní léčba methylprednisolonem v dávce 1 000 mg/den násled-

dovaná udržovací dávkou prednisonu 1 mg/kg/den vedla k bezpečnému počtu destiček rychleji než pětidenní režim s IVIG následovaný udržovací léčbou prednisonem. Konsenzuální doporučení dávky methylprednisolonu pro léčbu pacientů s ŽOK je dnes podání 250 mg/den celkem 3× (maximálně 4×) po sobě. Tato dávka je ekvivalentní dávce dexametazonu 4× 40 mg/den, která vede k léčebné odpovědi (počet destiček nad  $30 \times 10^9/l$ ) v mediánu 3 dnů [1–9] s vědomím, že neexistuje žádné přímé srovnání účinnosti a bezpečnosti u ITP pacientů se závažným krvácením [38].

**IVIG** vedou k léčebné odpovědi u 72–81 % pacientů v mediánu 2 dnů (pouze u nepočtené skupiny pacientů s izolovaným výskytem autoprotilátek proti GPIb-IX je to 36,4 %). Rychlá aplikace s postupným zvyšováním rychlosti infuze až na 8 ml/kg/hodinu je u pacientů, kteří dříve IVIG dostávali, obvykle dobře tolerovaná. V urgentních situacích je preferována aplikace 1 g/kg/den jednou nebo dvakrát po sobě [39,40].

Opakovaná transfuze destičkových přípravků, např. 1 terapeutická jednotka z aferézy (1 TU TAD) každých 8 h podávaná současně s IVIG, zvýší pravděpodobnost hemostázy a dosažení bezpečného počtu destiček. Opakované transfuze destičkových přípravků jsou odůvodněné u pacientů s počtem destiček pod  $20\text{--}30 \times 10^9/l$  a trvajícím krvácením, před neodkladnou operací i nemocných léčených rFVIIa. Kontinuální podávání doporučené autory aktualizovaného mezinárodního konsenzuálního doporučení diagnostiky a léčby ITP naráží na limity správné transfuzní praxe definované Společností pro transfuzní lékařství ČLS JEP. Navíc není vůbec jasné, jaký podíl pomalu podávaných destiček se uplatní v hemostáze a jak velká část transfundovaných destiček je odstraňována z oběhu imunitním mechanismem [41].

Odpověď na **TPO-RA** se objevuje nejdříve po 5 dnech. To je doba nutná pro vyžrávání megakaryocytu a uvolnění frakce mladých destiček do oběhu.

**Tab. 4. Definice léčebné odpovědi u ITP.**

Stupeň odpovědi	Kritéria
Kompletní remise (CR)	trombocyty $> 100 \times 10^9/l$ a nepřítomnost krvácení
Léčebná odpověď (R)	trombocyty $\geq 30 \times 10^9/l$ a/nebo dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a nepřítomnost krvácení
Bez odpovědi na léčbu (NR)	trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ a/nebo méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení
Ztráta CR nebo R	1. trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ nebo krvácení (pokud bylo dosaženo CR) 2. trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ , méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení (pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi)

Včasně podání má být u pacientů se závažným krvácením zváženo, zejména je-li v plánu neodkladná operace a ne-daří-li se udržet počet destiček v bezpečném rozmezí. Pokud byl pacient před krvácivou příhodou léčen některým z TPO-RA, je na zvážení jeho výměna za jiný.

Další možností pro překlenutí období zvýšeného rizika krvácení je podání **vinka-alkaloidů** (viz výše). V aktuální klinické praxi v ČR je to modalita s velmi omezeným spektrem indikací. Podobně vzácně je na zvážení emergentní **splenektomie** [16].

## HODNOCENÍ ODPOVĚDI NA TERAPII

Odpověď na léčbu ITP hodnotíme podle výsledku dvou nebo více krevních obrazů odebraných alespoň v sedmidenním odstupu (např. v případě hodnocení kompletní remise – CR). V případě selhání terapie či ztráty léčebné odpovědi postačuje hodnocení v odstupu jednoho dne. Kritéria jsou uvedena v tab. 4.

