

Długotrwała remisja pierwotnej małopłytkowości immunologicznej po krótkotrwałym zastosowaniu romiplostymu

Durable primary immune thrombocytopenia remission after transient romiplostim treatment

Elżbieta Patkowska, Ewa Lech-Marańda, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest chorobą autoimmunologiczną przebiegającą z zaostrzeniami i remisjami. Poznanie dodatkowych mechanizmów powstawania małopłytkowości w ITP, związanych ze złożonymi procesami immunologicznymi oraz ze zmniejszoną produkcją płytek krwi (PLT), przyczyniło się do rozwoju nowych metod terapeutycznych. Do leczenia wprowadzono leki będące agonistami receptora dla trombopoetyny (TPO-R) — romiplostym i eltrombopag, których skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych. Działają one przez zwiększenie produkcji PLT w szpiku kostnym i często umożliwiają zmniejszenie dawek lub odstawienie innych leków stosowanych z powodu ITP. Jednak, aby utrzymać odpowiedź na terapię, TPO-R należy stosować długotrwale. Ponadto nie umożliwiają one trwałego wyleczenia. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 69-letniego chorego z ITP rozpoznaną w sierpniu 2005 roku. Leczenie rozpoczęto u niego od glikokortykosteroidów (GSK), po zastosowaniu których nie uzyskano wzrostu liczby PLT. Z uwagi na pierwotną oporność na GSK oraz działania niepożądane w dalszej kolejności stosowano winkrystynę oraz danazol, uzyskując krótkotrwale wzrosty liczby PLT. Następnie, wskutek pogłębienia małopłytkowości do 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), po przygotowaniu z użyciem dożylnych immunoglobulin, wykonano splenektomię. Po splenektomii osiągnięto remisję choroby trwającą około 2,5 roku, a następnie stwierdzono kolejny nawrót małopłytkowości. Zastosowano wówczas romiplostym w ramach badania klinicznego. Po jego zakończeniu, po 17 miesiącach stosowania romiplostymu i odstawieniu leku, nastąpił nawrót małopłytkowości 4. stopnia według WHO. Trzykrotnie podano winkrystynę dożylnie, nie uzyskując zwiększenia liczby PLT. Następnie u chorego zastosowano trzy iniekcje romiplostymu w okresie 3 tygodni, uzyskując krótkotrwale wzrost liczby PLT. Po kolejnych 6 tygodniach zaobserwowano spadek liczby PLT i zastosowano dwie kolejne iniekcje romiplostymu w okresie 2 tygodni, uzyskując stopniową normalizację liczby PLT. Remisja ITP u chorego utrzymuje się i trwa ponad 12 miesięcy po zakończeniu leczenia romiplostymem.

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

Hematologia 2012; 3, 2: 186–191

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder characterised by a heterogeneous clinical course consisting of remissions and relapses. Recent studies suggest that the thrombocytopenia observed in ITP is caused by complex immunologic processes as well as by decreased platelet production (PLT). Thus, new therapeutic approaches now comprise of thrombopoietin receptor (TPO-R) agonists, (romiplostim and eltrombopag), which stimulate platelet production. Indeed, their effectiveness has been proven in randomised trials where during this treatment it is also possible to reduce or even discontinue other ongoing ITP therapies. It is however necessary that treatment with TPO-R agonists be continuous to maintain sustained responses and moreover there is a low chance of attaining a durable cure. A case report is presented of a 69-year-old man diagnosed with ITP in 2005 where, after initial treatment with corticosteroids, the PLT count remained unchanged and adverse effects occurred. Second-line therapy with vinca alkaloids and danazol was then introduced resulting in only a transient improvement in PLT count. Following a further PLT count decrease to Grade 4, (World Health Organisation classification), a splenectomy was therefore performed after intravenous immunoglobulins administration; a 2.5-year remission was thereby achieved. Nevertheless an ITP relapse was subsequently observed and the patient was then assigned to a clinical trial with romiplostim administration lasting 17 months. The Grade 4 PLT count decrease however returned when the romiplostim was stopped and the patient was given three infusions of vincristine without any improvement in PLT count. Despite seeing a temporary PLT increase following a three time re-implementation of romiplostim the count once again dropped to previous levels after 6 weeks after which a further two injections of romiplostim were administered to the patient. As a result, remission from ITP has now been observed for the last 12 months.

