

PRACA POGŁĄDOWA – Review Article

KRZYSZTOF CHOJNOWSKI

Romiplostym – nowa opcja leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Romiplostim – a new option of primary immune thrombocytopenia therapy

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Prof. dr hab. n med. Tadeusz Robak

STRESZCZENIE

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym, który aktywuje receptor dla trombopoetyny wiążąc się z nim w tym samym miejscu co endogenna trombopoetyna (TPO). Podwyższa liczbę płytek u osób zdrowych i chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ITP) zwiększając ich produkcję natomiast nie ma wpływa na niszczenie płytek. W badaniach III fazy 83% pacjentów z ITP odpowiedziało wzrostem liczby płytek na leczenie romiplostymem w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo. Obecnie trwa badanie EXTENSION, które ma określić bezpieczeństwo i skuteczność przewlekłego leczenia ITP za pomocą romiplostymu. Wstępne wyniki, z obserwacjami do 5 lat, wskazują, że romiplostym jest dobrze tolerowanym lekiem i zachowuje skuteczność również w przypadku długotrwałego leczenia. Liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymywała się ≥ 10 , ≥ 25 , ≥ 52 tygodni, odpowiednio u 78% (102/131), 54% (66/122) i 35% (29/84) chorych. Romiplostym stanowi nową ważną opcję leczenia ITP. Można oczekiwać, że w przyszłości agonści receptora TPO będą podstawowymi lekami II-linii zastępując splenektomię.

SŁOWA KLUCZOWE: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – ITP – Agonista receptora trombopoetyny – Romiplostym

SUMMARY

Romiplostim is a thrombopoietin (TPO) peptide mimetic given by subcutaneous injection that activates the TPO receptor by binding to the distal hematopoietic receptor domain just like TPO. In two, multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blinded, phase III trials, romiplostim was able to increase and sustain platelet counts in both splenectomized and non-splenectomized patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). Eighty-three per cent of the romiplostim-treated patients achieved an overall platelet response compared with 7% of patients receiving placebo. Patients from the romiplostim studies, with platelet counts below $50 \times 10^9/L$, were able to enter a long-term, open-label, extension study. The results of the long-term study showed that platelet counts above $50 \times 10^9/L$ were maintained for $> \text{or} = 10$, $> \text{or} = 25$ and $> \text{or} = 52$ consecutive weeks by 78% (102/131), 54% (66/122) and 35% (29/84) of patients, respectively. Romiplostim appears to be generally well tolerated and several patients have now been treated for 5 yrs. Most adverse events tend to be mild to moderate in nature. Romiplostim provides a valid treatment option that may bring about a change in the way that patients with ITP are treated in the future.

KEY WORDS: Primary immune thrombocytopenia – ITP – Thrombopoietin receptor agonist – Romiplostim

Romiplostym (Nplate) jest pierwszym agonistą receptora trombopoetyny (TPO-R, cMPL), który przeszedł wszystkie fazy badań klinicznych i został zarejestrowany do leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Jest to białko fuzyjne, które nie ma podobieństwa strukturalnego do endogennej trombopoetyny dzięki czemu nie indukuje powstawania przeciwciał reagujących krzyżowo z tą cytokiną. W odróżnieniu od dotychczas stosowanych w ITP leków romiplostym zwiększa produkcję płytek nie wpływając na ich niszczenie.

Patogeneza ITP

Przez szereg lat uważano, że ITP jest związana wyłącznie z obwodowym niszczeniem płytek poprzez autoprzeciwiwciała skierowane przeciwko glikoproteinom płytkowym. Okazało się, że skrócony czas przeżycia płytek u chorych na ITP może być również zależny od cytotoksycznego działania limfocytów T [1]. Przełomowe znaczenie dla zrozumienia patogenezy ITP miały badania, które wykazały upośledzoną produkcję płytek w tej chorobie [2]. Utorowały one drogę dla nowej grupy leków: trombo-poetyny i jej mimetyków. Dowody na upośledzone wytwarzanie płytek w ITP pochodzą z badań morfologicznych megakariocytów, z oceny wpływu autoprzeciwiwciał przeciw płytkowych na megakariocytopoezę, z badań nad kinetyką płytek i z zachowania się stężeń endogennej TPO u chorych na ITP.

