

MOŽNOSTI VYUŽITÍ ANTI-D GLOBULINU V LÉČBĚ DĚTÍ S CHRONICKOU FORMOU ITP

MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹, MUDr. Petr Smíšek², MUDr. Lenka Vepřeková³,
MUDr. Bohumír Blažek⁴, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹

¹Dětská klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²II. dětská klinika 2. Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Praze-Motole

³I. interní klinika-CHL 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice Praha

⁴Dětská klinika ILF Ostrava

Práce podává přehled o výsledcích léčby anti-D globulinem v souboru 12 pacientů s chronickou formou ITP ve věku 5–18 let (medián 11 let).

Lék byl podáván v dávce 50 µg/kg v krátké intravenózní infuzi (10–20 minut). Počet trombocytů před aplikací se pohyboval v rozmezí 3–19 × 10⁹/l. Byl hodnocen kompletní krevní obraz, laboratorní známky hemolýzy a u části pacientů trombocytární protilátky před a po podání léku. Odpověď na léčbu byla rozdělena dle nejvyšší dosažené hodnoty trombocytů do 4 typů: typ 1: normalizace počtu trombocytů (vzestup počtu trombocytů nad 150 × 10⁹/l), typ 2: příznivá odpověď (vzestup počtu trombocytů na hodnoty 50–149 × 10⁹/l), typ 3: částečná odpověď (vzestup počtu trombocytů na hodnoty 20–50 × 10⁹/l), neodpovídavost: vzestup počtu trombocytů na méně než 20 × 10⁹/l. Dále byla hodnocena doba poklesu trombocytů pod 50 × 10⁹/l, pod 30 × 10⁹/l a pod 20 × 10⁹/l.

Odpověď typu 1 byla zaznamenána u 50 % pacientů, typu 2 u 33,3 % pacientů, typu 3 a 4 pouze u jednoho pacienta (8,3 %). Efekt léku byl u všech pacientů s typem odpovědi 1, 2 a 3 přechodný. Doba zvýšení počtu trombocytů nad 50,0 × 10⁹/l přesáhla pouze u 1 pacienta 21 dní. K poklesu počtu trombocytů na hodnoty pod 20 × 10⁹/l došlo v průběhu 14–42 dní (medián 28 dní). Dva pacienti po opakovaném podání anti-D globulinu mají trvale počet trombocytů nad 30 × 10⁹/l a jsou bez léčby. U všech pacientů došlo k poklesu hladiny hemoglobinu v důsledku Coombs-pozitivní hemolytické anémie. Maximální pokles hemoglobinu byl 27 g/l (rozptyl 3–27 g/l, medián 17 g/l). Stupeň hemolýzy nebyl klinicky významný. U tří pacientů se objevila přechodná pyretická reakce bez třesavky i přes preventivní podání antipyretika, u jednoho z nich provázená bolestí hlavy. Jiné vedlejší účinky nebyly pozorovány.

Odpověď typu 1 a 2 byla pozorována u všech 7 pacientů s předchozí dobrou odpovědí na podání vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů (HDIVIG). Rychlost vzestupu počtu trombocytů po obou léčích nebyla statisticky srovnávána pro malý počet pacientů. Pacientka, která neodpověděla na podání HDIVIG, neodpověděla ani na podání anti-D globulinu.

Anti-D globulin nezasahuje do patogenetického mechanismu ITP. Jeho efekt je přechodný a od jeho aplikace nelze očekávat vyléčení nemoci. U pacientů, u kterých je indikována léčba, může anti-D globulin sloužit jako jedna z dalších léčebných možností vedle kortikosteroidů a HDIVIG. Při opakovaném podání může pomoci překlenout kritická období s výraznými krvácivými projevy do dosažení spontánní parciální nebo kompletní remise onemocnění. Je možné jej použít také při plánovaném zvýšení počtu trombocytů před operacemi nebo zákroky v dutině ústní. Jeho výhodou je možnost ambulantního podání a výrazně nižší cena ve srovnání s HDIVIG. K definitivnímu zhodnocení efektu anti-D globulinu, jeho optimální dávky a vedlejších účinků u dětských pacientů s chronickou formou ITP jsou nutné další systematické studie na velkém souboru pacientů.

Klíčová slova: imunní (idiopatická) trombocytopenická purpura, chronická forma, děti, léčba, anti-D globulin, hemolytická anémie.

THE USE OF ANTI-D GLOBULIN IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC IMMUNE (IDIOPATHIC) THROMBOCYTOPENIC PURPURA

The authors analyzed the results of anti-D globulin treatment in a group of 12 patients, aged 5–18 years (median age 11 years), with a chronic form of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura.