## ITP V GRAVIDITĚ

U mnoha těhotných žen lze při rutinním vyšetření krevního obrazu zachytit snížení počtu destiček. Ponejvíce se jedná o **benigní gestační trombocytopenii**, jež je přítomna u 5,4–8,3 % zdravých těhotných. Obvyklý záchyt je v 3. trimestru gravidity. Počet destiček většinou neklesá pod hodnotu  $80 \times 10^9/l$ , těžší trom-

bocytopenie se vyskytuje sporadicky (kolem 0,1 % nekomplikovaných gravidit). Trombocytopenie má obvykle benigní průběh, počet destiček neohrožuje krvácivými projevy ani matku, ani plod a po porodu se stav normalizuje. Pokud se pokles počtu destiček objeví dříve a/nebo počet destiček klesá pod  $80 \times 10^9/l$ , je třeba pátrat po jiné příčině [42].

Trombocytopenie v graviditě může být způsobena závažnými onemocněními, jako jsou **antifosfolipidový syndrom** (manifestace kdykoli během gravidity, event. trombocytopenie bývá asymptomatická a neklesá pod  $50 \times 10^9/l$ , diagnostický je opakovaný průkaz antifosfolipidových protilátek + klinická symptomatologie, katastrofický antifosfolipidový syndrom je typický prudkým rozvojem multiorgánového poškození), **preeklampsie** (průkaz vyššího rizika rozvoje je možný již na konci prvního trimestru, těžká preeklampsie se manifestuje po 20. gestačním týdnu, diagnostická je vysoká hodnota sFIT-1/PIGF), **trombotická trombocytopenická purpura – TTP** (manifestace zpravidla do porodu, diagnostický je pokles ADAMTS13 pod 10 %), **syndrom HELLP** (manifestace od 20. gestačního týdne do 48–72 h po porodu, diagnostický je prudký rozvoj trombocytopenie, neimunní hemolýzy a elevace aktivity transamináz zpravidla provázený vysokou hodnotou sFIT-1/PIGF),

**akutní steatóza jater v těhotenství** (manifestace po 20. gestačním týdnu, diagnostická kritéria podle Swansea), s graviditou asociovaný **hemolyticko-uremický syndrom – HUS** (manifestace zpravidla po porodu, diagnostický je prudký rozvoj trombotické mikroangiopatie s dominujícím postižením ledvin) nebo syndrom **diseminované intravaskulární koagulopatie – DIC** (syndrom provázející jiné onemocnění nebo patologický stav). **Imunitní trombocytopenie** v těhotenství je udávána s prevalencí 1–5 na 10 000 těhotných a je nejčastější příčinou poklesu počtu destiček pod  $50 \times 10^9/l$  u žen v prvním trimestru gravidity. Je přibližně 100× méně častá než benigní gestační trombocytopenie a k rozlišení těchto nemocí nemáme žádný specifický diagnostický test. Těhotenství u ITP není kontraindikováno, pokud matka nemá v nedávné anamnéze těžké krvácení a trombocytopenii pod  $20 \times 10^9/l$  neodpovídající na léčbu nebo vyžadující potenciálně teratogenní léčbu. Graviditě se také doporučujeme vyhnout 6–12 měsíců po léčbě rituximabem. Těhotenství nemá známý dlouhodobý vliv na klinický průběh ITP po porodu [43]. Péče o gravidní pacientku s ITP musí probíhat v těsné spolupráci hematologa, gynekologa a neonatologa. Doporučení pro léčbu vychází z doporučení expertních skupin. Rozhodnutí o léčbě gravidní pacientky je závislé na riziku krvácivých komplikací. Počet destiček v průběhu gravidity klesá a nejnižší hodnoty dosahuje ve třetím trimestru. Pokud je těhotná bez známek krvácení nebo specifických komorbidit, doporučujeme zahájit terapii ITP při počtu trombocytů pod  $20\text{--}30 \times 10^9/l$ . Počet destiček má být sledován nejméně jednou za měsíc, při nestabilním počtu častěji. Lékem volby jsou kortikosteroidy, nejčastěji prednison v dávce, která by neměla přesáhnout 20 mg/den (startovací dávka 10 mg/den s cílem udržet počet destiček nad  $30 \times 10^9/l$ ), přitom se snažíme kortikosteroidům vyhnout v 1. trimestru, v tomto období preferujeme opakované aplikace IVIG. Pokud je

terapie kortikosteroidy účinná, snažíme se nalézt nejmenší účinnou dávku [44]. Při malé léčebné odpovědi na podávání kortikosteroidů či při nutnosti dlouhodobé terapie kortikosteroidy nepřijatelně vysokými nebo špatně tolerovanými dávkami podáváme IVIG v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů, často i opakovaně.

Po opakovaném podání IVIG se léčebný účinek může snižovat (tachyfyaxe). V další linii terapie je možné použít azathioprin. Cyklosporin, dapson, romiplostim, eltrombopag, campath nebo rituximab nejsou pro léčbu ITP v graviditě doporučovány, ale v klinické praxi ve specifických situacích použity byly.

