

# Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych

## Pharmacological treatment of primary immune thrombocytopenia in adults

Krzysztof Chojnowski

Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Celem leczenia pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) jest zabezpieczenie przed groźnymi krwawieniami, których ryzyko wzrasta, jeśli liczba płytek (PLT) utrzymuje się poniżej 20–30 G/l. W leczeniu pierwszej linii stosuje się kortykosteroidy i/lub dożylną immunoglobulinę, które są skuteczne u 70–90% chorych. W większości przypadków początkowe leczenie nie prowadzi do trwałego wzrostu liczby PLT. W dalszym leczeniu stosuje się farmakoterapię lub splenektomię. Spośród wszystkich metod splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia. Część pacjentów z ITP nie kwalifikuje się do zabiegu ze względu na choroby współistniejące lub brak możliwości przygotowania do operacji. Tacy chorzy powinni być leczeni agonistą receptora trombopoetyny lub rytuksymabem. W Polsce leki te nie są refundowane u dorosłych pacjentów z ITP z zachowaną śledzioną. Dlatego w leczeniu drugiego wyboru nadal stosuje się leki o mniejszej skuteczności i bardziej toksyczne.

**Słowa kluczowe:** pierwotna małopłytkowość immunologiczna, glikokortykosteroidy, dożylna immunoglobulina, splenektomia, agoniści receptora trombopoetyny, rytuksymab, leki immunosupresyjne

*Hematologia 2020; 11, 2: 73–81*

### Abstract

The treatment goal in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) is to prevent severe bleeding, the risk of which is increased if the platelet count (PLT) remains below 20–30 G/L. First-line treatment includes corticosteroids and/or intravenous immunoglobulins, which are effective in 70–90% of patients. In most cases, initial treatment will not lead to a sustained increase in PLT. Further treatment may include pharmacotherapy or splenectomy. Of all the therapeutic options, splenectomy offers the best chance of a permanent cure. Moreover a lot of ITP patients do not agree to splenectomy and some patients have contraindications to the operation. These patients should be treated with a thrombopoietin receptor agonist or rituximab. Unfortunately, in Poland, these agents are not reimbursed by the National Health Fund in adult ITP patients with preserved spleen. For this reason, less effective and more toxic drugs are still used as a second-line treatment.

**Key words:** primary immune thrombocytopenia, corticosteroids, intravenous immunoglobulin, splenectomy, thrombopoietin receptor agonist, rituximab, immunosuppressive agents

*Hematologia 2020; 11, 2: 73–81*

**Adres do korespondencji:** Krzysztof Chojnowski, Klinika Hematologii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl

## Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) to choroba heterogenna zarówno pod względem patogenezы i przebiegu klinicznego, jak i odpowiedzi na leczenie [1]. Dlatego postępowanie terapeutyczne w ITP jest często trudnym wyzwaniem dla lekarzy. Podstawowym celem leczenia ITP pozostaje zabezpieczenie chorego przed wystąpieniem ciężkich krwawień. By to osiągnąć, należy zwiększyć liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) do wartości zapewniających sprawną hemostazę. Większość autorów za tak zwane minimum hemostatyczne przyjmuje z liczbę PLT wynoszącą co najmniej 30 G/l. Portielje i wsp. [2] wykazali, że ryzyko zgonu pacjentów z ITP i liczbą PLT ponad 30 G/l nie różni się od ryzyka w populacji ogólnej, natomiast jest wyższe w przypadku utrzymywania się liczby PLT poniżej 30 G/l [2]. Należy jednak pamiętać, że liczba PLT nie zawsze koreluje z nasileniem skazy krwotocznej. Ryzyko krwawień zależy również od wieku i trybu życia pacjenta, od współistniejących chorób i przyjmowanych leków. Znacznie większa liczba PLT jest konieczna do zapewnienia hemostazy w przypadku procedur inwazyjnych czy zabiegów chirurgicznych. Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko krwawień zależy od wielu różnych czynników, postępowanie powinno być dostosowane indywidualnie do pacjenta i fazy choroby. Ze względu na czas trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną (< 3 miesięcy od rozpoznania), przetrwałą (3–12 miesięcy od rozpoznania) lub przewlekłą (> 12 miesięcy) [3]. 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. Z kolei niebezpieczne dla życia krwawienia śródczaszkowe częściej występują w początkowym okresie choroby niż w fazie przewlekłej [4, 5].