Key words: primary immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists, romiplostim, platelets

Hematologia 2012; 3, 2: 186–191

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) charakteryzuje się obniżeniem liczby płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 100 G/l przy nieobecności chorób przebiegających z małopłytkowością i po wykluczeniu innych czynników powodujących małopłytkowość [1, 2]. Roczna zachorowalność na ITP w Polsce, oceniona na podstawie ankiety PLATE, wynosi 3,5 na 100 000 mieszkańców [3].

Patogeneza ITP jest złożona. Dominują mechanizmy immunologiczne związane z nieprawidłową odpowiedzią typu humoralnego i/lub komórkowego, w wyniku których wzmożone jest niszczenie PLT przez przeciwciała przeciw płytkowe, a także cytotoksyczne limfocyty T [4–6]. Kolejny proces patogenetyczny obejmuje upośledzone wytwarzanie PLT w szpiku kostnym, związane z hamowaniem megakariopoety przez przeciwciała przeciw płytkowe, nasiloną apoptozę megakariocytów oraz

względny niedobór tromboopoetyny (TPO, *thrombopoietin*), czyli nieadekwatne w stosunku do niskiej liczby PLT stężenia TPO [7–9].

Wskazaniem do leczenia ITP jest liczba PLT poniżej 30 G/l i/lub objawy skazy krwotocznej. Celem leczenia jest zapewnienie sprawnej hemostazy, tak by zapobiec groźnym dla życia krwawieniom. Ryzyko krwawień określa się, oceniając: liczbę PLT, stopień nasilenia skazy krwotocznej, wiek pacjenta, obecność innych chorób predysponujących do krwawień, ewentualne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, planowane zabiegi inwazyjne, aktywność i styl życia pacjenta [2]. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia istotne są: rozważenie potencjalnych działań niepożądanych, obecność chorób współistniejących, preferencje pacjenta oraz dostępność poszczególnych leków.

W leczeniu pierwszego wyboru, jeśli sytuacja nie jest nagła, stosuje się glikokortykosteroidy (GSK), tj. prednizon lub deksametazon. Prednizon podaje się w dawce początkowej 1–1,5 mg/kg mc.

przez kilka dni do kilku tygodni — do momentu zwiększenia liczby PLT powyżej 50 G/l. Wówczas dawkę leku należy stopniowo zmniejszać, aż do jego odstawienia. U chorych, u których w ciągu 4 tygodni nie uzyskuje się zwiększenia liczby PLT powyżej 50 G/l, stwierdza się oporność na GSK i wówczas leczenie należy zaprzestać. Deksametazon stosuje się w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni, w odstępach 2- lub 4-tygodniowych. Glikokortykosteroidy są skuteczne u 70–90% chorych, jednak trwale odpowiedzi obserwuje się tylko u 10–20% chorych stosujących prednizon i u około 50% chorych leczonych deksametazonem. Liczne działania niepożądane GSK ograniczają ich stosowanie. Na początku leczenia ITP rozważa się także podawanie dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*), które charakteryzują się wysoką skutecznością, ale krótkotrwałym efektem działania. U pacjentów Rh(D) (*Rhesus D*)-dodatnich z zachowaną śledzioną i bez współistniejącej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej można zastosować IVIg anty-Rh0(D).

Oporność na leczenie pierwszego wyboru jest wskazaniem do leczenia drugiej i kolejnych linii. Standardowym leczeniem drugiej linii jest splenektomia. W przypadku przeciwwskazań do splenektomii lub braku zgody pacjenta na przeprowadzenie zabiegu dalsze leczenie jest zindywidualizowane. Wykorzystuje się leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A), danazol, dapsone, alkaloidy *vinca*, mykofenolan mofetilu, rytuksymab, alemtuzumab [2]. Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych, w których porównano by wyżej wymienione metody terapii, przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści przy możliwie jak najmniejszej toksyczności oraz szansę zapewnienia choremu dobrej jakości życia. W podejściu ratunkowym, gdy konieczne jest uzyskanie sprawnej hemostazy w ciągu 24 godzin, stosuje się pulsy metyloprednizolonu, IVIg, koncentraty krwinek płytkowych i preparaty rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) [2].

