

*Krystyna Zawilska

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) – początek ery agonistów receptora trombopoetyny

Primary immunologic thrombocytopenia (ITP) – the dawning of the thrombopoetin-receptor agonists

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu
Ordynator Oddziału: prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska

Streszczenie

Koncepcje mówiące o mechanizmach powstawania małopłytkowości w ITP zmieniły się z tradycyjnego poglądu na niszczenie płytek krwi poprzez autoprzeciwciała, na korzyść złożonych procesów, w których rolę odgrywa również upośledzone wytwarzanie płytek krwi, związane z względnym niedoborem trombopoetyny. Agoniści receptora trombopoetyny II generacji – romiplostym i eltrombopag okazały się skuteczne u 70-86% chorych na ITP nieoddziałujących na inne metody leczenia. Są one zarejestrowane do leczenia małopłytkowości odpornej na glikokortykosteroidy u chorych po splenektomii, oraz w przypadku istnienia przeciwwskazań do splenektomii.

Słowa kluczowe: płytki krwi, pierwotna małopłytkowość immunologiczna, agoniści receptora trombopoetyny

Summary

Recent research on the pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia (ITP) points to a role of suboptimal platelet production. The development of thrombopoietin-mimetic agents, which can increase platelet count by increasing platelet production, began a new era in the management of chronic ITP. Two agents, eltrombopag and romiplostim, can be effective in inducing safe platelet counts in 70-86% of patients, when all other treatments have failed. They have been approved for use in treating glucocorticosteroids-resistant patients who failed splenectomy or with contraindications to surgery.

Key words: platelets, chronic immune thrombocytopenia, thrombopoetin-mimetic agents

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest nabytym schorzeniem immunologicznym, przebiegającym z izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej $100 \times 10^9/l$, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkością. Jeszcze do niedawna skrót ITP oznaczał „idiopatyczną plamicę małopłytkową”, ale aktualna wiedza dotycząca immunologicznego tła choroby, jak również brak lub jedynie minimalne objawy skazy krwotocznej obserwowane w większości przypadków, doprowadziły do zrewidowania terminologii (1).

Dane dotyczące zachorowalności i częstości występowania ITP są skąpe. Pierwsze retrospektywne badanie przeprowadzone w latach 1979-1999 w Danii wykazało, że roczna zachorowalność na ITP w populacji osób w wieku > 15 lat wynosiła 2,64/100 000, wzrastała

z wiekiem – w wieku > 60 lat przekraczała 4,5/100 000, była nieznacznie większa u kobiet, przy czym w populacji > 60 lat różnice zależne od płci zanikały (2). Drugie prospektywne badanie epidemiologiczne objęło 3 mln dorosłych osób w północnej Anglii, gdzie roczną zachorowalność, przy uwzględnieniu małopłytkowości z liczbą płytek < 50 000/ μl , określono na 1,6/100 000. Wśród 245 osób, które zachorowały na ITP, nie stwierdzono różnic zależnych od płci, z wyjątkiem grupy osób w wieku 45-59 lat, cechującej się większą zachorowalnością u kobiet (3). Średnia wieku chorych w momencie rozpoznania w obu badaniach wynosiła 56 lat. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce oceniona na podstawie ankiety PLATE wynosi 3,5/100 000, co jest porównywalne z badaniami przeprowadzonymi w Danii (4). W zależności od czasu trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną, przetrwałą (trwającą od 3 do 12 miesięcy) i przewlekłą (trwającą ≥ 12 miesięcy) (1).

O ile ITP u dorosłych ma typowo podstępny początek, bez poprzedzającej infekcji wirusowej lub innej choroby, a jej przebieg jest zwykle przewlekły (5), to ITP u dzieci ma z reguły przebieg krótkotrwały, a w co najmniej dwóch trzecich przypadków obserwuje się samoistny powrót do zdrowia w okresie 6 miesięcy (6). Naturalny przebieg ITP u dorosłych jest zmienny i nieprzewidywalny. U osób dorosłych, znacznie rzadziej niż u dzieci zdarzają się samoistne remisje. W prospektywnej obserwacji 60-miesięcznej 245 nowo zdiagnozowanych chorych, z których 45 pozostawało bez leczenia, remisja wystąpiła u 5 osób (3). Retrospektywne badanie obejmujące 178 chorych (średni wiek 72 lata) na ciężką lub umiarkowaną postać ITP wykazało, że u 5,5% spośród 51% chorych, których nie leczono, wystąpiła remisja (liczba płytek $> 150\ 000/\mu\text{l}$) w czasie średnio 43 miesięcy, a u 87% nieleczonych chorych liczba płytek utrzymywała się na poziomie $> 50\ 000/\mu\text{l}$, bez objawów krwotocznych (7). Z innych badań wynika, że do samoistnej remisji doszło u 9% spośród 208 dorosłych chorych na ITP, poddanych długotrwałej obserwacji (5).