W ostatnich 2 latach ukazały się nowe zalecenia postępowania w małopłytkowości immunologicznej opracowane przez niemiecko-szwajcarską Wspólną Grupę Roboczą (JWG, *Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI*) oraz dwie aktualizacje: wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) i Międzynarodowego Panelu Ekspertów (ICR, *International Consensus Report*) [6–8]. Opracowanie nowych zaleceń było konieczne, ponieważ od poprzedniej edycji upłynęło około 10 lat. W tym czasie gromadzono doświadczenia dotyczące nowych leków, lepiej poznano biologię i przebieg choroby. Wykazano, że — wbrew

wcześniejszym opiniom — u 1/3–2/3 pacjentów pozostających w fazie przewlekłej choroby może dochodzić do spontanicznych częściowych, a nawet całkowitych remisji. W tej sytuacji wraz z czasem trwania choroby, zwłaszcza w fazie przewlekłej, ważnym celem postępowania stają się poprawa jakości życia i unikanie działań niepożądanych leków.

Według Provana i wsp. [8] jest pięć głównych zasad leczenia ITP:

- 1) leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta i fazy choroby;
- 2) leczenie powinno zapobiegać ciężkim krwawieniom;
- 3) liczba PLT powinna być utrzymywana powyżej 20–30 G/l;
- 4) należy stosować leczenie o jak najmniejszej toksyczności;
- 5) leczenie powinno optymalizować jakość życia zależną od zdrowia.

W celu oceny skuteczności leczenia należy się posługiwać kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej [3]. Odpowiedź płytkowa to wzrost liczby PLT do co najmniej 30 G/l z co najmniej 2-krotnym zwiększeniem wyjściowej liczby PLT przy nieobecności skazy krwotocznej (pomiar 2-krotny w odstępie > 7 dni); wczesna — po 7 dniach, początkowa — po miesiącu i długotrwała — po 6 miesiącach leczenia. Odpowiedź całkowita natomiast to wzrost liczby PLT do co najmniej 100 G/l (pomiar 2-krotny w odstępie > 7 dni).

## Leczenie początkowe

Leczenie ITP pierwszego wyboru nie zmienia się istotnie od kilku dekad. Nadal stosuje się te same leki: glikokortykosteroidy (GKS), dożylnie immunoglobuliny (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) i IVIg anty-D. Charakteryzują się one szybkim działaniem, ale nie prowadzą do trwałej odpowiedzi płytkowej u większości chorych. Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej. W przypadku stabilnej skazy krwotocznej, bez krwawień zagrażających życiu, terapię rozpoczyna się od GKS. Takie postępowanie jest skuteczne w ponad 70% przypadków, jednakże przy zmniejszaniu dawki lub próbach odstawienia GKS u większości chorych dochodzi do nawrotu małopłytkowości. W nowych zaleceniach widać tendencję do skrócenia czasu leczenia GKS i/lub do stosowania mniejszych dawek (tab. 1) w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych. Występują też różnice w dawkowaniu GKS między poszczególnymi wytycznymi. Chociaż „złotym standardem” pozostaje prednizon, to według niektórych badaczy zarówno wyższy odsetek począt-

**Tabela 1.** Dawkowanie glikokortykosteroidów w początkowym leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej zależnie od rodzaju zaleceń**Table 1.** Dosage of corticosteroids in the initial treatment of primary immune thrombocytopenia according to three different recommendations

Lek	Zalecenia		
	JWG [6]	ICR [8]	ASH [7]
Prednizon	1–2 mg/kg mc./d. p.o. lub i.v. przez 1–2 tygodnie, po uzyskaniu odpowiedzi zmniejszenie dawki o 10 mg/tydz. do dawki 0,5 mg/kg mc., a następnie zmniejszenie o 5 mg/tydz.	1 mg/kg mc./d. (maks. dawka 80 mg/d.) przez 2 tygodnie (maks. 3 tyg.), przy liczbie PLT > 50 G/l, zmniejszenie dawki z intencją odstawienia po 6 tygodniach (maks. 8 tyg.) W przypadku braku odpowiedzi odstawienie leku w ciągu 7 dni	0,5–2 mg/kg mc./d., po uzyskaniu odpowiedzi zmniejszenie dawki i odstawienie leku w ciągu 6 tygodni od początku leczenia
Metylprednizolon	125–1000 mg/d. przez 1–5 dni, następnie prednizon jw.		
Deksametazon	40 mg/d. × 4 dni, 4–6 cykli co 2–4 tygodnie	40 mg/d. × 4 dni, 1–3 cykle	40 mg/d. × 4 dni*