Nowe opcje terapeutyczne, które są stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia ITP, obejmują terapię agonistami receptora dla trombopoetyny (TPO-R, *thrombopoietin receptor*), tj. romiplostymem i eltrombopagiem. Są to leki, które można stosować długotrwale — ambulatoryjnie lub pacjent może to robić samodzielnie w domu [2, 10–12]. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano ich skuteczność, brak immunogenności i dobrą tolerancję zapewniającą wysoką jakość życia, co sprawia że są one bardzo obiecującą grupą leków [2, 13–18].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego na ITP, u którego zastosowano romiplostym jako kolejną linię leczenia, uzyskując, po odstawieniu leku, długotrwałą remisję choroby.

Opis przypadku

Chory w wieku 62 lat został skierowany do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w sierpniu 2005 roku z powodu małopłytkowości. Wywiad rodzinny w jej kierunku był negatywny. Pacjent nie przyjmował leków, które mogłyby prowadzić do obniżenia liczby PLT. W chwili przyjęcia do IHT w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono wybroczyn na śluzówkach i skórze, limfadenopatii obwodowej, powiększenia wątroby ani śledziony. Spośród istotnych chorób współistniejących obecna była cukrzyca typu 2 leczona preparatami doustnymi.

W badaniach laboratoryjnych wykazano: prawidłową liczbę krwinek białych z prawidłowym rozmazem, stężenie hemoglobiny w granicach normy oraz małopłytkowość 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wynoszącą 11 G/l, ze zwiększoną objętością PLT równą 15,9 fl. Wykluczono małopłytkowość rzekomą; liczba PLT we krwi pobranej na cytrynian sodu wynosiła 8 G/l. W badaniach biochemicznych stwierdzono nieznaczny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej — 227 U/l, a stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło 1,11 mg/dl. W podstawowych badaniach układu krzepnięcia, obejmujących wskaźnik protrombinowy, międzynarodowy współczynnik znormalizowany, czas protrombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy oraz stężenia fibrynogenu i D-dimerów, nie wykazano nieprawidłowości. Wskaźniki stanu zapalnego, w tym stężenie białka C-reaktywnego, były w granicach normy. W badaniach serologicznych wykluczono zakażenie: wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), typu B (HBV, *hepatitis B virus*), ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), cytomegalowirusem (CMV, *cytomegalovirus*), wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). W teście immunoenzymatycznym MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelets antigen*) z użyciem glikoprotein IIb/IIIa, Ib, Ia/IIa oraz HLA, w surowicy pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwplateletowych. Na krwinkach płytkowych chorego stwierdzono związane immunoglobuliny. Czas przeżycia allogenicznych płytek krwi znakowanych radioaktywnym chromem — 51 (Cr⁵¹) był skrócony do 1,5 dnia, z przewagą niszczenia płytek w wątrobie (stosunek radioaktywności powierzchniowej śledziony do wątroby wyno-

sił 0,6:1,0 [norma 0,8–1,5:1,0]). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie obserwowano powiększenia wątroby ani śledziony, wykryto natomiast lewostronną kamicę nerkową. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego stwierdzono prawidłową komórkowość szpiku, z prawidłowymi układami czerwono-krwinkowym, ziarnistokrwińkowym i chłonnym. Wykazano obecność megakariocytów. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych rozpoznano ITP.

