

Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých

MUDr. Antonín Hluší, prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Univerzita Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta, Hematoonkologická klinika

Souhrn

Imunitní trombocytopenie je získané, imunitně podmíněné onemocnění charakterizované izolovaným poklesem počtu krevních destiček. Hlavním klinickým projevem bývají krvácivé projevy kožně-slizničního typu, jejichž výskyt s hloubkou trombocytopenie narůstá. Často ale onemocnění probíhá zcela asymptomaticky. V poslední době došlo u tohoto onemocnění k významnému pokroku v objasnění etiopatogenetických mechanismů, které přispěly ke zlepšení léčebných možností a vedly ke změnám a zpřesnění v terminologii a klasifikaci onemocnění.

Klíčová slova

imunitní trombocytopenie • ITP • trombopoetin • agonisté TPO receptoru

Summary

Hluší, A., Indrák, K. Immune thrombocytopenic purpura and modern therapeutic approaches in adults

Immune thrombocytopenia is an acquired, immunologically determined disease characterized by an isolated drop in platelet count. The main clinical manifestations are hemorrhagic manifestations of cutaneous mucosal type, their occurrence increases with the depth of thrombocytopenia. On the other side the disease is often completely asymptomatic. Recently significant progress in clarifying the etiopathogenetic mechanisms, which contributed to improvement of therapeutic options and led to changes and clarification in the terminology and classification of this disease, has been achieved.

Key words

immune thrombocytopenia • ITP • thrombopoietin • TPO receptor agonists

Imunitní trombocytopenie (ITP) je autoimunitně podmíněné onemocnění charakterizované izolovanou trombocytopenií s poklesem

počtu krevních destiček v periferní krvi pod $100 \times 10^9/l$.⁽¹⁾ Poprvé bylo onemocnění popsáno v roce 1735 jako Morbus maculosus hemorrhagicus P. G. Werlhofem, jenž popsal případ 16leté dívky s kožním a slizničním krvácením, ke kterému došlo po infekčním onemocnění a které odeznělo po elixiru acidum halleri (kyselina citrónová). K trombocytopenii dochází v důsledku zvýšené destrukce trombocytů v retikuloendotelovém systému, způsobené antitrombocytárními protilátkami působením cytotoxických T-lymfocytů; významnou úlohu ale hraje i narušená tvorba destiček v kostní dřeni při relativním nedostatku trombopoetinu. Pro onemocnění v dospělém věku je, na rozdíl od dětí, nápadná tendence k přechodu onemocnění do chronicity a malý podíl spontánních remisí. Klinické projevy nejsou u významné části pacientů vyjádřeny. S tíží trombocytopenie ale narůstá riziko krvácivých projevů, ke kterým dochází typicky na kůži a sliznicích. Před zahájením terapie musíme důsledně zvažovat poměr rizika krvácivých komplikací a nežádoucích účinků léčby s důrazem na zachování dobré kvality života pacientů. Léčba onemocnění je založena v první řadě na imunopresivních postupech směřujících k potlačení tvorby či eliminaci protilátek. Inovativní léčebné postupy přispívají ke vzestupu počtu trombocytů cestou stimulace trombopoetinového receptoru.

Epidemiologie

Incidence všech typů imunitně podmíněné trombocytopenie se pohybuje kolem 10 případů na 100 000 obyvatel a rok. Roční incidence primární formy ITP je 5,8–6,6 případů na 100 000 osob.⁽²⁾ Recentní epidemiologická data uvádějí přibližně rovnoměrné zastoupení obou pohlaví u dospělých pacientů, s výjimkou středního věku (30–60 let), kde se onemocnění vyskytuje 2–3krát častěji u žen. Nejvyšší incidence onemocnění je mezi 15.–40. rokem.

Terminologie a klasifikace

Imunitní trombocytopenie byla dříve označovaná jako idiopatická trombocytopenická purpura. V terminologii došlo v poslední době ke změnám více vystihujícím přirozený průběh onemoc-

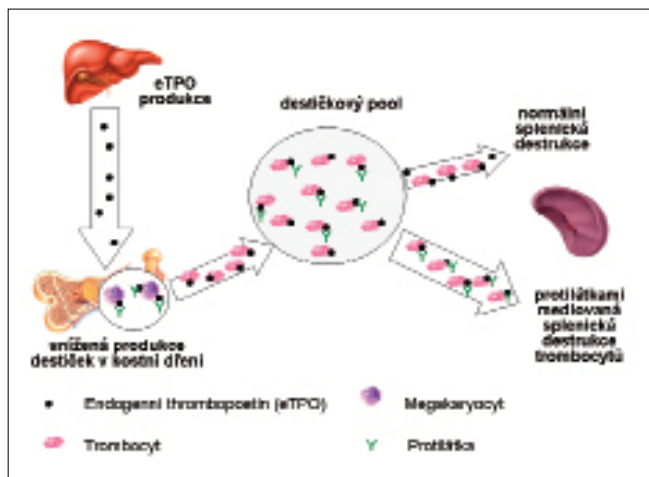
nění. Akronym ITP byl sice ponechán, ale vzhledem k velkému podílu asymptomatických případů u dospělých pacientů se termín purpura již nepoužívá. Podle etiopatogeneze onemocnění dělíme ITP na formu primární (dříve idiopatickou), která předpokládá vyloučení jiných příčin trombocytopenie, a formu sekundární, podmíněnou jiným základním onemocněním. V případě, že je sekundární příčina známá, je doporučeno ji uvádět (např. *H. pylori*-asociovaná ITP, HIV-asociovaná ITP, HCV-asociovaná ITP). Podle fáze choroby se ITP dělí na onemocnění nově diagnostikované (do 3 měsíců), perzistentní (3–12 měsíců) a chronické (nad 12 měsíců). Další klinickou kategorií je těžká ITP s přítomností krvácivých symptomů při adekvátní léčbě nebo vznik nových krvácivých projevů vyžadujících další terapeutické intervence.⁽³⁾

Etiopatogeneze

Tradiční etiopatogenetický koncept nadměrné autoprotilátkami podmíněné destrukce trombocytů v retikuloendotelovém systému byl nově nahrazen komplexnějším pojetím zahrnujícím i podíl působení cytotoxických T-lymfocytů a nedostatečné trombopoézy v kostní dřeni provázené relativním nedostatkem endogenního trombopoetinu (eTPO).