\*Brak danych dotyczących liczby cykli; JWG (Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI) — niemiecko-szwajcarska Wspólna Grupa Robocza; ICR (International Consensus Report) — Międzynarodowa Grupa Ekspertów; ASH (American Society of Hematology) — Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne; p.o. (per os) — doustnie; i.v. (intravenous) — dożylnie; PLT (platelets) — płytki krwi

kowych odpowiedzi, jak i trwałych remisji można uzyskać, stosując deksametazon w dawce dobowej 40 mg przez 4 dni z możliwością powtórzenia cyklu co 2–4 tygodnie. Wyniki ostatnich badań nie potwierdzają większej skuteczności deksametazonu, wskazują jednak na skrócenie czasu do odpowiedzi płytkowej [9]. Dlatego według wytycznych ASH deksametazon powinien być preferowaną opcją leczenia w przypadkach pożądanego szybkiego wzrostu liczby PLT [7]. U pacjentów z ciężkimi krwawieniami lub obciążonych dużym ryzykiem groźnych dla życia krwawień i u nieodpowiadających na GKS należy dołączyć IVIg. Dożylnie immunoglobuliny mogą być stosowane jako jedyna metoda leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z przeciwwskazaniami do przyjmowania kortykosteroidów. Najczęściej stosuje się je w dawce 1 g/kg mc./dobę przez 1–2 dni lub 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni. Czas do odpowiedzi płytkowej wynosi 1–4 dni, a wzrost liczby PLT utrzymuje się 1–4 tygodnie. Zamiast IVIg u chorych z grupą krwi Rh+ można stosować IVIg anty-D. Lek ten nie jest dostępny w Polsce.

Odstawienie kortykosteroidów prowadzi do nawrotu małopłytkowości u większości dorosłych pacjentów z ITP. U niewielkiego odsetka udaje się kontrolować chorobę, stosując małe dawki GKS (prednizon 2,5–5 mg/d.), które nie powodują istotnych objawów niepożądanych. Nadal często spotykanym błędem jest długotrwałe stosowanie dużych dawek GKS w celu utrzymania odpowiedzi płytkowej. Takie postępowanie naraża pacjentów na ciężkie powikłania po GKS, które mogą być groźniejsze od samej choroby.

### Leczenie drugiego wyboru (ITP przetrwała/przewlekła)

Chorzy, u których początkowe leczenie nie doprowadziło do trwałego wzrostu liczby PLT zapewniającej hemostazę i którzy są obciążeni ryzykiem niebezpiecznych krwawień, kwalifikują się do zmiany postępowania terapeutycznego. Zależnie od sytuacji klinicznej i preferencji pacjenta w dalszym etapie stosuje się leczenie zachowawcze lub splenektomię. Spośród wszystkich metod terapii ITP to splenektomia stwarza największe szanse trwałego wyleczenia [10]. Jednak usunięcie śledziony może prowadzić zarówno do groźnych powikłań związanych z samym zabiegiem, jak i odległych. Pacjentów poddanych splenektomii cechuje zwiększone ryzyko infekcji, w tym posocznicy, powikłań zakrzepowo-zatorowych i rozwoju choroby nowotworowej. Ponadto 30–40% chorych nie odpowiada na splenektomię lub doświadcza nawrotu małopłytkowości. Od czasu wprowadzenia nowych leków częstość wykonywania splenektomii z powodu ITP znacznie się zmniejszyła. Nie jest to związane wyłącznie z zastąpieniem leczenia chirurgicznego leczeniem agonistą receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) lub rytuksymabem, ale raczej wynika z większej świadomości lekarzy i pacjentów, negatywnych skutków splenektomii i możliwości alternatywnego leczenia. Mogą również występować przeciwwskazania do tego zabiegu, zwłaszcza u osób starszych z chorobami współistniejącymi, lub związane z brakiem możliwości zapewnienia hemostatycznej liczby PLT do operacji.

Tabela 2. Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej drugiego wyboru

Table 2. Second-line treatment of primary immune thrombocytopenia

Leki o udokumentowanej skuteczności	Leki o potencjalnej przydatności
Agoniści receptora trombopoetyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• romiplostym</li> <li>• eltrombopag</li> <li>• awatrombopag*</li> </ul>	Leki immunosupresyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna</li> <li>• cyklosporyna A</li> <li>• mykofenolan mofetilu</li> <li>• cyklofosamid</li> </ul>
Rytuksymab	Danazol
Fostamatynib	Dapson
	Alkaloidy barwinka różyczkowego**: <ul style="list-style-type: none"> <li>• winkrystyna</li> <li>• winblastyna</li> </ul>

\*Niezarejestrowany w Europie; \*\*obecnie niestosowane jako leki drugiego wyboru