W pierwszej linii leczenia zastosowano prednizon w dawce zmniejszonej z powodu cukrzycy do 0,5 mg/kg mc., przez 11 dni, ale nie obserwowano zwiększenia liczby PLT. Następnie we wrześniu 2005 roku włączono deksametazon w dawce 40 mg/dobę podawany przez 4 dni, również bez odpowiedzi. U chorego w trakcie leczenia GSK wystąpiły poważne działania niepożądane, tj. stany hiperglikemii wymagające intensywnej insulinoterapii oraz epizod bradykardii z poronnym zespołem Morgagniego-Adamsa-Stokesa (MAS, *Morgagni-Adams-Stokes syndrome*). Z powyższych powodów odstąpiono od leczenia GSK. Następnie 2-krotnie, w odstępie 7 dni podano winkrystynę dożylnie w dawce 2 mg, uzyskując wzrost liczby PLT do 83 G/l. Z uwagi na wiek, obciążenia internistyczne i powikłania po uprzednio stosowanych GSK w dalszym toku leczenia choremu podawano danazol w dawce 800 mg/dobę przez 5 miesięcy, uzyskując przejściowo liczbę PLT w granicach 30 G/l. Następnie, w związku z pogłębieniem się małopłytkowości do 4. stopnia według WHO, po wykluczeniu możliwych przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego (kardiologicznych i neurologicznych), pacjenta zakwalifikowano do splenektomii. Splenektomię wykonano w kwietniu 2006 roku, po przygotowaniu chorego z użyciem IVIg. W wyniku zabiegu uzyskano remisję ITP trwającą około 2 lata. W lipcu 2009 roku wystąpił ponowny nawrót małopłytkowości 4. stopnia według WHO. Wykonano wówczas badanie histopatologiczne szpiku kostnego, w którym stwierdzono prawidłowe linie czerwono-krwińkową i białokrwińkową i nie wykazano cech dysplazji megakariocytów. Dodatkowo w badaniach obrazowych wykluczono obecność dodatkowej śledziony. W badaniu immunofenotypowym populacji młodych PLT stwierdzono zwiększoną aktywność trombopoiezy; odsetek retikulopłytek oszacowano na 12,8%.

Choremu zaproponowano udział w badaniu klinicznym, w którym było oceniane stosowanie romiplostymu u dorosłych chorych na ITP. Lek podawano w modyfikowanych dawkach zależnie od liczby PLT, rozpoczynając od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podskórnie, raz w tygodniu, począwszy od lipca 2009 roku.

Maksymalną stosowaną u pacjenta dawką było 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. U chorego nie udało się ustalić stabilnej dawki leku z powodu zmiennych wartości PLT. Romiplostym krótkotrwale odstawiano przy liczbie PLT powyżej 400 G/l i ponownie włączano — w dawce zmniejszonej o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc — gdy liczba ta zmniejszała się do poniżej 200 G/l. Tolerancja leczenia była dobra i pacjent nie wymagał stosowania dodatkowych leków z powodu ITP. Spośród działań niepożądanych obserwowano okresowe występowanie bezobjawowej nadpłytkowości (PLT > 1000 G/l). Po zakończeniu badania klinicznego i odstawieniu romiplostymu, w grudniu 2010 roku, wystąpił nawrót małopłytkowości 4. stopnia według WHO. W tym czasie 3-krotnie zastosowano winkrystynę dożylnie, w dawce 2 mg, ale nie obserwowano zwiększenia liczby PLT. Następnie podano choremu 3 iniekcje romiplostymu w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., uzyskując krótkotrwały wzrost liczby PLT do 418 G/l. Po 6 tygodniach stwierdzono ponowne zmniejszenie liczby PLT do 24 G/l i zastosowano dwie dodatkowe iniekcje romiplostymu w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Początkowo obserwowano wzrost liczby PLT do 442 G/l, ale wartość ta się unormowała i taki stan utrzymuje się do dziś, tj. ponad 12 miesięcy od podania ostatniej dawki romiplostymu.

Dyskusja

Wykazanie względnego niedoboru TPO u wielu pacjentów z ITP stanowiło teoretyczną podstawę do zastosowania agonistów TPO-R, tj. romiplostymu i eltrombopagu [9]. Mechanizm działania tych nowych leków polega na zwiększeniu produkcji PLT, natomiast stosowane dotychczas metody leczenia, tj. GSK, leki immunosupresyjne czy splenektomia, wpływają na zmniejszenie niszczenia PLT przez przeciwciała przeciwpłytkowe. Agoniści TPO-R, wiążąc się z receptorem dla TPO, aktywują fosforylację kinaz JAK2 i STAT5 i prowadzą do różnicowania komórek krwiotwórczych do megakariocytów. Romiplostym, jako białko fuzyjne, składa się z domeny FC odpowiedzialnej za przedłużony okres półtrwania oraz dwóch łańcuchów peptydowych, na których znajdują się cztery miejsca wiążące TPO-R [12]. Ze względu na brak podobieństwa strukturalnego do endogennej TPO romiplostym nie indukuje produkcji przeciwciał krzyżowo reagujących z TPO.

