



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Małopłytkowość – wskazania do zastosowania cytokin płytkotwórczych

Thrombocytopenia – indications for thrombopoietic cytokines administration

Janusz Kłoczko*, Anna Szumowska, Marzenna Galar

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Kłoczko, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 21.01.2013

Zaakceptowano: 04.02.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna
- trombopoetyna
- romiplostim
- eltrombopag

Keywords:

- Primary immune thrombocytopenia
- Thrombopoietin
- Romiplostim
- Eltrombopag

ABSTRACT

The most common cause of isolated thrombocytopenia is primary immune thrombocytopenia (ITP). For patients failing initial corticosteroid-based treatment and with refractory ITP post-splenectomy, thrombopoietin receptor agonists are indicated. Two of this thrombopoiesis-stimulating agents have been approved for use in ITP – eltrombopag, formulated for oral administration, once a day and romiplostim, which is administered weekly as a subcutaneous injection.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Małopłytkowość może być samodzielną chorobą lub powikłaniem w wielu różnych chorobach i stanach klinicznych lub też stanowić niepożądany skutek leczenia. Głównymi mechanizmami małopłytkowości są zmniejszenie produkcji

i/lub zwiększenie destrukcji płytek krwi. Najczęstszą przyczyną izolowanej małopłytkowości jest pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP; *primary immune thrombocytopenia*). Patogeneza ITP związana jest z niszczeniem płytek krwi na skutek obecności przeciwciał przeciwplatek, jak również z ich zmniejszonym wytwarzaniem przez megakariocyty.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok. Tel.: +85 7468603.

Adres email: kloczko@umb.edu.pl (J. Kłoczko).

Płytki krwi, najmniejszy bezjądrowy element morfotyczny krwi, powstają z megakariocytów szpiku kostnego w wyniku oddzielania się fragmentów ich cytoplazmy. Proces ten nazywany jest megakariopoezą.

Megakariocyty, jak wszystkie komórki krwi, wywodzą się z krwiotwórczej komórki macierzystej (HSC). Etapy, poprzez które komórki macierzyste dojrzewają do megakariocytów, obejmują wczesne komórki progenitorowe mające zdolność do wytwarzania kolonii składających się z komórek kilku linii (multipotencjalna komórka progenitorowa tworząca kolonie granulocytarno-erytroidalno-makrofagowo-megakariocytowe; GEMM-CFC) oraz późniejsze komórki progenitorowe zaangażowane wyłącznie w różnicowanie megakariocytów. Wyróżnia się dwa rodzaje komórek ukierunkowanych: większe (BFU-Mk; *Burst Forming Unit-Megakaryocyte*) i mniejsze (CFU-Mk; *Colony Forming Unit-Megakaryocyte*) (Ryc. 1) [1].

