doi: 10.48095/cctahd2022prolekare.cz10

Nové trendy v léčbě imunitní trombocytopenie v době pandemie COVID-19

New trends in the treatment of immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic

Žibřidová K.[1], Konířová E.[2], Košťál M.[1]

[1] *IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*
[2] *1. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze*

SOUHRN: Léčba imunitní trombocytopenie (ITP) doznala v době pandemie COVID-19 některých změn. Kromě tradiční terapie první linie se v posledních letech dostává do popředí i terapie agonisty trombopoetinového receptoru a kombinace imunosupresivních terapií. I přesto se stále objevují výzvy v podobě refrakterních případů, které vyžadují agresivnější přístup či terapii novými preparáty mimo schválené indikace nebo v rámci studií. Probíhající pandemie COVID-19 a následný rozmach očkování jsou často jedinou dohledatelnou příčinou nových případů ITP diagnostikovaných v posledních dvou letech. Cílem tohoto článku je shrnout dosavadní léčebná doporučení a zároveň poukázat na nové terapeutické možnosti z posledních let, které zatím nejsou součástí platných guidelines.

KLÍČOVÁ SLOVA: imunitní trombocytopenie – COVID-19 – imunosupresivní terapie – TPO mimetika

SUMMARY: Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) underwent certain changes during the COVID-19 pandemic. In addition to traditional first-line therapy, thrombopoietin receptor agonists therapy and combination of immunosuppressants have achieved a stronger position in recent years. Nevertheless, there are still refractory cases that require a more aggressive approach or the administration of the new targeted drugs outside the approved indications or studies. The COVID-19 pandemic itself and the subsequent boom in vaccination are often the only unequivocal causes of new cases of ITP diagnosed in the previous two years. The aim of this article is to summarize the current treatment recommendations and highlight possible new therapeutic options according to our single-centre experience.

KEY WORDS: immune thrombocytopenia – COVID-19 – immunosuppressive therapy – TPO receptor agonists

ÚVOD

Imunitní trombocytopenie (ITP) je autoimunitní onemocnění, charakteristické snížením počtu destiček v krevním obraze a obvykle jen mírným stupněm krvácení bez jiných patologických laboratorních nálezů. Mechanizmem je jednak zvýšená destrukce trombocytů v monocyto-makrofágovém systému po opsonizaci autoprotilátkami, buněčně podmíněná destrukce a negativně ovlivněná funkce megakaryocytů v kostní dřeni [1].

Dle etiologie může být ITP **primární** v případě, kdy není zjistitelné jiné asociované onemocnění (nejčastěji autoimunitní), a **sekundární**. Mezi nejčastější infekce asociované s ITP patří virové hepatitidy (HBV, HCV), infekce *Helicobacter pylori*, HIV, CMV, EBV či parvovirus B19. Patologická imunitní reakce proti trombocytům je často spjata se systémovými onemocněními pojiva (systémový lupus erythematodes, antifosfolipidový syndrom), imunodeficity (běžný variabilní imunodeficit), lymfoproliferacemi či hyperthyreózou [2,3].

Na základě průběhu onemocnění je používáno dělení na **nově diagnostikovanou** (do 3 měsíců od diagnózy), **perzistentní** (3–12 měsíců od diagnózy) a **chronickou** ITP (déle než 12 měsíců od diagnózy) [1,2]. Toto dělení, platné od roku 2009, je dáno čistě arbitrárním rozhodnutím a nemá oporu ve vlastním onemocnění ani v terapeutických souvislostech a zároveň je problematické z hlediska úhradových omezení některých léčebných linií. Hranici počátku ITP je navíc často obtížné stanovit, leckdy se pacient dostává k lékaři s výrazným poklesem destiček až pod 10×10^9/l a krvácivými projevy, přičemž onemocnění mohlo chronicky probíhat po měsíce či roky.

