

Eltrombopag w terapii chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną — pytania i odpowiedzi

Eltrombopag in the treatment of patients with primary immune thrombocytopenia — questions and answers

Krzysztof Chojnowski¹, Magdalena Łętowska², Andrzej Mital³,
 Magdalena Maciejewska-Cebulak⁴, Joanna Rupa-Matysek⁵, Joanna Zdziarska⁶,
 Michał Witkowski⁷, Jagoda Rytel⁸, Szymon Fornagiel⁹, Justyna Gil¹⁰, Jerzy Windyga^{11, 12},
 Agnieszka Szeremet¹³, Michał Matysiak¹⁴, Maria Podolak-Dawidziak¹³

¹Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

⁴Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁷Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi

⁸Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Oddział Hematologiczny, Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu

¹⁰Oddział Hematologii, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

¹¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹²Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁴Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest nabytym schorzeniem autoimmunologicznym, Charakteryzuje się izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej 100 G/l, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających

z małopłytkowością. Jest to choroba rzadka; roczną zapadalność szacuje się na 2–4 przypadki na 100 000 mieszkańców [1].

Patogeneza ITP jest złożona, co może tłumaczyć często nieprzewidywalną odpowiedź na leczenie. Przez wiele lat uważano, że jedynym mechanizmem prowadzącym do małopłytkowości w tej chorobie jest niszczenie płytek przez przeciwciała przeciwpłytkowe. Opłaszczone przeciwciałami

Adres do korespondencji: Maria Podolak-Dawidziak, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 52–007 Wrocław, e-mail: maria.podolak-dawidziak@umw.edu.pl

płytki krwi (PLT, *platelets*) są wychwytywane i fagocytowane przez makrofagi głównie znajdujące się w śledzionie. Płytki mogą być również niszczone bezpośrednio przez cytotoksyczne limfocyty T. Dlatego w leczeniu ITP stosowano metody hamujące destrukcję płytek, w tym farmakologiczne (glikokortykosteroidy [GKS]), dożylnie immunoglobuliny [IVIG, *intravenous immunoglobulin*], leki immunosupresyjne) oraz splenektomię. Okazało się jednak, że ważną przyczyną małopłytkowości w ITP jest upośledzona produkcja PLT. Jest to związane z uszkodzeniem megakariocytów przez przeciwciała przeciwpłytkowe i cytotoksyczne limfocyty T oraz z względnym niedoborem trombopoetyny — głównego regulatora wytwarzania płytek. To odkrycie utorowało drogę nowej grupie leków: trombopoetynie i jej mimetykom. Ponieważ preparaty trombopoetyny okazały się immunogenne, to do leczenia ITP wprowadzono leki, które działają poprzez stymulację receptora dla trombopoetyny. Pierwszym agonistą receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) zastosowanym w leczeniu ITP był romiplostym, a kolejnym eltrombopag. Obecnie do leczenia ITP są zarejestrowane trzy leki z tej grupy. Poza dwoma wyżej wymienionymi jest jeszcze awatrombopag.

Przebieg kliniczny ITP bywa bardzo zróżnicowany — od przypadków bezobjawowych do krwawień zagrażających życiu. Ciężkie krwawienia występują u około 10% dorosłych i 20% dzieci z ITP [2]. U dzieci ITP ma najczęściej przebieg ostry i w większości przypadków ustępuje samoistnie, natomiast u dorosłych zwykle przebiega w sposób przewlekły. Choroba ta wpływa niekorzystnie na jakość życia zależną od zdrowia. Ponad 20% chorych na ITP zgłasza uczucie zmęczenia. Jakość życia może upośledzać również leczenie tej choroby, a zwłaszcza długotrwałe stosowanie GKS prowadzące do wielu działań niepożądanych.

Podstawowy cel leczenia ITP to zabezpieczenie chorego przed wystąpieniem ciężkich krwawień. By to osiągnąć, należy zwiększyć liczbę PLT do wartości zapewniających sprawny hemostazę. 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. Większość autorów za tak zwane minimum hemostatyczne przyjmuje PLT wynoszącą co najmniej 30 G/l. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia ITP wymagają pacjenci z liczbą płytek niższą od 20–30 G/l,

niezależnie od występowania krwawień, natomiast w przypadku wyższych wartości o konieczności terapii decydują wywiad krwotoczny oraz czynniki ryzyka krwawienia.

Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta i fazy choroby. Ze względu na czas trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną (< 3 mies. od rozpoznania), przetrwałą (3–12 mies. od rozpoznania) i przewlekłą (> 12 mies.). Podział ten ma znaczenie prognostyczne i przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Samoistne remisje są częste u pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, a rzadkie — w fazie przewlekłej choroby. W leczeniu początkowym stosuje się GKS, IVIG i IVIG anti-D (w Polsce niedostępne). Chociaż takie postępowanie jest skuteczne w ponad 70% przypadków, to w czasie zmniejszania dawki i/lub odstawienia leczenia dochodzi do spadku liczby płytek poniżej minimum hemostatycznego u większości chorych. Wymagają oni zmiany terapii. Przez wiele lat splenektomia była podstawową metodą w drugiej linii leczenia ITP. Jednak usunięcie śledziony może prowadzić do groźnych powikłań, związanych zarówno z samym zabiegiem, jak i odległych. Pacjenci poddani splenektomii są obciążeni zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i powikłań zakrzepowozatorowych. Zaleca się odroczenie splenektomii co najmniej o 12 miesięcy od rozpoznania ze względu na możliwość samoistnych remisji. Obecnie — w erze nowych, bardziej skutecznych i bezpiecznych leków — jest coraz rzadziej wykonywana. Według aktualnych wytycznych w leczeniu drugiej linii zaleca się TPO-RA lub rytuksymab dla pacjentów preferujących krótkotrwałe leczenie [3]. Agoniści receptora trombopoetyny są lekami o najlepiej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Odpowiedź płytkowa utrzymuje się u ponad 60% pacjentów z ITP, zarówno poddanych wcześniej splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną [4]. Wszystkie trzy zarejestrowane preparaty TPO-RA charakteryzują się podobną skutecznością. Różnią się one jednak pod wieloma względami. Odmienna budowa chemiczna i miejsce oddziaływania z receptorem mogą być odpowiedzialne za to, że w przypadku niepowodzenia lub utraty odpowiedzi na jeden z TPO-RA zmiana na inny pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u około 50% pacjentów [5]. Z kolei w przypadku działań niepożądanych zmiana agonisty receptora trombopoetyny może być skuteczna w 100%. Dlatego wszystkie trzy leki powinny być dostępne do leczenia ITP. Wadami TPO-RA pozostają ich wysoka cena oraz konieczność przewlekłego stosowania w celu utrzymania odpowiedzi płytkowej.

W Polsce, ze względu na ograniczenia w dostępie do nowoczesnych form terapii, w praktyce często w kolejnych liniach leczenia ITP stosuje się leki, których skuteczność jest niepewna, a profil bezpieczeństwa mniej korzystny. Często praktyką jest również długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, co może prowadzić do niebezpiecznych działań niepożądanych.

Jaki jest mechanizm działania eltrombopagu?

Zachęcające wyniki badań klinicznych nad trombopoetyną doprowadziły do znalezienia nowych związków mających działanie trombopoetyczne, które nie były immunogenne i mogły być stosowane na przykład doustnie [6]. Należy do nich eltrombopag, który jest biodostępnym, drobnocząsteczkowym, syntetycznym, niebiałkowym receptorem trombopoetyny (TPO-R, *thrombopoietin receptor*). Lek ten oddziałuje poprzez przezbłonową domenę ludzkiego i szympaniego receptora trombopoetyny, obecnego na powierzchni krwinek płytkowych, megakariocytów i ich prekursorów [7]. Działa poprzez szlak sygnałowy JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*). Nie wykazuje tej aktywności w stosunku do linii komórkowych bez ekspresji TPO-R ani w stosunku do wielu linii komórkowych, wobec których aktywność wykazują różne cytokiny (np. interleukina 3, erytropoetyna, interferon α) [8].

W badaniach *in vitro* wykazano, że eltrombopag wykazuje podobny efekt proliferacyjny do profilu trombopoetyny, indukując różnicowanie w szpiku kostnym komórek progenitorowych z ekspresją TPO-R do megakariocytów. Na przykład w teście z bromodeoksyurydyną, po 2 dniach inkubacji, stymulował proliferację komórek BAF3/TPO-R, osiągając połowę maksymalnego stężenia efektywnego (EC_{50} , *effective concentration*), przy stężeniu 30 nmol/l. Dojrzewanie megakariocytów można oceniać badając pojawianie się na ludzkich komórkach CD34+ specyficznego dla megakariocytów markera CD41 (marker różnicowania megakariocytów). Eltrombopag powodował zwiększenie różnicowania komórek CD34+ w szpiku do komórek CD41+ (przy EC_{50} wynoszącym 100 nmol/l). Wykazano także, że eltrombopag był tak samo skuteczny jak trombopoetyna w stymulacji różnicowania ludzkich komórek CD34+ do komórek CD41+ [8].

W badaniach *in vitro* i *ex vivo* prowadzonych z zastosowaniem płytek krwi pobranych zarówno od zdrowych dawców, jak i pacjentów z przewlekłą ITP wykazano, że eltrombopag nie wpływa ani na

zdolność krwinek do agregacji, ani też nie aktywuje ich, zachowując się podobnie jak placebo [9].

W wyniku tego działania dochodzi do zależnego od dawki zwiększenia liczby prawidłowych PLT.

W badaniach I fazy wykazano, że po podaniu zdrowym ochotnikom leku w dawce 5–75 mg/dobę przez 10 dni dochodziło do wzrostu liczby płytek zależnego od dawki. Wyraźny wzrost obserwowano od 8. dnia leczenia, a maksymalną wartość stężenie to osiągało 16. dnia. Liczba krwinek płytkowych wracała do stanu wyjściowego po 12 dniach od zaprzestania leczenia [9].

