

Nabyte skazy krwotoczne

Acquired bleeding disorders

Krzysztof Chojnowski, Jacek Treliński

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

W ostatnich latach dokonął się znaczący postęp w badaniach nad patogenezą nabytych skaz krwotocznych. Odkryto nieznane dotąd mechanizmy regulacji wytwarzania płytek, co umożliwiło bliższe poznanie patogenezы małopłytkowości i przyczyn oporności na leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Największy postęp w leczeniu nabytych skaz krwotocznych wiąże się z wprowadzeniem do terapii ITP agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R). Wyniki badań opublikowane w ostatnich latach wskazują, że zarówno romiplostym, jak i eltrombopag wykazują wysoką (ok. 90%) skuteczność zarówno u chorych z zachowaną śledzioną, jak i u opornych na splenektomię. W badaniach EXTENSION i EXTEND udowodniono, że agoniści TPO-R utrzymują skuteczność w czasie długotrwałego leczenia przy dobrej tolerancji i małej toksyczności. Wyniki ostatnich badań sugerują, że u części chorych odpowiedź płytkowa może być utrzymywana po odstawieniu agonistów TPO-R. W badaniach klinicznych są oceniane nowe metody leczenia ITP. Obiecujące wyniki obserwowano po podaniu rozrolimuřabu zawierającego mieszaninę 25 specyficznych dla RhD ludzkich monoklonalnych przeciwciał i veltuzumabu — humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Trwają również badania nad nowymi metodami leczenia zakrzepowych mikroangiopatii, które obejmują rekombinowany ADAMTS13, cząsteczki hamujące oddziaływanie czynnika von Willebranda z płytkami oraz leki hamujące aktywację dopełniacza.

Słowa kluczowe: receptory Ashwell-Morell, pierwotna małopłytkowość immunologiczna, agoniści receptora trombopoetyny, zakrzepowa plamica małopłytkowa, ADAMTS13

Hematologia 2015; 6, 1: 103–109

Abstract

Recent years have witnessed significant progress in our knowledge of the pathogenesis of acquired bleeding disorders. New mechanisms of platelet production have been discovered, providing an opportunity to better understand the pathogenesis of primary immune thrombocytopenia (ITP) and causes of therapy resistance in such patients. The greatest advances in treating acquired bleeding disorders is however the development of thrombopoietin receptor agonists (TPO-R) in ITP therapy. Studies presented in the last years indicate that both romiplostim and eltrombopag have around 90% efficacy rates in splenectomized and nonsplenectomized patients with ITP. From EXTENSION and EXTEND studies, both these drugs are able to maintain efficacy for long periods and are both well tolerated. Furthermore, it has been recently noticed that some patients retain the platelet response after discontinuing TPO-R. One of the most interesting and innovative methods of ITP therapy is administering rozrolimuřab (a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies) and veltuzumab (humanized anti-CD20 monoclonal antibody). Several clinical trials

Adres do korespondencji: Krzysztof Chojnowski, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, tel. 42 689 51 91, faks 42 689 51 92, e-mail: krzycho17@yahoo.com

are also under way exploring new treatment modalities for thrombotic microangiopathy. These comprise: recombinant ADAMTS13, compounds blocking interactions between the von Willebrand factor and platelets along with compounds reducing complement activation.

Key words: Ashwell-Morell receptor, primary immune thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists, thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13