Autoimunitní příčinu ITP mediovanou antitrombocytárními protilátkami poprvé prokázal v roce 1951 Harrington legendárním pokusem, když si transfundoval krev od pacientky s ITP a během 24 hodin u něj došlo k rozvoji krvácivých projevů a poklesu trombocytů na nulové hodnoty. Autoimunitní proces je podmíněn vzájemnou interakcí mezi trombocyty, antigen-prezentujícími buňkami, B- a T-lymfocyty, který nakonec vede k tvorbě protilátek proti povrchovým destičkovým glykoproteinům aktivovaným klonem B-lymfocytů.⁽⁴⁾ Trombocytární bílkovinné antigeny jsou prostřednictvím hlavního histokompatibilního komplexu II. třídy na povrchu APC prezentovány přes T-buněčný receptor pomocným T_H-lymfocytům, což vede ke zvýšené expresi CD40 ligandu s jeho následnou interakcí na povrchu APC. Tato stimulace vede ke zvýšené produkci cytokinů (hlavně interleukin-2 a interferon- γ), které dále vedou k diferenciaci autoreaktivního klonu B-lymfocytů, produkujícího antitrombocytární protilátky. Tyto autoprotilátky jsou nejčastěji namířeny proti glykoproteinům trombocytů GPIIb/IIIa, Ib/IX, příp. Ia/IIa. Trombocyty opsonizované autoprotilátkami jsou pak masivně destruovány v retikuloendotelovém systému, což vede k výraznému zkrácení doby jejich přežívání (často na méně než 1 den, tj. asi 1/10 jejich normální životnosti). Na této nadměrné destrukci trombocytů má hlavní podíl retikuloendotelový systém sleziny a jater. T-lymfocyty sehrávají v celém autoimunitním procesu důležitou úlohu nejen při zprostředkování imunitní odpovědi, ale mohou vést působením cytotoxických mechanismů k přímé destrukci trombocytů.⁽⁴⁻⁵⁾ Jakým mechanismem působí iniciální vyvolávající stimul, není dosud zcela jasné. V případě vzniku ITP v souvislosti s infekcí (nejčastěji virové a bakteriální) se předpokládá přímý nebo kostimulační vliv agens proteinové povahy na vznik zkřížené imunitní reakce s destičkovými antigeny. Tímto mechanismem může autoimunitní odpověď vyvolat i infekce *H. pylori*. V případě malignit či autoimunitních chorob hrají roli i další poruchy imunitních mechanismů.

Nové poznatky v patogenezi ITP vyvrátily dřívější představu o zachovalé až hyperplastické megakaryopoéze v kostní dřeni a prokázaly podíl porušené maturace a diferenciacie megakaryocytů vedoucí k suboptimální produkci trombocytů v kostní dřeni, která může být i výrazně snižena. Trombocytopenie v pe-



Obr. 1 – Patofyziologické mechanismy vzniku ITP

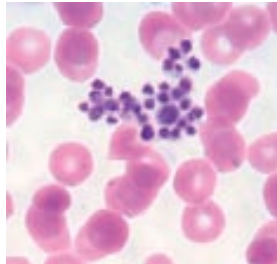
řiferní krvi nevede k dostatečnému zpětně vazebnému vzestupu hladiny endogenního trombopoetinu, který je hlavním působkem regulujícím megakaryopoézu a trombopoézu. Výsledkem je pak relativní nedostatek eTPO, který je dále umocňován zvýšenou clearancí trombopoetinu vázaného na krátce přežívající trombocyty. Relativní nedostatek eTPO byl potvrzen při srovnání jeho hladin s aplastickou anémií se srovnatelnou tíží trombocytopenie, kde byly zjištěny hladiny eTPO 3–4krát vyšší než u ITP.⁽⁶⁾ K nedostatečné produkci destiček navíc přispívají i antitrombocytární protilátky vedoucí k destrukci trombocytárních prekurzorů a nově vznikajících destiček přímo v kostní dřeni.⁽⁷⁾ Studie sledující megakaryopoézu pomocí elektronové mikroskopie prokázala změny odpovídající zvýšené apoptóze v megakaryocytární vývojové řadě. Dalším předpokládaným mechanismem vedoucím ke snížené megakaryopoéze je možné přímé působení autoreaktivních B- i T-lymfocytů přímo v kostní dřeni. Hlavní patofyziologické mechanismy u ITP jsou zobrazeny na Obr. 1.

Klinický obraz

Klinické projevy ITP u dospělých pacientů závisí na tíži trombocytopenie. Většina pacientů s lehkou a středně těžkou trombocytopenií ($Tr > 20 \times 10^9/l$) je asymptomatická, při počtech $Tr > 50 \times 10^9/l$ je riziko krvácení minimální. Vyskytnou-li se krvácivé projevy u těchto pacientů, je nutno pomýšlet na možný vliv léků, na možnost predisponující organické příčiny (včetně nádorových onemocnění) nebo na podíl poruchy i v koagulačním systému. V případě klinické manifestace jsou pro trombocytopenii typické kožní a slizniční krvácivé projevy – petechie, ekchymózy, sufúze, hematomy, epistaxe, krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu, hematurie, gynekologické krvácení. Ke spontánním krvácivým projevům dochází nejčastěji při poklesu počtu destiček pod $20 \times 10^9/l$, hodnoty $< 10 \times 10^9/l$ dále výrazně zvyšují riziko krvácení. Nejčastějšími lokalitami kožního krvácení jsou místa vystavená největšímu tlaku (Obr. 2). Výskyt krvácivých projevů bývá ovlivněn řadou dalších faktorů, jako jsou komorbidity, fragilita cévních stěn, medikace (hlavně antikoagulační a antiagregační léky, antirevmatika). Významná trombocytopenie vede logicky i k neúměrnému krvácení po úrazech, poraněních či po invazivních výkonech. Obávané krvácení do CNS není časté (do 1 %).