Jak należy postępować z pacjentem z ITP, który nie uzyskał trwałej odpowiedzi na leczenie pierwszego wyboru, a ma przeciwwskazania do splenektomii lub nie wyraża na nią zgody? Przed podjęciem decyzji terapeutycznej należy dokładnie rozważyć zarówno ryzyko krwawień, jak i zagrożenia związane z niepożądanym działaniem leków. W postępowaniu farmakologicznym stosuje się leki o różnych mechanizmach działania. O wyborze metody leczenia decyduje lekarz, kierując się obrazem klinicznym ITP, obecnością innych chorób, preferencjami i oczekiwaniami pacjenta, a także jej dostępnością. Według nowych wytycznych Międzynarodowej Grupy Ekspertów [8] leczenie farmakologiczne drugiego wyboru można podzielić na dwie grupy: o dobrze udokumentowanej skuteczności i akceptowalnej toksyczności oraz leczenie, którego skuteczności i bezpieczeństwa nie udowodniono w dużych badaniach klinicznych z randomizacją (tab. 2). Podział ten wprowadzono w związku z ograniczonym dostępem w wielu krajach do nowoczesnego leczenia ITP. Do pierwszej grupy należą TPO-RA, rytuksymab i fostamatynib. Terapia tymi lekami jest bardzo droga i dostępna tylko w krajach zamożnych, w których jest refundowana przez państwo. W związku z brakiem refundacji istnieją bardzo ograniczone możliwości stosowania tych leków w Polsce u pacjentów z ITP niepoddanych splenektomii.

### Dalsze leczenie farmakologiczne ITP (2. wyboru) o dobrze udokumentowanej skuteczności

Agoniści receptora trombopoetyny, w odróżnieniu od innych leków stosowanych w ITP, stymulują produkcję PLT. W leczeniu przewlekłej ITP stosuje się trzy leki z tej grupy — romiplostym, el-

trombopag i awatrombopag. Dwa pierwsze uzyskały rejestrację amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*), natomiast awatrombopag został dopuszczony do leczenia ITP tylko przez FDA. Leki z grupy TPO-RA wiążą się z receptorem dla TPO zwanym także receptorem cMpl. Prowadzi to do fosforylacji i aktywacji szlaków sygnałowych JAK2 i STAT5 i różnicowania komórek krwiotwórczych do prekursorów megakariocytów co warunkuje różnicowanie i dojrzewanie tych komórek do megakariocytów odszczepiających PLT.

Dwa najdłużej stosowane leki z grupy TPO-RA, romiplostym i eltrombopag, różnią się pod wieloma względami: budową chemiczną, miejscem wiązania z receptorem w stosunku do endogennej trombopoetyny (TPO, *thrombopoietin*), postacią, drogą podania i dawką leku czy też działaniami niepożądanymi (tab. 3). Ich wspólną cechą jest wysoka skuteczność w leczeniu ITP. Ponad 60% chorych z przewlekłą ITP, zarówno poddanych splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną, uzyskuje odpowiedź płytkową. Wzrost liczby PLT utrzymuje się w trakcie leczenia przez co najmniej 6–8 lat, co udowodniono w badaniach klinicznych [11]. Skuteczność i bezpieczeństwo TPO-RA w drugiej linii leczenia ITP potwierdzono w badaniach z randomizacją oraz w badaniach jednoramiennych z długotrwałym stosowaniem [11–13]. Wadą TPO-RA jest konieczność ich przewlekłego stosowania. Po odstawieniu leku liczba PLT wraca do wartości wyjściowych w ciągu 2 tygodni. Przewlekła stymulacja receptora cMpl może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i włóknienia szpiku. Powikłaniem zakrzepowym może sprzyjać nagły wzrost liczby PLT powyżej wartości prawidłowej po podaniu TPO-RA. Dlatego w czasie leczenia

Tabela 3. Charakterystyka romiplostymu i eltrombopagu

Table 3. Characteristics of romiplostim and eltrombopag

Oceniany parametr	Romiplostym	Eltrombopag
Związek chemiczny	Białko fuzyjne	Bioarylhdyrazon
Miejsce wiązania z TPO-R w stosunku do endogennej TPO	W tym samym miejscu	W części przezbłonowej receptora
Postać leku	Fiolka	Tabletka, proszek do przygotowania zawiesiny doustnej
Droga podania	Podskórna	Doustna
Interakcja z pokarmami	Nie	Tak
Dawka	1–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.	25–75 mg/d.
Skuteczność	+++	+++
Immunogenność	+	Nie
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	+	+
Hepatotoksyczność	Nie	+
Zaćma	Nie	$\pm$
Włóknienie szpiku	+	+
Istotne klinicznie włóknienie szpiku	Nie obserwowano (słabiej udokumentowane)	Nie obserwowano