Hematologia 2015; 6, 1: 103–109

Wprowadzenie

Nabyte skazy krwotoczne stanowią dużą, różnorodną grupę defektów hemostazy naczyniowej, płytkowej lub osoczowej. Występują wielokrotnie częściej niż wrodzone skazy krwotoczne. Mogą być wtórne do różnych stanów chorobowych lub stanowić oddzielne jednostki chorobowe. Należą do nich: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*), zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) i inne zakrzepowe mikroangiopatie (TMA, *thrombotic microangiopathy*) oraz nabyta hemofilia A. Tych jednostek i zespołów chorobowych dotyczył największy postęp w diagnostyce i leczeniu w ostatnich latach spośród wszystkich nabytych skaz krwotocznych.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Patogeneza ITP i mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leczenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą heterogenną zarówno pod względem patogenezy, przebiegu klinicznego, jak i odpowiedzi na leczenie. W ostatnich 5 latach dokonano wielu ważnych odkryć, które pozwoliły na bliższe poznanie mechanizmów patogenetycznych tej choroby; między innymi corocznie prezentowano je na konferencjach Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*). Przełomowym odkryciem było zidentyfikowanie nieznanego dotąd mechanizmu regulacji wytwarzania płytek krwi. Głównym regulatorem produkcji płytek jest trombopoetyna (TPO) wytwarzana w hepatocytach. Jednak mechanizmy regulujące jej wytwarzanie i stężenie we krwi nie zostały bliżej poznane. Jednym z postulowanych mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywanie stężenia TPO we krwi jest jej wiązanie i usuwanie poprzez receptor cMpl na płytkach. W ostatnich latach wykazano, że usuwanie płytek z krążenia wiąże się z modyfikacją zawartości kwasu sialowego w białkach zlokalizowanych na powierzchni płytki

[1]. Płytki ze zredukowaną ilością kwasu sialowego, na przykład w przebiegu sepsy lub przechowywania w niskich temperaturach, są wychwytywane przez receptory Ashwell-Morell (AMR, *Ashwell-Morell receptor*) w hepatocytach [2]. W czasie procesu desialilacji płytek krwi dochodzi do ekspozycji na ich powierzchni beta-galaktozy, co umożliwia wiązanie płytek z AMR [3]. Grozovsky i wsp. [4] wykazali, że krążące we krwi płytki tracą kwas sialowy w miarę procesu starzenia. Wiązanie tych płytek z AMR indukowało ekspresję mRNA dla TPO w komórkach wątrobowych i prowadziło do zwiększonego uwalniania TPO do krwi i stymulacji produkcji płytek. Badacze stwierdzili ponadto, że AMR kontrolują ekspresję TPO poprzez szlaki sygnałowe JAK2/STAT3. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń autorzy uważają, że krążące, pozbawione kwasu sialowego płytki są pierwotnym ligandem AMR i odpowiadają za mechanizm sprzężenia zwrotnego regulujący stężenie TPO i produkcję płytek.

W kolejnych pracach udowodniono, że proces desialilacji płytek może być ważnym mechanizmem prowadzącym do małopłytkowości w ITP. Qiu i wsp. [5] badali stopień desialilacji płytek u chorych na ITP oraz wpływ na ten proces przeciwciał przeciw-płytkowych i cytotoksycznych limfocytów T. Wykazali, że pozbawienie płytek kwasu sialowego jest związane z działaniem cytotoksycznych limfocytów T i może być ważnym mechanizmem prowadzącym do małopłytkowości w ITP. Z kolei Li i wsp. [6] badali na myszach i na ludzkich płytkach wpływ przeciwciał anty-GPIIb i anty-GPIIbIIIa na proces desialilacji płytek. Wykazali, że tylko przeciwciała anty-GPIIb aktywowały mysie płytki, powodując desialilację tych komórek. W dalszej części pracy badacze udowodnili, że usuwanie aktywowanych przez anty-GPIIb i pozbawionych kwasu sialowego mysich płytek odbywa się przez AMR. Mechanizm usuwania płytek poprzez receptory zlokalizowane w komórkach wątrobowych tłumaczy, dlaczego pacjenci z ITP i przeciwciałami anty-GPIIb są oporni na kortykosteroidy i dożylnie immunoglobuliny. Wyniki przedstawionych badań mogą utorować drogę do wprowadzenia do leczenia ITP nowej grupy leków — inhibitorów neuraminidazy.

Interesujące doniesienie dotyczące mechanizmów oporności na leczenie u chorych na ITP przedstawili Basciano i wsp. [7]. Wykazali oni, że polimorfizm genu *TUBB1*, powodujący zastąpienie argininy przez histydynę w pozycji 307 cząsteczki Hb-1 tubuliny, wiąże się z większym odsetkiem niepowodzeń leczenia ITP kortykosteroidami i dożylnymi immunoglobulinami. Nie wpływał on natomiast na wyniki leczenia agonistami receptora dla TPO (TPO-R, *thrombopoietin receptor*).