Obr. 2 – Petechie na končetinách



Obr. 3 – Shluky krevních destiček v krevním nátěru

agnostiky myelodysplastického syndromu a u pacientů s refrakterní formou ITP nebo u pacientů před splenektomií.⁽⁸⁾ V ostatních případech není vyšetření kostní dřeně nezbytné. Buněčnost aspirátu bývá normální. Počet megakaryocytů není konstantní, může být zvýšen, normální i snížen v souladu s popsányými patogenetickými mechanismy. Často jsou nacházeny formy slabě odštěpující trombocyty. Zastoupení ostatních hemopoetických řad v kostní dřeni a jejich vývojových linií není u ITP vychýleno od normy, mohou však být vyjádřeny obecné reaktivní změny.

Krvácivé příhody jsou u primární ITP víceméně jediným klinickým projevem, jiné abnormální nálezy nebývají při fyzikálním vyšetření přítomny, organomegalie do klinického obrazu nepatří. Nemalá část pacientů uvádí i zvýšenou únavnost, patogenetický vztah ale není vysvětlen. Počty destiček často u ITP dospělých klesají pozvolna, bez patrného vyvolávajícího momentu. Mnohdy bývá pokles zjištěn náhodně, bez klinicky manifestních příznaků.

Diagnostika

Stanovení diagnózy ITP je založeno na komplexním posouzení anamnestických údajů, klinického obrazu a výsledků laboratorních vyšetření. Diagnózu primární ITP lze stále stanovit pouze *per exclusionem*. Anamnéza, fyzikální vyšetření a panel laboratorních a zobrazovacích vyšetření jsou zaměřeny na potvrzení či vyloučení sekundární příčiny trombocytopenie.

Krevní obraz

Základním laboratorním vyšetřením je krevní obraz (KO), kde se u ITP typicky nalézá izolovaná trombocytopenie, hodnoty leukocytů a hemoglobinu bývají většinou v normě. Významné krvácení ale může hladinu hemoglobinu výrazně snížit. V případě akutních ztrát bývá střední objem erytrocytů (MCV) normální, u ztrát chronických se vyvíjí typický obraz sideropenie s poklesem MCV i obsahu hemoglobinu v erytrocytech (MCH). Při zjištění trombocytopenie je nutné zhotovení krevního nátěru a jeho kvalifikované vyhodnocení, tzv. počítačový diferenciál hodnocený analyzátozem nestačí. Při ITP je diferenciální rozpočet z nátěru v mezích normy. Morfologické posouzení nátěru je zaměřeno mimo jiné na vyloučení tzv. pseudotrombocytopenie, která je podmíněna tvorbou shluků krevních destiček v odběrové zkumavce s EDTA. Automatizované vyšetření KO shluky destiček většinou neodhalí a zjištěná hodnota trombocytů je proto falešně nízká (Obr. 3). Tvorbu shluků lze výrazně omezit temperováním zkumavky s odebraným krevním vzorkem ve vodní lázni s teplotou 37 °C. V krevním nátěru mohou být zachyceny i další abnormality, které s ITP nejsou konzistentní (např. schistocyty u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou, blastické elementy při akutních leukémiích, velké množství mikro- nebo makrotrombocytů u vrozených trombocytopenií aj.). Rozšíření vyšetření parametrů KO o stanovení retikulocytů pomůže v odlišení stavů provázených hemolýzou. Moderní analyzátoři jsou schopni také stanovit střední objem trombocytu (MVP), který bývá u ITP často lehce zvýšený v důsledku zvýšeného trombocytárního obratu s vyplavováním mladších, větších krevních destiček (retikulované trombocyty).

Vyšetření kostní dřeně

Morfologické vyšetření aspirátu kostní dřeně by mělo být vždy provedeno u pacientů starších 60 let v rámci diferenciální di-

Vyšetření antitrombocytárních protilátek

Stanovení protideštičkových protilátek není rutinně doporučováno. Pro jejich stanovení existuje více metod. Povrchové „platelet-associated“ IgG bývají zvýšeny u ITP i u neimunitních typů trombocytopenie. Stanovení metodou MAIPA (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens), která stanovuje glykoprotein-specifické protilátky, je vhodnější, ale ani tento test není diagnostický. Senzitivita MAIPA se pohybuje kolem 60 %, specifita okolo 80 %.⁽⁹⁾ Průkaz protilátek diagnózu ITP podporuje, negativita ji ovšem nevylučuje.

Další laboratorní vyšetření

V diferenciální diagnostice ITP asociované s infekčními stavy je indikována detekce infekce *Helicobacter pylori* (dechová zkouška nebo antigen ze stolice) a sérologické testování virů HIV a HCV, popř. PCR stanovení CMV a parvovírové infekce. Další diferenciální testy jsou zaměřeny na autoimunitní stavy, jako jsou antifosfolipidový syndrom (antifosfolipidové protilátky APLA, lupus antikoagulans), systémové choroby pojiva (antinukleární protilátky) a tyreopatie (antityroidální protilátky a funkční testy). Přínos řady dalších testů (hladina TPO, retikulované destičky, doba krvácivosti) nebyl jednoznačně potvrzen. Životnost krevních destiček vyplavených z kostní dřeně do periferního oběhu se u zdravých jedinců pohybuje v rozmezí 7–10 dnů. V případě ITP je životnost zkrácena, někdy velmi výrazně. Ani radionuklidové vyšetření doby přežívání trombocytů není u ITP jednoznačně indikováno. Při vyšetření jsou zobrazena místa s maximální destrukcí trombocytů (slezina, játra, případně oba orgány). Vyšetření není specifické pro dg. ITP, může ale podpořit indikaci splenektomie ve 2. linii terapie v případě prokázání maximální destrukce destiček ve slezině. Informativní přínos může mít i v rámci diferenciální diagnostiky při odlišení jiných příčin trombocytopenie. Diagnostické postupy u pacientů s podezřením na ITP jsou shrnuty v Tab. 1.