+++ silna zależność; + słaba/umiarkowana zależność;  $\pm$  zależność niepotwierdzona u ludzi; TPO-R (*thrombopoietin receptor*) — receptor dla trombopoetyny; TPO (*thrombopoietin*) — trombopoetyna

należy monitorować liczbę PLT i dostosowywać do niej dawkę leku. Włóknienie szpiku może się wiązać ze stymulacją megakariopoezy i zwiększonym wytwarzaniem transformującego czynnika wzrostu  $\beta_1$ . Wieloletnie obserwacje wskazują jednak, że włóknienie szpiku dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów, jest zwykle nieistotne klinicznie i ustępuje po odstawieniu TPO-RA [13]. Ze względu na bezpieczeństwo zaleca się okresową kontrolę rozmazu krwi obwodowej i w uzasadnionych przypadkach badanie histopatologiczne szpiku z barwieniem na włókna retikulino- i kolagenowe.

**Romiplostym** jest białkiem fuzyjnym. Składa się z domeny FC odpowiedzialnej za przedłużony okres półtrwania leku, połączonej z dwoma łańcuchami peptydowymi, na których znajdują się cztery miejsca reagujące z receptorem cMpl. Romiplostym wiąże się z receptorem w tym samym miejscu, co endogenna TPO. Stosuje się go we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Dawka początkowa leku wynosi 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./tydz. a następnie jest dostosowywana do liczby PLT. Maksymalna dawka tygodniowa to 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc.

**Eltrombopag** jest hydrazonowym związkiem organicznym o małej cząsteczce, przeznaczonym do stosowania doustnego. Wiąże się z częścią przezbłonową receptora cMpl, a więc w innym miejscu niż endogenna TPO i romiplostym. Eltrombopag stosuje się doustnie w dawce 25–75 mg/dobę (dawka początkowa 50 mg/d., a w przypadku pacjentów

pochodzenia azjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg/d.) dostosowanej do liczby PLT.

### Wybór TPO-RA

Dotychczas nie przeprowadzono badań, w których porównano by bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu i eltrombopagu. Pośrednie analizy wskazują na porównywalną skuteczność obu leków w ITP [14]. Wybór agonisty będzie zatem zależał od dostępności leku, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Romiplostym wstrzykiwany podskórnie będzie pierwszym wyborem u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania. Będzie on również bezpieczniejszy u osób z chorobami wątroby czy zaćmą. Z kolei eltrombopag pacjenci mogą preferować ze względu na doustną drogę podania.

Odmienne 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 romiplostymu na eltrombopag lub eltrombopagu na romiplostym pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u około 50% pacjentów [15]. Dlatego oba leki powinny być dostępne do leczenia przewlekłej ITP.

Jeszcze do niedawna uważano, że utrzymanie się odpowiedzi płytkowej na TPO-RA wymaga przewlekłego stosowania tych leków. Potwierdzały to dane z randomizowanych badań klinicznych

II i III fazy. W ciągu 2 tygodni po odstawieniu leku liczba PLT wracała do wartości wyjściowej lub nawet obniżała się poniżej tej granicy. Jednak późniejsze obserwacje — zwłaszcza pochodzące z badań nad długotrwałym stosowaniem TPO-RA — wskazują, że u części pacjentów odpowiedź płytkowa utrzymuje się po odstawieniu leku. Na podstawie ostatnio opublikowanej metaanalizy można oczekiwać, że około 18% chorych nie będzie wymagało dalszego leczenia po odstawieniu TPO-RA [16]. Jak dotąd nie ustalono, u których chorych na ITP można uzyskać długotrwałą remisję.

### Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym, humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenom CD20 na limfocytach B. W leczeniu ITP jest stosowany dożylnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powtarzanej co tydzień przez 4 tygodnie. Mniejsze dawki (100 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 4 tyg.) również mogą być skuteczne, ale czas do uzyskania odpowiedzi jest dłuższy. Dane z piśmiennictwa wskazują, że około 60% pacjentów z ITP odpowiada na leczenie, a 20% pozostaje w remisji po 5 latach [17]. Zwiększenie liczby PLT występuje najczęściej 1–2 tygodnie do 6–8 tygodni po podaniu pierwszej dawki leku. Rytuksymab jest przeciwwskazany u chorych z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B.

### Fostamatynib

Fostamatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej śledzionowej (SYK, *spleen tyrosine kinase*), który na podstawie wyników badań III fazy zarejestrowano do leczenia dorosłych chorych z przewlekłą ITP, z niedostateczną odpowiedzią na inne metody leczenia [18]. Lek ten, w początkowej dawce 100 mg 2 razy/dobę, zwiększanej do 2 razy 150 mg w przypadku braku odpowiedzi, prowadził do wzrostu liczby PLT wynoszącego co najmniej 50 G/l u 43% pacjentów. Mediana czasu do odpowiedzi płytkowej wynosiła 15 dni. U ponad połowy chorych odpowiedź płytkowa utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia [19]. Fostamatynib jest dobrze tolerowany; większość zdarzeń niepożądanych jest łagodna i nie ma związku z badanym lekiem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi są biegunka i nadciśnienie tętnicze.