Užívání azathioprinu (1–2 mg/kg/den do maximální dávky 150 mg/den) a cyklosporinu (5 mg/kg/den rozdělené do dvou dávek celkem 6 dnů, dále 2,5–3,0 mg/kg/den s cílem udržet hladinu 100–200 ng/ml) během gravidity je podle dat ze souborů žen léčených po transplantacích nebo pro revmatologická onemocnění spojeno s akceptovatelným bezpečnostním profilem [45]. Rituximab podávaný těhotným ženám během gravidity nebyl spojen se zřetelnou teratogenitou. Novorozenci těchto žen se narodili s hematologickými změnami (nejčastěji B buněčná deplece a/nebo lymfopenie) bez infekčních komplikací. TPO-RA (romiplostim nebo eltrombopag) byly použity u těhotných žen s refrakterní ITP bez publikovaných závažných nežádoucích účinků na plod. V multicentrické studii odpovědělo na léčbu TPO mimetikem 74,2 % z celkem 32 těhotných žen s ITP bez fetálních komplikací. Jejich použití je na zvážení u žen s pokročilým těhotenstvím (ideálně jen ve třetím trimestru) s refrakterní ITP s významně nízkým počtem destiček (méně než  $20\text{--}30 \times 10^9/l$ ). V graviditě je také kontraindikované použití mykofenolát mofetilu, cyklofosfamidu, vinca alkaloidů a danazolu. U pacientek s kontraindikací nebo neúčinností terapie kortikosteroidy, IVIG nebo azathioprinem a s trvale výrazně sníženým počtem destiček (méně než  $20\text{--}30 \times 10^9/l$ ) lze zvážit provedení lapa-

roskopické splenektomie v polovině druhého trimestru (načasování s cílem minimalizovat riziko předčasného porodu a provést výkon v době, kdy slezina není překryta gravidní dělohou) [46].

### Příprava k porodu

Způsob vedení porodu je téměř vždy závislý na porodnické indikaci. Zda existuje bezpečná hodnota počtu trombocytů pro zdárné vedení porodu, je stále debatovaná otázka. Za dostatečný počet trombocytů pro vaginální porod i porod císařským řezem se považuje  $50 \times 10^9/l$  – za podmínek normální koagulace a normální funkce destiček. Vyšší počet trombocytů ( $> 80 \times 10^9/l$ ) umožňuje provedení výkonu v epidurální anestezii. Výše uvedené hodnoty pro vedení porodu a epidurální jsou arbitrární, vždy je nutné přihlídnout individuální situaci pacientky a plodu [47]. Ženy, které nevyžadují během těhotenství léčbu, ale mají počet destiček pod cílovou hodnotou, mohou 1–2 týdny před porodem dostat kortikosteroidy (prednison 10–20 mg/den) nebo IVIG. Transfuze destiček je pro přípravu k porodu nevhodná, nárůst počtu destiček bývá nedostatečný a krátký.

U pacientek, které ztratí léčebnou odpověď nebo jsou refrakterní na předchozí linii léčby, je před porodem ke zvážení kombinace léčby vysokodávkovaným methylprednisolonem v kombinaci s IVIG a/nebo azathioprinem. Asi 10–15 % novorozenců žen s ITP se rodí počtem destiček pod  $150 \times 10^9/l$ , ale těžká trombocytopenie (pod  $20 \times 10^9/l$ ) je vzácná a incidence intracerebrálního krvácení se odhaduje na méně než 0,5 %. Proto je těžká trombocytopenie nebo nitrolební krvácení u novorozence důvodem pro vyloučení aloimunitní či jiné trombocytopenie. Nejsilnějším prediktorem novorozenecké trombocytopenie je trombocytopenie u sourozence při narození. Předchozí splenektomie se nezdá být prediktivní, úspěšná terapie matky není dostatečně protektivní a mezi počtem destiček matky v době porodu a počtem destiček novorozence