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym okres półtrwania leku w osoczu wynosi 26–35 godzin, zaś czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) to 2–6 godzin. Powyżej 99% eltrombopagu wiąże się z białkami, natomiast w komórkach krwi stanowi 50–79% stężenia w osoczu. Farmakokinetyka leku zmienia się, gdy jednocześnie są stosowane wielowartościowe kationy. Podanie równoczesne środków zobojętniających sok żołądkowy lub innych produktów zawierających wielowartościowe kationy (np. nabiał, suplementy mineralne) istotnie zmniejsza (o ok. 70%) ekspozycję na eltrombopag. Spożycie śniadania zawierającego dużą zawartość wapnia i tłuszczów opóźnia o 1 godzinę osiągnięcie T_{max} [10].

Metabolizm i usuwanie z organizmu

Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci metabolitów głównie z kałem (59%, w tym 20% w niezmienionej postaci) i w 31% z moczem (0% niezmienionej postaci) [10].

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną należą: nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) i ból pleców.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, i wodnisty wyciek z nosa.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów

z małopłytkowością i zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby należą: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki.

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi w tych grupach chorych są: toksyczny wpływ na wątrobę z możliwością dekompensacji jej czynności (pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [WZW C] i marskością wątroby leczeni w skojarzeniu z interferonem) i zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe, zaś w grupie chorych dorosłych z niedokrwistością aplastyczną — gorączka neutropeniczna i posocznica/zakażenie.

Dodatkowo spośród ciężkich niepożądanych reakcji występować może zaćma lub progresja zaćmy, wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego, a także progresja istniejących zespołów myelodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*).

Należy pamiętać, że utrata odpowiedzi na eltrombopag może doprowadzić do nasilenia objawów skazy krwotocznej [11–14].

Decyzją Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 20 listopada 2008 roku lek dopuszczono w Stanach Zjednoczonych do stosowania w ITP. Na rynku europejskim eltrombopag jest wskazany w leczeniu:

- 1) pacjentów w wieku od 1 roku z ITP trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- 2) dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- 3) dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Jak należy podawać eltrombopag?

Niektóre pokarmy i leki mogą wpływać na wchłanianie i stężenie eltrombopagu. Bardzo ważne

jest poinformowanie pacjenta, w jakim czasie od przyjęcia posiłku powinien zażyć lek. Podstawową zasadą jest zalecenie przyjęcia eltrombopagu **2 godziny przed lub 4 godziny po** spożyciu następujących posiłków i przyjęciu następujących leków:

- nabiału i produktów bogatych w wapń (> 50 mg/porcję), takich jak mleko (krowie, kozie, owcze), twaróg, kefir, śmietana, jogurt, maślanka, sery; wody wysokozmineralizowanej (należy się zapoznać z zawartością węglanu i fosforanu wapnia w produkcie i przeliczyć ilość wapnia na spożywaną porcję);
- suplementów mineralnych zawierające kationy wielowartościowe (żelazo, wapń, magnez, glin, selen, cynk), które eltrombopag chelatuje, co prowadzi do zmniejszonego wchłaniania leku i jego stężenia w osoczu;
- środków zobojętniających kwas solny w żołądku (np. wodorotlenek glinu, węglan magnezu), które również zaburzają adsorpcję eltrombopagu z przewodu pokarmowego [14–16].

Jeżeli eltrombopag jest przyjmowany po ubogopawniowym śniadaniu, to w trakcie obiadu i kolacji pacjent nie musi restrykcyjnie przestrzegać zawartości wapnia w produktach, ponieważ nie ma to wpływu na wchłanianie leku (np. śniadanie 8:00, obiad 14:00, kolacja 20:00). Poza dietą należy również wnikliwie przeanalizować przyjmowane przez pacjenta leki. Do leków obniżających stężenie eltrombopagu w osoczu należą: lopinawir, rytonawir; cyklosporyna, ryfampicyna, a do zwiększających stężenie — fluwoksamina [14].

Łączne stosowanie eltrombopagu i statyn może się wiązać z nasileniem ich działania i koniecznością redukcji dawki [14].

Jak zoptymalizować przyjmowanie posiłków w trakcie terapii eltrombopagiem?

Celem prawidłowego sposobu odżywiania chorych poddanych terapii eltrombopagiem jest nie tylko pokrycie indywidualnego zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze, ale przede wszystkim poprawa efektywności leczenia poprzez zminimalizowanie interakcji leku z wapniem. Spożycie posiłków bogatych w wapń w okresie tak zwanego reżimu żywieniowego zaburza wchłanianie eltrombopagu, zmniejszając tym samym skuteczność leczenia.

Dieta chorych powinna być zgodna z podstawowymi zaleceniami zdrowego odżywiania i pokrywać całodienne zapotrzebowanie na energię, białka, tłuszcze, węglowodany, witaminy i składniki mineralne. Podaż składników odżyw-

czych można określić na podstawie norm żywienia [15] lub indywidualnie, co jest szczególnie zalecane w przypadku występowania innych chorób przewlekłych, alergii pokarmowych, występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz w otyłości lub niedożywieniu. Indywidualizacja i monitorowanie diety powinny się odbywać pod kontrolą dietetyka.

Najważniejszym elementem sposobu żywienia chorych poddawanych terapii eltrombopagiem jest zapobieganie wystąpienia interakcji leku ze źródłami wapnia, ponieważ pierwiastek ten może skutecznie obniżać wchłanianie eltrombopagu, a tym samym skuteczność terapii. Dlatego konieczne jest zastosowanie tak zwanego reżimu żywieniowego i unikanie źródeł wapnia na 4 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu dawki leku [14]. Dotyczy to również suplementów mineralnych zawierających kationy wielowartościowe, takich jak na przykład żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk, a także środków zobojętniających kwas żołądkowy. Całodzienna podaż wapnia powinna być zgodna z zalecanym spożyciem (norma RDA [*recommended dietary allowances*]), a zapotrzebowanie to powinno być pokrywane poza okresem „reżimu żywieniowego”.

Zawartość wapnia w posiłkach spożywanych w okresie reżimu żywieniowego nie powinna przekraczać 50 mg. Taką podaż uznaje się za bezpieczną [14]. W praktyce klinicznej, jeżeli chory przyjmuje lek po śniadaniu, powinien zadbać o to, by w śniadaniu i drugim śniadaniu podaż wapnia nie przekraczała 50 mg na jeden posiłek.

Reżim żywieniowy chorego leczonego eltrombopagiem polega na rezygnacji ze źródeł wapnia 4 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu dawki leku. W tym czasie należy unikać mleka krowiego, koziego i owczego, a także przetworów mlecznych (tj. fermentowanych produktów mlecznych, twarogów, serów oraz śmietany), napojów roślinnych wzbogacanych w wapń (z węglanem lub fosforanem wapnia w składzie), wody wysokozmineralizowanej, tofu wzbogacanego w wapń (z siarczanem wapnia w składzie), sardynek oraz innych produktów wzbogacanych w wapń (konieczne jest czytanie etykiet artykułów spożywczych). Nie zaleca się również spożywania dużych porcji produktów zawierających dużą ilość wapnia w przeliczeniu na 100 g, czyli maku, sezamu, nasion *chia*, suszonych fig, migdałów, soi oraz zielonolistnych warzyw (np. nać pietruszki czy jarmuż). Spożycie 100 g wymienionych wyżej produktów może osłabiać działanie leku, ale ich uwzględnienie w symbolicznej ilości w posiłkach pozostanie bez wpływu na działanie leku. Na przykład 100 g orzechów laskowych

dostarcza 186 mg wapnia, natomiast jedna łyżka — niecałe 24 mg [16].

Ograniczenie dotyczy także przyjmowania suplementów diety zawierających w składzie kationy wielowartościowe, takie jak na przykład żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Najlepiej, by pacjent spożywał je w dużym odstępie od przyjęcia eltrombopagu, na przykład przyjmując eltrombopag rano, a suplementy diety w drugiej połowie dnia.

Jakie parametry należy monitorować w trakcie terapii eltrombopagiem?

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym/charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) podczas terapii eltrombopagiem należy regularnie monitorować liczbę PLT w celu dostosowania dawki leku. W praktyce oznacza to wykonywanie morfologii krwi co tydzień, w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby PLT ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$) przez co najmniej 4 tygodnie, a potem jeden raz w miesiącu. W badaniu III fazy RAISE stwierdzono wzrost enzymów wątrobowych u 9 badanych ($n = 135$) podczas leczenia eltrombopagiem [17]. Możliwość wywołania zaburzeń czynności wątroby i ciężkiej hepatotoksyczności jest jednym z obserwowanych działań niepożądanych podczas leczenia tym lekiem, dlatego zarówno przy kwalifikacji do leczenia, jak i podczas terapii parametry czynności wątroby (w tym aktywność ALT i aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*), stężenie bilirubiny całkowitej) powinny być monitorowane regularnie co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki. Lek, poprzez hamowanie difosforan urydyny (UDP)-glukuronozylotransferazy (UGT1A1) i polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (transportera OATP1B1) może prowadzić do hiperbilirubinemii pośredniej. W przypadku stwierdzenia hiperbilirubinemii należy skontrolować frakcje bilirubiny. W przypadku wzrostu parametrów czynności wątroby niezbędne jest wykonanie badania kontrolnego po 3–5 dniach i regularne monitorowanie wyników do czasu, kiedy ulegną one normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii.

W przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności wątroby w stopniu 5. lub wyższym w skali Childa-Pugha należy zaprzestać stosowania leku. Do kryteriów wyłączenia z programu lekowego i zaprzestania stosowania eltrombopagu zalicza się istotne zwiększenie się aktywności ALT (> 3 -krotności górnej granicy normy dla lokalnego

Tabela 1. Monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz dostosowanie dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych eltrombopagiem

Monitorowany parametr	Odpowiedź
Ocena morfologii krwi z liczbą PLT	
Co tydzień, aż do uzyskania stabilnej liczby PLT > 50 tys./ μ l przez co najmniej 4 tyg., następnie co miesiąc	Dostosować dawkę eltrombopagu tak, by utrzymać liczbę PLT między 50 tys./ μ l a 150 tys./ μ l Przerwać leczenie eltrombopagiem, jeśli liczba PLT > 250 tys./ μ l
Aktywność ALT, AST i stężenie bilirubiny w surowicy	
Przed wdrożeniem leczenia Co 2 tyg. w fazie dostosowywania dawki, a następnie co miesiąc Co tydzień w fazie dostosowywania dawki podczas ponownego rozpoczynania leczenia eltrombopagiem po ustąpieniu nieprawidłowych wartości wyników laboratoryjnych	Przerwać podawanie eltrombopagu, jeśli ALT $\geq 3 \times$ ULN u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub $\geq 3 \times$ wartość wyjściowa, u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz przed leczeniem, które: <ul style="list-style-type: none"> • stopniowo się zwiększa lub • trwale wzrasta przez 4 tygodnie, lub • współwystępują inne objawy kliniczne zaburzeń wątrobowych i dróg żółciowych
Należy potwierdzić nieprawidłowe wyniki, powtarzając badanie w ciągu 3–5 dni. Jeśli zostaną potwierdzone, to należy monitorować co tydzień, aż do ustąpienia lub ustabilizowania wartości	Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia eltrombopagiem po ustąpieniu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych

PLT (platelets) — płytki krwi; ALT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa; ULN (upper limit of normal) — górna granica normy

laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy będzie: 1) narastać albo 2) utrzymywać się co najmniej 4 tygodnie, albo 3) się wiązać ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo 4) się wiązać z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby [14].

W tabeli 1 przedstawiono monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz dostosowanie dawki u pacjentów z ITP leczonych eltrombopagiem.

W jaki sposób modyfikować dawkowanie eltrombopagu?

Dawkowanie eltrombopagu podczas leczenia ITP musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby PLT u pacjenta. Celem terapii ITP jest zapewnienie bezpiecznej liczby PLT, tak aby zapobiec klinicznie istotnemu krwawieniu, a nie normalizacja liczby PLT. Zgodnie z ChPL eltrombopagu należy stosować najmniejszą dawkę leku pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę PLT większą lub równą 50 000/ μ l. Dawkę należy dostosowywać na podstawie liczby PLT stwierdzonej w badaniach kontrolnych. W badaniach klinicznych wzrost liczby PLT obserwowano zazwyczaj w ciągu 1–2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem, a zmniejszenie w ciągu 1–2 tygodni po zakończeniu stosowania leku [6]. U dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat zalecana dawka początkowa eltrombo-

pagu wynosi 50 mg raz/dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz/dobę [18]. U dzieci w wieku od 1 do 5 lat zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz/dobę. Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT większą lub równą 50 000/ μ l, konieczną do zmniejszenia ryzyka krwawienia (tab. 2). Nie wolno przekraczać dawki 75 mg/dobę. Należy przerwać leczenie eltrombopagiem, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg/dobę liczba PLT nie zwiększy się do wartości pozwalającej uniknąć klinicznie istotnego krwawienia monitorując liczbę PLT przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary).

Kiedy rozpocząć i jak długo stosować eltrombopag?

Zgodnie z obecnym statusem rejestracji podstawowym wskazaniem do stosowania eltrombopagu jest ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania, u dorosłych oraz u dzieci od 1. roku życia, pod warunkiem niedostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia (niezależnie od tego, czy pacjenta poddano splenektomii) [14].

W pierwszej linii leczenia ITP, w zależności od sytuacji klinicznej, stosuje się GKS, IVIG, a następnie w leczeniu przewlekłym, jeżeli pacjent go wymaga, najczęściej GKS, w dalszej kolejności rytuksymab, danazol lub leki immunosupresyjne

Tabela 2. Dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi (PLT, *platelets*)

Liczba PLT	Dostosowanie dawki lub inne działania
Poniżej 50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tyg. leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/d. U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz/d.
Od \geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu w celu utrzymania liczby PLT zapobiegającej krwawieniu lub zmniejszającej ryzyko krwawienia
Od $>$ 150 000/ μ l do \leq 250 000/ μ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg i odczekać 2 tyg., aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na 2 doby
Powyżej 250 000/ μ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu Zwiększyć częstość kontrolowania liczby PLT do 2 razy w tygodniu Kiedy liczba PLT osiągnie wartość \leq 100 000/ μ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg

[3, 4, 19]. Profil bezpieczeństwa TPO-RA jest znacznie korzystniejszy niż wyżej wymienionych leków, a skuteczność istotnie większa. Z tego powodu stały się one lekami z wyboru w drugiej i trzeciej linii leczenia ITP. W odniesieniu do leczenia przetrwałej i przewlekłej ITP należy pamiętać, że splenektomia, która przez wiele lat pozostawała standardem postępowania w drugiej linii leczenia ITP, w erze dostępności TPO-RA istotnie straciła na znaczeniu. Nieoptymalna skuteczność, konieczność poddana się operacji chirurgicznej oraz możliwe bezpośrednie i odległe działania niepożądane sprawiają, że zarówno lekarze, jak i pacjenci coraz rzadziej decydują się na tę formę terapii [3, 4, 19].

Z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności terapii leczenie eltrombopagiem należy więc rozpocząć jak najwcześniej, po spełnieniu warunków określonych w ChPL (ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania, nieskuteczność dotychczasowego leczenia). Warto zaznaczyć, że odpowiedź na leczenie, rozumianą jako trwałe uzyskanie bezpiecznej liczby płytek po odstawieniu leku, uzyskuje bardzo niewielu chorych na ITP leczonych GKS oraz IVIG. Odpowiedź jest zwykle przejściowa, a jej utrzymanie wymaga przewlekłego stosowania GKS, co wiąże się z kumulacją działań niepożądanych tej klasy leków lub koniecznością powtarzanych wlewów IVIG, które są terapią kosztowną i wymagają hospitalizacji pacjenta. Należy więc zauważyć, u większości chorych na ITP wymagających terapii zwykle już w pierwszych miesiącach leczenia zaistnieją wskazania do włączenia TPO-RA. Problemem pozostaje jedynie spełnienie kryterium czasu trwania ITP, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym musi wynosić 6 miesięcy. Badania kliniczne wskazują jednak, że eltrombopag jest tak samo skuteczny

w nowo rozpoznanej i przetrwałej ITP, jak w przewlekłej postaci choroby [20].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą o zmiennym i nieprzewidywalnym przebiegu klinicznym. Samoistne remisje obserwuje się na każdym etapie choroby, jednak najczęściej w pierwszych miesiącach jej trwania (zwykle do roku). Częściej do remisji dochodzi u dzieci oraz w przypadku poprzedzającej zachorowanie infekcji. Choroba może ponadto samoistnie lub pod wpływem różnych bodźców (infekcje, szczepienia, ciąża) ulegać zaostrzeniom i remisjom, niekiedy wieloletnim [3, 4, 19]. Pacjent wymaga więc uważnej obserwacji i regularnej modyfikacji leczenia, w zależności od bieżącej liczby płytek. Może też wymagać leczenia jedynie okresowo lub doraźnie, w czasie zaostrzeń.

Obserwacje klinicznie wskazują, że u części pacjentów można zakończyć leczenie eltrombopagiem, uzyskując po odstawieniu leku trwałą remisję choroby, bez konieczności stosowania innych form terapii [21]. Na taką możliwość wskazuje wzrost liczby płytek mimo zmniejszenia dawki leku — powinien on skłaniać do podjęcia próby jego odstawienia. W pozostałych przypadkach, gdy pacjent odnosi stałą korzyść z leczenia i liczba płytek obniża się przy próbach redukcji dawki leku, terapię należy kontynuować bezterminowo.

Leczenie skojarzone eltrombopagiem i innymi lekami — czy, kiedy i u kogo?

Eltrombopag cechuje się zupełnie innym mechanizmem działania niż dotychczas stosowane u chorych na ITP leki, co sprawia, że jest skuteczny u pacjentów opornych na wcześniejsze terapie. Jest to substancja, która powoduje wzrost produkcji

megakariocytów. Niestety zdarza się, że jest nieskuteczny w monoterapii. U pacjentów niereagujących lub słabo odpowiadających na eltrombopag warto rozważyć leczenie skojarzone. W ostatnich latach w kilku badaniach oceniano jego skuteczność w połączeniu z innymi lekami. Badania te przeprowadzono u pacjentów z oporną i nawrotową przewlekłą ITP.

W licznych badaniach próbowano ocenić, czy wyniki leczenia kolejnych linii można poprawić dzięki dodaniu eltrombopagu do innych powszechnie stosowanych leków.

Eltrombopag i steroidoterapia

Obserwuje się, znaczny odsetek pacjentów z ITP opornych na wiele różnych linii terapii, w tym na TPO-RA. W pracy Postona i wsp. [22] opisano 10 pacjentów, którzy nie reagowali na TPO-RA do czasu dodania GKS. Pacjenci ci otrzymali wcześniej średnio 6 linii leczenia. Jeden pacjent zdecydował się na odstawienie obu leków pomimo utrzymującej się małopłytkowości. Pozostałych 9 pacjentów kontynuowało leczenie kombinacją prednizonu (dawki 5 mg co drugi dzień do 10 mg/d.) i TPO-RA. Leczenie skojarzone małymi dawkami GKS i eltrombopagu może być opcją dla pacjentów niereagujących na oba leki stosowane w monoterapii.

Eltrombopag i duża dawka deksametazonu

Pierwszą badaną kombinacją było właśnie połączenie eltrombopagu z dużą dawką deksametazonu. W jednoosrodkowym badaniu służącym ocenie 11 chorych na przewlekłą ITP wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź na terapię, z pełną odpowiedzią (liczba PLT \geq 100 G/l) u 10 z 11 pacjentów [23]. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji trwającej 29 tygodni (8–89 tygodni).