### Który lek wybrać?

Wybór między TPO-RA a rytuksymabem zależy w dużym stopniu od preferencji pacjenta. Jeżeli pacjentowi zależy na szybkim efekcie i krótkim czasie leczenia, to warto rozpocząć od rytuksymabu. Z kolei

pacjenci oczekujący wysokiej skuteczności terapii i aprobujący przewlekłe leczenie są kandydatami do stosowania TPO-RA. W przypadku braku odpowiedzi należy zmienić leczenie z TPO-RA na rytuksymab lub odwrotnie. Fostamatynib należy zarezerwować dla przypadków opornych na TPO-RA i rytuksymab.

## Dalsze leczenie ITP o mniej pewnej skuteczności i potencjalnie większej toksyczności

### Leki immunosupresyjne

W Polsce, wobec braku refundacji TPO-RA i rytuksymabu, stosuje się leki, których skuteczności nie udowodniono w dużych badaniach klinicznych z randomizacją. Są to przede wszystkim leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna, MM), które działają poprzez zahamowanie wytwarzania przeciwciał przeciwplatek. Zwiększają one ryzyko infekcji, co może być szczególnie niebezpieczne w czasie pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Dodatkową wadą leków immunosupresyjnych jest późny efekt działania, co ogranicza ich przydatność u chorych z nasilonymi objawami szczytu krwotocznej. Liczba PLT zacznie wzrastać nie wcześniej niż po 2 tygodniach stosowania leków immunosupresyjnych, a o niepowodzeniu można wnioskować dopiero po 3 miesiącach leczenia.

**Azatiopryna** to jedyny lek immunosupresyjny zarejestrowany do leczenia ITP. Jest stosowana w dawce dobowej 50–200 mg (tab. 4). Jej pełne działanie w ITP może się ujawnić dopiero po kilku miesiącach. W dwóch badaniach klinicznych długotrwałą remisję uzyskano u 51,2% i 64,2% chorych [8]. Połowa pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wymagała przewlekłego stosowania leku. Azatioprynę można stosować w okresach ciąży i laktacji. Podejmowano próby kojarzenia azatiopryny z danazolem, brakuje jednak wystarczających danych wskazujących na korzyści z tego postępowania. Azatiopryna jest prolekiem degradowanym do aktywnej postaci przez S-metylotransferazę tio-puryny (TPMT). Niedobór tego enzymu występuje u 0,25% populacji. U tych osób mogą występować ciężkie cytopenie w czasie stosowania azatiopryny. W przypadku wystąpienia cytopenii należy oznaczyć aktywność TPMT.

**Cyklosporyna A** jest stosowana w leczeniu ITP w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem. Początkowa dawka wynosi 3–6 mg/kg mc./dobę [7]. Następnie dostosowuje się dawkowanie leku do stężenia we krwi. W dwóch badaniach odpowiedź płytkowa po miesiącu leczenia wahała się od 37,8%

**Tabela 4.** Zalecane dawki leków potencjalnie przydatnych w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej**Table 4.** Subsequent therapy: medical therapies with less robust evidence. Recommended doses

1. Azatiopryna 1–2 mg/kg mc./d. lub 150 mg/d.
2. Cyklosporyna A 5 mg/kg mc./d. p.o. przez pierwsze 6 dni, a następnie 2,5–3,0 mg/d. p.o., co pozwala utrzymywać stężenie leku we krwi w zakresie 100–200 ng/ml
3. Cyklofosfamid 1–2 mg/kg mc./d. p.o. lub 0,3–1,0 g/m <sup>2</sup> i.v. co 2–4 tygodnie (1–3 dawki)
4. Mykofenolan mofetylu 1,0–2,0 g/d. p.o.
5. Danazol 200–800 mg/d.
6. Dapson 75–100 mg/d. p.o.

p.o. (per os) — doustnie; i.v. (intravenous) — dożylnie

do 56,7%, a trwała odpowiedź — od 23,3% do 44% [20, 21]. Często występujące objawy niepożądane (nefrotoksyczność, przerost dziąseł, nadciśnienie tętnicze, nudności) ograniczają możliwości przewlekłego stosowania cyklosporyny.