Zakres objawów przedmiotowych i podmiotowych ITP może być bardzo szeroki. U wielu pacjentów albo nie ma żadnych objawów skazy, albo objawy te są jedynie niewielkie. Częstość i nasilenie powikłań krwotocznych zależy od liczby płytek krwi, a także od dodatkowych czynników, jakimi są: wiek, zakażenia, niewydolność nerek, pobieranie leków upośledzających układ hemostazy lub powodujących uszkodzenie śluzówki żołądka oraz narażający na urazy styl życia. Czynniki te powinny być uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o wyborze właściwego postępowania. U części pacjentów dochodzi do ciężkich krwawień, między innymi: z przewodu pokarmowego, rozległych krwawień skórno-śluzówkowych albo śródczaszkowych. W retrospektywnej analizie 17 badań, przeprowadzonej przez Cohena i wsp. obejmującej 1817 chorych, ryzyko zgonu z powodu krwotoku wyniosło 49/1258-3023 pacjentów-lat (8). Ryzyko to było zależne od wieku i wahało się od 0,4% dla chorych w wieku < 40 lat, 1,2% w wieku 40-60 lat, do 13% w wieku > 60 lat. **Śmiertelność 5-letnią określono na 2% dla młodszych chorych, a 48% dla starszych.** Rokowanie dla postaci opornych ITP nie jest dobre – przewidywany czas życia 30-letniej kobiety ulega skróceniu o 20,4 lat. Z badań Portielje i wsp. wynika, że pacjenci, u których po 2 latach od rozpoznania liczba płytek $< 30\ 000/\mu\text{l}$ są szczególnie narażeni na ciężkie powikłania krwotoczne, zwiększające śmiertelność 4,2-krotnie (95%CI 1,7-10) (9). W pozostałej grupie pacjentów (85% z 152 chorych na ITP) udało się uzyskać trwałą wzrost liczby płytek do $> 30\ 000/\mu\text{l}$, a ich śmiertelność nie różniła się w porównaniu z ogólną populacją.

Bardzo trudnym problemem jest leczenie chorych na ITP z utrzymującą się małopłytkowością po splenektomii. Prospektywne badanie opublikowane przez Mc Millana i Durette wykazało, że po średnim czasie obserwacji 110 miesięcy 17 spośród 105 takich

chorych (16,2%) z liczbą płytek $< 30\ 000/\mu\text{l}$ zmarło z powodu krwawień (11 chorych) albo powikłań leczenia (6 chorych) (10). W retrospektywnym badaniu wieloosrodkowym obejmującym 402 chorych po splenektomii stwierdzono 3 zgony (0,7%) z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego, wszystkie w 6% podgrupie grupie chorych z oporną postacią ITP, definiowaną na podstawie utrzymującej się liczbie płytek $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (11). Podobnie w innym badaniu (12) do zgonu z powodu krwotoku mózgowego lub masywnego krwotoku z przewodu pokarmowego doszło u 3 spośród 140 chorych na ITP po splenektomii, przy czym byli to chorzy, u których nie uzyskano wzrostu liczby płytek po zabiegu.

Oprócz zagrożeń wynikających z ryzyka wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu krwawień, chorym na ITP grożą także liczne powikłania związane z leczeniem glikokortykosteroidami, dożylnymi immunoglobulinami, danazolem, innymi lekami immunosupresyjnymi lub rytuksymabem, zdarzają się również powikłania po splenektomii.

Z opublikowanej ostatnio analizy losów 407 chorych z Danii, u których rozpoznanie ITP ustalono w latach 1996-2007 wynika, że populacja ta była obciążona 2,3 zwiększonym ryzykiem śmierci w ciągu 5 lat w porównaniu z indywidualnie dobraną grupą kontrolną (95% CI 1,8-3,0). 5-letnia śmiertelność z powodu krwawień wyniosła 2,5%. Zwiększone było ryzyko nie tylko krwawień, ale także zakażeń (RR 4,5; 95% CI 3,3-6,1 w pierwszym roku po rozpoznaniu) i nowotworów hematologicznych (RR 4,7; 95% CI 1,7-12,7) w ciągu 5 lat. Z badania tego wynika wniosek, że uboczne skutki leczenia kortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi i splenektomii bardzo niekorzystnie rzutują na los chorych na ITP (13). Nie bez znaczenia jest także u chorych na ITP negatywny wpływ małopłytkowości i działań ubocznych stosowanych leków na jakość życia (14).

Etiologia ITP wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, ale istotną rolę odgrywa interakcja między płytkami krwi i komórkami prezentującymi antygen (*antigen-presenting cells* – APC) a limfocytami T i B. Nowe badania wskazują na defekt i/lub niedobór limfocytów T regulatorowych (CD4+ CD25+ FoxP3+), nieprawidłową odpowiedź cytokinową ze zwiększeniem wydzielania IL-17, IL-18 i pobudzenie komórek Th1 i NK do wydzielania interferonu γ . Wykazano, że różne antygeny (HIV, HCV, chinina) na zasadzie molekularnej mimikry stymulują tworzenie przeciwciał przeciwplatek o tej samej swoistości, które reagują resztami aminokwasowymi 49-66 cząsteczki płytkowej glikoproteiny IIIa (15). Miejscem wytwarzania przeciwciał jest głównie śledziona, a po kilku tygodniach trwania choroby również szpik kostny. Swoiste autooprzeciwciała przeciwplatekowe powodują niszczenie płytek krwi i zahamowanie ich wytwarzania w szpiku. Przeciwciała te należą do klasy IgG, znacznie rzadziej IgM lub IgA, i są skierowane przeciwko płytkowym glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, V i IV oraz innym antygenom bło-

nowym. Zwraca się uwagę na zakażenia wirusowe i *Helicobacter pylori*, które mogą modyfikować antygeny płytkowe i zwiększać ich immunogenność.