Anti-D globulin was administered in a dose of 50 µg/kg by short intravenous infusion. Platelet count before the start of the therapy was 3–19 × 10⁹/l (median 7,5 × 10⁹/l). Complete blood count and laboratory markers of hemolysis were measured in all patients, and antiplatelet antibodies before and after administration of anti-D globulin in 9 patients.

Treatment response was divided into four grades according to platelet count values: grade 1: normalization of platelet count, grade 2: good response – platelet increase to 50–149 × 10⁹/l, grade 3: partial response: platelet increase to 20–50 × 10⁹/l, grade 4: poor response – platelet increase to less than 20 × 10⁹/l. The time of platelet decrease under 50, 30 and 20 × 10⁹/l was evaluated in patients with responses of grade 1 and 2.

Grade 1 response was observed in 6/12 (50 %) patients, type 2 in 4/12 (33,3 %) patients, type 3 and 4 in one patient (8,3 %). The effect was transient in all patients. The period of platelet count increase above 50 × 10⁹/l was longer than 21 days in only one patient. Platelet decrease under 20 × 10⁹/l was observed between 14–49 days after anti-D administration. After

a repeated therapy course, two patients had a durable platelet count increase above $30 \times 10^9/l$, and both are off treatment. In all patients, a decrease in haemoglobin level in the range 3–27 g/l (median 12 g/l) as a result of Coombs-positive haemolytic anaemia was observed. The haemoglobin decrease was not clinically significant. In three patients, a brief increase in body temperature without chills, despite preventive antipyretic administration, was observed. No other side effects of therapy appeared.

Grade 1 and 2 responses were seen in all 7 patients with a previously good response to HDIVIG. The only one poor responder to anti-D had had no response to HDIVIG in the past.

Anti-D globulin has no effect on the ITP pathogenetic mechanism. Its effect is only transient; a cure of the disease cannot be expected after its administration. However, in patients with clear indication for therapy, anti-D globulin can serve as another treatment option apart from corticosteroids and HDIVIG. Repeated courses of anti-D globulin can give the time to overcome critical periods with significant bleeding until partial or complete remission of the disease is achieved. Its use is suitable for the planned improvement of platelet count before surgery or intervention in the mouth cavity. One of its advantages is the possibility of short infusion in an outpatient setting and lower cost in comparison with HD IVIG.

For the definitive evaluation of efficacy, optimal dose and side effects of anti-D in children with the chronic form of ITP, further systematic studies in a larger cohort of patients are needed.

Key words: immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura, chronic form, children, treatment, anti-D globulin, hemolytic anaemia.

Úvod

Chronická forma imunitní (idiopatické) trombocytopenické purpury (ITP) je definována jako získaná izolovaná trombocytopenie bez klinických a laboratorních známek jiného onemocnění, trvající déle než šest měsíců od stanovení iniciální diagnózy. Je typickým autoimunitním onemocněním postihujícím krevní elementy. Příčinou nemoci je tvorba autoprotilátek namířených proti povrchovým antigenům trombocytů. Trombocyty s navázanou protilátkou jsou vychytávány a destručovány v buňkách monocyto-makrofágového systému, převážně ve slezině. Důsledkem je výrazně zkrácené přežívání trombocytů, často na méně než 1 den. V dětském věku se chronická forma ITP vyskytuje v incidenci přibližně 1:250 000 dětí/rok, vyvíjí se u 10–20% dětských pacientů s akutní formou ITP (1).

Na rozdíl od akutní ITP, která se vyskytuje hlavně ve věkové kategorii 2–8 let, je chronická forma častější u dětí nad 10 let věku a převažuje u ženského pohlaví. Mohou se objevit i období různě dlouho trvajících re-

misí s následnými exacerbacemi. U 50–78% pacientů jsou popisovány spontánní remise, někdy i po mnoha letech trvání nemoci (1, 2, 3). U části dětských pacientů se však rozvíjí závažné dlouhotrvající onemocnění s výraznou morbiditou, které může významně ovlivnit kvalitu života dítěte. Léčba chronické formy ITP je často velmi svízelná a je dodnes zdrojem rozsáhlých diskuzí mezi dětskými hematology (2, 4).

V léčbě chronické ITP jsou standardně používány:

- kortikosteroidy
- vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů (HD IVIG)
- splenektomie.