Nie wiadomo, dlaczego — z jednej strony — u niektórych chorych z bardzo niską liczbą płytek nie występują objawy skazy krwotocznej, a z drugiej strony — dlaczego u chorych na ITP częściej występują powikłania zakrzepowo-zatorowe niż w populacji ogólnej. Zjawisko to mogą częściowo tłumaczyć wyniki pracy Fontana i wsp. [8]. Stwierdzili oni wyższe stężenie mikrocząstek w osoczu chorych na ITP i większą związaną z nimi aktywność prokoagulacyjną. Wyniki tych badań potwierdzili ostatnio Sewify i wsp. [9].

Leczenie chorych na ITP

Najważniejsze doniesienia ostatnich lat w zakresie terapii chorych na ITP dotyczyły agonistów TPO-R. Wcześniejsze sklonowanie receptora cMpl pozwoliło na zsyntetyzowanie cząsteczek wiążących i aktywujących ten receptor [10–12]. Dwa spośród agonistów TPO-R, romiplostym i eltrombopag, przeszły pomyślnie wszystkie fazy badań klinicznych i zostały zarejestrowane do leczenia ITP w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Romiplostym (Nplate[®]) jest białkiem fuzyjnym, podawanym w formie iniekcji podskórnych. Składa się z domeny FC odpowiedzialnej za przedłużony okres półtrwania leku, połączonej z dwoma łańcuchami peptydowymi, na których znajdują się 4 miejsca wiążące receptor cMPL. Lek ten wiąże się z receptorem cMPL w tym samym miejscu, co TPO. Aktywuje fosforylację JAK2 i STAT5, co prowadzi do różnicowania komórek krwiotwórczych do prekursorów megakariocytów i warunkuje różnicowanie i dojrzewanie tych komórek do megakariocytów odszczepiających płytki. W trakcie kolejnych konferencji ASH przedstawiano aktualizację wyników, otwartego jednoramienego badania EXTENSION, służącego ocenie skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu w długotrwałym leczeniu ITP [13]. Do badania włączono 292 dorosłych pacjentów leczonych romiplostymem wstrzykiwanym podskórnie co 7 dni przez 1–277 tygodni (mediana 78 tygodni). Mediana średniej tygodniowej dawki leku wynosiła 4 µg/kg mc., przy czym najczęściej stosowaną daw-

ką romiplostymu było 2 µg/kg mc. Prawie wszyscy pacjenci (94,5%) odpowiedzieli wzrostem liczby płytek do wartości 50 G/l lub wyższej, a w ponad 50% przypadków liczba płytek większa lub równa 50 G/l utrzymywała się w czasie przekraczającym 90% kontrolnych wizyt. Leczenie romiplostymem pozwoliło na ograniczenie lub zaprzestanie leczenia towarzyszącego u 81% chorych. Działania niepożądane występowały u 98% chorych, ale w większości przypadków były łagodne i ich częstość nie wzrosła w czasie leczenia. Najczęściej raportowano bóle głowy, uczucie zmęczenia i zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Retikulino-włóknienie szpiku stwierdzono w 11 przypadkach, ale nie miało znaczenia klinicznego. U 2 chorych wystąpiły przeciwciała neutralizujące działanie romiplostymu, które nie reagowały krzyżowo z endogenną TPO.