Tab. 1 – Diagnostická vyšetření u pacientů se suspektní ITP

Základní vyšetření	Doporučená vyšetření
osobní anamnéza	antitrombocytární protilátky
rodinná anamnéza	antifosfolipidové protilátky
fyzikální vyšetření	antityroidální protilátky
KO + retikulocyty, nátěr	vyšetření funkce štítné žlázy
kostní dřeň (> 60 let)	antinukleární protilátky
krevní skupina	PCR – parvovirus a CMV
přímý antiglobulinový test	
<i>H. pylori</i>	
HIV, HCV infekce	

Tab. 2 – Diferenciální diagnostika trombocytopenií, dělení podle hlavní patogenetické příčiny

Zvýšená destrukce trombocytů	Snížená produkce trombocytů
Imunitně podmíněná – heparinem indukovaná trombocytopenie – ITP včetně sekundárních forem – neonatální aloimunní trombocytopenie – polékové trombocytopenie – parainfekční trombocytopenie – potransfúzní purpura Neimunitně podmíněná – diseminovaná intravaskulární koagulace – hemolyticko-uremický syndrom – Kasabach-Merritt syndrom – mimotělní oběh – trombotická trombocytopenická purpura	– aplastická anémie – cyklická trombocytopenie – chronický alkoholismus – infiltrace kostní dřeně při malignitách – megaloblastové anémie – myelodysplastický syndrom – myelosuprese – těžký nedostatek železa – paroxysmální noční hemoglobinurie – polékové trombocytopenie – trombocytopenie při působení toxinů – trombocytopenie při septických stavech
Hypersplenismus	Hemodiluce
Hereditární choroby s trombocytopenií – amegakaryocytární trombocytopenie – Bernard-Soulierův syndrom – Fanconiho anémie	– Mayova-Hegglinova anomálie – von Willebrandova choroba – Wiskottův-Aldrichův syndrom

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika trombocytopenií je poměrně široká. Zahrnuje i jiné imunitně podmíněné trombocytopenie, než je ITP, celou řadu neimunitních trombocytopenií, stavy s primárním postižením kostní dřeně či stavy provázené i koagulopatií. Patogenetické mechanismy vedoucí k trombocytopenii se v některých případech mohou kombinovat. Nozologické jednotky spojené s trombocytopenií shrnuje Tab. 2.

Terapie

Aktuální léčebná doporučení vycházejí z doporučení panelu expertů, resp. expertních skupin.^(10–14) Nejnovější konsensus mezinárodního expertního týmu pracujícího pod záštitou Americké hematologické společnosti, který zohledňuje nové poznatky v patofyziologii a moderní léčebné možnosti, byl publikován v lednovém čísle časopisu Blood.⁽¹⁾ Uváděný přehled léčebných možností vychází z citovaných recentních doporučení. Postavení nových léků v nich není ještě jednoznačně definováno.

Zásady terapie

Zásady léčby primární imunitní trombocytopenie dospělých pacientů jsou mírně odlišné od léčby ITP u dětí. Spontánní remise onemocnění je ve srovnání s dětskou populací u dospělých málo častá, u nově diagnostikovaných pacientů bez terapie se v 1. roce pohybuje dosažení remise mezi 5–25 %.⁽¹⁵⁾

Hlavním cílem léčebných postupů je dosažení bezpečného počtu trombocytů, a tím snížení rizika krvácivých komplikací. Normalizace počtu trombocytů není nezbytná. Z hlediska klinického fenotypu choroby je ITP variabilním onemocněním a závažnost klinických projevů nekoreluje s počtem trombocytů. Důležitým cílem léčby je minimalizace nežádoucích účinků při-

padné léčby, které mohou mít na zdraví pacienta a kvalitu života větší dopad než samotné riziko krvácení.

Indikací k zahájení terapie pacienta s ITP je hlavně přítomnost krvácivých projevů a nízký počet trombocytů. Indikace k zahájení terapie by měla být komplexní a měla by zohledňovat i symptomy onemocnění, věk, komorbiditu, toleranci zvažované léčby, životní styl a preference pacienta. Jednoznačná shoda k zahájení terapie je u pacientů s přítomností krvácivých projevů, bez ohledu na počty trombocytů. Stran samotného počtu trombocytů u nově diagnostikovaných asymptomatických nemocných se většina doporučení shoduje na hranici trombocytů < 30x 10⁹/l, kdy by měla být léčba zahájena.^(8, 16, 17) U pacientů před chirurgickým výkonem je většinou potřeba přechodná léčba i při vyšších počtech trombocytů.

Krvácivé projevy u trombocytopenických nemocných mohou být podmíněny i konkomitantní antitrombotickou či antikoagulační léčbou (nejčastěji aspirin, klopidogrel, warfarin). Proto musí být u nemocných s trombocytopenií důkladně zvážena nutnost pokračování této terapie. U pacientů s nutností pokračování v antitrombotické terapii by měla být hladina trombocytů udržována nad 40–50x 10⁹/l; léčba by tedy měla být v těchto případech zahájena při poklesu pod uvedenou hranici.⁽¹⁰⁾

Diskutovanou otázkou při managementu ITP je vhodnost vyšetření a léčby souběžné infekce *Helicobacter pylori*, která může být i vyvolávajícím faktorem ITP. Vzhledem k jednoduchosti detekce a terapie jsou toto vyšetření a případná eradikační léčba jednoznačně doporučovány.⁽¹⁴⁾

Hospitalizace a emergentní léčba

Zahájení léčby za hospitalizace je doporučováno u pacientů s významnými krvácivými projevy a u pacientů s počtem trombocytů < 20x 10⁹/l a anamnézou krvácení; dále u nemocných s přidruženými riziky pro krvácení v případech s významnou komorbiditou nebo přítomnými nežádoucími účinky dosavadní

terapie. U ostatních pacientů s ITP může být léčba vedena ambulantně.

Pro vedení urgentní terapie je k dispozici několik léčebných schémat, jejichž použití vychází většinou ze zkušeností jednotlivých center. Metodou volby jsou intravenózně podávané vysoké dávky metylprednisolonu (HD-MP), vysoké dávky intravenózně podávaných imunoglobulinů (IVIG), u Rh+ nesplenektomovaných pacientů přichází v úvahu i anti-D protilátka nebo kombinace IVIG+HD-MP či anti-D+HD-MP. Detaily k jednotlivým léčebným modalitám jsou uvedeny níže.

V případech s těžkými, život ohrožujícími krvácivými projevy je mimo uvedenou léčbu na místě i snaha o zástavu krvácení s využitím všech dostupných možností včetně podání transfúze krevních destiček, antifibrinolytik, etamsylátu, terlipressinu či rekombinantního FVIIa.