Kortikosteroidy jsou většinou podávány v co nejnižších účinných denních dávkách, nebo ve formě krátkodobě podávaných vysokých – tzv. bolusových dávek. Dlouhodobé denní podávání kortikosteroidů většina autorů nedoporučuje pro řadu nežádoucích vedlejších účinků, jsou často navíc odmítány hlavně

adolescentními pacienty (5, 6). Podávání HD IVIG je finančně velmi nákladné, vyžaduje aplikaci ve formě mnohahodinové infuze, nese rovněž riziko nežádoucích účinků včetně obecného rizika výrobků z lidské plazmy a jeho efekt je přechodný. Splenektomie je indikována pouze u malé skupiny dětí s nejtěžším průběhem onemocnění, je doporučována pouze při trvání nemoci déle než rok a při závažných projevech krvácení (7).

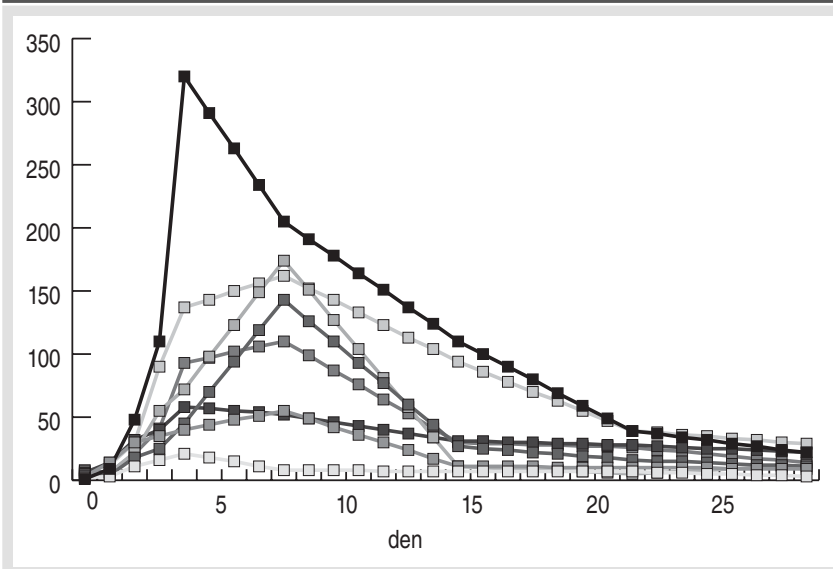
K dalším lékům, používaným v léčbě pacientů neodpovídajících na standardní léčbu, patří např. azathioprin, danazol, cyklosporin A, interferon $\alpha 2b$, vincristin a cyklofosamid. Všechny tyto léky mohou mít v dětském věku řadu závažných nežádoucích účinků (nephrotoxicita, hepatotoxicita, rozvoj pancytopenie, indukce dalšího autoimunitního onemocnění aj.). Zkušenosti s jejich použitím u dětí s ITP jsou navíc poměrně malé (5, 6). Z výše uvedených skutečností vyplývá logicky snaha o nalezení co neúčinnějšího a nejbezpečnějšího způsobu léčby s minimem nežádoucích účinků.

Tabulka 1. Základní charakteristiky pacientů souboru

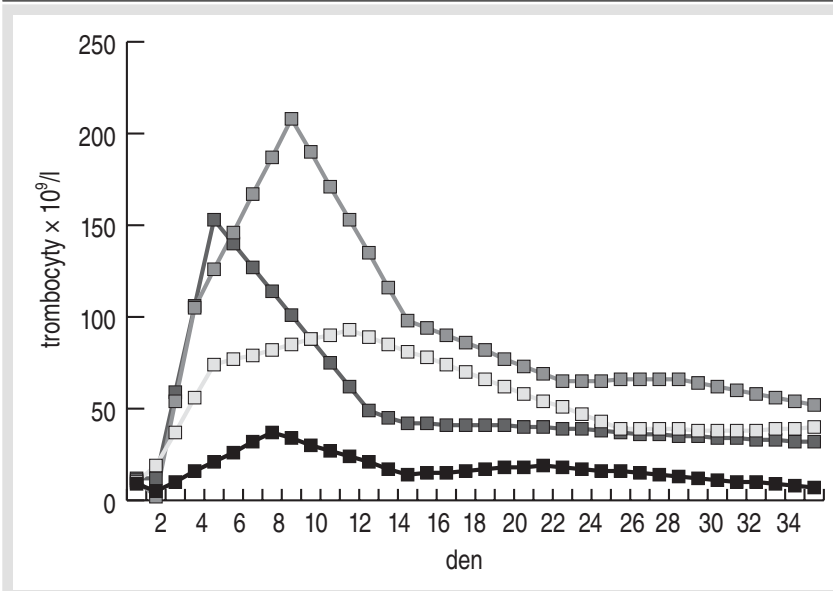
Číslo pacienta	Pohlaví / věk (roky)	Délka trvání ITP (roky)	Protilátky (IFL, MAIPA, PAIg)	Předchozí léčba	Počet dávek anti-D	Trombocyty před anti-D ($\times 10^9/l$)	Trombocyty po anti-D ($\times 10^9/l$)*	Pokles Hb (g/l)	Trombocyty po HDIVIG ($\times 10^9/l$)
1	Ž/13	2	T+	KS, IVIG	3	9	342	19	215
2	Ž/13	1,5	neg.	KS, IVIG	2	3	19	3	25
3	M/7	2	ND	KS, IVIG	2	4	66	27	165
4	Ž/7	2	ND	KS, IVIG	3	6	143	18	211
5	Ž/7	3,5	ND	KS, IVIG	1	14	175	22	314
6	Ž/12	2,5	S+	KS, IVIG, IFN	1	17	52	7	125
7	Ž/15	2	T+	KS	2	9	175	16	nepodán
8	Ž/5	1,5	T+	KS, IVIG, CSA	1	3	166	6	62
9	Ž/12	0,5	negat.	KS	3	5	37	13	nepodán
10	Ž/18	1	S+	KS, IVIG	2	19	93	11	350
11	Ž/10	1	HLA+, PAIg+	KS	2	2	208	17	nepodán
12	M/9	0,5	S+	KS	1	12	153	10	nepodán