DIAGNOSTIKA

Historicky byla ITP považována za diagnózu *per exclusionem*. Diagnóza ITP je nicméně přesně ohraničená – je pro ni typický zrychlený obrat produkce i destrukce trombocytů a jen minimální klinické příznaky – obvykle pramenící z mírného slizničního či kožního krvácení. Toto by mělo být během diagnostiky do-

kladováno. Zvýšenou, či alespoň zachovalou produkci trombocytů lze ověřit pomocí vyšetření nezralé frakce trombocytů (alternativy retikulocytů u červené krevní řady) nebo cytologickým vyšetřením kostní dřeně, které je obzvlášť důležité u starších pacientů, u nichž je nutné ji diferenciálně diagnosticky odlišit od myelodysplastického syndromu [4,5]. Při diagnostických pochybnostech lze na ITP pomýšlet, pokud podání destičkového koncentrátu nevede k očekávanému zvýšení počtu trombocytů v kontrolním krevním obraze vzhledem k jejich zkrácenému přežívání. Tento praktický postup není standardem v diagnostice, jeho alternativou je přímé vyšetření přežívání a destrukce trombocytů pomocí Indiem-značených trombocytů. Jde však o vyšetření, které není na většině pracovišť běžně dostupné. Ze sekundárních příčin trombocytopenie je vždy nutné vyloučit mikroangiopatickou hemolytickou anémii a pátrat po eventuální přítomnosti vyvolávajících faktorů – virové či jiné infekce, nádorového či autoimunitního onemocnění aj. [1].

IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE A PANDEMIE COVID-19

Virové infekce jsou mnohdy vyvolávajícím faktorem autoimunitních onemocnění. Probíhající pandemie COVID-19 v tomto není výjimkou. Léčba infekce SARS-CoV-2 však přináší u ITP hned několik výzev. Trombocytopenie je často přidružená k infekci COVID-19 a v akutní fázi je dána spotřebou destiček při poškození cévního mikroprostředí, produkcí sníženou přímým ovlivněním hematopoetických buněk či zvýšenou destrukcí na podkladě tvorby autoprotilátek a cirkulujících imunokomplexů [6]. Snížená hodnota krevních destiček je považována za negativní prognostický znak infekce [7]. K rozvoji imunitní trombocytopenie také může dojít, a to obvykle za více než 7 dní od začátku infekce (medián 14 dní) [8]. V případech těžšího průběhu infekce nejsou imunosupresiva, jež jsou běžně užívaná v léčbě ITP, vhodná, a tak je třeba použít spolehlivou a neimunosupresivní terapii. Nabízí se podání malé dávky kortikoidu (např. prednison 20 mg/den), intravenózních imunoglobulinů (IVIG) a/nebo zahájení terapie agonisty trombopoetinového receptoru (TPO mimetiky) jako první linie terapie, ačkoli v případě zvolení TPO mimetik dochází k významnému zvýšení rizika trombotických komplikací. Na to je nutno pomýšlet a zvážit současné profylaktické zajištění nízkomolekulárním heparinem individuálně dle stavu nemocného po vzestupu trombocytů nad 30×10^9/l [9]. Jinak často užívaná terapie protilátkou anti-CD20 (rituximab), která zamezí tvorbě protilátek destrukcí B-lymfocytů, může být v případě COVID-19 infekce vysloveně nevhodná. Očkování proti infekci COVID-19 není po jejím podání min. 6 měsíců doporučované [10]. Dalším významným rizikem spojeným s infekcí virem SARS-CoV-2 je vyšší četnost tromboembolických příhod především u pacientů s těžším průběhem onemocnění [11]. U pacientů s ITP je toto navíc umocněno obecně vyšším výskytem trombotických komplikací jednak vlivem samotného onemocnění, terapií (kortikoidy, agonisty trombopoetinového receptoru, splenektomií), a jednak následným vzestupem trombocytů [12]. Podobné otázky přináší i vakcinace samotná. ITP může vzniknout de novo, nebo již existující ITP v remisi relabuje. Relaps ITP je udáván až v 12–17 % případů [13,14]. Zdá se ale, že tito pacienti obvykle velmi dobře reagují na standardní terapii kortikosteroidy [13,14]. Incidence je nicméně poměrně nízká a vakcína se i přes toto riziko doporučuje [14].