Léčebné modalitty

Klasická terapie

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy jsou nejčastěji užívanou léčebnou modalitou pro pacienty s nově diagnostikovaným onemocněním.

Mechanismus jejich účinku u ITP působí na více úrovních: blokují produkci antitrombocytárních protilátek, oslabují clearance trombocytů s navázanými protilátkami v retikuloendotelovém systému, stabilizují buněčné membrány, zlepšují integritu cévních kapilár, skrze protizánětlivý efekt rychle zvyšují produkci trombocytů.

U dospělých se nejčastěji užívá prednison nebo prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den. Časté je podávání plné iniciální dávky 3–4 týdny do dosažení odpovědi nebo do projevů významných nežádoucích účinků. Poté by měla být dávka u pacientů s léčebnou odpovědí pozvolna snižována během několika týdnů. Pokud je terapie kortikoidy efektivní, je odpovědi u většiny pacientů dosaženo během prvního týdne terapie. Pokud není dosaženo adekvátní odpovědi do 4 týdnů, je šance na pozdní odpověď malá a významně roste riziko nežádoucích účinků.

Iniciální odpověď lze při terapii prednisonem očekávat cca u 70 % pacientů, větší část z nich ale po snížení dávky nebo vysazení léčby relabuje. Dlouhodobá remise trvá pouze u 10–20 % léčených.

Alternativou k uvedené terapii prednisonem může být podání dexametasonu (perorální puls 40 mg po dobu 4 dnů, ev. opakovaně podání jednou za 2–4 týdny). Recentní data uvádějí iniciální odpověď až v 85 % případů a trvání odpovědi může být delší.⁽¹⁸⁾ Režim s intravenózním podáním vysokých dávek metyprednisolonu (1 g/den 3 dny) je používán v urgentních případech. Toto schéma vykazuje rychlejší vzestup trombocytů. Následně léčba pokračuje standardně s p. o. podáváním kortikosteroidů.

U velké části pacientů iniciálně léčených kortikoidy dochází po vysazení nebo snížení dávky k recidivě trombocytopenie a je třeba další terapie. U části těchto pacientů s dobrou iniciální odpovědí a nelimitujícími nežádoucími účinky lze kortikoidy použít i v rámci léčby druhé linie.

Léčba kortikosteroidy musí být vedena s ohledem na jejich časté nežádoucí účinky. Terapie delší než 6 měsíců riziko jejich výskytu výrazně zvyšuje. Pro tyto případy je doporučena monitorace vzniku osteoporózy (denzitometrie) a její léčba, resp. profylaxe, dále prevence fatálních infekčních komplikací (pneumocystová pneumonie), prevence vředové choroby GIT. U dlouhodobé léčby musí být důsledně zvážen poměr riziko/benefit.

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) jsou krevním derivátem vyráběným z lidské krevní plazmy obsahujícím IgG protilátky. Ve vysokých dávkách mají imunomodulační efekt, mohou tak ovlivnit průběh řady autoimunitních onemocnění.

Mechanismus působení je i u IVIG multifaktoriální: jako nejvýznamnější se jeví kompetitivní inhibice Fc receptorů vedoucí ke snížení clearance antitrombocytárních protilátek a sníženému vychytávání Tr ve slezině. Další mechanismy působí skrze zvýšení inhibičních FcγRII receptorů dendritických buněk, které brání zvýšené fagocytóze trombocytů v makrofázích, ovlivnění aktivity systému komplementu, modulaci cytokinové sítě či ovlivnění regulační funkce B- i T-lymfocytů.

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 dva po sobě jdoucí dny. Toto schéma podání usnadňuje i v nedávné době zavedené 10% koncentrace roztoků IVIG. Ekonomičtější je schéma podání jedné dávky 1 g/kg, další dávka je podána do 72 hodin, pokud po první dávce nedojde k signifikantnímu vzestupu trombocytů.

Terapie IVIG vede k rychlému vzestupu trombocytů u 80 % pacientů, efekt je často patrný již po první dávce. Maximálního počtu trombocytů je dosaženo do týdne. Efekt léčby bývá nicméně přechodný, počty trombocytů pravidelně klesají na původní hodnoty do 3–4 týdnů od zahájení terapie. Stejně jako u kortikosteroidů u většiny pacientů nezabrání přechodu do chronické fáze ITP.

Podání IVIG je většinou dobře tolerováno, běžnější nežádoucí účinky (teplota, lehké alergické reakce, bolesti hlavy, nauzea/zvracení) se vyskytují často. Obávaná aseptická meningitida či akutní renální insuficience jsou naštěstí vzácné. Vzhledem k biologickému původu IVIG nelze zcela vyloučit potenciální riziko přenosu infekce.

Největšími nevýhodami IVIG je jejich dočasný efekt a vysoká cena, proto je řadou expertů doporučováno jejich použití u velmi nízkých počtů trombocytů nebo u závažných krvácivých projevů či při potřebě rychlého dosažení vzestupu trombocytů před invazivním výkonem.

Anti-D globulin

Anti-D je polyklonální protilátka proti Rho(D) krevnímu antigenu, připravovaná z lidské krevní plazmy. Vzhledem k příznivějšímu ekonomickému profilu ve srovnání s IVIG počet indikací v poslední době v zahraničí narůstá. Je účinná pouze u Rh+ nesplenektomovaných pacientů s ITP. Anti-D se specificky váže na Rho(D) antigen na povrchu erytrocytů, což vede k blokádě Fc receptorů v RES a minimalizaci působení antitrombocytárních protilátek na trombocyty.

Standardně se podává v dávce 50–75 g/kg. Odpovědi je dosaženo u 72–87 %, s delším trváním (nad 8 týdnů) ve srovnání s IVIG. Nejčastějším a nejobávanějším nežádoucím účinkem anti-D je vznik intravaskulární hemolýzy, která může vést až k rozvoji disseminované intravaskulární koagulace. Proto je doporučováno před terapií vyšetření přímého antiglobulinového testu (Coombs) a v případě jeho positivity léčbu anti-D nezahajovat. Riziko vzniku hemolýzy lze též snížit preventivním podáním kortikoidu. Dlouhodobě však není anti-D protilátka v ČR běžně dostupná.