**Mykofenolan mofetylu (MM)** jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego o działaniu cytostaticznym na limfocyty T i B. Ze względu na lepszą tolerancję jest obecnie częściej stosowany niż cyklosporyna. Działanie MM w ITP jest powolne. Odpowiedź płytkowa u około 15% pacjentów pojawia się 7. dnia, natomiast u około 50% po miesiącu leczenia; trwałą odpowiedź może uzyskać 57–62% pacjentów [7, 22, 23]. W czasie leczenia należy kontrolować morfologię krwi ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia neutropenii, niedokrwistości i aplazji czysto czerwonej krwi.

**Cyklofosfamid** to organiczny związek chemiczny z grupy cyklicznych diamidofosforanów. Obecnie jest rzadko stosowany w leczeniu ITP ze względu na liczne działania niepożądane — uszkodzenie szpiku kostnego, wypadanie włosów, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, nieodwracalne zaburzenie czynności jajników. Od 2005 nie opublikowano żadnych badań dotyczących działania cyklofosfamidu w ITP. W dwóch wcześniejszych badaniach odpowiedź płytkową po miesiącu leczenia uzyskało 10% i 70% pacjentów [7, 24]. Z kolei w przypadku przewlekłego stosowania leku długotrwała odpowiedź wystąpiła u 60% chorych [25].

### Inne leki stosowane w leczeniu ITP

**Danazol** jest syntetycznie otrzymywaną pochodną 17- $\alpha$ -etylotestosteronu. Jego mechanizm działania w ITP pozostaje niewyjaśniony. Z jednej strony danazol wiąże receptory steroidowe, zwiększając działanie GKS, a z drugiej strony redukuje miejsca wiążące fragmenty Fc na monocytach.

W leczeniu ITP jest stosowany w dawce 200–800 mg/dobę. W badaniach klinicznych odpowiedź płytkową w 1. miesiącu leczenia obserwowano u 24–58% pacjentów [7]. W dużej analizie retrospektywnej obejmującej 319 pacjentów leczenie danazolem w monoterapii było skuteczne u 63%, a w skojarzeniu z GKS — u 48% pacjentów z ITP [26]. U pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu rzadziej dochodziło do nawrotów małopłytkowości. Główne działania niepożądane dotyczą cech wirylizacji u kobiet i hepatotoksyczności.

**Dapson** jest lekiem z grupy sulfonów wykazującym działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Tradycyjnie stosuje się go w leczeniu trądu, poza tym znajduje zastosowanie w chorobie Dühringa i innych dermatozach, w profilaktyce malarii i pneumocytozy. W leczeniu ITP dapson stosuje się od końca lat 80. ubiegłego stulecia. Jest to lek tani i dobrze tolerowany, jednak jego szersze zastosowanie w ITP nie było możliwe ze względu na brak znajomości mechanizmu działania i danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Spekuluje się, że hemoliza indukowana przez dapson może ograniczać fagocytozę PLT przez makrofagi śledzionowe [27]. W leczeniu ITP dapson podaje się doustnie w dawce 75–100 mg/dobę. U 40–62% chorych można uzyskać odpowiedź płytkową [28]. Wzrost liczby PLT występuje najczęściej po 4 tygodniach leczenia. Chociaż dapson jest dobrze tolerowany, to może wywołać niedokrwistość hemolityczną i methemoglobinemię. Szczególnie narażone na objawową hemolizę są osoby z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Dapson nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski i nie ma rejestracji do stosowania w ITP.

**Alkaloidy barwinka różyczkowego** należą do leków przeciwnowotworowych hamujących mitozę. Mechanizm ich działania w ITP jest prawdopodobnie związany z hamowaniem fagocytozy PLT.

Winkrystyna jest stosowana dożylnie w dawce 1–2 mg/tydzień (całkowita dawka 6 mg), a winblastyna w dawce 10 mg/tydzień (całkowita dawka 30 mg). Wzrost liczby PLT występuje najczęściej 7.–10. dnia i dotyczy 10–75% pacjentów. Odpowiedź jest zazwyczaj krótkotrwała i utrzymuje się 3–8 tygodni. Ze względu na przemijający wzrost liczby PLT oraz neurotoksyczność leki te są rzadko stosowane w leczeniu ITP.

### Wybór leku

Decyzja należy do lekarza na podstawie jego doświadczenia, znajomości mechanizmów działania i objawów niepożądanych leków, a ponadto jest zależna od chorób współistniejących i dostępu do

leku. Doświadczenia własne wskazują, że najczęściej stosuje się azatioprynę, danazol i cyklosporynę, a ostatnio również MM. W początkowym okresie leczenia, oczekując na efekt działania tych leków, trzeba dodatkowo podawać GKS i IVIg u pacjentów z ciężkim przebiegiem ITP.