W 2012 roku przedstawiono wyniki długotrwałego leczenia romiplostymem odpornej przewlekłej ITP u dzieci (badanie EXTENSION II) [14]. Do badania zakwalifikowano 12 dzieci z przewlekłą oporną ITP, w wieku 3–12 lat, które wcześniej uczestniczyły w badaniu EXTENSION I. W pierwszorzędnym punkcie końcowym oceniano częstość zdarzeń niepożądanych. Romiplostym stosowano w dawce końcowej z poprzedniego badania, którą następnie dostosowywano do liczby płytek. Tygodniowa dawka maksymalna nie mogła przekraczać 10 µg/kg mc. W momencie analizy leczenie prowadzono średnio przez 119 tygodni, (do 2,5 roku). Mediana średniej dawki tygodniowej wynosiła 5,2 µg, przy czym dawkę zmniejszono w trakcie leczenia z 8,0 µg/kg mc./tydzień w 1. tygodniu do 4,0 µg/kg mc./tydz. w 116. tygodniu. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z lekiem; wszyscy pacjenci odpowiedzieli na leczenie (liczba płytek > 50 G/l) i utrzymywała się u nich liczba płytek między 50 a 200 G/l w czasie wszystkich wizyt kontrolnych, z wyjątkiem tygodni 3. i 76. Należy jednak podkreślić, że nie badano szpiku w celu oceny włóknienia po romiplostymie. Wyniki prezentowanych badań wskazują, że romiplostym skutecznie zwiększa i utrzymuje liczbę płytek na poziomie hemostatycznym u dzieci z oporną ITP bez istotnej toksyczności.

Eltrombopag (Revolade[®]) jest drugim po romiplostymie agonistą TPO-R, który zarejestrowano do leczenia ITP. Jest to związek syntetyczny o małej cząsteczce (442,5 d) należący do grupy arylohydrazonów. Eltrombopag, jako niepeptydowy agonista TPO-R, jest pozbawiony działania immunogenego. Wiąże się z domeną przezbłonową TPO-R (histydyna 499) w innym miejscu niż endogenna TPO i romiplostym [12].

W ostatnich latach jednym z najszerzej komentowanych badań służących ocenie skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania eltrombopagu u chorych na ITP było otwarte badanie o kryptonymie EXTEND [15, 16]. Kwalifikowano do niego chorych, którzy zakończyli udział w innych badaniach tego agonisty TPO-R. Analizie poddano 299 chorych leczonych eltrombopagiem od 2 dni do 181 tygodni. Odpowiedź na leczenie (liczba płytek ≥ 50 G/l) uzyskano u 85% pacjentów, w tym u 80% po splenektomii i u 88% z zachowaną śledzioną. U pacjentów leczonych co najmniej 6 lub 12 i więcej miesięcy liczba płytek była co najmniej 2-krotnie większa od wyjściowej i jednocześnie wynosiła 50 G/l lub więcej odpowiednio przez 69% i 71% czasu trwania leczenia. Leczenie było dobrze tolerowane, a do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały bóle głowy i zapalenie górnych dróg oddechowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ górna granica normy) i/lub wzrost stężenia bilirubiny ($\geq 1,5 \times$ górna granica normy) obserwowano u 24 pacjentów, przy czym tylko w 5 przypadkach konieczne było przerwanie leczenia.

W badaniach EXTEND oraz RAISE zwrócono szczególną uwagę na potencjalne działania niepożądane eltrombopagu związane z przewlekłą aktywacją TPO-R [15–17]. Do takich potencjalnych zagrożeń zalicza się: powikłania zakrzepowo-zatorowe (TEE, *thromboembolic events*), włóknienie szpiku, promowanie komórek nowotworowych. Uważa się, że TEE związane z aktywacją TPO-R mogą wynikać z nagłego wzrostu liczby płytek i obecności we krwi młodych płytek aktywnych w hemostazie. W czasie leczenia eltrombopagiem (EXTEND) obserwowano 21 incydentów zakrzepowo-zatorowych (9 tętnicznych i 12 żylnych) u 16 chorych (5%). Nie stwierdzono korelacji między TEE a liczbą płytek, wiekiem i dawką leku. Tylko w 3 przypadkach powikłania te rozwinęły się w czasie maksymalnego wzrostu liczby płytek. Większość chorych była obciążona innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy żyłnej i/lub tętnicznej.