Splenektomie

Splenektomie (SE) patří ke standardním léčebným postupům v terapii druhé linie. Jako léčebná modalita je používána bezmála sto let. Pro její efektivitu, technickou dostupnost, ekonomickou přijatelnost a potenciálně kurativní efekt stále patří mezi hlavní léčebné

postupy po selhání prvoliniové léčby. Mechanismus účinku je dán odstraněním hlavního orgánu, ve kterém dochází k destrukci autoimunitními protilátkami opsonizovaných krevních destiček.

Přibližně dvě třetiny pacientů s ITP, kteří podstoupí SE, dosáhnou kompletní remise.^(13, 19, 20) U zbývajících třetiny pacientů není odpověď buď vůbec pozorována, nebo dojde k relapsu. U části primárně neodpovídajících pacientů může být příčinou přítomnost akcesorní sleziny v dutině břišní (nacházena přibližně u 10 % populace) nebo může dojít při výkonu k diseminaci slezinných buněk a vzniku nových splenických ložisek. Odstranění perzistentní slezinné tkáně může vést k dosažení remise.

Indikace k SE musí být vzhledem k nevratnosti výkonu, rizikovitosti chirurgického zákroku a možným komplikacím SE pečlivě zvážena. Řada expertů doporučuje provedení SE u pacientů s těžkou a symptomatickou trombocytopenií (< 20–30x 10⁹/l) po selhání léčby 1. linie.

Počet trombocytů nutný pro provedení výkonu nebyl jednoznačně stanoven. Většina expertních doporučení udává jako minimum 20 nebo 30x 10⁹/l, byť nejsou ojedinělé případy, kdy byl výkon bezpečně proveden i při počtech < 5x 10⁹/l.

Z chirurgického hlediska je v poslední době laparotomický přístup nahrazován laparoskopii. Zatím nebyl jednoznačně prokázán bezpečnější profil laparoskopické SE, nicméně na základě výsledků z menších studií se zdá, že tento přístup je spojen s nižší mortalitou. Minimálně je laparoskopie spojena s menšími krevními ztrátami a rychlejší pooperační rekonvalescencí.

Optimální načasování SE není rovněž zatím zodpovězeno. Většina recentních expertních doporučení vyznívá ve prospěch postponování SE alespoň 6 (někdy 12) měsíců od stanovení diagnózy ITP. Důvodem je možné pozdější dosažení odpovědi. Období do definitivního rozhodnutí o provedení výkonu může být překlenuto pomocí kortikoidů, opakovaným podáváním IVIG či anti-D nebo nověji podáním agonistů TPO-receptoru či rituximabu.

Predikce odpovědi na SE není spolehlivá. Spekuluje se o lepší odpovědi u pacientů s dobrou iniciální reakcí na léky 1. linie, menším počtem předchozích léčebných režimů, kratším trváním onemocnění. U pacientů, kde bylo před SE provedeno vyšetření přežívání trombocytů, byla horší odpověď zaznamenána u pacientů bez zvýšené sekvestrace nad slezinou.

Komplikace SE lze rozdělit na chirurgické a ostatní. Z chirurgického hlediska jde o výkon relativně bezpečný. Mortalita výkonu se pohybuje u laparotomické metody pod 1 %, u laparoskopické kolem 0,2 %. Chirurgická morbidita značně závisí na zkušenostech pracoviště a pohybuje se mezi 7–22 % (nejčastěji krvácení, hematom v lůžku, absces, sepse, tromboembolické komplikace). Z dlouhodobějšího hlediska jsou nejvíce obávané infekční komplikace, postsplenektomické infekce. Většina závažných infekcí po SE je způsobena enkapsulovanými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Neisseria meningitidis*). Mortalita septických stavů vyvolaných těmito agens se u nekomplikované ITP pohybuje pod 1 %. V tomto smyslu jsou u pacientů před SE (případně co nejdříve po výkonu) vydána doporučení pro aktivní vakcinaci pneumokokovou, hemofilovou a meningokokovou vakcínou. U pacientů léčených před SE imunosupresivou či rituximabem nemusí být ale vakcinace efektivní. Antibiotická prevence postsplenektomických infekcí není rovněž uspokojivě vyřešena a regionálně se významně liší. Důležitá je správná edukace splenektomovaných pacientů, monitorace všech febrilních stavů a časné nasazení ATB s pokračováním do ev. vyloučení bakteriálního původu teplot.

Podíl pacientů indikovaných k SE se v posledních letech snižuje. Je to dáno jednak nastupujícími novými léčebnými možnostmi, určitým odklonem od SE v expertních doporučeních a v neposlední řadě stále častější neochotou či obavou pacientů podstoupit operační zákrok.

Nové léčebné možnosti

V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny dva hlavní typy léčebných modalit; monoklonální protilátka rituximab a agonisté trombopoetického receptoru romiplostim a eltrombopag.

Rituximab

Rituximab (MabThera®, Roche) je myší/lidská chimerická monoklonální protilátka typu I_gG₁-kappa, připravená metodami genetického inženýrství, která se specificky váže na CD-20 antigen exprimovaný na povrchu zralých B-lymfocytů. Primárně je rituximab určen pro léčbu lymfoproliferativních onemocnění, hlavně nehodgkinských lymfomů, kde je většinou podáván spolu s kombinovanou chemoterapií. Nedlouho po zavedení rituximabu do terapie lymfoproliferativních onemocnění byla prokázána jeho efektivita i u části pacientů s rezistentní formou ITP.

Mechanismus účinku u ITP není spolehlivě objasněn. Spekuluje se o několika hlavních cestách ovlivnění patologické imunity včetně jejich kombinací: eliminaci autoreaktivních B-lymfocytů produkujících patologické protilátky, přerušení kostimulačního signálu pro CD4+T-Ly a inhibici a zahlcení fagocytujících buněk opsonizovanými B-lymfocyty.

Hodnocení efektivity rituximabu u ITP ztěžuje nehomogenita publikovaných dat. Počet dosažených remisí a celková odpověď jsou ale významné, pohybují se v rozmezí 15–63 % kompletních remisí a 23–78 % celkových odpovědí.^(21–24)

Předpověď léčebné odpovědi na rituximab u ITP není dosud definována. Dosavadní zkušenosti naznačují, že horší odpověď lze očekávat při delším trvání onemocnění. Podle některých studií dosahují lepší odpovědi mladší jedinci a ženy.