Pacjenci z oporną ITP, którzy nie reagują na jakąkolwiek dostępną terapię, są obciążeni wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych, a nawet śmierci. Ta grupa chorych bardzo pilnie wymaga dodatkowych opcji terapeutycznych. Jednoczesna aktywacja produkcji PLT i zahamowanie odpowiedzi autoimmunologicznej, poprzez zastosowanie eltrombopagu w połączeniu z dużymi dawkami deksametazonu, może być skuteczną opcją w tej grupie chorych [23].

Eltrombopag i rytuksymab

Połączenie eltrombopagu z rytuksymabem nie było dotychczas ocenione w większej grupie badanych. W pracy Ahmeda i wsp. opisano 41-letniego pacjenta z pierwotnie oporną ITP. Był leczony steroidami, IVIG oraz eltrombopagiem [24]. Pomimo intensywnego leczenia u chorego nie udało się

uzyskać liczby płytek powyżej 30 G/l. Podjęto decyzję o włączeniu ratunkowo leczenia eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę w połączeniu z rytuksymabem (łącznie 4 dawki powtarzane co tydzień). W wyniku zastosowanego u chorego leczenia uzyskano spektakularny sukces z wartościami PLT ponad 200 G/l i ich stabilizacją na tym poziomie przez okres rocznej obserwacji.

Eltrombopag i inne leki immunosupresyjne

Kilka leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna A (CSA), cyklofosfamid, azatiopryna, 6-merkaptopuryna i mykofenolan mofetylu (MMF), stosowano dotychczas u pacjentów z oporną ITP. Kombinacje wymienionych leków z eltrombopagiem nie były formalnie badane w tej grupie pacjentów. Bezpośrednie dowody potwierdzające ich bezpieczeństwo i skuteczność są ograniczone. Eltrombopag w połączeniu z CSA jest stosowany u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, natomiast nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych u pacjentów z ITP. Pośrednie dowody skuteczności takiej kombinacji pochodzą z randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano połączenie ludzkiej rekombinowanej trombopoetyny z CSA. U 36 pacjentów z oporną na steroidy ITP uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, przy małej liczbie działań niepożądanych.

Cyklofosfamid z eltrombopagiem stosowano z dobrym efektem w pojedynczych przypadkach. W pracy Anwera i wsp. [25] pacjentka z oporną ITP otrzymała dużą dawkę cyklofosfamidu z eltrombopagiem. Po 5 cyklach leczenia i normalizacji liczby PLT była leczona tylko eltrombopagiem. W ponad półrocznej obserwacji u opisanej chorej utrzymywały się prawidłowe wartości PLT.

Eltrombopag badano również w kombinacji z MMF. W badaniu Mahévas i wsp. [26] u wszystkich 37 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie. Jednak do badania włączano także pacjentów z wtórną postacią ITP.

Chociaż połączenie eltrombopagu z innymi lekami, u pacjentów z przewlekłą i oporną ITP, wymaga dalszych badań klinicznych w większych grupach chorych, to jest to na pewno dobrze zapowiadające się leczenie z bezpiecznym profilem skuteczności.

Które parametry oceny efektu farmakoterapii z zastosowaniem eltrombopagu mają największe znaczenie kliniczne?

Eltrombopag, przyłączając się do transbłonowej części receptora dla trombopoetyny (cMPL),

który jest obecny na komórkach macierzystych hematopoety, komórkach progenitorowych megakariopoety, megakariocytach i płytkach, aktywuje szlak sygnałowy JAK/STAT. Powoduje to zwiększenie proliferacji megakariocytów oraz produkcję dojrzałych PLT. Głównym efektem działania eltrombopagu jest zatem zwiększenie liczby PLT we krwi obwodowej [27]. U pacjentów z przewlekłą ITP z powodu złożonych zaburzeń immunologicznych i towarzyszącego względnego, czynnościowego niedoboru trombopoetyny często stwierdza się ciężką trombocytopenię. Stan taki znacznie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, w tym potencjalnie śmiertelnych krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto lęk o własne zdrowie i życie, ograniczenia dotyczące aktywności fizycznej, trudności w planowaniu przyszłości oraz przewlekłe zmęczenie znacznie obniżają jakość życia chorych na ITP.

Podstawowy parametr oceny efektu leczenia eltrombopagiem to ocena liczby PLT w morfologii krwi obwodowej. Po rozpoczęciu leczenia badanie to należy wykonywać 1 raz w tygodniu, a następnie na tej podstawie modyfikować dawkę leku zgodnie ze wskazówkami zawartymi w ChPL. Po osiągnięciu stabilnej liczby PLT ponad 50 G/l przez co najmniej 4 kolejne tygodnie częstość kontrolnych morfologii należy zredukować do badania powtarzanego co miesiąc. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia maksymalną dawką eltrombopagu (75 mg/d.) liczba PLT nie zwiększy się do bezpiecznej wartości (wg większości autorów za taką uznaje się 20–30 G/l), to lek należy odstawić i poszukiwać innych opcji terapeutycznych [14]. U niektórych pacjentów, pod wpływem silnej stymulacji receptora cMPL, do krążenia są uwalniane nie w pełni dojrzałe płytki, o większych rozmiarach. W analizatorach hematologicznych starszego typu wykorzystujących metodę impedancji trombocyty mogą być nieprawidłowo liczone jako erytrocyty lub leukocyty. Dlatego w sytuacji, gdy ciężkiej małopłytkowości nie towarzyszą żadne objawy kliniczne warto potwierdzić liczbę PLT metodą fluorescencyjną, optyczną lub wykonać rozmaz mikroskopowy krwi obwodowej.

Kolejnym ważnym punktem w monitorowaniu odpowiedzi na eltrombopag jest obiektywna ocena pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych. Służą do tego skale takie, jak: *ITP Bleeding Scale* (IBLS), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), Buchanan, Bolton-Maggs and Moon [3]. Najbardziej pożądane zjawisko to ustąpienie wszelkich objawów skazy krwotocznej, a przynajmniej maksymalne zmniejszenie ich nasilenia.

Wpływ ITP na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) przedstawiono w ankiecie I-WISH (*the ITP World Impact Survey*) przeprowadzonej w 13 krajach świata wśród dorosłych pacjentów cierpiących na ITP. Wykazano jednoznacznie, że choroba ta znacznie obniża HRQoL, między innymi zmniejszając poziom energii życiowej, wydolność fizyczną, zdolność do wykonywania czynności dnia codziennego [28]. Biorąc pod uwagę powyższe, poza liczbą PLT i objawów krwotocznych, należy regularnie monitorować jakość życia pacjentów, traktując ją jako wartościowy parametr w ocenie efektu terapeutycznego eltrombopagu.

Czy stosowanie eltrombopagu wpływa na jakość życia pacjentów?

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą wysoce niejednorodną. Ta cecha przekłada się bezpośrednio na manifestację, czas trwania i odpowiedź na leczenie pacjentów z ITP. Być może kluczem do stwierdzenia, co leży u jej podłoża, są patomechanizmy warunkujące sekwencje zdarzeń prowadzących do wystąpienia ITP. Głównymi determinantami bezpośrednio implikującymi jakość życia w populacji chorych z ITP są czas trwania schorzenia, stosowane terapie oraz ich skuteczność, których nadrzędnym wykładnikiem jest wzrost liczby PLT i zmniejszenie częstości krwawień. To właśnie pacjenci z przetrwałą (3–12 mies. od rozpoznania) i przewlekłą (trwającą dłużej niż rok) ITP najbardziej odczuwają ograniczenia bezpośrednio związane z chorobą. Drugą zmienną ściśle korelującą z jakością życia pacjentów z małopłytkowością są dostępne terapie. To, czym aktualnie dysponuje medycyna w arsenale leczniczym, wydaje się niewystarczające. Leczenie zwykle rozpoczyna się od GKS lub preparatów immunoglobulin. Stosowanie tych ostatnich jest zarezerwowane głównie dla chorych z ITP z manifestacją choroby stanowiącą zagrożenie zdrowia lub życia pacjenta. Podaż immunoglobulin wiąże się przeważnie z koniecznością hospitalizacji i wysokimi kosztami leczenia, a odpowiedź jest zwykle krótkotrwała. W grupie pacjentów otrzymujących GKS z jednej strony lekarze borykają się z ich nieoptymalną skutecznością [29], a z drugiej z istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi, które wzrastają proporcjonalnie do czasu trwania terapii i dawki GKS. Do najważniejszych należą uszkodzenie tkanki łącznej i rusztowania mięśniowo-kostnego, nieprawidłowości w zakresie przewodzenia pokarmowego i układu hormonalnego, nadciśnienie tętnicze, dyselektrolitemia, uszkodzenie narządu

wzroku czy zaburzenia psychiczne. Alternatywę do GKS mogą stanowić inne leki immunosupresyjne, niemniej ich stosowanie wiąże się nierozłącznie z typowymi dla tej grupy leków powikłaniami. Kolejnym krokiem w terapii pacjentów z ITP jest splenektomia. Procedura ta sama w sobie — zwłaszcza wśród pacjentów z dysfunkcją układu hemostatycznego — niesie ryzyko zaistnienia powikłań okołozabiegowych, a dodatkowo naraża pacjenta na ryzyko wystąpienia typowych dla stanu deficytu immunologicznego zaburzeń. Śledziona odgrywa istotną rolę w immunomodulacji, a brak tego narządu skutkuje głównie deplecją tak zwanej IgM *memory B cells* [30].