Opłaszczony przeciwciałami płytki ulegają fagocytozowi przez makrofagi, mające receptor dla fragmentu Fc immunoglobulin. Zwiększona ekspresja receptora Fc może być spowodowana działaniem różnych toksyn bakteryjnych, a także cytokin uwalnianych podczas zakażeń, np. interferonu γ . Pewne znaczenie może również mieć regulacja hormonalna pod wpływem estrogenów i progesteronu. Niszczenie płytek zachodzi głównie w śledzionie. U ~40% chorych na ITP nie wykrywa się przeciwciał przeciwplatek.

Alternatywnym mechanizmem małopłytkowości może być liza płytek krwi pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T (CD3/CD8) lub liza zachodząca z udziałem dopełniacza (16).

W ostatnich latach wykazano, że w patogenezie ITP odgrywa rolę nie tylko nasilone niszczenie płytek, ale również zmniejszone ich wytwarzanie, wynikające z nieprawidłowego dojrzewania megakariocytów i ich nasilonej apoptozy. Przyczyną tych zaburzeń jest najprawdopodobniej działanie przeciwciał przeciwplatek na megakariocyty. Stężenie trombopoetyny we krwi u chorych na ITP jest zbliżone do prawidłowego i znacznie mniejsze niż u chorych z małopłytkowością związaną z aplazją lub uszkodzeniem szpiku po chemioterapii. Wynika to z fizjologicznego braku sprzężenia zwrotnego w procesie syntezy trombopoetyny. Cytokina ta jest wytwarzana niemal wyłącznie w wątrobie konstytutywnie, tzn. niezależnie od stężenia we krwi krążącej, a jej stężenie jest regulowane poprzez stopień wiązania z receptorami c-Mpl 3, znajdującymi się na powierzchni komórek macierzystych, progenitorowych, megakariocytów i płytek. W związku ze zwiększoną ilością tych receptorów w ITP istnieje względny niedobór trombopoetyny.

Podstawą rozpoznania ITP jest stwierdzenie izolowanej małopłytkowości bez uchwytej przyczyny i wykluczenie innych chorób przebiegających z małopłytkowością. W rozmazie krwi obwodowej zwraca uwagę zwiększenie odsetka płytek „olbrzymich”, zwiększona jest także średnia objętość płytek (MPV). Wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku jest wiek > 60 lat (różnicowanie z zespołami mielodysplastycznymi) oraz trudności w wykluczeniu innych przyczyn małopłytkowości. Należy je też wykonać przed planowaną splenektomią (17, 18). Badania te wykazują zwykle zwiększoną liczbę megakariocytów bez cech dysplazji. Zaleca się wykonanie badań w kierunku zakażenia HCV, HIV w celu wykluczenia związku małopłytkowości z zakażeniem wirusowym. Wykrycie *Helicobacter pylori* i eradykacja tego patogenu u części pacjentów powoduje wzrost liczby płytek. Badanie przeciwciał przeciwplatek

wych nie jest zalecane do rutynowej diagnostyki, gdyż nie są one swoiste dla ITP i nie wykrywa się ich u około 40% chorych na ITP. Oznaczanie TSH i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie może być natomiast przydatne, gdyż nadczynność tarczycy występuje u około 8-14% chorych na ITP. Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 40% chorych na ITP, ich rutynowe badanie bez obecności objawów zespołu antyfosfolipidowego nie ma uzasadnienia. Oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych ułatwia różnicowanie z toczniem rumieniowatym układowym. Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym pozwala na różnicowanie z małopłytkowością ciężarnych. Badanie PCR w kierunku parwowirusa B19 i wirusa cytomegalii może być pomocne w diagnostyce przyczyn wtórnej małopłytkowości autoimmunologicznej.

Testami o nieudowodnionej lub niepewnej przydatności diagnostycznej są: oznaczanie stężenia trombopoetyny w surowicy, badanie retikulopłytek metodą cytometrii przepływowej, oznaczanie czasu krwawienia, oznaczanie stężenie IgG zaadsorbowanych na płytkach krwi, ocena aktywności dopełniacza w surowicy i badanie czasu przeżycia allogenicznych płytek krwi znakowanych ¹³¹J.

Celem leczenia jest zabezpieczenie chorego przed niebezpiecznym krwawieniem poprzez uzyskanie hemostatycznie sprawnej liczby płytek krwi.