IFL – imunofluorescence, MAIPA – metoda k průkazu protilátek proti specifickým destičkovým glykoproteinům, PAIg – imunoglobuliny vázané na povrch trombocytů – průkaz průtokovou cytometrií, T – protilátky vázané na trombocyty, S – volné protilátky v séru, KS – kortikosteroidy, *nejvyšší dosažená hodnota počtu trombocytů po podání anti-D globulinu

Graf 1. Dynamika změn počtu trombocytů po 1. podání anti-D globulinu – pacienti 1–8



Graf 2. Dynamika změn počtu trombocytů po 1. podání anti-D globulinu – pacienti 9–12



V roce 1984 se objevila první zpráva o efektu podání anti-D globulinu u pacientů s ITP. Salama a spoluautoři (8) při jeho prvním použití u ITP vyšli z hypotézy, že nízký titr anti-A a anti-B antierytrocytních protilátek obsažených v imunoglobulinových preparátech se může podílet na blokádě Fc receptorů monocyto-makrofágového systému. Hypotéza o možném účinku anti-D globulinu byla založena na teorii substituce vazby trombocytů s navázanou protilátkou na Fc receptory za vazbu erytrocytů s navázanou anti-D protilátkou, jejímž důsledkem by mělo být zvýšení počtu trombocytů v cirkulaci. Autoři skutečně prokázali vzestup počtu trombocytů po podání anti-D u většiny RhD pozitivních pacientů s ITP. U RhD negativních pacientů ke zvýšení počtu trombocytů nedošlo (5). Od té doby se rozšířilo použití anti-D globulinu v léčbě akutní i chronické ITP u dospělých, převážně v Kanadě a Spojených

státech amerických (9, 10, 11). V 90. letech byly publikovány první práce o podání anti-D globulinu u akutní a chronické ITP u dětí (12, 13, 14). Anti-D globulin nebyl v České republice pro léčbu pacientů s ITP dosud používán.

Cíl práce

Zhodnotit efekt a vedlejší účinky podávání anti-D globulinu u dětských pacientů s chronickou formou ITP.

Pacienti a metody

Do sledovaného souboru bylo zařazeno 12 RhD pozitivních dětských pacientů s chronickou formou ITP léčených ve čtyřech dětských hematologických centrech. Žádný z pacientů nebyl splenektomován. Jednalo se o deset dívek a dva chlapce ve věku 5–18 let (medián 11 let) s dobou trvání trombocytopenie 6–42 měsíců (medián 24 měsíců). Trombocyty se při zahá-

jení léčby pohybovaly v rozmezí $3\text{--}19 \times 10^9/l$ (medián $7,5 \times 10^9/l$). Před zahájením podání anti-D globulinu byli pacienti léčeni: kortikoidy (12 pacientů), HD IVIG (8 pacientů), Cyklosporinem A (jedna pacientka) a interferonem $\alpha 2b$ (jeden pacient). V době podávání anti-D globulinu nebyly pacientům podávány jiné léky kromě antipyretik, všichni byli sledováni po dobu 6 měsíců po podání první dávky anti-D globulinu.

Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 1.

Anti-D globulin (WinRho SDF, Cangene Corporation, Canada) byl podáván v dávce $50\text{--}60 \mu\text{g/kg}$ ve 20minutové infuzi při hospitalizaci nebo na hematologické ambulanci (dávka dle hmotnosti byla zaokrouhlena na násobek $300 \mu\text{g}$ – obsah jedné lahvičky). Šedesát minut před aplikací bylo podáno antipyretikum (paracetamol) jako prevence možné pyretické reakce.