TERAPIE

Volba léčebného režimu vychází z tíže trombocytopenie, krvácivých projevů, rizik pacienta (*diabetes mellitus*, věk, pracovní zatížení, mobilita atd.), subjektivních stesků na jedné straně, kontraindikací a dostupnosti léků na straně druhé. Cílů léčby tak lze stanovit hned několik – obvykle to není pouze určení hodnoty destiček, ale především zmírnění obtíží (krvácení, únavnost), zkrácení hospitalizace, navození trvalé odpovědi, snížení množství ambulantních kontrol nebo dojíždění, redukce nežádoucích účinků léčby, možnost vakcinace, redukce rizika infekcí a jiné. Z toho je zřejmé, že v měnícím se světě pandemie a nových léků nelze jen rigidně sledovat zavedená doporučení nebo úhradové podmínky, které jsou málokdy schopné reagovat na změny indikací či vlnu infekce COVID-19. Léčbu je nutné přizpůsobit cílům a zájmu pacienta, stejně tak jako dostupnosti, okolnostem či lékovým úhradám. Terapie ITP je řazena do následných linií, kdy standardem je začít lékem první volby a následně vybírat dle zkušeností pracoviště či možností pacienta některý z léků další linie. Při mírnější trombocytopenii (obvykle > 30×10^9/l) a absenci krvácivých projevů je možné nemocné pouze sledovat.

LÉČBA PRVNÍ LINIE

Kortikosteroidy

V první linii léčby nadále dominují kortikosteroidy. Existuje zde možnost volby mezi tradičně užívaným methylprednisolonem a dexametazonem. V případě methylprednisolonu současná doporučení hovoří o maximální době 6 týdnů s úvodní dávkou 0,5–1 mg/kg/den vč. období s postupným snižováním dávky při vzestupu trombocytů. Při refrakteritě po 2–3 týdnech je doporučována rychlá detrakce a vysazení [2,3]. Dexametazon je podáván v dávce 40 mg/den po dobu 4 dnů v až třech cyklech [1,3]. Dlouhodobé výsledky se u jednotlivých léčiv výrazně neliší, nicméně u dexametazonu je popisováno rychlejší dosažení léčebné odpovědi [15]. Stále se ovšem můžeme setkávat s dlouhodobou kortikoterapií, leckdy po řadu měsíců či let. Tento přístup již doporučován není (i kdyby byl efektivní), naopak je kladen důraz na minimalizaci dávky a s tím spojených nežádoucích účinků [16]. Ve výjimečných případech lze připustit nízké dávky kortikosteroidů (prednison do 5 mg/den) dlouhodobě, pokud benefit pro pacienta

převažuje nad rizikem. Nežádoucí účinky jako nárůst hmotnosti, otoky, iritabilita, deprese, osteoporóza, poruchy spánku, ztenčení kůže či hypertenze jsou dle studií pro pacienty (na rozdíl od lékařů) více obtěžující než choroba samotná. Jediným dokladovaným nežádoucím účinkem kortikoterapie, který vnímá hůře lékař, je steroidní *diabetes* [17].

Intravenózní imunoglobuliny

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) i nadále zůstávají léčebnou modalitou v první linii při nutnosti promptního vzestupu trombocytů u pacientů s aktivním závažným krvácením při těžké trombocytopenii v doporučené celkové dávce 2 g/kg podávané během 1–5 dní [1].

LÉČBA DRUHÉ LINIE

Ve druhé léčebné linii se v léčbě ITP nabízí široké spektrum preparátů s různými mechanizmy účinku a různou sílou doporučení. Většina těchto preparátů (především starší imunosupresiva) neprošla standardním procesem hodnocení podle principů medicíny založené na důkazech a jejich užití vychází z logických předpokladů a dlouhodobých zkušeností.