U větší části pacientů dobře odpovídajících na léčbu je signifikantní vzestup počtu trombocytů dosažen do 2 týdnů od první infúze. Rovněž časná odpověď na léčbu je spojena s vyšším počtem dlouhodobých odpovědí. Délka trvání odpovědi též pozitivně koreluje s jejím stupněm (kompletní vs. parciální).

Většinou používaným způsobem aplikace rituximabu je jeho podání formou pomalé infúze v dávce 375 mg/m² v 7denních intervalech po dobu 4 týdnů. Standardně je užívána premedikace antipyretikem, antihistaminikem a většinou také kortikoidním přípravkem. V nedávné době byly publikovány dobré zkušenosti i s podstatně menší celkovou dávkou 100 mg intravenózně v 7denních intervalech po dobu 4 týdnů.⁽²⁵⁾

Vedlejší účinky léčby jsou časté, převážně mírného stupně, přechodné. Jejich výskyt provází většinou první aplikaci protilátky. Nejčastěji se vyskytují teploty, kopřivka, bolesti hlavy. Vážné infekční komplikace nejsou přes prolongovanou B-buněčnou depleci časté. Rozvoj obávané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je naštěstí vzácný.

Je nutno připomenout, že rituximab není v současnosti registrován pro terapii pacientů s ITP, jeho off-label podání musí být důsledně zváženo a v ČR je vyhrazeno do specializovaných center.

Trombopoetická mimetika – agonisté TPO receptoru

Nové poznatky v patogenezi ITP, hlavně průkaz, že vedle zvýšené konzumce se na vzniku trombopenie u ITP podílí i nedostatečná produkce trombocytů v kostní dřeni a relativní ne-

dostatek trombopoetinu, vedly ke snaze vyvinout látky, které tuto dřevnou insuficienci pomohou překonat. První generace těchto látek (pegylovaný rekombinantní lidský destičkový růstový faktor) se pro tvorbu neutralizujících protilátek nedostala ke klinickému použití. Druhá generace, která je strukturálně odlišná od endogenního trombopoetinu, vede k účinné stimulaci TPO receptoru. Tyto látky, souhrnně označované jako trombopoetiová mimetika nebo agonisté TPO receptoru, vedou k účinné stimulaci proliferace a diferenciaci megakaryocytů v kostní dřeni s následným vzestupem počtu funkčních trombocytů. Úspěšné klinické zkoušky dosud proběhly u dvou představitelů této skupiny – romiplostimu a eltrombopagu. Romiplostim je v ČR již k dispozici pro klinické použití, u eltrombopagu lze uvedení na trh očekávat v blízké budoucnosti.

Romiplostim (Nplate®, Amgen) je látka připravená konjugací účinného proteinu s Fc-fragmentem protilátky, která zajišťuje delší biologický poločas. Lék se podává subkutánně jednou týdně, léčebná dávka se titruje ze startovací dávky 1 µg/kg aktuální tělesné hmotnosti. Jednorázová dávka se zvyšuje postupně po týdnu vždy o 1 µg/kg v závislosti na vzestupu trombocytů do maximální dávky 10 µg/kg/týden. Cílem je dosažení hladiny trombocytů v rozmezí 50–200x 10⁹/l. Po čtyřech týdnech trvání stabilní léčebné odpovědi lze úvodní týdenní interval kontrol krevního obrazu prodloužit na čtyřtýdenní.

Podle výsledků registračních studií je bezpečnostní profil léku příznivý, celková léčebná odpověď na terapii romiplostinem ve studiích byla vysoká (79–88 %).^(26, 27) Mezi nejčastější nežádoucí účinky terapie romiplostimem patří bolesti hlavy, nespavost, dyspepsie, artralgie a myalgie. Schéma působení romiplostimu v kostní dřeni znázorňuje Obr. 4.

Eltrombopag (Promacta®/Revolade®, GSK) je malá molekula nebilkovinné povahy specificky stimulující TPO receptor. Jde o perorální přípravek ve formě tablet, užíváný v jedné denní dávce. Startovací dávka pro pacienty neasijského původu bez hepatopatie je 50 mg, cílová dávka se odvíjí od dosaženého počtu destiček, může se navýšit na maximálních 75 mg/den. Cílová hladina destiček je stejná jako u romiplostimu. Lék se užívá nalačno, pro prokázané zhoršení absorpce z GIT je po užití eltrombopagu nutno dodržet 4hodinový interval před ev. užitím jiné medikace, potravin či doplňků obsahujících polyvalentní kationty (např. železo, vápník, magnézium, selenium, zinek, hliník). Léčba předpokládá pravidelné sledování hodnot krevního obrazu a jaterních testů.

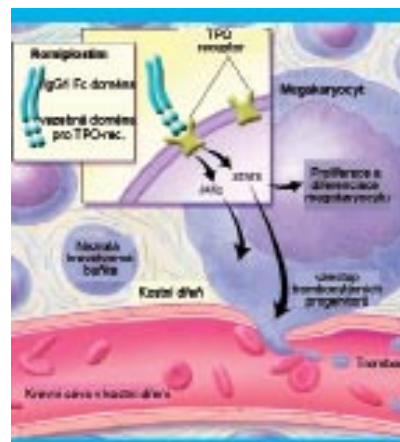
V provedených studiích byl bezpečnostní profil léku příznivý. Spektrum vedlejších účinků se podobá romiplostimu, existuje i riziko vzniku katarakty či vzestup jaterních transamináz.^(28, 29) Účinnost léčby je podle dosavadních studií výsledků obdobná jako u romiplostimu, po 6 týdnech terapie došlo k vzestupu trombocytů nad 50x 10⁹/l u 70 %, resp. 81 % pacientů užívajících dávky eltrombopagu 50 mg/den, resp. 75 mg/den. Agonisté trombopoetiového receptoru prokázali dobrou účinnost i bezpečnost v registračních studiích. V porovnání s rituximabem je výhodou těchto léků jejich registrace pro ITP a vyšší účinnost. Nevýhody lze spatřovat v chybějícím kurativním potenciálu (po vysazení léčby dojde k poklesu destiček na původní hodnoty) a v předpokládané vysoké ekonomické náročnosti terapie. Nezodpovězenou otázkou do budoucna zůstává možnost rizika zvýšené fibrotizace kostní dřene, ke které dochází v důsledku stimulace trombopoézy trombopoetiovými agonisty působením různých cytokinů včetně destičkového růstového faktoru.