Skuteczność romiplostymu potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych oraz w badaniach jednoramiennych dotyczących długotrwałego stosowania leku [13–18]. Kuter i wsp. [13], w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej

próby, oceniali stosowanie romiplostymu przez 6 miesięcy u chorych na ITP. Pierwsze badanie dotyczyło pacjentów po splenektomii, drugie — chorych z zachowaną śledzioną. W obu badaniach ogólny odsetek odpowiedzi (trwały lub przejściowy wzrost liczby PLT) po zastosowaniu romiplostymu wynosił 88% u pacjentów z zachowaną śledzioną oraz 79% u chorych po splenektomii, w porównaniu z 14% u pacjentów z zachowaną śledzioną i 0% u chorych po splenektomii otrzymujących placebo ($p < 0,0001$ dla obu porównań). U 87% chorych otrzymujących romiplostym dodatkowo leczenie stosowane z powodu ITP, tj. GSK i IVIg, można było ograniczyć lub go zaprzestać. W grupie przyjmującej romiplostym nie obserwowano większej częstości objawów niepożądanych niż u chorych otrzymujących placebo. Chorzy biorący udział w wymienionych wyżej badaniach mogli być kwalifikowani do jednoramiennego badania przedłużającego leczenie romiplostymem o kolejne 3 lata, w warunkach otwartej próby [14]. Wykazano, że wymaganą liczbę PLT można utrzymać, nie zwiększając znacznie dawki romiplostymu przez długi czas. Wielu chorych nauczyło się przyjmować lek samodzielnie, co umożliwiło leczenie w domu i ograniczyło liczbę wizyt w ośrodku. Zaobserwowano 9 przypadków włóknienia retikulinozowego szpiku kostnego, ale w żadnym z nich nie doszło do rozwoju mielofibrozy.

W kolejnym randomizowanym badaniu porównano romiplostym ze standardowym leczeniem ITP [15]. W grupie otrzymującej romiplostym wykazano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako zwiększenie liczby PLT powyżej 50 G/l, mniej niepowodzeń terapii oraz mniejszy odsetek przeprowadzanych splenektomii i krwawień. Bussel i wsp. [16] przeprowadzili randomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia romiplostymem u dzieci. Do badania włączono 22 dzieci z ITP. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 88% w grupie leczonych romiplostymem i 0% w grupie otrzymującej placebo.

Potencjalne działania niepożądane po stosowaniu romiplostymu, tj. włóknienie szpiku, nowotwory układu krwiotwórczego, powikłania zakrzepowozatorowe, które zaobserwowano w badaniach klinicznych, wymagają jeszcze dalszej obserwacji i szczegółowej oceny w czasie dłuższego okresu leczenia romiplostymem.

W piśmiennictwie opisano jedynie pojedyncze przypadki chorych, u których po odstawieniu romiplostymu udało się uzyskać trwale zwiększenie liczby PLT. Newland i wsp. [19] opisali 4 chorych na ITP, w wieku 6–49 lat, leczonych romiplostymem przez różny okres czasu (zakres 2 miesiące–3 lata),