Laboratorní vyšetření: kompletní krevní obraz včetně retikulocytů byl vyšetřen v den 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28. Trombocyty byly měřeny z krve odebrané do EDTA (etylendi-aminotetraoctová kyselina) na automatickém analyzátoru krevních elementů a jejich počet byl ověřen při hodnocení nátěru periferní krve. V den 0 byl vyšetřen přímý a nepřímý antiglobulinový test. Před podáním léku a 24 hodin po jeho podání bylo u 10 pacientů provedeno i biochemické vyšetření séra (transaminázy a základní biochemické parametry hemolýzy: bilirubin, haptoglobin, volný hemoglobin plazmy, LDH). U 9 pacientů byly vyšetřeny protilátky proti trombocytům metodou MAIPA před aplikací a týden po aplikaci léku.

Při poklesu trombocytů na hodnoty stejné jako při zahájení podání první dávky bylo u 8 pacientů podání anti-D globulinu opakováno. Ostatní 4 pacienti byli v dalším průběhu léčeni jinými léky (HD IVIG, kortikoidy). Počet podaných dávek anti-D globulinu u jednotlivých pacientů je uveden v tabulce 1.

Odpověď na léčbu byla rozdělena dle nejvyššího dosaženého počtu trombocytů do čtyř typů:

1. normalizace počtu trombocytů: vzestup počtu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$
2. příznivá odpověď: zvýšení počtu trombocytů na hodnoty $50\text{--}149 \times 10^9/l$ v průběhu 7 dnů po aplikaci
3. částečná odpověď: zvýšení počtu trombocytů na hodnoty $20\text{--}50 \times 10^9/l$
4. neodpovídavost: vzestup počtu trombocytů na méně než $20 \times 10^9/l$.

U pacientů s typem odpovědi 1 a 2 byla vyhodnocena doba poklesu trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ (bezpečná hemostatická hranice), pod $30 \times 10^9/l$ (hodnota trombocytů, při které obvykle pacient ještě nevyžaduje léčbu), u pacientů

s typem odpovědi 1, 2 a 3 byla hodnocena i doba poklesu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$ (hodnota trombocytů, při které se již objevují krvácivé projevy a v některých případech je již indikována léčba).

Výsledky

Po první dávce anti-D globulinu byla odpověď na podání léku dle výše uvedených typů (1 až 4) hodnocena takto:

1. 6 pacientů (50%)
2. 4 pacienti (33,3%)
3. 1 pacient (8,3%)
4. 1 pacient (8,3%).

Ke zvýšení počtu trombocytů nad bezpečnou hemostatickou hranici $50 \times 10^9/l$ došlo tedy u 83,3% dětí, a to mezi 2.–7. dnem po podání léku. Vzestup počtu trombocytů byl u všech pacientů přechodný. Ve skupině pacientů s typem odpovědi 1 a 2 došlo s výjimkou jediného pacienta (pacient č. 11, graf 2) k poklesu trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ do 21 dnů. K poklesu počtu trombocytů na hodnotu pod $30 \times 10^9/l$ došlo v rozmezí 14–28 dní (medián 21 dní). Doba poklesu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$ byla velmi variabilní, pohybovala se mezi 14–49 dny po podání. Maximální hodnoty trombocytů bylo u všech dětí dosaženo mezi 4.–7. dnem po podání léku.

Dynamika počtu trombocytů v průběhu prvního podání anti-D globulinu u jednotlivých pacientů je sumarizována v grafu č. 1 a 2. Po půl roce sledování bylo možno konstatovat, že u dvou pacientů, kterým byl lék podán opakovaně, zůstává počet trombocytů trvale nad $30 \times 10^9/l$, oba jsou bez léčby.

Hladina hemoglobinu klesla o 3–27 g/l (medián 12 g/l), u žádného pacienta však nebyl pokles hemoglobinu provázen klinickými příznaky a nevyžadoval transfúzi erytrocytární masy. Počet retikulocytů vzrostl na 3,1–7,2% (medián 4,1%).

Ostatní laboratorní známky hemolýzy byly mírné. Vzestup hladiny bilirubinu v séru nepřesáhl 65 $\mu\text{mol/l}$ (norma: 0–23 $\mu\text{mol/l}$), hladina LDH byla zvýšena pouze u 5 pacientů, její hodnota nepřesáhla 11,7 $\mu\text{kat/l}$ (norma: 3,8–7,0 $\mu\text{kat/l}$). Všichni pacienti měli nízkou hladinu haptoglobinu v séru.