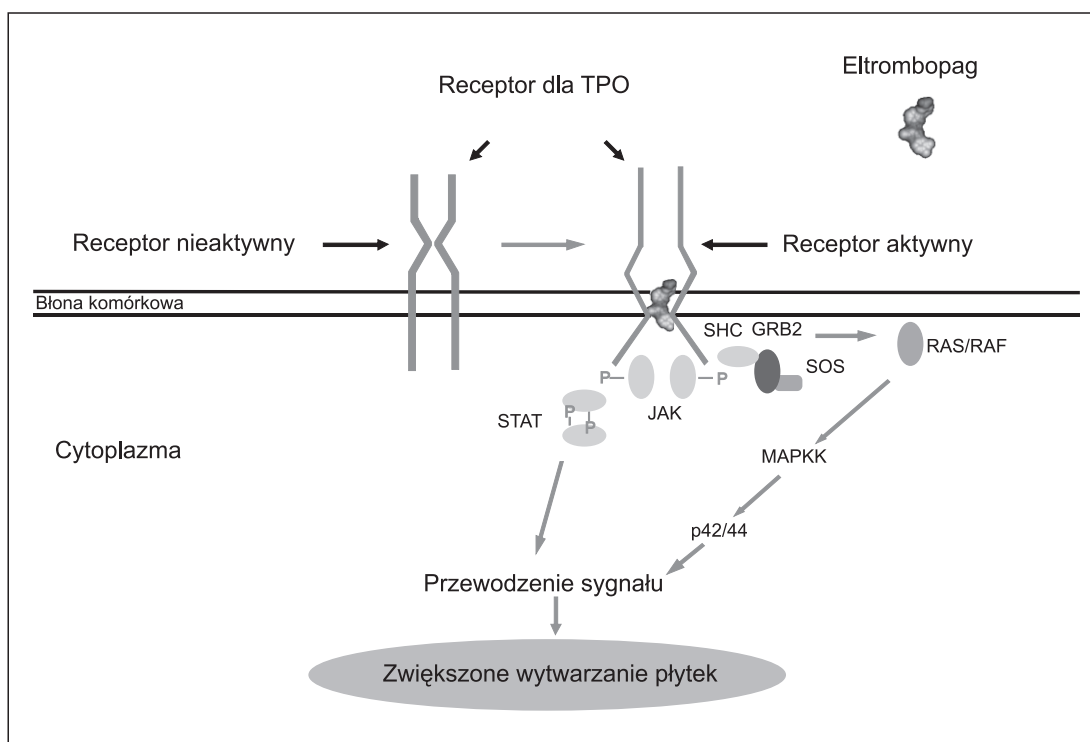
Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia, oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Postępowanie wymaga indywidualizacji, ale chorzy na ITP o łagodnym przebiegu, u których liczba płytek > 30 000/ μ l i nie ma objawów skazy krwotocznej, nie wymagają na ogół leczenia. W pierwszoliniowym leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy (GKS): prednizon p.o. 0,5-1,5 mg/kg/d (zwykle rozpoczyna się od 1 mg/kg/d) przez 1-2 tyg. albo deksametazon p.o. lub i.v. 40 mg/d przez 4 dni co 14, 21 lub 28 dni (1-6 cykli). Jeśli dochodzi do wzrostu liczby płytek > 50 000/ μ l, należy stopniowo zmniejszać dawkę GKS (w przypadku prednizonu co tydzień o 10 mg/d, do 0,5 mg/kg/d, a później o 5 mg/d tygodniowo). W większości przypadków lek należy całkowicie odstawić ze względu na niebezpieczeństwo objawów niepożądanych, których rozwój jest wprost proporcjonalny do wielkości dawki i czasu trwania leczenia. Jeśli mała dawka prednizonu (\leq 10 mg/dobę) pozwala na utrzymanie hemostatycznie efektywnej liczby płytek, a próby odstawienia leku prowadzą do niebezpiecznego jej obniżenia, można stosować prednizon przewlekłe. U chorych przyjmujących GKS przez > 3 miesiące zaleca się stosować suplementację wapnia i witaminy D w celu zapobiegania osteoporozie. U osób, które nie odpowiedziały na prednizon leczenie należy zakończyć w ciągu 4 tygodni.

U chorych nieodpowiadających na leczenie prednizonem w standardowych dawkach stosowano metyloprednizolon w dużych dawkach (30 mg/kg/d z redukcją dawki co 3. dzień do 1 mg/kg/d) *i.v.* i uzyskano wzrost liczby płytek u 80% chorych. Nie należy koniecznie dążyć do uzyskania prawidłowej liczby płytek. Leczenie można przerwać po uzyskaniu liczby płytek zapewniającej sprawną hemostazę, tj. 30 000-50 000/ μ l. U ~20% chorych występuje oporność na GKS, u większości pozostałych pacjentów po różnym czasie dochodzi do nawrotu małopłytkowości, dlatego trwałą odpowiedź uzyskuje się tylko u ~15% chorych. Wyniki stosowania deksametazonu wydają się lepsze – dobrą odpowiedź wczesną uzyskuje się u 85%, a trwałą odpowiedź u > 50% pacjentów, ale dotychczasowy czas obserwacji nie przekracza kilku lat.