u których po osiągnięciu liczby PLT zapewniającej sprawną hemostazą lek odstawiono. U 3 pacjentów liczba PLT utrzymywała się powyżej 50 G/l przez okres obserwacji, tj. 9 miesięcy–4,5 roku po odstawieniu romiplostymu. W jednym przypadku liczba PLT zapewniająca sprawną hemostazę utrzymywała się przez 2 lata — do zgonu pacjenta z powodu migotania komór [19]. Z kolei Perera i wsp. [20] stosowali romiplostym u 58-letniego pacjenta z ITP przez rok. Leczenie rozpoczęto od dawki 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień, osiągając liczbę PLT powyżej 200 G/l przy dawce 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień. Z uwagi na uzyskanie przez chorego liczby PLT w zakresie 95–388 G/l po 7 miesiącach leczenia romiplostymem, lek zaczęto podawać co 4 tygodnie. Po roku leczenia romiplostymem odstawiono, przy utrzymującej się stabilnej liczbie PLT (PLT > 200 G/l przez okres > 4 tygodni od ostatniej zmiany dawki leku). Liczba PLT powyżej 200 G/l, po odstawieniu romiplostymu, utrzymywała się przez 4 miesiące [20].

Przedstawione przypadki chorych z ITP stwarzają nową możliwość leczenia romiplostymem, nie długotrwałego, a okresowego — do momentu osiągnięcia liczby PLT zapewniającej sprawną hemostazę. Wówczas podejmuje się próbę odstawienia leku. Jednak takie postępowanie prowadziło do długotrwałego zwiększenia liczby PLT tylko u pojedynczych chorych, dobrze odpowiadających na terapię. Trudno jest wnioskować o czynnikach, które doprowadziły do długotrwałej remisji zarówno u chorego opisanego w tej pracy, jak i w przedstawionych wyżej przypadkach. Samoistne remisje ITP u osób dorosłych zdarzają się niezmiernie rzadko (5–10% chorych). Interesująca jest hipoteza o modulacji odpowiedzi immunologicznej przez długotrwałą stymulację produkcji PLT przez agonistów TPO-R i wytworzenia stanu tolerancji immunologicznej, co mogłoby sprzyjać długotrwałej remisji ITP, a nawet jej wyleczeniu.

Piśmiennictwo

1. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120 (supl.): 10–16.
2. Provan D., Stasi R., Newland A.C. i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
3. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K., Windyga J., Zdziarska J.; Grupa ds. Hemostazy PTHiT. Występowanie i leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej (IPM) w Polsce na podstawie danych ankietowych PLATE. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40 (supl.): abstrakt 35.

4. Cines D.B., Bussel J.B., Liebman H.A., Luning Prak E.T. The ITP syndrome: a diverse set of disorders with different immune mechanisms. *Blood* 2009; 113: 6511–6521.
5. Semple J.W. Infections, antigen-presenting cells, T cells, and immune tolerance: their role in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; 23: 1177–1192.
6. Olsson B., Andersson P., Jernas M. i wsp. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 2003; 9: 1123–1124.
7. Stoll D., Cines D.B., Aster R.H. i wsp. Platelet kinetics with idiopathic thrombocytopenic purpura and moderate thrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 584–588.
8. Ballem P.J., Segal G.M., Stratton J.R. i wsp. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenia purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 33–40.
9. Kuter D.J., Gernsheimer T.B. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; 23: 1193–1211.
10. Hellmann A., Podolak-Dawidziak M., Zawilska K., Chojnowski K. Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP). Romiplostym — nowy kierunek leczenia ITP. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40: 841–863.
11. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N. i wsp. Effect of a novel thrombopoiesis-stimulating protein (AMG 531) in chronic immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1672–1681.
12. Janssens A. Romiplostim for the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5: 133–144.
13. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. i wsp. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395–403.
14. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V.A., Lyons R., Guo M., Nichol J. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–2171.
15. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R. i wsp. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1889–1899.
16. Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J. i wsp. A randomized double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 28–36.
17. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. i wsp. Eltrombopag an oral platelet growth factor, for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2222–2247.
18. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T. i wsp. Eltrombopag increases platelet counts and reduce bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 373: 641–648.
19. Newland A.C.L., Eggermann J., Lefrere F., Kreuzbauer G. Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim — four European case studies. *Haematologica* 2011; abstrakt 0237.
20. Perera M., Suarez A., Luzardo H., Lopez J., Molero T. Spontaneous remission after a year of romiplostim in an adult patient with refractory primary immune thrombocytopenia. *Ann. Hematol.* 2012, Feb 29 [złożone do druku].