Agoniści TPO-R stanowią nową, ważną opcję leczenia chorych na ITP. Znajdują one zastosowanie przede wszystkim w przypadkach opornych na glikokortykosteroidy i splenektomię, a więc w grupie chorych najtrudniejszych do leczenia. Można oczekiwać, że 60–80% chorych z oporną postacią ITP odpowie na leczenie TPO-R, a większość z nich będzie miała długotrwałe remisje związane z ich przewlekłym stosowaniem. Do niedawna uważano, że za pomocą tych leków nie można wyleczyć ITP, a jedynie uchronić chorych przed niebezpiecznym

krwawieniem i zapewnić wyższą jakość życia. Jednak w 2014 roku przedstawiono interesujące doniesienia o długotrwałej remisji ITP po odstawieniu romiplostymu i eltrombopagu [18, 19]. Newland i wsp. [18] opisałi 75 dorosłych chorych leczonych romiplostymem z ITP rozpoznaną nie dawniej niż przed 6 miesiącami. Całkowitą remisję (CR) stwierdzono u ponad 90% pacjentów, przy czym u ponad 30% utrzymywała się ona mimo odstawienia leku. Z kolei González-López i wsp. [19] udowodnili, że nawet do 50% pacjentów z ITP i CR w czasie leczenia eltrombopagiem może zachować odpowiedź płytkową po jego odstawieniu. Chociaż nie są znane mechanizmy prowadzące do utrzymywania się remisji płytkowej mimo odstawienia TPO-R, to można spekulować, że istotną rolę odgrywa modulacja odpowiedzi immunologicznej zachodząca pod wpływem przewlekłej stymulacji wytwarzania płytek. Być może, procesy te mogą prowadzić do wytworzenia stanu tolerancji immunologicznej, co byłoby równoznaczne z wyleczeniem.

Innym, bardzo interesującym, doniesieniem była praca dotycząca zastosowania w leczeniu ITP rekombinowanego poliklonalnego przeciwciała anti-D — rozrolimupabu [20]. Randomizowane badanie 2. fazy przeprowadzono w kilkunastu krajach, z wiodącym udziałem ośrodków polskich. Rozrolimupab zawiera mieszaninę 25 specyficznych dla RhD ludzkich monoklonalnych przeciwciał. Do badania włączono 61 dorosłych chorych na ITP z liczbą płytek poniżej 30 G/l, z grupą krwi RhD+, którzy nie przebyli splenektomii. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena zdarzeń niepożądanych, a zwłaszcza hemolizy, obniżenia stężenia hemoglobiny i objawów zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego po podaniu pojedynczej dawki rozrolimupabu. W drugorzędowym punkcie końcowym oceniano skuteczność tego leku w zależności od stosowanej dawki. Jako odpowiedź na leczenie przyjęto liczbę płytek powyżej 30 G/l i jednoczesny wzrost liczby płytek o co najmniej 20 G/l w stosunku do wyniku sprzed leczenia. Najbardziej skuteczną dawką rozrolimupabu, charakteryzującą się jednocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa, wynosiła 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Po jednorazowym jej podaniu odpowiedź płytkową uzyskano u 61,5% badanych, w tym u połowy z nich w ciągu 24 godzin od podania leku. Wzrost liczby płytek utrzymywał się średnio przez 2 tygodnie.

Glikokortykosteroidy są podstawowym lekiem pierwszego wyboru w ITP. nierozwiązany problemem pozostaje wybór między prednizonem stosowanym w początkowej dawce 1 mg/kg mc./

/dobę a dużymi dawkami deksametazonu (40 mg/d.) podawanymi w 4-dniowych cyklach. Dlatego wartości odnotowania są wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania służącego porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tych dwóch metod leczenia chorych na ITP [21]. Badaniem objęto 182 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, którzy otrzymywali 1–2 cykle deksametazonu lub prednizon 1 mg/kg mc. przez maksymalnie 4 tygodnie. W grupie leczonej deksametazonem stwierdzono wyższy odsetek CR (52,2% v. 28,9%) i krótszy czas do odpowiedzi płytkowej ($3,21 \pm 1,35$ dnia v. $5,97 \pm 4,28$ dnia). Natomiast nie obserwowano istotnej różnicy między dwoma badanymi grupami w zakresie częstości występowania długotrwałych (> 6 miesięcy) odpowiedzi. Ostatnio opublikowano wyniki badania, w którym porównywano skuteczność 3 cykli deksametazonu z lub bez stosowania małych dawek leku (0,035 mg/kg/d.) między cyklami i do 90. dnia terapii [22]. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni standardowymi dawkami prednizonu. Najwyższy odsetek wczesnych odpowiedzi płytkowych i najmniej nawrotów małopłytkowości uzyskano w grupie najintensywniej leczonej (3 cykle deksametazonu + leczenie podtrzymujące), bez istotnego zwiększenia toksyczności.