Wykorzystując bezpośrednie działanie na drugi, obok immunologicznego, mechanizm odpowiedzialny za małopłytkowość u chorych z ITP, tj. zahamowanie dojrzewania megakariocytów z powodu względnego niedoboru trombopoetyny, do arsenału leczniczego wprowadzono preparaty o charakterystyce agonistów receptora trombopoetyny. Do leków będących agonistami receptora dla trombopoetyny należy eltrombopag. Jakość życia (QoL *quality of life*) pacjentów z ITP (> 6 mies. od rozpoznania) otrzymujących eltrombopag oceniono w badaniu EXTEND [31]. Prowadzone je od czerwca 2006 do lipca 2015 roku. W jego protokole nie tylko położono nacisk na długoterminowe bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność leczenia eltrombopagiem, ale skupiono się również na próbie wyciągnięcia wniosków dotyczących bezpośrednio QoL z perspektywy „podejścia obejmującego pacjenta całościowo”. Dogłębnej analizie poddano informacje zebrane od pacjentów, ich spostrzeżenia, wnioski, obawy, dolegliwości i problemy związane z całym procesem leczniczym. Badanie EXTEND oparto na ewaluacji czterech zwalidowanych arkuszy poznawczych dotyczących zarówno aspektów fizycznych, jak i psychicznych: SF-36v2 (funkcjonowanie w społeczeństwie/jakość życia), MEI-SF (motywacja i energia), FACIT-*Fatigue* (zmęczenie), FACT-Th6 (jakość życia — obawy w odniesieniu do krwawień i siniaczenia). Obserwacja dotyczyła łącznie 302 chorych z medianą czasu trwania leczenia eltrombopagiem wynoszącą 2,37 roku. We wszystkich ocenianych zakresach stwierdzono pozytywne zmiany w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej ($p < 0,001$), czego wyrazem było sformułowanie wniosku — skuteczność eltrombopagu stwierdzono nie tylko jako ściśle rozumianą skuteczność kliniczną, ale również jako istotny wpływ na poprawę QoL pacjentów z ITP otrzymujących ten lek. Wykazano szczególnie istotną korelację

wzrostu liczby PLT z redukcją zmęczenia i obaw dotyczących występowania krwawień [31].

Powyższe wyniki i obserwacje jednoznacznie wskazują, że stosowanie eltrombopagu ma bardzo wymierne znaczenie w kluczowych procesach dotyczących leczenia pacjentów z ITP, tj. zwiększenia liczby PLT (86,8% pacjentów osiągnęło liczbę PLT > 30 000/ μ l), redukcji częstości krwawień (1.–4. stopnia wg WHO: z 56,6% przed rozpoczęciem leczenia do 16,3% po 12 mies. terapii eltrombopagiem), z którymi istotnie koreluje poprawa QoL pacjentów zarówno w sferze fizycznej, jak i mentalnej.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko hepatotoksyczności

Eltrombopag jest lekiem, który był ogólnie dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, a profil zdarzeń niepożądanych był porównywalny z profilem cechującym placebo. W badaniach II i III fazy częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych eltrombopagu były podobne do zgłaszanych po placebo, przy czym większość zdarzeń miała stopień łagodny do umiarkowanego [32].

Obserwowano między innymi zwiększenie aktywności AST, ALT i wzrost stężenia bilirubiny w surowicy. Jednak objawy były przeważnie łagodne (stopnie 1.–2.), odwracalne i nie towarzyszyły im klinicznie istotne objawy, które wskazywałyby na zaburzenia czynności wątroby. W trzech badaniach kontrolowanych placebo u jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo i u jednego pacjenta z grupy otrzymującej lek doszło do wzrostu wartości parametrów wątrobowych w stopniu 4. [33].

W badaniu RAISE [17] większą częstość występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wątroby i dróg żółciowych zgłaszano u pacjentów leczonych eltrombopagiem (13%) niż u otrzymujących placebo (7%). Chociaż eltrombopag był ogólnie dobrze tolerowany podczas leczenia w tym badaniu, to odnotowano przemijające zwiększenie aktywności ALT i stężenia pośredniej bilirubiny, prawdopodobnie związane z metabolizmem zarówno leku, jak i bilirubiny przez UGT1A.

W 2019 roku opublikowano wyniki badania tureckiego dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu ITP. Do retrospektywnej kohorty włączono łącznie 285 pacjentów z tym schorzeniem (187 kobiet, 65,6%; 98 mężczyzn, 34,4%) obserwowanych w 55 ośrodkach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (21,6%), osłabienie (13,7%), hepatotoksyczność (11,8%) i zakrzepica (5,9%). Wszystkie nieprawidłowości związane

z aminotransferazami ustąpiły, jednakże przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia eltrombopagiem należy monitorować aktywność aminotransferaz i wartość bilirubiny, a w razie konieczności przerwać leczenie. W niniejszym badaniu u żadnego z pacjentów nie wystąpiło znaczące podwyższenie wyników prób wątrobowych, które wymagałyby trwałego odstawienia leku [34].

Producent leku zaleca oznaczenie aktywności AST i ALT przed włączeniem eltrombopagu oraz co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki, a następnie co miesiąc po ustaleniu stałej dawki. Jeśli dojdzie do podwyższenia stężenia bilirubiny, to należy przeprowadzić badanie jej frakcji. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby oznaczenia należy powtórzyć po 3–5 dniach. W programie lekowym zalecono, by nie stosować eltrombopagu u pacjentów z ITP z zaburzeniami czynności wątroby (≥ 5 w skali Childa-Pugha). W przypadku zwiększenia się aktywności ALT powyżej 3-krotności górnej granicy referencyjnej oraz utrzymywania się tej tendencji przez ponad 4 tygodnie lub wystąpienia objawów klinicznych niewydolności wątroby leczenie należy odstawić.

Podsumowując, eltrombopag jest dobrze tolerowany, a objawy niepożądane dotyczące wątroby są łagodne, odwracalne i niezbyt częste. Należy jednak pamiętać o monitorowaniu parametrów wątrobowych oraz odpowiedniej reakcji w przypadku wystąpienia nieprawidłowości.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko rozwoju zaćmy

Stosowanie każdego leku niesie ze sobą możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Ogólnoustrojowe podawanie GKS, powszechnie stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu ITP, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaćmy. Eltrombopag, doustny, niepeptydowy TPO-RA, jest zatwierdzony do leczenia przewlekłej ITP. W badaniach przedklinicznych eltrombopagu u młodych gryzoni wykazano ryzyko rozwoju zaćmy po dawkach co najmniej 4 razy większych niż ekspozycja kliniczna u ludzi. Nie dowiedziono takiego związku w badaniach nad psami [34].

Potencjał związku między leczeniem eltrombopagiem a zwiększonym ryzykiem zaćmy oceniano w 5 badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej ITP [35]. Przeanalizowano dane z pięciu badań: dwóch trwających 6 tygodni badań kontrolowanych placebo, TRA100773A (faza II) i TRA100773B (faza III); trwającego 6 miesięcy, kontrolowanego placebo badania III fazy (RAISE); badania II fazy z trzema

przerwanymi cyklami leczenia trwającymi do 6 tygodni (REPEAT) oraz trwającego badania rozszerzającego (EXTEND, dane od czerwca 2006 do lutego 2010 r.). Monitorowanie okulistyczne obejmowało ocenę historii zdrowia oczu i czynników ryzyka zaćmy, takich jak przewlekłe stosowanie GKS, oraz pełne badanie okulistyczne, w tym ocenę soczewki za pomocą protokołu oceny zmętnienia soczewki w badaniu *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) (AREDS Research Group, 2001). Badania okulistyczne przeprowadzono na początku leczenia, często w trakcie leczenia i 6 miesięcy po przerwaniu terapii. Powołano Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (CEC, *Clinical Events Committee*), złożony się z trzech zewnętrznych okulistów, aby zapewnić zewnętrzną ocenę medyczną danych dotyczących problemów okulistycznych w ramach programu eltrombopagu. Komitet ten orzekł o obecności lub braku zaćmy na podstawie uzyskanych danych i, o ile było to możliwe, przypisywał potencjalne powiązanie z badanym lekiem. Stwierdzono, że wyjściowo u 47 z 392 pacjentów (12%) wcześniej występowała zaćma.

We wszystkich badaniach przewlekłe stosowanie GKS było najczęściej zgłaszanym czynnikiem ryzyka zaćmy, stwierdzanym u 62% pacjentów poddanych ocenie czynników ryzyka. Po wydaniu orzeczenia przez CEC w dwóch 6-tygodniowych badaniach u 2 z 49 pacjentów otrzymujących placebo (4%) i 6 z 112 pacjentów leczonych eltrombopagiem (5%) wystąpił incydent zaćmy lub jej progresja. Wszystkich 8 pacjentów zgłosiło wcześniejsze stosowanie GKS, a 7 z 8 zgłosiło co najmniej jeden czynnik ryzyka zaćmy podczas pierwszego badania okulistycznego.

W badaniu RAISE u 6 z 61 pacjentów otrzymujących placebo (10%) i 11 z 135 pacjentów leczonych eltrombopagiem (8%) wystąpiła zaćma lub jej progresja. Wszystkich 17 pacjentów zgłosiło wcześniejsze stosowanie GKS, zidentyfikowanych jako czynnik ryzyka w początkowym badaniu okulistycznym.

W badaniu REPEAT CEC ujawnił 2 z 66 pacjentów z potencjalnymi objawami zaćmy; biorąc pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka u obu pacjentów, CEC stwierdził, że w badaniu nie ma dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaćmy związane z lekiem. W trwającym rozszerzonym badaniu eltrombopagu u 25 z 299 pacjentów (8%) wystąpiła zaćma lub progresja choroby. Dwudziestu pacjentów zgłosiło co najmniej jeden czynnik ryzyka zaćmy, a 24 pacjentów udokumentowało stosowanie GKS. Ocena przez CEC danych okulistycznych z kontrolowanych placebo badań leku

w przewlekłej ITP wykazała, że u podobnego odsetka pacjentów w grupach otrzymujących placebo i badany lek wystąpił incydent zaćmy lub jej progresja.

W badaniu rozszerzonym z udziałem pacjentów stosujących eltrombopag przez ponad 3 lata odsetek pacjentów z zaćmą był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo (mimo znaczącej różnicy w ekspozycji na lek). Na podstawie danych okulistycznych zweryfikowanych do tej pory przez CEC nie ma dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaćmy lub jej progresji u pacjentów z przewlekłą ITP leczonych eltrombopagiem.