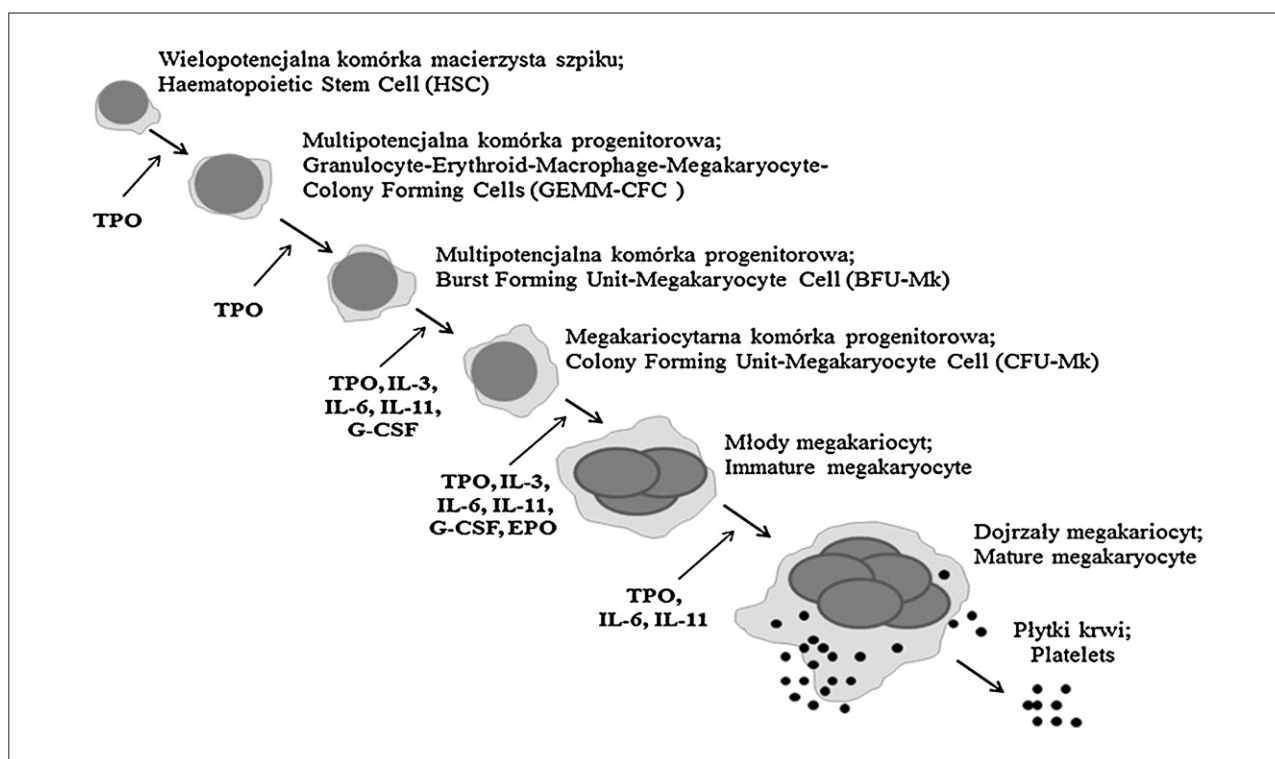
W skomplikowanym mechanizmie megakariopoezy istotną rolę przypisuje się powstającemu w wątrobie czynnikowi stymulującemu dojrzewanie płytek – trombopoetynie (TPO), jak również licznym czynnikom nieswoistym, takim jak: IL-3, IL-6, IL-11, c-kit ligand (KL) i w mniejszym stopniu erytropoetyna (EPO) [1, 2]. Trombopoetyna wspomaga różnicowanie komórek krwiotwórczych w kierunku komórek określonej linii, zwiększa tworzenie się CFU-Mk, nasilając działanie IL-3 i KL, przyspiesza dojrzewanie megakariocytów, a także ułatwia fragmentację megakariocytów i tworzenie proplatek. Indukuje również fosforylację tyrozynową wielu białek płytkowych oraz zwiększa wrażliwość na oddziaływanie czynników aktywujących [2, 3].

Trombopoetyna syntezowana jest konstytutywnie w wątrobie. Stężenie TPO regulowane jest poprzez stopień wiązania z receptorami dla trombopoetyny (c-Mpl, TPO-R), które znajdują się na powierzchni komórek macierzystych, megakariocytów i płytek krwi. Uwolniona do krążenia trombopoetyna w znacznej mierze ulega wiązaniu do receptorów na płytkach krwi i razem z nimi podlega eliminacji w śledzionie. Pozostała część wiąże się z receptorami na komórkach prekursorowych w szpiku kostnym i stymuluje wczesny rozwój różnych linii hematopoetycznych oraz wzrost i różnicowanie megakariocytów [1, 4]. Choroby wątroby, takie jak wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C), mogą upośledzać produkcję trombopoetyny i w konsekwencji zmniejszać produkcję płytek krwi [5, 6]. Wytwarzane w przebiegu ITP autoprzeciwciała wiążą się z glikoproteinami na zdrowych płytkach krwi w krwiobiegu oraz z megakariocytami w szpiku kostnym [6].

Stężenie endogennej trombopoetyny w ITP zmniejsza się wraz ze stopniem trombocytopenii [4]. Próby wprowadzenia rekombinowanej trombopoetyny do leczenia małopłytkowości zakończyły się niepowodzeniem. Indukowała ona produkcję przeciwciał reagujących z natywną trombopoetyną [7].