Splenektomia jest jedyną metodą leczenia chorych na ITP związaną z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia. Jednak odsetek niepowodzeń po splenektomii sięga 30–40%, a nie ma wiarygodnych metod pozwalających przewidzieć jej efekt. Z tego punktu widzenia interesujące są wyniki analizy rejestru Zjednoczonego Królestwa [23]. Wykazano znaczenie badania przeżycia autologicznych płytek znakowanych izotopem indu ($In111$) w prognozowaniu odpowiedzi na splenektomię u chorych na ITP. Pacjenci z wątrobowym i mieszanym (wątrobowo-śledzionowym) typem sekwestracji płytek należeli do grupy wysokiego ryzyka niepowodzeń po splenektomii.

Mikroangiopatie zakrzepowe

Wiele prac opublikowanych w ostatnich latach poświęcono TMA, w tym zwłaszcza TTP. Obejmują one rekombinowaną metaloproteinazę ADAMTS13, cząsteczki blokujące oddziaływanie czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) z glikoproteinami płytkowymi (GPIb/IX/V) oraz terapię hamującą aktywację dopełniacza. Na uwagę zasługuje praca, w której przedstawiono wyniki leczenia TTP za pomocą ARC1779, hamującego interakcję vWF z glikoproteiną Ib płytek [24]. W randomizowanym badaniu kontrolowanym

placebo oceniano wpływ ARC1779 na czas do odpowiedzi na wymianę osocza oraz na stężenia biomarkerów uszkodzenia narządów — troponiny I i S100B. W grupie leczonej ARC1779 mediana czasu do normalizacji liczby płytek u 6 z 7 chorych wynosiła 6 dni, natomiast u 2 z 2 chorych otrzymujących placebo nie uzyskano remisji w ciągu 2 tygodni leczenia wymianą osocza. Jednocześnie w grupie leczonej ARC1779 obserwowano szybszą normalizację markerów uszkodzenia narządów.

Peyvandi i wsp. [25] przedstawili wyniki badania TITAN, w którym porównywano skuteczność kaplacyzumabu z placebo w leczeniu TTP. Kaplacyzumab jest nanocząsteczką, która wiąże się z domeną A1 vWF i blokuje interakcje z GPIb-IX-V, zapobiegając aglutynacji płytek typowej dla TTP. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do normalizacji liczby płytek. Randomizację prowadzono przed lub po pierwszej wymianie osocza. Kaplacyzumab podawano raz dziennie, pierwszą dawkę dożylnie, a następnie podskórnie po zabiegu wymiany osocza. Leczenie kontynuowano przez 30 dni po zakończeniu wymiany osocza. Dołączenie kaplacyzumabu do standardowego leczenia TTP wiązało się ze skróceniem o około 40% czasu do normalizacji liczby płytek i ze zwiększeniem odsetka CR (81% v. 46%). Wreszcie warto zwrócić uwagę na doniesienie o skutecznym leczeniu TTP odpornej na wymianę osocza, kortykosteroidy i rytuksymab za pomocą ekulizumabu [26]. Wskazuje to na powiązania patogenetyczne między TTP i atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące zastosowania ekulizumabu w leczeniu TMA indukowanej inhibitorem kalcyneuryny u pacjentów po przeszczepieniu narządów [27]. To groźne powikłanie charakteryzuje się wysoką śmiertelnością sięgającą 70% mimo stosowania wymiany osocza. Patomechanizm rozwoju TMA pod wpływem inhibitorów kalcyneuryny był dotychczas słabo poznany. W pracy przedstawiono opisy 7 pacjentów (5 po przeszczepieniu jelita cienkiego i 2 po przeszczepieniu wątroby), u których rozpoznano TMA w czasie 3–13 miesięcy (mediana 11) po transplantacji. Zmniejszenie dawki inhibitora kalcyneuryny nie wpłynęło na parametry kliniczne ani laboratoryjne TMA. U wszystkich pacjentów zastosowano ekulizumab w standardowej dawce 1200 mg/tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 900 mg co 2 tygodnie. Analizowany okres leczenia wynosił 4–107 tygodni. Jednocześnie utrzymano leczenie immunosupresyjne (takrolimus), aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. U wszystkich pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie klinicznych