Agonisté TPO receptoru jsou v popředí léčby druhé linie s nejvyšším stupněm doporučení. V České republice jsou k použití v léčbě chronické ITP momentálně schválené tři preparáty z této skupiny: romiplostim, eltrombopag a avatrombopag. Jedná se o novou generaci léků vyvinutých speciálně pro terapii ITP, které prošly řádným klinickým testováním [18,19]. Všechny preparáty vykazují srovnatelnou, velmi dobrou účinnost a nízký výskyt závažných nežádoucích účinků i při dlouhodobé terapii [20,21]. **Eltrombopag** je standardně podáván perorálně v dávce 25–75 mg 1× denně, podání je nutno oddělit od jídla pro interakci s antacidy, mléčnými výrobky a minerálními doplňky. **Romiplostim** je subkutánně aplikovaná injekce s frekvencí 1× týdně 1–10 µg/kg. Obě léčiva jsou tradičně podávána dlouhodobě, ačkoli přibývají data o udržení remise i po jejich vysazení. U pacientů, kde dojde k selhání léčby jednoho preparátu, je doporučována výměna za jiné TPO mimetikum s poměrně vysokou šancí na dosažení odpovědi [20]. Jsou vhodným neimunosupresivním doplňkem kombinovaných režimů terapie.

Mimo toto indikační omezení byla léčiva vyzkoušena také v první linii léčby. TPO mimetika fungují již v časných stádií ITP, obvykle dokonce lépe než v pozdějších [22]. V období pandemie COVID-19 u obecně problematické imunosupresivní terapie nezbylo než překročit indikační práh a podávat TPO mimetika v dřívějších fázích onemocnění. Mají totiž vysokou spolehlivost (léčebné odpovědi je dosaženo až v 88 %) [18,23–26] a lze je podávat dlouhodobě. **Romiplostim** u nově diagnostikované ITP v recentně publikovaných studiích dosáhl léčebné odpovědi až v 86 % [26] a setrvalé remise 32–53 % [24,27]. Přibližně u třetiny nemocných s nově diagnostikovanou ITP, kteří byli léčeni romiplostimem, mohla být ukončena či redukována konkomitantní terapie (nejčastěji kortikosteroidy) [24].

Také **eltrombopag** se ukazuje jako efektivní léčebná modalita i u nově diagnostikované ITP. Ve dvou studiích v kombinaci s pulzním dexametazonem vedl k odpovědi u 75–88 % nemocných a setrvalé remise dosáhlo 56,5–88 % zúčastněných [28,29]. TPO mimetika by se tak mohla stát vhodným doplňkem indukční terapie ITP.

Mezi preparáty, které nejsou primárně vyvinuty pro terapii ITP, ale mají dlouhodobé a silné důkazy efektivity, patří již zmiňovaný **rituximab**, anti-CD20 protilátka, cílící na produkci autoprotilátek B-lymfocyty. Standardní dávkování je 375 mg/m^2 ve čtyřech cyklech s odstupem 1 týdne, i když existují i data podporující podání nižší dávky [3,30] , účinek byl prokázán i ve schématu 4× 100 mg v týdenních intervalech [32]. Přes počáteční dobrou léčebnou odpověď je dlouhodobé remise dosaženo u 20–30 % léčených [31]. Výhodnější je opět podání v kombinaci s kortikoidem (4denní pulz dexametazonu s následnou detrakcí prednisonu do 28 dní) s léčebnou odpovědí 67,7 % v 1 roce (vs. 19,4 % při monoterapii kortikosteroidem) [32] či s TPO mimetikem [33]. Rituximab bývá také součástí léčby s lymfoproliferacemi asociovaných imunitních cytopenií (AIHA, ITP) – např. v režimech R-COP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison) či RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) [34]. Tyto režimy ale mohou znamenat pro pacienta nepřijatelnou myelotoxickou zátěž a jejich užití je obvykle spojeno s léčbou primární lymfoproliferace.

Imunosupresivní léčba

Imunosupresiva nebo cytostatika jsou obvyklou léčbou druhé linie, zvláště u pacientů, kde nelze zvažovat splenektomii, nebo ji pacient odmítá.

Jde o léky s méně silnými důkazy účinnosti, jako jsou azathioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapson, **mykofenolát mofetil** (MMF) či vinkristin (tab. 1). Prokázanou účinnost na malém souboru pacientů má kombinace imunosupresiv – azathioprin, cyklosporin a MMF. Dle studie z roku 2010, trvající přes 24 měsíců, s touto terapií 74 % výrazně předléčených pacientů s chronickou ITP dosáhlo odpovědi s jen mírnou reverzibilní lékovou toxicitou [35].