### Podsumowanie

Wprowadzenie TPO-RA i rytuksymabu do leczenia ITP zmieniło postępowanie zwłaszcza w przewlekłej fazie choroby. Powoli odchodzi się od splenektomii, która wiąże się z upośledzeniem odporności i zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych do końca życia. W Polsce, wobec ograniczonego dostępu do skutecznych terapii, usunięcie śledziona pozostaje podstawową metodą leczenia. W trudnej sytuacji są pacjenci z przeciwwskazaniami do tego zabiegu. W tych przypadkach stosuje się leki mniej skuteczne i jednocześnie bardziej toksyczne. Dlatego tak ważne jest rozszerzenie dostępu do TPO-RA w ramach programu lekowego, obejmującego co najmniej pacjentów z ITP z przeciwwskazaniami do splenektomii.

### Piśmiennictwo

1. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 275–288, doi: [10.1055/s-0039-1700512](https://doi.org/10.1055/s-0039-1700512), indexed in Pubmed: [31830764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830764/).
2. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 97(9): 2549–2554, doi: [10.1182/blood.v97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.v97.9.2549), indexed in Pubmed: [11313240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313240/).
3. Rodeghiero F, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386–2393, doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503), indexed in Pubmed: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/).
4. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(8): 660–664, doi: [10.1097/00043426-200308000-00017](https://doi.org/10.1097/00043426-200308000-00017), indexed in Pubmed: [12902925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12902925/).
5. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11): 1630–1638, doi: [10.1001/archinte.160.11.1630](https://doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630), indexed in Pubmed: [10847256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847256/).
6. 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 DGTL. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(Suppl 5): 1–30, doi: [10.1159/000492187](https://doi.org/10.1159/000492187), indexed in Pubmed: [30235458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/).
7. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, 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), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).

8. 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/).
9. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3(10): e489–e496, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30109-0), indexed in Pubmed: [27658982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658982/).
10. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; 104(9): 2623–2634, doi: [10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168), indexed in Pubmed: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/).
11. 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/).
12. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2), indexed in Pubmed: [18242413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242413/).
13. Ghanima 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/).
14. Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, et al. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012; 28(3): 249–258, doi: [10.1017/S0266462312000414](https://doi.org/10.1017/S0266462312000414), indexed in Pubmed: [22980701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980701/).
15. 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/).
16. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets.* 2020 [Epub ahead of print]: 1–11, doi: [10.1080/09537104.2020.1745168](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1745168), indexed in Pubmed: [32281449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281449/).
17. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–e81, doi: [10.1016/S2352-3026\(15\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00003-4), indexed in Pubmed: [26687612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687612/).
18. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018; 93(7): 921–930, doi: [10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125), indexed in Pubmed: [29696684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696684/).
19. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 546–553, doi: [10.1002/ajh.25444](https://doi.org/10.1002/ajh.25444), indexed in Pubmed: [30784097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784097/).



20. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, et al. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(10): e61–2; discussion e63, doi: [10.3324/haematol.13481](https://doi.org/10.3324/haematol.13481), indexed in Pubmed: [18827257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827257/).
21. Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*. 2001; 114(1): 121–125, doi: [10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x), indexed in Pubmed: [11472356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11472356/).
22. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 171(4): 625–630, doi: [10.1111/bjh.13622](https://doi.org/10.1111/bjh.13622), indexed in Pubmed: [26250874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250874/).
23. Zhang Wg, Ji L, Cao Xm, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin*. 2005; 26(5): 598–602, doi: [10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x), indexed in Pubmed: [15842780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842780/).
24. Verlin M, Laros RK, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976; 1(1): 97–104, doi: [10.1002/ajh.2830010111](https://doi.org/10.1002/ajh.2830010111), indexed in Pubmed: [988746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/988746/).
25. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*. 1984; 64(6): 1179–1183, doi: [10.1182/blood.v64.6.1179.bloodjournal6461179](https://doi.org/10.1182/blood.v64.6.1179.bloodjournal6461179).
26. Liu W, Gu X, Fu R, et al. The effect of danazol in primary immune thrombocytopenia: an analysis of a large cohort from a single center in China. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; 22(8): 727–733, doi: [10.1177/1076029615622002](https://doi.org/10.1177/1076029615622002), indexed in Pubmed: [26681745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681745/).
27. Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol*. 1997; 97(2): 336–339, doi: [10.1046/j.1365-2141.1997.412687.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.412687.x), indexed in Pubmed: [9163598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163598/).
28. Estève C, Samson M, Guilhem A, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0187296, doi: [10.1371/journal.pone.0187296](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187296), indexed in Pubmed: [29084292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084292/).