i laboratoryjnych objawów TMA. Liczba płytek powróciła do normy po 4. dawce ekulizumabu. Tak dobra odpowiedź na ten lek wskazuje na centralną rolę zaburzeń komplementu w rozwoju TMA po inhibitorach kalcyneuryny.

Nabyta hemofilia A

Spośród prac poświęconych nabytej hemofilii na wyróżnienie zasługuje wielośrodkowe badanie dotyczące czynników prognostycznych [28]. Jego celem było wyodrębnienie czynników predykcyjnych remisji u chorych na nabytą hemofilię poddanych standardowej immunosupresji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do uzyskania częściowej remisji (PR, *partial remission*) definiowanej jako aktywność czynnika VIII ponad 50% utrzymująca się co najmniej 24 godziny po zaprzestaniu leczenia koncentratami czynników krzepnięcia. Natomiast drugorzędowym punktem końcowym był czas do uzyskania CR określonej jako PR + brak inhibitora, przy zmniejszonej dawce glikokortykosteroidów poniżej 15 mg/dobę i odstawionych lekach immunosupresyjnych. Wykazano, że wyjściowa aktywność resztkowa czynnika VIII (< 1% v. > 1%) wpływała istotnie na czas do uzyskania PR i CR, nie obserwowano natomiast zależności między mianem inhibitora a czasem do uzyskania PR i CR. Wyjściowa aktywność czynnika VIII oraz wiek i stan kliniczny okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla całkowitego przeżycia.

Podsumowanie

Wyniki badań nad nabytymi skazami krwotocznymi należą do podstawowych z zakresu zaburzeń hemostazy publikowanych w ostatnich latach. Odkrycie mechanizmu regulującego produkcję płytek poprzez receptory Ashwell-Morell w hepatocytach i drogi sygnałowe JAK2/STAT3 może się przyczynić do wprowadzenia nowych metod leczenia chorych na ITP, zwłaszcza na postaci oporne. Największy postęp, jaki się dokonał w leczeniu tych chorych, wiąże się z agonistami TPO-R. Wykazują one wysoką skuteczność w najtrudniejszych do leczenia — opornych na splenektomię — przypadkach ITP. Niestety, ze względu na wysoką cenę i brak refundacji nie są dostępne dla tej grupy pacjentów w Polsce. Doniesienia o pacjentach utrzymujących odpowiedź płytkową po odstawieniu agonistów TPO-R stwarzają nadzieję na obniżenie kosztów leczenia, co może być dodatkowym argumentem

za finansowaniem terapii opornych przypadków ITP w ramach programu lekowego.

Wprowadzenie przed około 40 laty wymiany osocza do leczenia chorych na TTP zdecydowanie poprawiło rokowanie w tej chorobie. Jednak nadal 10–20% chorych nie przeżywa pierwszego epizodu nabytej TTP. Nowe leki, takie jak rekombinowane koncentraty ADAMTS13, cząsteczki hamujące oddziaływanie czynnika von Willebranda z płytkami i leki hamujące aktywność dopełniacza mogą się w znaczący sposób przyczynić do poprawy wyników leczenia tej groźnej choroby.