Slibné výsledky s přijatelnou toxicitou ukázala také práce Gudbrandsdottir et al. analyzující kombinaci TPO mimetika (romiplostim/eltrombopag), IVIG a imunosupresiva (volba mezi MMF a cyklosporinem). U 72 % z kohorty pacientů s refrakterní ITP vedla podávaná kombinace k dosažení léčebné odpovědi a u 54 % z nich bylo možné snížit či vysadit TPO mimetikum [36].

Recentně publikovaná práce britské skupiny ukazuje slibný efekt MMF již v první léčebné linii. Tento preparát byl srovnáván v kombinaci s kortikoidem oproti standardní léčbě kortikosteroidy v monoterapii. Ve skupině léčené s MMF dosáhlo remise 91,5 % pacientů (vs. 63,9 % při monoterapii kortikosteroidy) a léčebnou odpověď udrželo 78 % nemocných (vs. 56 % v kontrolní skupině),

Tab. 1. Možnosti léčby ITP 2. linie. Upraveno podle [2,3].

Léčivo:		Doporučené dávkování:	Třída doporučení / úroveň důkazů:
rituximab		375 mg/m²/4× po týdnu	B / IIa
TPO mimetika	romiplostim	1–10 µg/kg/týdně	A / Ib
	eltrombopag	25–75 mg/denně	
	avatrombopag	20–40 mg/denně	
fostamatinib		200–300 mg/denně	A / Ib
azathioprin		50–200 mg/denně	B / IIa–III
cyklofosfamid		50–200 mg/denně	
cyklosporin A		3–6 mg/kg/denně	
danazol		200–800 mg/denně	
dapson		50–100 mg/denně	
mykofenolát mofetil		500–2 000 mg/denně	
vinka alkaloidy	vinkristin	1–2 mg/2–4× týdně	
	vinblastin	10 mg/1–3× týdně	

ITP – imunitní trombocytopenie, TPO – trombopoetin

což jsou příznivější výsledky než v dosud publikovaných studiích s monoterapií kortikosteroidy. Medián sledování byl 18 měsíců [37].

V první linii léčby ITP tedy dochází k postupnému posunu od monoterapie k vícesložkové kombinované terapii, zahrnující různě působící preparáty s cílem zkrátit dobu hospitalizace a riziko krvácení, snížit množství nežádoucích účinků a dosáhnout dlouhodobé odpovědi s možností vysazení léčby. Pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise se snižuje s prodlužující se dobou trvání onemocnění [20,26]. Prognostický marker, který by identifikoval rizikové pacienty profitující z kombinovaných terapií, zatím není k dispozici.

Cílená léčba

Nadějí blízké budoucnosti jsou nově se vyvíjející cílené preparáty. Patří k nim např. **fostamatinib**, inhibitor splenické tyrosinkinázy (Syk), ovlivňující imunitní regulaci, proliferaci a diferenciaci buněk, fagocytózu a přes B buněčný receptor také produkci protilátek. Jeho účinnost byla prokázána v placebem kontrolované studii u výrazně předléčených pacientů s chronickou refrakterní ITP (setrvalá remise u 18 vs. 1 %) bez závažnějších nežádoucích účinků (arteriální hypertenze, průjmy). Pozitivními prediktory dosažení léčebné odpovědi byly počet trombocytů před léčbou mezi 15–30×10⁹/l a přítomnost autoprotilátek proti trombocytům [38]. Na základě výsledků studií FIT1 a FIT2 je fostamatinib od roku 2018 schválen americkou FDA k terapii chronické ITP u pacientů refrakterních k předchozí léčbě [2,3]. Lék je v České republice dostupný a má úhradu v terapii chronické ITP od 1. 7. 2022.