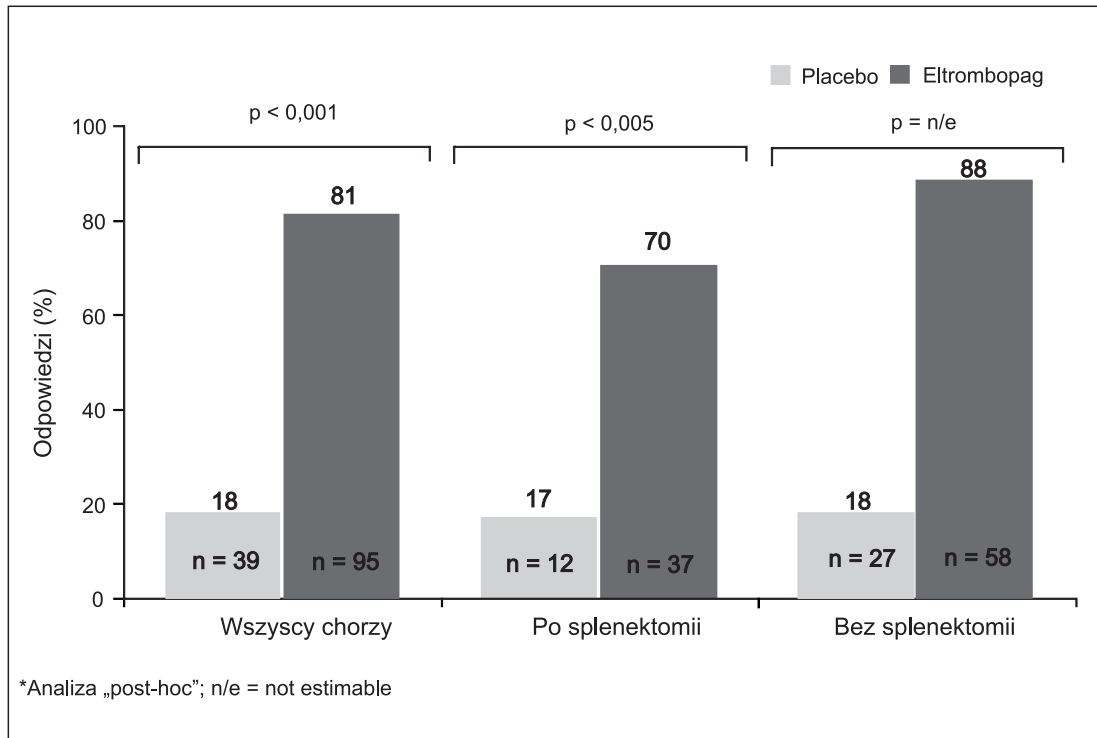
W nowych wytycznych (17, 18) uwzględniono dwie możliwości terapii drugoliniowej: leczenie zachowawcze albo leczenie chirurgiczne (splenektomia). **Do terapii drugoliniowej zachowawczej wprowadzono nową grupę leków – agonistów receptora trombopoetyny:** stosowany podskórnie 1 raz w tygodniu peptyd romiplostim (Nplate) i **doustny niebiałkowy lek eltrombopag** (Revolade). Leki te oddziałują na odrębne fragmenty przezbłonowej domeny ludzkiego receptora dla trombopoetyny i inicjują kaskady sygnałowe podobne, lecz nie identyczne, do kaskad wyzwalanych przez endogenną trombopoetynę, indukując proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych w szpiku kostnym. W wyniku dochodzi do zależnego od dawki zwiększenia liczby prawidłowych płytek krwi. Mechanizm działania eltrombopagu przedstawia rycina 1.

Eltrombopag w badaniu RAISE był stosowany w dawce 25-75 mg/d u 135 dorosłych chorych na przewlekłą ITP z liczbą płytek < 30 000/ μ L, po \geq 1 linii poprzedniego leczenia. Podczas 6-miesięcznego okresu leczenia stwierdzono znamienne wzrost liczby płytek i zmniejszenie skazy krwotocznej u 70% chorych po splenektomii i u 88% chorych z zachowaną śledzioną (ryc. 2), a także zmniejszenie konieczności stosowania terapii ratunkowej, zmniejszenie użycia innych leków stosowanych w leczeniu ITP, głównie GKS oraz znaczącą poprawę zależnej od zdrowia jakości życia. Lek ten okazał się też skuteczny w podgrupie chorych z najcięższą postacią ITP – z liczbą płytek < 15 000/ μ L (19).

W badaniu REPEAT oceniono skuteczność i bezpieczeństwo okresowego, powtarzanego stosowania 50 mg/d eltrombopagu u chorych na ITP z liczbą płytek 20 000-50 000/ μ L w 3 cyklach: 6 tyg. leczenia i 4 tyg. przerwy w leczeniu. Za kryterium odpowiedzi przyjęto liczbę płytek \geq 50 000/ μ L, albo wzrost 2 x w stosunku do wartości wyjściowej. Analizowano także częstość występowania i nasilenia krwawień (wg skali WHO i skali krwawień ITP) oraz bezpieczeństwo i tolerancję leczenia eltrombopagiem (20). Stwierdzono odpowiedź u 80% chorych po cyklu 1, u 87% – po cyklu 2 i 3. Średnia liczba płytek krwi wzrosła do > 79 000/ μ L po dniu 8 każdego cyklu, była nadal zwiększona 1 tydzień po zaprzestaniu leczenia, a obniżyła się do wartości wyjściowej po 2 tyg. Zaobserwowano zmniejszenie objawów skazy krwotocznej u ~50% chorych, tylko u < 23% pacjentów objawy skazy krwotocznej utrzymywały się w 43. dniu każdego cyklu. Ba da -



Ryc. 1. Budowa cząsteczki eltrombopagu i mechanizm działania tego leku.