W wynikach francuskiego badania retrospektywnego, opublikowanych w 2020 roku, w którym przeanalizowano 8464 chorych leczonych z powodu ITP, spośród których 573 osoby przebyły operację okulistyczną z powodu zaćmy, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju choroby u osób stosujących eltrombopag [36].

Możliwego związku między lekiem a zaćmą nie wykluczono całkowicie i jest on monitorowany. Należy również pamiętać, że większość pacjentów z ITP otrzymywała duże dawki GKS, które są silnym czynnikiem rozwoju tego schorzenia. Obecnie, według programu lekowego obowiązującego w Polsce, dotyczącego stosowania eltrombopagu u pacjentów z ITP, zaleca się wykonywanie badania okulistycznego co 3 miesiące.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Na początku należy odpowiedzieć sobie na pytanie, czy ITP jest wyłącznie skazą krwotoczną. Otóż okazuje się, że nie. W czterech dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że u pacjentów z przewlekłą ITP częściej występują epizody zakrzepowo-zatorowe (TE, *thromboembolism*) w porównaniu z grupami kontrolnymi, obejmującymi osoby niechorujące na ITP i rekrutujące się albo z populacji ogólnej, albo spośród pacjentów zarejestrowanych w ogólnych bazach lekarskich (ang. *clinical practice*) [37–40]. W omawianych badaniach ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) było zwiększone około 2-krotnie u chorych na ITP w porównaniu z osobami grup kontrolnych; pacjenci powyżej 50.–60. roku życia oraz osoby po przebytej splenektomii były szczególnie narażone na rozwój VTE [40]. Jeśli chodzi o tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową (ATE, *arterial thromboembolism*), to zaobserwowano częstsze występowanie ATE u chorych na przewlekłą ITP w porównaniu

z osobami z grup kontrolnych, ale różnice nie były istotne statystycznie [37, 40].

Istnieje wiele potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia epizodu TE u chorych na przewlekłą ITP. Oprócz wcześniej wspomnianego starszego wieku i splenektomii, do takich czynników ryzyka zalicza się między innymi obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, współistnienie wrodzonej trombofilii, pozytywny wywiad VTE lub ATE, a także leki stosowane w terapii ITP, w tym z grupy TPO-RA, których mechanizm działania polega na zwiększeniu w krwiobiegach liczby młodych, bardziej aktywnych PLT [41].

W badaniu Saleh i wsp. [42], w którym 299 pacjentów leczono eltrombopagiem przez okres do 3 lat, zanotowano 20 potwierdzonych i jeden prawdopodobny epizod TE u 16 (5%) pacjentów. Spośród 20 epizodów TE 9 (45%) stanowiła zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*), 5 (25%) — niedokrwienie mózgu, 4 (20%) — zawał serca (MI, *myocardial infarction*), a 3 (15%) — zator tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*). Łączna zapadalność na epizody TE wyniosła 3,17 na 100 osobolat (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,81–5,15).

W badaniu Wong i wsp. [31], w którym 302 pacjentów z przewlekłą ITP otrzymywało eltrombopag przez medianę 2,37 roku, zanotowano 24 epizody TE (14 ATE i 10 VTE) u 19 (6,3%) chorych. Łączna zapadalność na epizody TE wyniosła 2,69 na 100 osobolat (95% CI: 1,67–4,11). Spośród 19 pacjentów, u których rozwinęły się epizody TE, 9 (47%) chorych było po splenektomii. W analizie *post-hoc* wykazano, że zdecydowana większość epizodów TE wystąpiła w pierwszym roku stosowania eltrombopagu.

Oba wymienione badania były badaniami przedłużonymi (ang. *extension study*). Pacjenci przechodzili do nich bezpośrednio z ukończonych uprzednio badań klinicznych, a do udziału w badaniach przedłużonych nie kwalifikowano pacjentów z epizodami TE doznanymi uprzednio. Jeśli zliczyć łącznie epizody TE z badań pierwotnych i przedłużonych, to zapadalność na TE jest większa i w badaniu Wonga i wsp. [31] wynosi nie 2,9, ale 3,4 na 100 osobolat. Dla porównania, łączna zapadalność na TE (zliczona z badań pierwotnych i przedłużonych) w przypadku drugiego TPO-RA — romiplostimu wyniosła 4,1–7,5 na 100 osobolat [41]. Warto dodać, że Moulis i wsp. [43] w swej analizie porównawczej nie wykazali różnic w wielkości ryzyka rozwoju TE między romiplostymem a eltrombopagiem (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,45; 95% CI: 0,48–4,45).

Podsumowując, stosowanie TPO-RA, w tym eltrombopagu, wydaje się zwiększać ryzyko wy-

stąpienia TE u pacjentów chorujących na ITP [44]. Należy jednak podkreślić, że jakość danych naukowych, na których oparto to stwierdzenie, jest bardzo niska. O ile bowiem wiadomo dość dokładnie, jakie jest ryzyko wystąpienia TE w trakcie stosowania TPO-RA, o tyle dane na temat rzeczywistej częstości TE u chorujących na przewlekłą ITP i stosujących inne leki niż TPO-RA są jedynie szacunkowe i oparte na retrospektywnych badaniach o niskiej jakości i rejestrach, które odbiegają od dzisiejszych standardów naukowych. Niezależnie jednak od tych zastrzeżeń, należy podkreślić, że u każdego pacjenta z przewlekłą ITP przed zastosowaniem takiej czy innej formy farmakoterapii należy oszacować profil prokrwotoczny i prozakrzepowy oraz ocenić, czy korzyść wynikająca z włączenia leków wpływających na zwiększenie liczby PLT przeważa nad ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Warto także nadmienić, że u chorujących na przewlekłą ITP można zastosować leki przeciwzakrzepowe zgodnie ze wskazaniami, o ile liczba PLT wynosi co najmniej 50 G/l i nie ma objawów skazy krwotocznej.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko włóknienia szpiku kostnego

Zwiększona liczba włókien retikulinowych w szpiku występuje w nowotworach oraz chorobach autoimmunologicznych i może prowadzić do sytuacji klinicznej podobnej jak w pierwotnej mielofibrozie. U 40% pacjentów z przewlekłą ITP poddanych innym terapiom niż TPO-RA stwierdza się obecność włókien retikulinowych w szpiku, przy czym w stopniu łagodnym u 38,5% [45]. Długoczasowa stymulacja megakariocytów poprzez aktywację receptora dla trombopoetyny teoretycznie może nasilać zjawisko włóknienia szpiku (MF, *myelofibrosis*), niezależnie od rodzaju cząsteczki TPO-RA. W protokołach badań klinicznych RAISE, REPEAT i EXTEND, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność eltrombopagu, obecność erytroblastów lub innych młodszych form w morfologii z rozmazem automatycznym była wskazaniem do wykonania rozmazu mikroskopowego krwi, a w dalszej kolejności do przeprowadzenia trepanobiopsji. Włóknienie szpiku oceniano zgodnie z obowiązującą wówczas czterostopniową skalą europejskiego konsensusu. Odpowiednio stopnie MF-0 i MF-1 wyrażają brak lub łagodne włóknienie retikulinowe, które nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

W badaniu RAISE 135 chorych leczono eltrombopagiem; u czterech z nich podczas terapii wykonano kontrolnie trepanobiopsję. U jednego pacjenta

stwierdzono obecność włókien retikulinowych w stopniu MF-2 [46]. W badaniu EXTEND z kolei rutynowo u każdego pacjenta wykonywano trepanobiopsję. W badaniu EXTEND podczas ≤ 5,5-letniej terapii eltrombopagiem, zgodnie z protokołem, wykonano 232 trepanobiopsje u 117 pacjentów [45]. Podczas terapii u 98% uczestników nie obserwowano istotnego klinicznie odsetka włókien retikulinowych. Dwóch chorych odstąpiło od terapii eltrombopagiem z powodu MF w stopniu umiarkowanym (MF-2). Po zaprzestaniu leczenia u jednego z nich w kontrolnej trepanobiopsji stwierdzono prawidłowy obraz patomorfologiczny szpiku [45].

W latach 2010–2014 u pacjentów z przewlekłą ITP prowadzono jeszcze jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne służące ocenie MF po trwającej 2 lata terapii eltrombopagiem. W kontrolnej trepanobiopsji u 150 spośród 159 uczestników stwierdzono MF-0, łagodne włóknienie w skali MF-1 wystąpiło u 9 osób, nie obserwowano włóknienia MF-2 ani MF-3 [47].

Podsumowując, włóknienie retikulinowe szpiku związane z leczeniem eltrombopagiem wydaje się marginalnym problemem; dotyczy niewielkiej grupy pacjentów, a w niektórych sytuacjach klinicznych po zaprzestaniu terapii jest zjawiskiem odwracalnym.

Na co należy zwrócić uwagę podczas terapii eltrombopagiem u pacjentów pediatrycznych?

Zasady postępowania terapeutycznego u dzieci z utrzymującą się przewlekłą ITP są zasadniczo takie same jak u dorosłych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej eltrombopagu u dzieci stanowi milowy krok w zakresie terapii ITP, niestety, jak dotąd, dostępny wyłącznie w przewlekłej jej postaci, choć pediatrzy, powołując się na własne doświadczenie, a także zalecenia międzynarodowe, postulują konieczność włączenia tej terapii już w przetrwałej postaci ITP.

Leczenie ITP u dzieci jest szczególnie trudne, gdyż, lecząc dziecko, należy jednocześnie uświadomić i przekonać jego opiekunów, że celem terapii jest osiągnięcie liczby PLT powyżej 50 G/l, a trwałe utrzymywanie się tej wartości powyżej 150 G/l u tych chorych nie zawsze jest możliwe. To pierwsza istotna różnica terapii przewlekłej ITP u dorosłych i dzieci.