U tří pacientů souboru (25%) se po podání objevila pyretická reakce (T do 39 °C) bez třesavky i přes preventivní podání antipyretika (paracetamol v dávce 15 mg/kg). U jednoho z těchto tří pacientů byl vzestup teploty provázen bolestí hlavy. Další závažnější vedlejší účinky nebyly pozorovány.

U pěti pacientek jsme sledovali přetrvávající pozitivitu přímého antiglobulinového testu (PAT), pozitivita PAT v klesajícím titru byla zaznamenána po dobu 12–16 týdnů po podání dávky anti-D globulinu.

Osm pacientů souboru bylo v minulosti léčeno podáním HD IVIG. Sedm z těchto osmi pacientů odpovědělo příznivě na podání obou léků. Patientka, která neodpověděla na HD IVIG, neodpověděla ani na anti-D globulin.

U šesti z devíti vyšetřených pacientů byly před zahájením léčby metodou MAIPA prokázány protilátky proti trombocytům (tabulka 1). U 3 pacientů šlo o protilátky vázané na trombocyty, u 3 pacientů o volné protilátky v séru. Sedm dní po aplikaci anti-D globulinu byla u všech tří pacientů s průkazem protilátek vázaných na trombocyty před zahájením léčby opět prokázána pozitivita protilátek stejného typu. U pacienta č. 1 a 6 došlo k vymizení volných protilátek v séru.

Diskuze

Názory na léčbu dětí s chronickou formou ITP se mezi dětskými hematology liší, dosud neexistuje shoda v jednotném léčebném přístupu. Všechny dobře míněné snahy vnést větší jednotu do léčebných schémat zatím selhávají (2). I přes přetrvávající diskuze však existují základní pravidla léčby chronické ITP u dětí, která jsou akceptována většinou dětských hematologů. Patří k nim:

- vedení léčby zkušeným dětským hematologem
- individuální přístup
- indikace léčby nejen podle počtu trombocytů, ale i dle klinického nálezu, pouze vzácně při hodnotě trombocytů nad $30 \times 10^9/l$
- nevhodnost dlouhodobého podávání denních dávek kortikoidů
- omezení indikace splenektomií (věk nad 5 let, trváním nemoci déle než 1 rok s projevy krvácení do sliznic a trombocyty trvale pod $10,0 \times 10^9/l$) (7).

Léčba je jednoznačně indikována při významném slizničním krvácení, protrahovaných epistaxích, silném menstruačním krvácení nebo v situacích, kdy je nutno zvýšit počet trombocytů před chirurgickými výkony nebo zákroky v dutině ústní (1). U adolescentů je ošetřující lékař často postaven před řadu otázek souvisejících s kvalitou života, které mohou významně ovlivnit rozhodování o způsobu léčby.

Dosud neexistuje jednoznačně spolehlivý ani tzv. „bezpečný“ lék. I podání standardně doporučených léků, ke kterým patří kortikoidy a vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů, má své nevýhody. Kortikoidy mohou při dlouhodobém podávání vést k poruše růstu, přírůstku hmotnosti, únavnosti, osteoporóze, velké dávky až k poruše glukózové tolerance. Nejsou příliš vhodné v přípravě před chirurgickými zákroky a v pooperačním období nebo při výrazném poklesu trombocytů pozorovanému

občas v průběhu virových a bakteriálních infekcí. Jejich vedlejší účinky při dlouhodobém podávání jsou pro řadu pacientů, ke kterým nejčastěji patří adolescentní dívky, špatně akceptovatelné. HD IVIG je preparát vyrobený z lidské plazmy, jeho podávání většinou vyžaduje hospitalizaci, po jeho podání jsou rovněž popisovány nepříznivé účinky jako alergické a pyretické reakce, vzácně rozvoj selhání ledvin a aseptické meningitidy. U ostatních léků s imunosupresivními nebo imunomodulačními účinky převažují často rizika jejich podání nad příznivým efektem. V posledních letech je navíc patrný zřetelný odklon od splenektomie u dětí s chronickou formou ITP. Hlavními motivy snahy o oddálení splenektomie je jednak riziko sepse po splenektomii, dále relativně nízký výskyt závažných krvácení u chronické ITP a v neposlední řadě možnost spontánní remise i po mnoha letech trvání nemoci. Proto jsou stále hledány nové léčebné přístupy.