**Tab. 5. Doporučený počet destiček k výkonům.**

Typ výkonu	Minimální počet destiček
<b>Chirurgický zákrok</b>	
malá operace s možností lokální komprese	> 20×10 <sup>9</sup> /l
malá operace	> 50×10 <sup>9</sup> /l
velká operace	> 80×10 <sup>9</sup> /l
porod přirozenou cestou i císařský řez	≥ 50×10 <sup>9</sup> /l
neurochirurgie	> 70–100×10 <sup>9</sup> /l
<b>Zubní ošetření</b>	
jednoduchá extrakce	> 30×10 <sup>9</sup> /l
mnohočetné extrakce (extrakce molárů)	> 50×10 <sup>9</sup> /l
<b>Specifické výkony</b>	
lumbální punkce (elektivně)	> 50×10 <sup>9</sup> /l
lumbální punkce (emergentně)	> 20×10 <sup>9</sup> /l
epidurální anestezie	> 80×10 <sup>9</sup> /l
spinální anestezie	> 50×10 <sup>9</sup> /l
gastroskopie s biopsií, bronchoskopie s laváží, kloubní aspirace, zavedení centrálního žilního katetru	> 20×10 <sup>9</sup> /l
bronchoskopie s transbronchiální biopsií	≥ 50×10 <sup>9</sup> /l
transkutánní jaterní biopsie, biopsie dalších orgánů	≥ 50×10 <sup>9</sup> /l
transjugulární jaterní biopsie	≥ 10×10 <sup>9</sup> /l
trepanobiopsie, gastroskopie bez biopsie	bez limitu

je jen slabá korelace. Průkaz autoproti-látek u matky může korelovat s rizikem neonatální trombocytopenie, nicméně laboratorní diagnostika nemá zásadní vliv na strategii péče [48].

## MINIMÁNÍ POČET TROMBOCYTŮ PRO OPERACE A DALŠÍ INVAZIVNÍ VÝKONY

Počet trombocytů nutný k bezpečné hemokoagulaci během porodu, operačnímu výkonu nebo specifickým invazivním léčebným a diagnostickým procedurám je předmětem debat. Dat, která by vycházela z prospektivních klinických studií, je minimálně, existuje však určitý mezinárodní konsenzus, vycházející z praxe a názoru expertů. V tab. 5 jsou uvedeny minimální doporučené hodnoty pro většinu výkonů, s nimiž se v praxi můžeme setkat. Jde o arbitrární hodnoty, které předpokládají normální funkci destiček a normální koagulační systém. Konkrétní pacient musí

být z tohoto pohledu hodnocen vždy individuálně s ohledem na další rizika.

## Literatura

- 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.
- Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J*. 2018;16:20.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1585–1594.
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997;89(9):3097–3103.
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488–494.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related

thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–322.

7. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223–4234.

8. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1578–1584.

9. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157–e164.

10. Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, et al. Utilizing a PLASMIC score-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol*. 2019;186(3):490–498.

11. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5(4):e10208.

12. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2496–2502.

13. Takahashi T. Direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia. *Acta Haematol*. 2018;140(1):18–19.

14. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):787–794.

15. Peng J, Ma SH, Liu J, et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):497–504.

16. 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):3780–817.

17. Palau J, Sancho E, Herrera M, et al. Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. *Hematology*. 2017;22(8):484–492.

18. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *New Engl J Med*. 2021;385(10):885–895.

19. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*. 1993;82(5):1415–1421.

20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829–3866.
21. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1314–1324.
22. Grainger JD, Kuhne T, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2021;100(9):2143–2154.
23. Cervinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol.* 2015;102(1):7–11.
24. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med.* 2007;357(22):2237–2247.
25. 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.
26. 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.
27. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1653–1661.
28. 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.
29. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostatinib 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.
30. 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.
31. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1995;85(2):351–358.
32. Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.* 2004;116(9):590–594.
33. Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117(3):712–715.
34. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Sem Thromb Hemost.* 2020;46(3):275–288.
35. Zoghalmi-Rintelen C, Weltermann A, Bittermann C, et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2003;82(5):290–294.
36. 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.
37. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica.* 2005;90(6):829–832.
38. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(10):e489–e496.
39. Kovaleva L, Apte S, Damodar S, et al. Safety and efficacy of a 10% intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy.* 2016;8(12):1371–1381.
40. Zhou Z, Qiao Z, Li H, et al. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity.* 2016;49(1):50–57.
41. Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *American journal of hematology.* 2008;83(2):122–125.
42. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *New Engl J Med.* 2018;379(1):32–43.
43. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499–1506.
44. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017;130(21):2271–2277.
45. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795–810.
46. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018;131(11):1172–1182.
47. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121(1):38–47.
48. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):144–151.
49. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41(Suppl 5):1–30.

*Do redakce doručeno: 21. 12. 2022.*

*prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA  
Hematologická klinika  
FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 1150/50  
100 34 Praha 10  
e-mail: tomas.kozak@fnkv.cz*