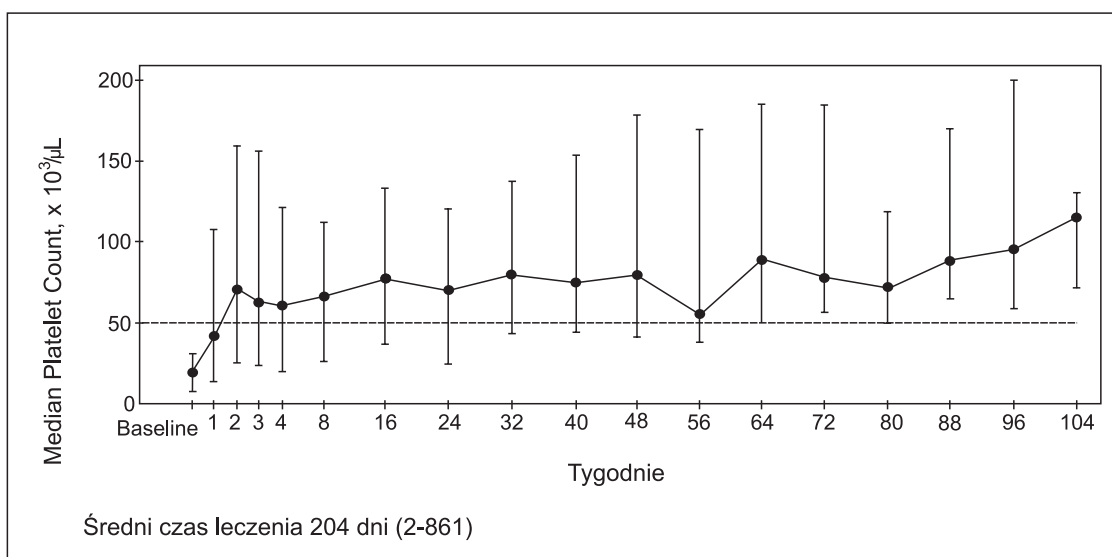


Ryc. 2. Wyniki stosowania eltrombopagu u chorych na ITP (n = 135) w porównaniu z grupą kontrolną (n = 62) w badaniu RAISE.

*Odpowiedź całkowita β % chorych, u których uzyskano zwiększenie liczby płytek do pomiędzy $\geq 50\ 000$ a $\leq 4\ 000\ 000/\mu\text{L}$ przez co najmniej 4 kolejne tygodnie kiedykolwiek w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia.

nie REPEAT wykazało, że powtarzane podawanie eltrombopagu pozwala na uzyskanie trwałej i przewidywalnej odpowiedzi u większości chorych na ITP. W otwartym badaniu klinicznym EXTEND poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania eltrombopagu u chorych na ITP, którzy uprzednio zakończyli udział w innym badaniu tego leku. Wstępna dawka eltrombopagu wynosiła 50 mg/d,

przy czym istniała możliwość dostosowania dawki (25-75 mg 1 x /dobę lub rzadziej) do liczby płytek ($50\ 000$ - $200\ 000/\mu\text{L}$) (21). Wzrost liczby płytek do $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ uzyskano u 86% w całej grupie 299 badanych, w tym u 82% spośród 115 chorych po splenektomii i u 89% spośród 184 chorych z zachowaną śledziona. Średnią liczbę płytek krwi w ciągu 2 lat u chorych włączonych do badania EXTEND przedstawia rycina 3.



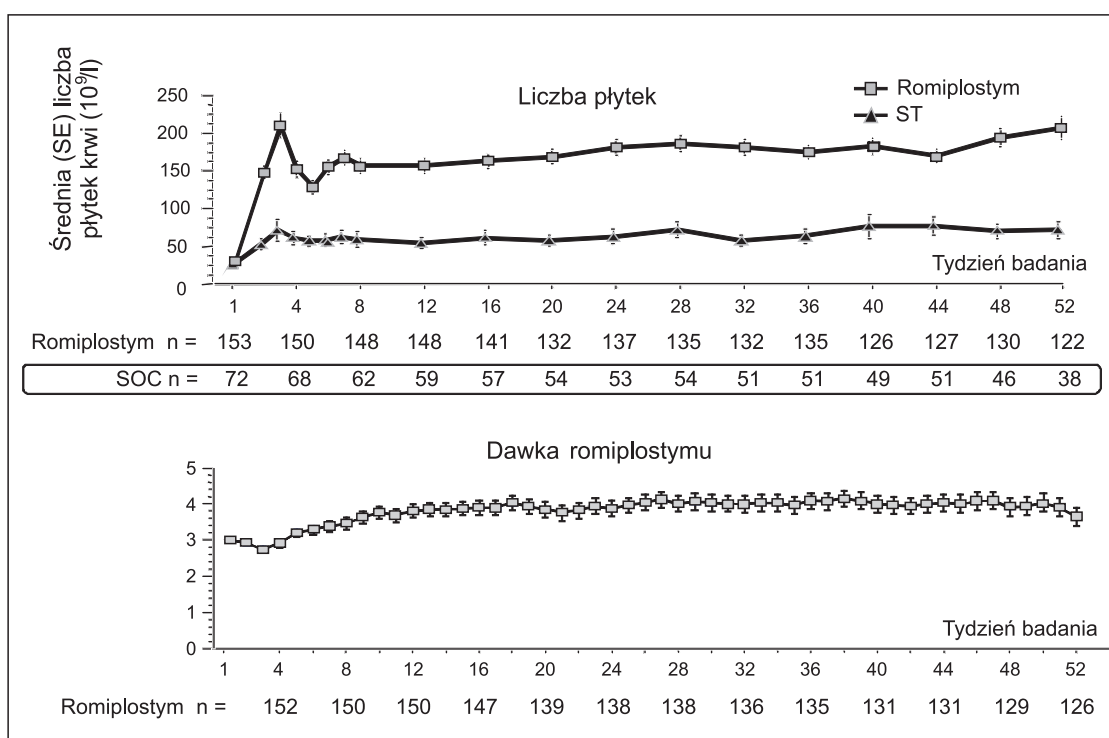
Ryc. 3. Średnia liczba płytek krwi w ciągu 2 lat u chorych na ITP włączonych do badania eltrombopagu EXTEND.