ITP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna to nabyta choroba autoimmunologiczna przebiegająca z izolowaną trombocytopenią, ze spadkiem liczby płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ i ze zwiększonym ryzykiem



Ryc. 1 – Megakariocytopoeza w szpiku kostnym (TPO – trombopoetyna, IL – interleukina, EPO – erytropoetyna, G-CSF – granulocytarny czynnik wzrostu)

Fig 1 – Megakaryopoiesis (TPO – thrombopoietin, IL – interleukin, EPO – erythropoietin, G-CSF – granulocyte colony stimulating factor)

krwawień. Diagnoza odbywa się poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości i oparta jest w szczególności na wywiadzie lekarskim, badaniu przedmiotowym, morfologii krwi i ocenie rozmazu krwi obwodowej. U osób po 60. roku życia wskazane jest wykonanie biopsji szpiku celem wykluczenia innych procesów chorobowych.

Krwawienia z błon śluzowych, wybroczyny, krwawienia z nosa oraz dziąseł są najczęstszymi objawami ITP. Powikłania w postaci krwawień wewnętrznych lub śmiertelnych krwawień wewnątrzczaszkowych występują rzadziej, głównie u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi. Nasilenie krwawień zależne jest od stopnia małopłytkowości, przy czym prawie wszystkie rozległe krwawienia występują przy liczbie płytek krwi $< 30 \times 10^3/\mu\text{l}$ [8].

Leczenie

Pacjenci z łagodną i umiarkowaną małopłytkowością podlegają obserwacji, preparaty płytkowe otrzymują jedynie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub po urazie.

Większość pacjentów z ITP wykazuje postać przewlekłą choroby, a leczenie skierowane jest na zwiększenie liczby płytek krwi do bezpiecznego poziomu i/lub zapobieganie krwawieniom. Celem leczenia jest utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie $\geq 30 \times 10^3/\mu\text{l}$. Leczenie należy rozważać przy $\text{PLT} < 20\text{--}30 \times 10^3/\mu\text{l}$, natomiast przy większej liczbie płytek krwi jest ono rzadko wymagane.

Pierwszą linię leczenia stanowią kortykosteroidy. Leczenie to jest skuteczne u 70–80% pacjentów, jednakże u około 65–70% z nich następuje nawrót choroby po zaprzestaniu podawania steroidów lub wytwarza się oporność na to leczenie. Ponadto u prawie 20% należy przerwać leczenie z powodu efektów ubocznych [8]. Najczęściej stosuje się prednizon, metyloprednizon podawany drogą pozajelitową lub deksametazon. Leki te stosowane są także w połączeniu z dożylnymi preparatami zawierającymi ludzkie poliklonalne immunoglobuliny oraz dożylnie podawaną immunoglobuliną anti-D u pacjentów ze znaczącą trombocytopenią ($< 5 \times 10^3/\mu\text{l}$) oraz ciężkimi krwawieniami.

U pacjentów opornych na kortykosteroidy lub w przypadku ich nietolerancji wskazana jest splenektomia, uważana za „złoty standard” leczenia przewlekłej postaci ITP. U zdecydowanej większości pacjentów (65%) zabieg ten powoduje wyleczenie lub długotrwałą remisję, trającą 10 lat lub dłużej [9]. W leczeniu ITP stosuje się również azatioprynę, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid. U około 60% pacjentów z rozpoznaniem ITP uzyskuje się odpowiedź na leczenie rytuksymabem (przeciwciało monoklonalne anty-CD20) [10, 11]. Nową opcją terapeutyczną stwarzającą szanse na ukierunkowane i skuteczne leczenie ITP jest zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny.

Agoniści receptora trombopoetyny

Jednym z mechanizmów powstawania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej jest niewystarczająca produkcja płytek krwi. Agoniści receptora trombopoetyny stymulują receptor TPO na macierzystych komórkach hematopoetycznych

i megakariocytach, dzięki czemu zwiększają wytwarzanie megakariocytów i płytek krwi. Agoniści TPO-R nie wpływają natomiast na niszczenie płytek w mechanizmie immunologicznym [4, 8]. W leczeniu drugiej linii przewlekłej ITP rejestrację uzyskały dwa leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny: romiplostim i eltrombopag. Leki te oddziałują na odmienne fragmenty przezbłonowej domeny ludzkiego receptora dla trombopoetyny i indukują wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, co ostatecznie warunkuje dojrzewanie komórek prekursorowych w szpiku do megakariocytów odszczepiających płytki krwi.