V léčebném hodnocení jsou další molekuly – od ibrutinibu odvozený **rilzabrutinib**, kovalentní selektivní reverzibilní inhibitor Brutonovy kinázy 2. generace. Rilzabrutinib nijak neovlivňuje destičkové funkce a díky vysoké selektivnosti má i minimum nežádoucích účinků. V dávce 400 mg 2× denně byla ověřena jeho účinnost u pacientů s ITP se selháním předchozích linií léčby, k léčebné odpovědi došlo u 39 %. Nemocní se setrvalou odpovědí pokračují v léčbě v rámci prodloužené fáze studie se zatím slibnými výsledky [39,40]. **Rozanolixizumab** je subkutánně podávána humanizovaná monoklonální protilátka proti neonatálnímu Fc receptoru s cílem odstranění antitrombocytárních autoprotilátek. Dle studie druhé fáze na 66 nemocných s perzistentní a chronickou ITP se jedná o preparát s promptním efektem na hodnoty trombocytů bez výraznějších nežádoucích účinků, nicméně s poměrně krátkou dobu trvající remisí [41]. Tentýž mechanizmus působení a obdobné výsledky ve studii druhé fáze nabízí také intravenózně podávaný **efgartigimod** [42].

Chirurgická léčba

Splenektomie jakožto chirurgický způsob odstranění centra tvorby autoprotilátek a hlavního místa destrukce trombocytů [43] byla použita jako první léčebný přístup ITP v roce 1916 [44]. V současnosti je její role odsunuta do stále pozdějších fází onemocnění ve 2. linii léčby a je vyhrazena pro pacienty s nemocí rezistentní na předchozí léčebné modality s odstupem alespoň 12 či lépe 24 měsíců od diagnózy [1–3]. Setrvalé léčebné odpovědi po zákroku dosahuje 68 % nemocných, nicméně u 19 % se efekt nedostaví vůbec. Pacienti jsou naopak ve zvýšeném riziku komplikací, jednak chirurgických (12,8 %), ale především infekčních. Jako prevence infekce zejména opouzdřenými mikroby (OPSI syndrom) je pacientům podstupujícím splenektomii doporučena vakcinace proti chřipce, pneumokokům, hemofilům a meningokokům a po samotném výkonu někdy i antibiotická profylaxe [45,46]. Pro závažná rizika a rozšiřující se možnosti konzervativní léčby je od splenektomie čím dál více upouštěno.

ZÁVĚR

Imunitní trombocytopenie i nadále přes rozvoj nových preparátů zůstává onemocněním bez jednoznačného univerzálního spolehlivého léčebného přístupu. Problémem jsou pacienti s výraznými klinickými obtížemi nedosahující léčebné odpovědi ani po podání více různých preparátů. V době pandemie infekce COVID-19 jsou navíc problematické časté návštěvy zdravotnického zařízení a samotná imunosupresivní te-

rapie, ovlivňující jednak průběh případné infekce SARS-CoV-2, ale také mající negativní dopad na efekt vakcinace. Pro vysokou efektivitu bez výrazného imunosupresivního účinku se nabízí do budoucna/mimo schválené indikace podání TPO mimetik již v první léčebné linii, při současné infekci COVID-19 je však nutné brát v potaz zvýšení rizika trombózy. Výhledově se jeví jako nadějné využití kombinované léčby jak v první, tak v následné linii. Současné terapeutické zacílení několika patofyziologických mechanizmů již v začátku onemocnění zřejmě vede k vyššímu procentu setrvalých remisí a následné redukci či vysazení léčby. Přes počáteční zvýšení nákladů na léčbu v první linii by tento přístup mohl být ekonomicky výhodnější při absenci nutnosti chronické terapie, snížení počtu hospitalizací a ambulantních kontrol, a v neposlední řadě by také mohl zajistit zlepšení kvality života nemocných při dosažení dlouhodobé remise nemoci.