Z ciężkich działań niepożądanych wystąpiły bóle głowy u 2 chorych, zwiększenie aktywności aminotransferaz u 3 chorych, zaćma u 1 chorego, zakrzepica żył głębokich u 1 chorego, zatorowość płucna u 2 chorych, zakrzepica żył powierzchownych u 1 chorego.

Romiplostym stosowano w 2 randomizowanych, kontrolowanych placebo próbach klinicznych przez 24 tygodnie u 63 chorych na ITP po splenektomii i u 62 z zachowaną śledzioną, z liczbą płytek ≤ 30 G/l (22). Liczba płytek wzrosła do $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ u 25% pacjentów po tygodniu leczenia, a u 50% po 2-3 tygodniach. Trwałą odpowiedź – liczbę płytek $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ utrzymującą się przez > 6 tygodni podczas ostatnich 8 tygodni leczenia uzyskano u 49% leczonych romiplostymem i u 2,4% pacjentów otrzymujących placebo. 83% pacjentów z grupy badanej i tylko 7% z grupy kontrolnej miało $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ płytek przez przynajmniej 4 tygodnie leczenia. Znamienne mniej pacjentów otrzymujących romiplostym wymagało stosowania dodatkowych leków zwalczających małopłytkowość, mniejsza też była częstość ciężkich i umiarkowanych powikłań krwotocznych. Romiplostym był dobrze tolerowany, działania uboczne o niewielkim nasileniu były podobne w obu grupach. Z niepokojących objawów zwrócono uwagę na zwiększenie u 1 pacjenta ilości włókien retikuliny w szpiku, które cofnęło się po zaprzestaniu stosowania leku. U 2 chorych skutecznie leczonych romiplostymem i u 1 pacjenta z grupy kontrolnej wystąpiły tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe. Niedawno opublikowano wyniki wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby dorosłych pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną (n = 157), którzy prze-

byli ≥ 1 wcześniejsze leczenie, a ich liczba płytek była $< 50\ 000/\mu\text{L}$. Leczenie standardowe, dobierane przez badaczy, zastosowano u 77 pacjentów. Dawka początkowa romiplostymu wynosiła $3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ sc. 1 x/tydz., zwiększano ją do maksymalnie $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ w zależności od liczby płytek, którą starano się utrzymać w granicach $50\ 000$ - $200\ 000/\mu\text{L}$. Cotygodniowe wizyty pacjenta rejestrowano do 8. tygodnia, następnie co 4 tygodnie przez 52 tyg., a badanie zakończono po 6-miesięcznym okresie monitorowania bezpieczeństwa leczenia (23). Za niepowodzenie leczenia uznano utrzymywanie się liczby płytek $\leq 20\ 000/\mu\text{L}$ przez 4 kolejne tygodnie podawania najwyższej zalecanej dawki romiplostymu, zaistnienie epizodu „dużego” krwawienia, konieczność zmiany w leczeniu z powodu działań niepożądanych nie do zniesienia dla pacjenta lub konieczność wykonania splenektomii. Średnią dawkę płytek i dawkę stosowanego romiplostymu zamieszczono na rycinie 4.

W porównaniu z leczeniem standardowym stosowanie romiplostymu w okresie 52 tygodni spowodowało wzrost liczby płytek krwi, wiązało się z mniejszym odsetkiem niepowodzenia leczenia, mniejszym odsetkiem zabiegów splenektomii (9% vs 36%), mniejszą liczbą krwawień, mniejszą potrzebą stosowania innych metod leczenia ITP i poprawą wyników zależnej od zdrowia jakości życia. U ponad 90% pacjentów w obu grupach zgłoszono ≥ 1 zdarzenie niepożądane w okresie leczenia. Do najczęściej występujących należały ból głowy i zmęczenie. Ciężkie zdarzenia niepożądane to zapalenie płuc u 3 chorych, obrzęki u 3 chorych



Ryc. 4. Romiplostym vs leczenie standardowe w ITP – średnia liczba płytek krwi i dawka romiplostymu.