V našich podmínkách je použití TPO-agonistů indikováno u dospělých pacientů s ITP po splenektomii, kteří jsou refrakterní

k jiné terapii, nebo u pacientů, kde je provedení splenektomie kontraindikováno.

Další léčebné možnosti

V rámci terapie 2. linie po selhání iniciální terapie kortikoidy či IVIG lze mimo výše uvedených modalit použít i jiné imunosupresivní léky (azathioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolát mofetil, vinca alkaloidy). Při selhání léčby 1. a 2. linie je indikováno použití nových léků typu agonistů trombopoetiového receptoru nebo lze zvažovat použití víceméně experimentálních postupů, jako jsou kombinovaná chemoterapie, imunoterapie Campath-1H, případně transplantace krvetvorných kmenových buněk.



Obr. 4 – Schéma působení romiplostimu

Závěr

Imunitní trombocytopenie dospělých je onemocnění se silnou tendencí k přechodu do chronicity. Povaha onemocnění vyžaduje specializovanou hematologickou dispenzarizaci. Léčba části pacientů s chronickou refrakterní formou choroby s těžkou trombocytopenií představuje vážný medicínský problém. Hlavním léčebným cílem je snížení rizika krvácení při minimalizaci rizika nežádoucích účinků terapie a zachování dobré kvality života pacientů. Proto je v řadě případů nejlepším přístupem „no treatment“. V posledních letech došlo k rozšíření léčebných možností o nové modalitě rituximab a agonisty TPO-receptoru. Kurativní potenciál může mít u části pacientů splenektomie, nepodávání žádné léčby a pravděpodobně i rituximab. K zodpovězení některých otázek spojených s použitím nových léčebných modalit jsou potřebné širší a delší klinické zkušenosti. ITP představuje relativně málo častou příčinu poklesu počtu krevních destiček a diagnóza je stanovována vylučovacím způsobem. Z globálního medicínského pohledu jistě převažují trombocytopenie sekundární. Vzhledem k široké diferenciální diagnostice trombocytopenií představuje tato problematika mezioborovou záležitost.

Literatura

1. PROVAN, D., et al. *International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood, 2010, 115, p. 168–186.
2. GEORGE, JN., EL HARAKE, MA., ASTER, RH. *Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms*. Williams Hematology, New York: McGraw-Hill, 1995, p. 1315.
3. 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, 11, p. 2386–2393.
4. CINES, DB., BLANCHETE, VS. *Immune thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 2002, 346, p. 995–1009.

5. COOPER, N., BUSSEL, J. *The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2006, 133, p. 364–374.
6. KOSUGI, S., KURATA, Y., TOMIYMA, Y., et al. *Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura*. J Clin Invest, 1987, 80, p. 33–40.
7. BALLEM, P.J., SEGAL, G.M., STRATON, JR., et al. *Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance*. J Clin Invest, 1987, 80, p. 33–40.
8. GEORGE, JN., WOLFF, SH., RASKOB, GE., et al. *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. Blood, 1996, 88, p. 3–46.
9. BRIGHTON, TA., et al. *Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias*. Blood, 1996, 88, p. 194–201.
10. CINES, DB., BUSSEL, JB. *How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)*. Blood, 2005, 106, p. 2244–2251.
11. KUTER, D. *Management of ITP: Advantages and disadvantages of standard treatments*. On HematologyTimes.com.
12. GODEAU, B., ZINI, JM., SCHAEFFER, A., et al. *High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids*. Am J Hematol 1995, 48, p. 282–284.
13. GODEAU, B., PROVAN, D., BUSSEL, J. *Immune thrombocytopenic purpura in adults*. Curr Opin Hematol, 2007, 14, p. 535–556.
14. GEORGE, N. *Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura*. Haematologica, 2009, 6, p. 759–762.
15. FOGARTY, PF., SEGAL, JB. *The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura*. Curr Opin Hematol, 2007, 14, p. 515–519.
16. 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, p. 574–596.
17. VIANELLI, N., VALDRE, L., FIACCHINI, M., et al. *Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients*. Haematologica, 2001, 86, p. 504–509.
18. CHENG, Y., WONG, RSM., SOO, YOY., et al. *Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone*. N Engl J Med, 2003, 349, p. 831–836.
19. 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, p. 2623–2634.
20. SCHWARTZ, J., ELDOR, A., GILLIS, S., et al. *Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP)*. Am J Hematol, 2003, 72, p. 94–98.
21. BRAENDSTRUP, P., BJERRUM, OW., NIELSEN, OJ., et al. *Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura*. Am J Hematol, 2005, 78, p. 275–280.
22. COOPER, N., STASI, R., CUNNINGHAM-RUNDLES, S., et al. *The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2004, 125, p. 232–239.
23. PENALVER, FJ., JIMENEZ-YUSTE, V., ALMAGRO, M., et al. *Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients*. Ann Hematol, 2006, 85, p. 400–406.
24. ARNOLD, DM., DENTALI, F., CROWTHER, MA., et al. *Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Ann Int Med, 2007, 146, p. 25–33.
25. ZAJA, F., BATTISTA, ML., PIRROTTA, MT., et al. *Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*. Haematologica, 2008, 93, p. 930–933.
26. BUSSEL, JB., KUTER, DJ., GEORGE, JN., et al. *AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein for chronic ITP*. N Engl J Med, 2006, 16, p. 1672–1681.
27. KUTER, DJ., BUSSEL, JB., LYONS, RM., et al. *Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised trial*. Lancet, 2008, 371, p. 395–403.
28. BUSSEL, JB., CHENG, G., SALEH, MN., et al. *“Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura”*. N Engl J Med, 2007, 357, p. 2237–2247.
29. BUSSEL, JB., PROVAN, D., SHAMSI, T. *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009, 373, p. 641–648.

e-mail: Antonin.Hlusi@fnol.cz