V 80. letech byl mezi léky používané pro léčbu akutní i chronické formy ITP u dospělých s ITP zařazen anti-D globulin. Anti-D je hyperimunní globulin s vysokým titrem protilátek proti RhD antigenu vyrobený z lidské plazmy. Je používán hlavně v prevenci imunizace RhD antigenem plodu u RhD negativních matek. Mechanismus jeho účinku u pacientů s ITP zatím nebyl jednoznačně objasněn. Obecně je dosud uznávána teorie blokády monocytomakrofágového systému erytrocyty s navázanou anti-D protilátkou (10). Anti-D globulin nemá efekt u RhD negativních pacientů, což demonstruje skutečnost, že odpověď na anti-D vyžaduje vazbu molekul IgG na erytrocyty. Někteří autoři předpokládají imunomodulační efekt anti-D globulinu (10). Byl prokázán jeho vliv na hladiny cytokinů (15, 16) a ovlivnění funkce granulocytů (17).

Použití anti-D globulinu u ITP má význam pouze u RhD pozitivních pacientů. Dle prevalence RhD negativních jedinců v populaci jej tedy nelze použít asi u 15–17% pacientů s ITP.

Studie u dospělých pacientů prokázaly, že po opakovaném podání anti-D globulinu u dospělých pacientů lze u části pacientů oddálit nebo zcela eliminovat nutnost splenektomie. Cooper (11) v souboru 28 dospělých pacientů s ITP léčených anti-D prokázal, že u 43% pacientů bylo možno po opakovaném podání anti-D globulinu vysadit léčbu bez provedení splenektomie.

Newman (18) prokázal ve studii 27 dospělých pacientů s ITP, že podání vyšší dávky anti-D (75 $\mu\text{g/kg}$) prodlužuje signifikantně dobu odpovědi z 21 na 46 dní bez zvýšení stupně hemolýzy.

V publikovaných pracích je anti-D globulin většinou hodnocen jako preparát, který má

relativně málo vážných nežádoucích účinků a přijatelnou cenu. Práce, hodnotící jeho použití u dětských pacientů s ITP, jsou zatím nečetné (12, 13, 14, 15). Prospektivní studie hodnotící vliv opakovaného podání anti-D globulinu u dětí na oddálení nebo eliminaci indikace splenektomie zatím nebyly publikovány.

V našem souboru pacientů jsme potvrdili přechodný vzestup trombocytů po podání anti-D globulinu u 11 z 12 (91,7%) pacientů souboru, u 6 z 12 pacientů (50%) se hodnota počtu trombocytů na přechodnou dobu normalizovala. Vzestup počtu trombocytů byl pozorován také u pacientky neúspěšně léčené cyklosporinem a u další pacientky léčené interferonem $\alpha 2b$ bez většího efektu. U dvou pacientů bylo dosaženo po opakovaném podání anti-D globulinu partiální remise onemocnění, oba jsou bez léčby.

Provedli jsme srovnání účinku anti-D globulinu a HD IVIG. U tří pacientů byl efekt obou léků jak při hodnocení vzestupu počtu trombocytů (normalizace) tak doby trvání účinku srovnatelný. U tří pacientů s typem odpovědi č.2 po podání anti-D globulinu mělo podání HD IVIG výraznější efekt – došlo k plné normalizaci počtu trombocytů. U pacientky č. 8 vedlo naopak podání anti-D globulinu k normalizaci počtu trombocytů na rozdíl od HD IVIG, po kterých se počet trombocytů zvýšil maximálně na $60 \times 10^9/l$. U pacientek č. 1 a 8 bylo po aplikaci anti-D globulinu možno sledovat pozvolnější pokles počtu trombocytů k hodnotám pod $20 \times 10^9/l$ (35 a 28 dní) ve srovnání s HD IVIG podanými v dávce 0,8 g/l (14 a 21 dní).

K nejzávažnějším popisovaným vedlejším účinkům anti-D globulinu patří hemolytická anémie. Po aplikaci anti-D byly popsány i ojedinělé případy akutní intravaskulární hemolýzy s hemoglobinurií, ve dvou případech provázené selháním ledvin (19). Všichni pacienti našeho souboru měli Coombs-pozitivní hemolytickou anémii, pokles hladiny Hb byl u 11 pacientů mírný a žádné z dětí nevyžadovalo transfúzi erytrocytů. U pacienta č.3 došlo k výraznému poklesu Hb (o 27 g/l). Hemolýza erytrocytů však nebyla kromě ikteru sklér provázena dalšími klinickými symptomy. U žádného z pacientů jsme neprokázali zvýšení volného Hb plasmy jako ukazatele intravaskulární hemolýzy. Hladina Hb vzrostla u všech pacientů na původní hodnotu v rozmezí 7–42 dní.

U tří pacientů byl zaznamenán vzestup teploty i přes podání antipyretika provázený v jednom případě navíc bolestí hlavy.