i zatorowość płucna u 3 chorych, 1 chory zmarł z powodu zapalenia płuc. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących romiplostym lub erytropoetynę. Włókna retikuliny wykryto w szpiku kostnym jednego pacjenta przyjmującego romiplostym w okresie monitorowania bezpieczeństwa, jednak wynik mieścił się w zakresie normy (stopień 2). Z badania tego wynika wniosek, że romiplostym może stanowić bezpieczną i skuteczną alternatywę dla leczenia standardowego, oddala także konieczność wykonywania splenektomii. Uniknięcie splenektomii może umożliwić samoistną remisję ITP oraz przynieść korzyści pacjentom, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Otwarte badanie kliniczne grupy chorych, którzy ukończyli poprzednie badanie z romiplostymem przeprowadzono w okresie od sierpnia 2004 – stycznia 2010 (24, 25). Grupa badana zawierała 292 pacjentów, w tym 63% kobiet i 32,5% chorych po splenektomii. Średni czas do rozpoznania ITP wynosił 4,9 lat (0,6-46,4 lat). Mediana czasu leczenia romiplostymem to 78 tyg. (1-277 tyg.), a mediana średniej dawki tygodniowej – 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (2,2-7,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Po pierwszym tygodniu średnia liczba płytek utrzymywała się w docelowym zakresie 50 000-200 000/ μL u 94,5% pacjentów. U > 50% pacjentów liczba płytek była \geq 50 000/ μL podczas \geq 90% wszystkich wizyt. Działania uboczne wystąpiły u 98% pacjentów, najczęstsze z nich to bóle głowy (38%), nieżyt nosowo-gardłowy (34%) i zmęczenie (32%). Częstość działań ubocznych (łącznie z

krwawieniami lub zakrzepicą) nie wzrastała z czasem trwania badania. Ilość retykuliny w szpiku pojawiła się lub uległa zwiększeniu u 11 pacjentów. Byli to chorzy z długim wywiadem chorobowym, po splenektomii, otrzymujący duże dawki romiplostymu. Zmarło 16 pacjentów, przy czym zdaniem badaczy tylko 2 zgony mogły być związane z leczeniem romiplostymem (niestabilna dławica piersiowa i zawał serca). Z badania wynika wniosek, że romiplostym umożliwia utrzymanie liczby płytek w granicach $50\text{-}200 \times 10^9/\text{L}$ w czasie do 277 tyg., z niewielkimi modyfikacjami dawki. Jest lekiem dobrze tolerowanym, jego bezpieczeństwo nie pogarsza się przy przedłużonym stosowaniu.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, można stwierdzić, że agoniści receptora trombopoetyny (eltrombopag i romiplostym) wiążą się i aktywują receptory dla trombopoetyny (Mpl), nie zawierają sekwencji homologicznych z trombopoetyną i efektywnie stymulują wytwarzanie płytek krwi. Leki te są skuteczne także u chorych po splenektomii. Większość działań ubocznych agonistów receptora trombopoetyny ma charakter łagodny lub umiarkowany, a częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych i nowotworów jest podobna jak w grupie kontrolnej. Ryzyko stosowania agonistów trombopoetyny to – nawrót małopłytkowości po zakończeniu leczenia i możliwość wzrostu ilości retykuliny w szpiku. Odległe działania uboczne tych leków nie są jednak jeszcze znane.

PIŚMIENNICTWO

- Rodeghiero F, Stasi R, Germesheimer T et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
- Fredriksen H, Schmidt K: The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909-913.
- Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR et al.: Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122: 966-974.
- Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K et al.: Grupa ds. Hemostazy PTHiT: Występowanie i leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej (IPM) w Polsce na podstawie danych ankietowych PLATE. *Acta Haematol Pol* 2009; 40, supl. streszcz. 35.
- Stazi R, Stipa E, Masi M et al.: Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436-442.
- Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH et al.: Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-2125.
- Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 210-216.
- Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubowitz O, Mozes B: The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-1638.
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-2554.
- McMillan R, Durette C: Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104: 956-960.
- Vianelli N, Galli M, de Vivo A et al.: Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: a long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-77.
- Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C et al.: Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003; 120: 1079-1088.
- Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC et al.: Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*, prepublished online Jan 24, 2011; doi:10.1182/blood-2010-10-312819.
- Michel M: Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Europ J Haematol* 2009; 82: supl. 71, 3-7.
- Semple JW, Provan D, Garvey MB, Freedman J: Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 405-409.
- Olsson B, Andersson PO, Jernas M et al.: T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9: 1123-1124.
- Provan D, Stasi R, Newland C et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
- Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K et al.: Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *PAMW* 2010;

- 120.Ikl Suppl.
19. Cheng G, Saleh MN, Bussel JB et al.: Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: results of phase III double-blind, placebo-controlled study (RAISE). *Blood* 2008; 112: abstr. 400
 20. Bussel J, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-48.
 21. Saleh M, Bussel J, Cheng G et al.: Long-term treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with oral eltrombopag: results from the EXTEND study. *Blood* 2009; 114: abstr 682.
 22. Kuter D, Bussel J, Lyons R et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
 23. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R et al.: Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889-1899
 24. Bussel JB, Kuter D, Newland A et al.: Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label Extension Study. *Blood* 2009; 114: abstr 681.
 25. Kuter D, Bussel JB, Newland A et al.: Long-term efficacy and safety of romiplostim treatment in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): final report from an open-label Extension Study. *Blood* 2010; 116: abstr. 68.

otrzymano/received: 04.05.2011
zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:
*Krystyna Zawilska
Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych
Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego
im. J. Strusia w Poznaniu
ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań
tel.: (61) 858-56-36, fax: (61) 852-76-11
e-mail: k.zawilska@interia.pl