LITERATURA

1. Kozák T, Čermák J, Červinek L, et al. Doporučení ČHS pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie (ITP). Transfuze Hematol dnes. 2017;23(3):158–169.
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3(23):3829–3866.
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3(22):3780–3817.
4. Ali I, Graham C, Dempsey-Hibbert NC. Immature platelet fraction as a useful marker in the etiological determination of thrombocytopenia. Exp Hematol. 2019;78:56–61.
5. Jeon K, Kim M, Lee J, et al. Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. Medicine. 2020;99(7):e19096.
6. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020;99(6):1205–1208.
7. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1469–1472.
8. Mahévas M, Moulis G, Andres E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. Br J Haematol. 2020;190(4) e224-e229.
9. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol. 2020;189(6):1038–1043.
10. Kant S, Kronbichler A, Salas A, Bruchfeld A, Geetha D. Timing of COVID-19 vaccine in the setting of anti-CD20 therapy: a primer for nephrologists. Kidney Int Rep. 2021;6(5): 1197–1199.
11. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. Thromb Res. 2020;192: 152–160.
12. Swan D, Newland A, Rodeghiero F, Thachil J. Thrombosis in immune thrombocytopenia – current status and future perspectives. Br J Haematol. 2021;194(5):822–834.
13. Lee EJ, Beltrami Moreira M, Al-Samkari H, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and immune thrombocytopenia in de novo and pre-existing ITP patients. Blood. 2022;139(10):1564–1574.
14. Kuter DJ. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. Br J Haematol. 2021;195(3):365–370.
15. 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.
16. Cuker A, Liebman HA. Corticosteroid overuse in adults with immune thrombocytopenia: Cause for concern. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(6) e12592.
17. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol. 2009;83(3):175–182.
18. 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.
19. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393–402.
20. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. Sci Rep. 2019;9(1):16680.
21. Arnall JR, DiSogra KY, Downing L, Elmes JB, Tran T, Moore DC. Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in relapsed/refractory immune thrombocytopenia. Am J Ther. 2021;28(5):e525–e530.
22. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. Int J Hematol. 2017;106(4):508–516.
23. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007;357(22):2237–2247.
24. Skopec B, Sninska Z, Tzvetkov N, et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine clinical practice in central and Eastern Europe: an analysis of the PLATON study. Hematology. 2021;26(1):497–502.
25. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood. 2009;113(10):2161–2171.
26. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. Br J Haematol. 2019;185(3): 503–513.
27. Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic immune thrombocytopenia in European clinical practice. Adv Ther. 2021;38(5):2673–2688.
28. Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. Blood. 2014;123(25):3906–3908.
29. Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;189(2):369–378.
30. Mahévas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand JM, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2013;88(10):858–861.
31. Červinek L, Černá O, Čaniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. Int J Hematol. 2012;96(5):594–599.
32. Li Z, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2011;93(1):91–98.
33. Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. Blood. 2015;125(10): 1541–1547.
34. Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three dif-

ferent regimens. Am J Hematol. 2009;84(10): 661–665.
35. Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2010;115(1):29–31.
36. Gudbrandsdottir S, Leven E, Imahiyerobo A, Lee CS, Bussel J. Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children. Br J Haematol. 2020;189(2):e37–e40.
37. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021;385(10):885–895.
38. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7): 921–930.
39. Kuter DJ, Tzvetkov N, Efraim M, et al. Updated phase I/II safety and efficacy results for oral bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib in patients with relapsed/refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2021;138 (Suppl 1):14.
40. Kuter DJ, Bussel JB, Cooper N, et al. LUNA3 Phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the oral BTK inhibitor rilzabrutinib in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2021;138(Suppl 1): 1010.
41. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2020;4(17):4136–4146.
42. Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2020;95(2):178–187.
43. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131(11):1172–1182.
44. KAZNELSON, Paul. Verschwinden der hamorrhagischen diathese bei einem falle von essentieller thrombopenie (frank) nach milzexstiparation: Splenogene thrombolytische purpura. Wien Klin Wochenschr 1916;29: 1451.
45. Kosina P, Blechová Z, Koten J, et al. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). Klin Mikrobiol Inf Lek. 2019;25(1):20–27.
46. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet. 2011;378(9785):86–97.

PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

KŽ – příprava rukopisu
EK – korekce a revize rukopisu
MK – korekce a revize rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Tento výstup vznikl v rámci projektu Cooperatio, vědní oblasti ONCO. Práce byla podpořena programem RVO (MZO 00179906).

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.
K.Ž. nemá v souvislosti s tématem článku žádný střet zájmů. M.K. a E.K. deklarují potenciální konflikt zájmů – přednášková sdělení podpořená farmaceutickými firmami Novartis, Amgen (M.K., E.K.) a SOBI (E.K.).

Doručeno do redakce dne: 5. 4. 2022.
Přijato po recenzi dne: 6. 6. 2022.

MUDr. Kateřina Žibřidová
IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: zibridova.katerina@fnhk.cz