Terapia przewlekłej ITP u dzieci za pomocą eltrombopagu z jednej strony wykazuje dużą skuteczność i poprawę jakości życia, ale z drugiej stanowi istotne wyzwanie dla pacjenta i jego opie-

kunów, mających — w związku z przestrzeganiem zaleceń lekarskich (*compliance*) — ogromny wpływ na skuteczność terapii. Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz/dobę u dzieci w wieku 6–17 lat. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę i 25 mg raz/dobę u dzieci w wieku 1–5 lat (ChPL). Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT co najmniej 50 000/ μ l, konieczną do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg/dobę [14].

Zgodnie z ChPL eltrombopag dawkuje się doustnie codziennie, przynajmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po jakimkolwiek innym spożywanym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń) [14]. Zalecenia te stanowią ogromne wyzwanie dla dziecka i jego rodziców, wpływając na skuteczność terapii i dlatego w trakcie każdej wizyty pacjenta w szpitalu problem ten powinien być szeroko omówiony.

Dodatkowym problemem w leczeniu ITP u dzieci jest fakt, że w ramach programu „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” eltrombopag dostępny pozostaje w postaci tabletek, których nie wolno kruszyć ani dzielić, co w przypadku małych dzieci stanowi bardzo istotny problem z przyjmowaniem leku. Jest to przyczyną apeli pediatrów o poszerzenie programu o postać leku w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, która nie tylko ułatwiłaby podawanie leku, ale także pozwoliła na jego dokładne dawkowanie. Należy pamiętać, że u dzieci leczonych zawiesiną, ze względu na lepszy *compliance* i łatwiejsze przyjmowanie leku, możliwa jest większa ekspozycja na eltrombopag niż gdy lek podaje się w postaci tabletek. Mając to na względzie, przy zmianie postaci leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę PLT [48].

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę leku na podstawie liczby PLT. Raz w tygodniu należy oznaczać pełną morfologię krwi, aż do osiągnięcia stabilnej liczby PLT (≥ 50 G/l przez co najmniej 4 tyg.). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą PLT oraz rozmazem krwi obwodowej, należy wykonywać raz w miesiącu [14].

Mówiąc o modyfikacjach dawek, warto podkreślić, że u dzieci częściej niż u dorosłych dochodzi do wystąpienia różnych infekcji wirusowych (głównie górnych dróg oddechowych), które z kolei prowadzą do czasowego obniżenia liczby PLT i zaprzeczania efektów dotychczasowej terapii eltrombopagiem. Zwiększenie dawki eltrombopagu lub dodanie do niej niewielkiej dawki GKS (5–10 mg/d. przez maks. 5 dni) przyczynia się na ogół do stabilizacji liczby PLT u dzieci. W celu ograniczenia spadku tej liczby czasie infekcji nie zaleca się przetaczania preparatów immunoglobulin [3, 49].

Zgodnie z cytowanym programem przerwanie leczenia eltrombopagiem u dzieci powinno nastąpić, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg/dobę liczba PLT nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia, a także w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą albo gdy dojdzie do zaburzenia czynności wątroby (≥ 5 w skali Childa-Pugha) czy też do zwiększenia aktywności ALT (> 3 -krotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) i będzie ono narastać lub utrzymywać się 4 tygodnie lub dłużej.

Istotną różnicą w terapii ITP u dzieci i dorosłych jest podejście do problemu splenektomii. Mimo że odsetek odpowiedzi na tę procedurę wynosi do 70%, to jednak rola śledziona w procesach odpornościowych u dziecka, nieodwracalność tego zabiegu, brak możliwości przewidzenia korzyści klinicznych i potencjalne ryzyko rozwoju sepsy oraz innych poważnych działań niepożądanych przemawiają za niewykonywaniem jej u dzieci. W wytycznych *American Society of Hematology* (ASH) rekomenduje się odłożenie zabiegu na co najmniej 12 miesięcy od stwierdzenia braku skuteczności leczenia standardowego [3, 50].

Jak widać, eltrombopag jest lekiem, który nie tylko zmienił spojrzenie na ITP oraz szanse wyleczenia dzieci, ale także doprowadził do zmniejszenia liczby splenektomii.

Podsumowanie

Leki z grupy TPO-RA eltrombopag i romiplostym (od 2008 r. rejestracja FDA, rejestracja Europejskiej Agencji Leków [EMA, *European Medicines Agency*], odpowiednio, w 2010 i 2009 r.) oraz awatrombopag (od 2019 r., rejestracja FDA, a od 2021 r. rejestracja w Europie) wykazują dużą skuteczność i odmieniły los chorych na ITP [4, 44, 51–53]. W praktyce klinicznej ważne jest, że zmiana jednego TPO-RA na inny uzasadniona

brakiem odpowiedzi na leczenie, fluktuacją liczby PLT czy wyborem chorego w 50–75% przypadków umożliwiła zwiększenie liczby PLT [54, 55].

Patomechanizm ITP nie jest w pełni poznany, ale w ostatnich latach lawinowo zwiększa się liczba publikacji na ten temat, których autorzy wskazują na różny sposób interakcji trombopoetyny z jej receptorami na PLT i megakariocytach [56, 57], zaangażowanie komórek immunologicznie kompetentnych w przyspieszoną eliminację płytek krwi [58, 59] czy udział cytokin w tym procesie [60–63].

Wpływ TPO-RA na układ hemostazy w ITP nie polega tylko na zwiększeniu liczby PLT. Na podstawie analizy 12 badań obserwacyjnych z udziałem 305 pacjentów zwrócono uwagę, że następuje wzmocnienie czynności PLT: tworzą się agregaty płytek z monocytami, wzrasta ekspresja glikoproteiny VI oraz następuje zwiększenie adhezji PLT i przyspieszone tworzenie skrzepu [64].

Warto zauważyć, że TPO-RA przyczyniają się również do długotrwałej poprawy odpowiedzi immunologicznej. Udowodniono, że zwiększają aktywność komórek T regulatorowych [65] i komórek B regulatorowych [66] oraz transformującego czynnika wzrostu beta ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*) [67], jak również modyfikują receptory Fc na monocytach, zmniejszając zdolność fagocytowania PLT [68].

W bardzo ciekawej pracy z 2020 roku zasygnalizowano, że TPO-RA u myszy z ITP zwiększyły liczbę PLT oraz obniżyły miano przeciwciał przeciwpłytkowych [69].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono przyczyny prowadzące do rozwoju ITP, podstawy ustalenia rozpoznania, odpowiedź na dotychczasowe leczenie oraz szczegółowo omówiono kwalifikację pacjentów do leczenia eltrombopagiem, kontrolę terapii, kojarzenie eltrombopagu z innymi lekami oraz ocenę możliwych objawów niepożądanych i zapobieganie im. Zwrócono szczególną uwagę na dostosowanie dawki eltrombopagu do aktualnej liczby PLT i stanu pacjenta.

W 2021 roku opublikowano konsensus dotyczący sposobu zmniejszania dawki TPO-RA, monitorowania pacjentów, odstawienia leku i w miarę potrzeby wznowienia leczenia [70].

W ostatnio wydanych zaleceniach zwrócono uwagę, że zakażenie SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) u chorych na ITP leczonych TPO-RA lub splenektomizowanych może się przyczynić do nieznacznego zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowych żylnych i tętniczych [71].

Trudno spekulować, jakie będzie leczenie ITP w przyszłości. Zapewne dołączą nowe leki z grupy TPO-RA. Obiecujące wyniki uzyskuje się w przypadku stosowania fostamatinibu — inhibitora śledzionowej kinazy tyrozynowej (SYK, *spleen tyrosine kinase*), a w trakcie badań pozostają między innymi leki blokujące receptor FcRn (rozanolixizumab i efgartigimod).

Konflikt interesów

Krzysztof Chojnowski: współpraca w zakresie wygłaszania wykładów i/lub udziału w kongresach z firmami: Amgen, NovoNordisk, Shire/Takeda, CSL Behring, Sobi, Novartis, Roche. Maria Podolak-Dawidziak: współpraca w zakresie wygłaszania wykładów, udziału w konferencjach, doradztwa z firmami: Amgen, Novartis. Pozostali autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia — current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(Suppl 5): 1–30.
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(3): 457–464, doi: [10.1111/jth.12813](https://doi.org/10.1111/jth.12813), indexed in Pubmed: [25495497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495497/).
- Neunert C, Terrell D, Arnold D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966).
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
- Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): 58–64, doi: [10.1002/ajh.24935](https://doi.org/10.1002/ajh.24935), indexed in Pubmed: [28983953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983953/).
- Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol.* 2013; 98(1): 10–23, doi: [10.1007/s12185-013-1382-0](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0), indexed in Pubmed: [23821332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821332/).
- Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) — początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Post Nauk Med.* 2011; 24(7): 577–584.
- Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009; 27(2): 424–430, doi: [10.1634/stemcells.2008-0366](https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0366), indexed in Pubmed: [19038790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038790/).
- Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood.* 2007; 109(11): 4739–4741, doi: [10.1182/blood-2006-11-057968](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-057968), indexed in Pubmed: [17327409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327409/).

10. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs*. 2009; 69(5): 567–576, doi: [10.2165/00003495-200969050-00005](https://doi.org/10.2165/00003495-200969050-00005), indexed in Pubmed: [19368418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368418/).
11. Cheng G. Eltrombopag, a thrombopoietin-receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a review of the efficacy and safety profile. *Ther Adv Hematol*. 2012; 3(3): 155–164, doi: [10.1177/2040620712442525](https://doi.org/10.1177/2040620712442525), indexed in Pubmed: [23556122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23556122/).
12. Ganima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor-agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: [31073079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073079/).
13. Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol*. 2015; 52(1): 16–24, doi: [10.1053/j.seminhematol.2014.10.006](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2014.10.006), indexed in Pubmed: [25578415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578415/).
14. Charakterystyka produktu leczniczego. Revolade. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf (June 30, 2021).
15. Jarosz M. ed. Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2020.
16. Przygoda B, Kunachtowicz H, Nadolna I, Iwanow K. Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wydanie 7. PZWL, Warszawa 2019.
17. 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, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2), indexed in Pubmed: [20739054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739054/).
18. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04695.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04695.x), indexed in Pubmed: [22409309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22409309/).
19. 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. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(Suppl).
20. 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, doi: [10.1007/s12185-017-2275-4](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2275-4), indexed in Pubmed: [28667351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667351/).
21. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): E40–E43, doi: [10.1002/ajh.23900](https://doi.org/10.1002/ajh.23900), indexed in Pubmed: [25400215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400215/).
22. Poston JN, Gernsheimer TB. Glucocorticoids promote response to thrombopoietin-receptor agonists in refractory ITP: a case series. *Int J Hematol*. 2019; 110(2): 255–259, doi: [10.1007/s12185-019-02638-6](https://doi.org/10.1007/s12185-019-02638-6), indexed in Pubmed: [30972617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972617/).
23. Magro D, Levato L, Eugenio P, et al. Highdose dexamethasone and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: a single institution experience. <https://library.ehaweb.org/eha/2016/21st/134990/stefano.molica.high-dose.dexamethasone.and.eltrombopag.in.chronic.immune.html?f=m3> (June 9, 2021).
24. Ahmed M, Yassin MA, Abdelmahmud E. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura responding to combination therapy with eltrombopag and rituximab. *Cureus*. 2020; 12(9): e10305, doi: [10.7759/cureus.10305](https://doi.org/10.7759/cureus.10305), indexed in Pubmed: [33052268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052268/).
25. Anwer F, Yun S, Nair A, et al. Severe refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose pulse cyclophosphamide and eltrombopag. *Case Rep Hematol*. 2015; 2015: 583451, doi: [10.1155/2015/583451](https://doi.org/10.1155/2015/583451), indexed in Pubmed: [26180646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180646/).
26. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016; 128(12): 1625–1630, doi: [10.1182/blood-2016-03-704734](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-704734), indexed in Pubmed: [27354722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354722/).
27. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood*. 2002; 100(10): 3457–3469, doi: [10.1182/blood.V100.10.3457](https://doi.org/10.1182/blood.V100.10.3457), indexed in Pubmed: [12411315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12411315/).
28. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021; 96(2): 199–207, doi: [10.1002/ajh.26036](https://doi.org/10.1002/ajh.26036), indexed in Pubmed: [33107998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107998/).
29. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–459, doi: [10.1111/bjh.16161](https://doi.org/10.1111/bjh.16161), indexed in Pubmed: [31423574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423574/).
30. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23164, doi: [10.1371/journal.pone.0023164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023164), indexed in Pubmed: [21829713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829713/).
31. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017; 130(23): 2527–2536, doi: [10.1182/blood-2017-04-748707](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707), indexed in Pubmed: [29042367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042367/).
32. Kühne T, Imbach P. Eltrombopag: an update on the novel, non-peptide thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2010; 89(Suppl 1): 67–74, doi: [10.1007/s00277-010-0953-x](https://doi.org/10.1007/s00277-010-0953-x), indexed in Pubmed: [20405290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20405290/).
33. Nieto M, Calvo G, Hudson I, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*. 2011; 96(9): e33–e40, doi: [10.3324/haematol.2011.048819](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.048819), indexed in Pubmed: [21712542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712542/).
34. Çekdemir D, Güvenç S, Özdemirkıran F, et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol*. 2019; 36(4): 230–237, doi: [10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307](https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307), indexed in Pubmed: [31327186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327186/).
35. Cooper N, Wong R, Brainsky A, et al. Rate of cataracts across the eltrombopag clinical studies in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118(21): 1164–1164, doi: [10.1182/blood.v118.21.1164.1164](https://doi.org/10.1182/blood.v118.21.1164.1164).
36. Lafaurie M, Baricault B, Soler V, et al. No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study. *Br J Haematol*. 2020; 189(4): e137–e140, doi: [10.1111/bjh.16561](https://doi.org/10.1111/bjh.16561), indexed in Pubmed: [32155284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155284/).
37. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010; 95(7): 1167–1175, doi: [10.3324/haematol.2009.018390](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018390).
38. Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2010; 92(2): 289–295, doi: [10.1007/s12185-010-0636-3](https://doi.org/10.1007/s12185-010-0636-3).

39. Severinsen MT, Cramer Engebjerg M, Körmendiné Farkas D, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011; 152(3): 360–362, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x), indexed in Pubmed: 20955411.
40. Nørgaard M, Cetin K, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2016; 174(4): 639–642, doi: [10.1111/bjh.13787](https://doi.org/10.1111/bjh.13787), indexed in Pubmed: 26456477.
41. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016; 91(1): 39–45, doi: [10.1002/ajh.24234](https://doi.org/10.1002/ajh.24234), indexed in Pubmed: 26547507.
42. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013; 121(3): 537–545, doi: [10.1182/blood-2012-04-425512](https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-425512), indexed in Pubmed: 23169778.
43. Moulis G, Bagheri H, Sailler L, et al. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009–2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8): 777–780, doi: [10.1016/j.ejim.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.09.006), indexed in Pubmed: 25242516.
44. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2018; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: 31073079.
45. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015; 90(7): 598–601, doi: [10.1002/ajh.24011](https://doi.org/10.1002/ajh.24011), indexed in Pubmed: 25801698.
46. Saleh MN, Bussel J, Meyer O, et al. Results of bone marrow examinations in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Blood.* 2009; 114(22): 1326–1326, doi: [10.1182/blood.v114.22.1326.1326](https://doi.org/10.1182/blood.v114.22.1326.1326).
47. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, et al. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematol.* 2017; 137(2): 66–72, doi: [10.1159/000452992](https://doi.org/10.1159/000452992), indexed in Pubmed: 28006767.
48. Produkt leczniczy Revolade® (eltrombopag z olamią, tabletki powlekkane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Kraków 2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/223/AW/223_AW_1_OT.4351.40.2016_REVOLADE_17.02.22.pdf (June 23, 2021).
49. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190–4207, doi: [10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984), indexed in Pubmed: 21325604.
50. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, et al. AIEOP-ITP Study Group. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol.* 2010; 123(2): 96–109, doi: [10.1159/000268855](https://doi.org/10.1159/000268855), indexed in Pubmed: 20029174.
51. Długosz-Danecka M, Zdziarska J, Juczak W. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(4): 327–339, doi: [10.1080/1744666X.2019.1587294](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1587294), indexed in Pubmed: 30799645.
52. Blinder M, Vredenburg M, Tian W, et al. Consistent efficacy demonstrated by avatrombopag in immune thrombocytopenia (ITP) regardless of the number of lines of prior ITP treatment. *Blood.* 2020; 136(Suppl 1): 32–33, doi: [10.1182/blood-2020-136585](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136585).
53. Chojnowski K. Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia.* 2020; 11(2): 73–81, doi: [10.5603/hem.2020.0009](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0009).
54. González-Porrás JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015; 169(1): 111–116, doi: [10.1111/bjh.13266](https://doi.org/10.1111/bjh.13266), indexed in Pubmed: 25521630.
55. González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 204062071983790, doi: [10.1177/2040620719837906](https://doi.org/10.1177/2040620719837906), indexed in Pubmed: 31156798.
56. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med.* 2015; 21(1): 47–54, doi: [10.1038/nm.3770](https://doi.org/10.1038/nm.3770), indexed in Pubmed: 25485912.
57. Hitchcock IS, Hafer M, Sangkhae V, et al. The thrombopoietin receptor: revisiting the master regulator of platelet production. *Platelets.* 2021; 32(6): 770–778, doi: [10.1080/09537104.2021.1925102](https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1925102), indexed in Pubmed: 34097561.
58. Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013; 50 Suppl 1: S43–S49, doi: [10.1053/j.seminhematol.2013.03.018](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.03.018), indexed in Pubmed: 23664516.
59. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 221–241, doi: [10.1146/annurev-immunol-020711-074934](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934), indexed in Pubmed: 22224776.
60. Pehlivan M, Okan V, Sever T, et al. Investigation of TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, IFN- γ , MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2011; 22(8): 588–595, doi: [10.3109/09537104.2011.577255](https://doi.org/10.3109/09537104.2011.577255), indexed in Pubmed: 21591983.
61. Saitoh T, Tsukamoto N, Koiso H, et al. Interleukin-17F gene polymorphism in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2011; 87(3): 253–258, doi: [10.1111/j.1600-0609.2011.01651.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01651.x), indexed in Pubmed: 21615796.
62. Althaus K, Faul C, Bakchoul T. New development in the pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie.* 2021; 41(4): 275–282, doi: [10.1055/a-1311-8264](https://doi.org/10.1055/a-1311-8264), indexed in Pubmed: 33348391.
63. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med.* 2021; 10(4), doi: [10.3390/jcm10040789](https://doi.org/10.3390/jcm10040789), indexed in Pubmed: 33669423.
64. van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, et al. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev.* 2021; 47: 100774, doi: [10.1016/j.blre.2020.100774](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100774), indexed in Pubmed: 33213987.
65. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010; 116(22): 4639–4645, doi: [10.1182/blood-2010-04-281717](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281717), indexed in Pubmed: 20688957.
66. Li X, Zhong H, Bao W, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 120(16): 3318–3325, doi: [10.1182/blood-2012-05-432575](https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432575), indexed in Pubmed: 22859611.

67. Wan YY, Flavell RA. ‚Yin-Yang‘ functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007; 220: 199–213, doi: [10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x), indexed in Pubmed: [17979848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17979848/).
68. Liu XG, Liu S, Feng Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood.* 2016; 128(6): 852–861, doi: [10.1182/blood-2016-01-690727](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690727), indexed in Pubmed: [27281793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281793/).
69. Kapur R, Aslam R, Speck E, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP). *Platelets.* 2019; 31(3): 399–402, doi: [10.1080/09537104.2019.1624709](https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1624709).
70. Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, et al. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5(1): 69–80, doi: [10.1002/rth2.12457](https://doi.org/10.1002/rth2.12457), indexed in Pubmed: [33537531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537531/).
71. 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, doi: [10.1111/bjh.16775](https://doi.org/10.1111/bjh.16775), indexed in Pubmed: [32374026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374026/).