Romiplostim

Romiplostim jest białkiem fuzyjnym zbudowanym z domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG, która odpowiedzialna jest za przedłużony okres półtrwania leku, oraz z domeny peptydowej, na której znajdują się 4 miejsca wiążące receptor TPO. Lek ten uzyskiwany jest za pomocą technik inżynierii genetycznej i nie wykazuje homologii sekwencji z endogenną trombopoetyną.

Romiplostim był pierwszym agonistą receptora trombopoetyny włączonym do prób klinicznych [12]. Opublikowano dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania, jedno u pacjentów po splenektomii, drugie u pacjentów niepoddanych temu zabiegowi. W obu badaniach zastosowano to samo dawkowanie leku, z tygodniowym zwiększaniem dawki zależnie od utrzymującej się liczby płytek krwi. Trwałe zwiększenie liczby płytek krwi osiągnięto u 50–70% pacjentów leczonych romiplostimem przez 6 miesięcy trwania badania [13]. Na podstawie wyników badań klinicznych uzyskano rejestrację na stosowanie tego leku. Dawka początkowa wynosi 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała (mc.). Maksymalna dawka tygodniowa wynosi 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Ocenę poziomu płytek przeprowadza się raz na tydzień do czasu uzyskania $\text{PLT} \geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, a następnie raz na miesiąc. Podawanie leku należy przerwać, jeśli liczba płytek przekroczy $400 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub gdy podawanie leku w najwyższej dopuszczalnej dawce przez 4 tygodnie nie spowoduje osiągnięcia hemostatycznego poziomu płytek [8, 13].

Romiplostim jest lekiem dobrze tolerowanym, a efekty uboczne jego stosowania w 6-miesięcznym okresie leczenia były słabo nasilone [13]. Do zaburzeń niepożądanych, uznanych za związane z leczeniem, należą: przejściowe zwiększenie ilości włókien retikuliny w szpiku, trombocytopenia, pogorszenie małopłytkowości po zaprzestaniu leczenia oraz ryzyko zakrzepicy. Z uwagi na fakt pobudzania komórek prekursorowych, romiplostim może stymulować progresję istniejących zespołów mielodysplastycznych do ostrej białaczki szpikowej [14, 15]. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci bólów głowy, zmęczenia, krwawień z nosa, bólów stawów oraz wybroczyn skórnych jest podobna do grupy placebo [10, 16].

Eltrombopag

Eltrombopag to niskocząsteczkowy, niepeptydowy agonista, który wykazuje selektywną interakcję z domeną przezbłonową receptora trombopoetyny na megakariocytach. Ulega wiązaniu w miejscu innym niż endogenna trombopoetyna. Jest pierwszym doustnym lekiem, który u chorych

z przewlekłą małopłytkowością samoistną stymuluje wytwarzanie płytek. Wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z ITP, u których wykonano splenektomię i którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami). Eltrombopag można też zastosować jako leczenie drugiej linii u dorosłych pacjentów, u których nie wykonano splenektomii z powodu istniejących przeciwwskazań [17, 18].

W trakcie leczenia eltrombopagiem zalecane jest regularne monitorowanie wyników klinicznych badań hematologicznych i badań czynnościowych wątroby oraz modyfikowanie dawkowania leku w zależności od wyników oznaczania liczby płytek krwi. Dawka leku powinna być dostosowana w sposób zapewniający uzyskanie i utrzymanie $PLT > 50 \times 10^3/\mu l$. Lek stosuje się w dawce 25–75 mg/24 h (dawka początkowa 50 mg/24 h). Przy wzroście liczby płytek krwi $> 250 \times 10^3/\mu l$, należy przerwać podawanie leku i monitorować miano płytek dwa razy w tygodniu. Po zaobserwowaniu ponownego spadku $PLT < 100 \times 10^3/\mu l$ należy wznowić leczenie w dawce dobowej zredukowanej o 25 mg. Leczenie eltrombopagiem wiąże się z możliwością wystąpienia efektów ubocznych. Na skutek zwiększonej, reaktywnej aktywności proliferacyjnej linii płytkotwórczej oraz działania cytokin może dochodzić do aktywacji i proliferacji fibroblastów, a tym samym zwiększenia stopnia włóknienia szpiku [19]. Ostrożność w stosowaniu leku należy zachować u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [20].