I přes řádné vyšetření dárců krve a použití nejmodernějších zpracovatelských postupů používaných při výrobě přípravků z lidské plazmy (zaměření na eliminaci a inaktivaci virů) nelze zcela vyloučit riziko přenosu infekčních agens (20). Po podání anti-D globulinu dosud nebyl popsán případ přenosu dosud známých patogenů přenášených krevními deriváty.

Anti-D globulin není lék, který zasahuje do základního patogenetického mechanismu ITP. U tří pacientů souboru jsme prokázali přetrvávání protilátek vázaných na trombocyty 7 dní po podání léku, což podporuje hypotézu, že anti-D globulin nezasahuje do mechanismu tvorby trombocytárních protilátek a neovlivňuje jejich vazbu na trombocyty. Jeho podání tedy není kauzální léčbou a nelze od něj očekávat vyléčení pacienta.

Aplikace anti-D globulinu u námi sledovaných dětí jednoznačně vedla k dočasnému zlepšení kvality života. Rodiče i děti vnímali velmi pozitivně krátkou dobu aplikace a možnost ambulantního podání. Při dobré spolupráci

ošetřujícího hematologa a obvodního pediatra je možno minimalizovat pobyt dítěte v nemocnici a monitorovat efekt léčby ambulantně. Dle zkušeností s jeho podáním u našich pacientů se anti-D globulin ukazuje jako jedna z možností, jak zlepšit kvalitu života dětských pacientů s chronickou ITP. Jeho opakované podávání může dát rovněž pacientovi šanci na dosažení spontánní remise onemocnění a eliminovat tak nutnost splenektomie. Jeho použití může být vhodnou alternativou i v léčbě RhD pozitivních pacientů s relapsem ITP nebo při plánované přípravě pacienta před operací nebo zákroky v dutině ústní místo obvykle podávaných HD IVIG. Z ekonomického hlediska je cena anti-D globulinu podstatně nižší než cena HD IVIG (cena jedné dávky pro pacienta vážícího 30 kg: 4305 Kč, HD IVIG 1 g/kg: 26900 Kč).

K definitivnímu zhodnocení efektu anti-D globulinu, jeho optimální dávky a vedlejších účinků u dětských pacientů s chronickou formou ITP jsou nutné další systematické studie na velkém souboru pacientů

Literatura

- Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Ped Clin North Amer* 1996; 43: 757–769.
- Nugent D. Controversies in the treatment of pediatric immune thrombocytopenias. *Blood Reviews* 2002; 16: 15–17.
- Tait RC, Evans DIK. Late spontaneous recovery of chronic thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1993; 68: 680–68.
- Starý J, Smíšek P, Spoustová L, et al. Imunní (idiopatická) trombocytopenická purpura – incidence, diagnostické a léčebné přístupy v České republice. *Čes.-slov. Pediatr* 2001; 56: 111–115.
- Chessels J. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: primum non nocere. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1326–1328.
- Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37: 35–41.
- George JN, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guidelines developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.
- Salama A, Kiefel V, Amberg R, Mueller-Eckhard C. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rheus antibodies. *Blut* 1984; 49: 29–35.
- Bennett CL, Weinberg PD, Golub RM, Bussel JB. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. *Semin Hematol* 2000; 37: 26–31.
- Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. *Blood* 1991; 77: 1884–1893.
- Cooper N, Woloski BMR, Fodero EM, et al. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood* 2002; 99: 1922–1927.
- Andrew M, Blanchette VS, Adams M, et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120: 5272–5275.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703–707.
- Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, et al. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999; 134: 21–26.
- Semple JW, Allen D, Rutherford M, et al. Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production. *Am J Hematol* 2002; 69: 225–227.
- Cooper N, Heddle NM, Haas M, et al. Intravenous (IV) anti-D and IV immunoglobulin achieve acute platelet increase by different mechanism: modulation of cytokine and platelet responses to IV anti-D by FcγRIIIa and FcγRIIIb polymorphisms. *Br J Haematol* 2004; 124: 511–518.
- Coopamah MD, Freedman J, Semple JW. Anti-D initially stimulates an Fc-dependent leukocyte oxidative burst and subsequently suppresses erythrophagocytosis via interleukin-1 receptor antagonist. *Blood* 2003; 102: 2862–2867.
- Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BMR, Bussel JB. A dose of 75 µg/kg/g of anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 µg/kg/g in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 1076–1078.
- Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho (D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic purpura patients. *Blood* 2000; 95: 2523–2529.
- Soldan K, Barbara J. The risk of infective transmission by blood transfusion in England. *J Clin Pathol* 1999; 52: 405–408.