Piśmiennictwo

1. Hoffmeister K.M. The role of lectins and glycans in platelet clearance. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (supl. 1): 35–43.
2. Rumjantseva V, Hoffmeister K.M. Novel and unexpected clearance mechanisms for cold platelets. *Transfus. Apher. Sci.* 2010; 42: 63–70.
3. Sørensen A.L., Rumjantseva V, Nayeb-Hashemi S. i wsp. Role of sialic acid for platelet life span: exposure of beta-galactose results in the rapid clearance of platelets from the circulation by asialoglycoprotein receptor-expressing liver macrophages and hepatocytes. *Blood* 2009; 114: 1645–1654.
4. Grozovsky R., Begonja A.J., Liu K. i wsp. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat. Med.* 2015; 21: 47–54.
5. Qiu J., Shao L., Zhou H. i wsp. Platelet desialylation is closely associated with cytotoxic T lymphocyte-mediated platelet destruction in immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124: abstrakt 463.
6. Li J., van der Wal E., Zhu G. i wsp. Platelet desialylation: a novel mechanism of Fc-independent platelet clearance and a potential diagnostic biomarker and therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124: abstrakt 467.
7. Basciano P.A., Bussel J., Hafeez Z., Christos P.J., Giannakakou P. The beta 1 tubulin R307H single nucleotide polymorphism is associated with treatment failures in immune thrombocytopenia (ITP). *Br. J. Haematol.* 2013; 160: 237–243.
8. Fontana V., Jy W., Ahn E. i wsp. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP. *Thromb. Res.* 2008; 122: 599–603.
9. Sewify E., Sayed D., Abdel Aal R., Ahmad H., Abdou M. Increased circulating red cell microparticles (RMP) and platelet microparticles (PMP) in immune thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res.* 2013; 131: e59–e63.
10. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int. J. Hematol.* 2013; 98: 10–23.
11. Siegal D., Crowther M., Cuker A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia. *Semin. Hematol.* 2013; 50 (supl. 1): S18–S21.
12. Bussel J.B., Pinheiro M.P. Eltrombopag. *Cancer Treat. Res.* 2011; 157: 289–303.
13. Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A. i wsp. Long-Term Efficacy and safety of romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): final report from an open-label extension study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 68.

14. Bussel JB, Buchanan GR, Gnarr DJ, i wsp. Long-term use of open-label romiplostim in children with chronic/refractory immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2012; 120: abstrakt 621.
15. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. i wsp. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–545.
16. Brynes R.K., Orazi A., Theodore D. i wsp. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: data from the EXTEND study. *Am. J. Hematol.* 2015 Mar 19. doi: 10.1002/ajh.24011 [złożone do druku].
17. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C. i wsp. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402.
18. Newland A., Godeau B., Priego V. i wsp. A final analysis of a phase 2, single-arm study of platelet (Plt) responses and remission rates in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim. 56th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6–9, 2014), San Francisco. *Blood* 2014; 124: abstrakt 2775.
19. González-López T.J., Pascual C., Álvarez-Román M.T. i wsp. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 124: abstrakt 465.
20. Robak T., Windyga J., Trelinski J. i wsp. Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 120: 3670–3676.
21. Wei Y., Ji X., Wang J. i wsp. Conventional oral prednisone versus high-dose dexamethasone for management of adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Blood* 2014; 124: abstrakt 1455.
22. Din B., Wang X., Shi Y., Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol.* 2015; 133: 124–128.
23. Sarpatwari A., Provan D., Erqou S. i wsp. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br. J. Haematol.* 2010; 151: 477–487.
24. Cataland S.R., Peyvandi F., Mannucci P.M. i wsp. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 430–432.
25. Peyvandi F.; for the TITAN Investigators, Duby C. Caplacizumab, anti-vwf nanobody potentially changing the treatment paradigm in thrombotic thrombocytopenic purpura: results of the TITAN Trial. *Blood* 2014; 124: abstrakt 229.
26. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40: 866–873.
27. Broome C., McCloskey J., Giralda R. Successful management of calcineurin induced thrombotic microangiopathy (TMA) with eculizumab after non-renal solid organ transplantation. *Blood* 2013; 122: abstrakt 1078.
28. Tiede A., Klamroth R., Scharf R. i wsp. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125: 1091–1097.