Stosowanie analogów receptora trombopoetyny ma wiele zalet. Stwarzają możliwość odstawienia lub zmniejszenia dawki klasycznych leków stosowanych w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, zmniejszają ryzyko krwawień i konieczność leczenia ratunkowego, a u niektórych pacjentów trwale zwiększają liczbę płytek krwi. Wadą tej grupy leków jest konieczność bezterminowego leczenia u większości pacjentów i ryzyko pogłębienia małopłytkowości po odstawieniu leku. Ograniczone są dane dotyczące zwiększenia ryzyka zakrzepicy oraz bezpieczeństwa leczenia w okresie dłuższym niż 5 lat. Do tej pory w Europie nie zarejestrowano agonistów TPO-R do leczenia pacjentów z zachowaną śledzioną przy braku przeciwwskazań do operacji [21].

Interleukiny

Interleukina 11 (IL-11) jest białkiem produkowanym przez komórki podścieliska szpiku i wykazującym szeroki wachlarz działań na linię megakariocytową. Podjęto skuteczne próby jej zastosowania w małopłytkowości polekowej u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C [22]. Próby zastosowania rekombinowanej ludzkiej postaci interleukiny 11 (rh IL-11) w opornej na leczenie ITP zakończyły się niepowodzeniem [23]. Rh IL-11 jest jedyną cytokiną pobudzającą układ płytkotwórczy, dopuszczoną w USA do leczenia małopłytkowości u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej. Lek podaje się w iniekcjach podskórnych w dawce 50 $\mu g/kg$ mc./dobę, po upływie 6–24 godzin od ostatniej dawki chemioterapii. Efekty uboczne jej stosowania związane

z retencją płynów, takie jak: względna niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, wstrząs anafilaktyczny, ograniczają jej szersze użycie w leczeniu [24].

Zastosowanie cytokin płytkotwórczych w innych jednostkach chorobowych

Prowadzone są próby leczenia agonistami receptora trombopoetyny małopłytkowości w przebiegu marskości wątroby na tle zakażenia WZW typu C oraz zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek. Pecci i wsp. podjęli próbę zastosowania eltrombopagu u chorych z wrodzoną małopłytkowością na podłożu mutacji w obrębie genu MYH9 [25].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood* 2008;111(3):981–986.
- [2] Geddis AE. Megakaryopoiesis. *Semin Hematol* 2010; 47(3):212–219.
- [3] Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995;85(2):391–401.
- [4] Tótl L, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011;152(1):52–60.
- [5] Pocros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2040–2045.

- [6] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Park ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511-6521.
- [7] Tahara T, Kuwaki T, Matsumoto A, Morita H, Watarai H, Inagaki Y, et al. Neutralization of biological activity and inhibition of receptor binding by antibodies against human thrombopoietin. *Stem Cells* 1998;16(1):54-60.
- [8] Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:384-390.
- [9] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systemic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623-2634.
- [10] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-186.
- [11] Arnold DM, Dentali F, Crowther RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25-33.
- [12] Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LA, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355(16):1672-1681.
- [13] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395-403.
- [14] Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117(5):992-1000.
- [15] Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, Hu K, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma* 2013;54(2):321-328.
- [16] 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.
- [17] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357(22):2237-2247.
- [18] Stasi R, Evangelista ML, Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Drugs* 2008;68(7):901-912.
- [19] Ettrup MS, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Nørgaard M, Cha S, et al. Bone marrow reticulin and collagen content in patients with adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a Danish nationwide study. *Am J Hematol* 2010;85(12):930-934.
- [20] Ghanima W, Lee SY, Barsam S, Miller A, Sandset PM, Bussel JB. Venous thromboembolism and coagulation activity in patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol* 2012;158(6):811-814.
- [21] Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120(5):960-969.
- [22] Artz AS, Ershler WB, Rustgi V. Interleukin-11 for thrombocytopenia associated with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(5):425-426.
- [23] Bussel JB, Mukherjee R, Stone AJ. A pilot study of rhuIL-11 treatment of refractory ITP. *Am J Hematol* 2001;66(3):172-177.
- [24] Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leuk Lymphoma* 2007;48(1):9-15.
- [25] Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood* 2010;116(26):5832-5837.