Romiplostym – struktura chemiczna i mechanizm działania

Romiplostym jest białkiem fuzyjnym. Składa się z domeny FC IgG1, połączonej kowalencyjnie z dwoma łańcuchami peptydowymi, na których znajdują się 4 miejsca wiążące receptor cMpl. Domena FC jest odpowiedzialna za przedłużony okres półtrwania leku umożliwiając odwracalne wiązanie białka z receptorami FcRn. Romiplostym wiąże się z cMpl w tym samym miejscu co TPO. Wykazuje 15-krotnie mniejsze powinowactwo do wiązania się z tym receptorem od TPO [3]. Aktywuje fosforylację JAK2 i STAT5 oraz szlaki transkrypcyjne co prowadzi do różnicowania komórek hematopoetycznych do prekursorów megakariocytów i warunkuje różnicowanie i dojrzewanie tych komórek do megakariocytów odszczepiających płytki [4].

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

W badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że romiplostym zwiększa liczbę płytek w sposób zależny od dawki. Ustalono, że biologicznie aktywna jest dawka 1,0 µg/kg po podaniu dożylnym i 2 µg/kg po podaniu podskórnym leku. Powoduje ona 2-krotny wzrost wyjściowej liczby płytek. Romiplostym w dawce 10 µg/kg zwiększał liczbę płytek do wartości przekraczających $1300 \times 10^9/l$. Po jednorazowym podskórnym podaniu leku wzrost liczby płytek rozpoczynał się czwartego dnia, maksymalny efekt obserwowano pomiędzy 12 a 16 dobą a powrót do wartości wyjściowej następował po 4 tygodniach [5].

Po podaniu jednorazowej dawki od 0,3 do 10 µg/kg, romiplostym wykazuje nieliniową farmakokinetykę z okresem półtrwania od 120 do 140 godzin. Długi okres półtrwania romiplostymu wynika z jego wiązania z receptorami FcRn, w których ulega internalizacji a następnie jest ponownie uwalniany do krążenia. Ostatecznie romiplostym jest usuwany z ustroju przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Badania kliniczne

W badaniach 1–2 fazy wykazano, że romiplostym zwiększa liczbę płytek u chorych na ITP, a efekt ten jest zależny od dawki leku [6, 7]. Zasadnicze znaczenie dla określenia skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu w leczeniu ITP miały badania III fazy. Jednocześnie przeprowadzono dwa, wielo-środkowe, randomizowane badania, kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą [8]. Jedno badanie obejmowało chorych na ITP, którzy przebyli splenektomię, a do drugiego badania rekrutowano chorych z zachowaną śledzioną. Kryterium włączenia do badania była liczba płytek $\leq 30 \times 10^9/l$. Chorzy, randomizowani do grupy romiplostymu, otrzymywali lek podskórnym, raz w tygodniu przez 24 tygodnie, w dawce wyjściowej 1 µg/kg, którą następnie dostosowywano do liczby płytek (docelowa liczba płytek: $50\text{--}200 \times 10^9/l$). Za odpowiedź na leczenie przyjęto wzrost liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ stwierdzony w co najmniej 4 dowolnych tygodniach stosowania leku. Z kolei za trwałą odpowiedź uznano utrzymywanie

się tych wartości płytek przez ≥ 6 tygodni w okresie ostatnich 8 tygodni leczenia, przy braku leczenia ratunkowego. Spośród osób otrzymujących romiplostym, kryteria odpowiedzi na leczenie spełniło 88% chorych bez splenektomii i 79% po splenektomii. Trwała odpowiedź dotyczyła 16/42 chorych po splenektomii i 25/41 chorych bez splenektomii. W obu badaniach tylko 1 chory z grupy placebo, który nie miał wykonanej splenektomii, spełnił kryteria trwałej odpowiedzi. U pacjentów leczonych romiplostymem obserwowano zmniejszenie częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z grupą placebo. Leczenie romiplostymem umożliwiło redukcję lub odstawienie leczenia towarzyszącego u 100% chorych po splenektomii i w 73% przypadków bez splenektomii. Jednocześnie w grupie romiplostymu znacznie rzadziej zachodziła konieczność włączenia leczenia „ratunkowego”. Romiplostym okazał się lekiem dobrze tolerowanym a objawy niepożądane nie różniły się istotnie w grupie romiplostymu i placebo.

Ocena działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu romiplostymu jest głównym celem trwającego obecnie otwartego, jednoramiennego badania Extension [9]. Wyjaśnienia wymaga ryzyko wystąpienia włóknienia szpiku, przeciwciał przeciwko romiplostymowi i endogennej TPO, powikłań zakrzepowo-zatorowych i promowania nowotworowych chorób szpiku. Do badania włączani są chorzy, którzy uczestniczyli w poprzednich próbach klinicznych i mają liczbę płytek $\leq 50 \times 10^9/l$. Opublikowane wstępne wyniki wskazują, że romiplostym jest dobrze tolerowanym lekiem i zachowuje skuteczność również w przypadku długotrwałego leczenia [9]. Liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymywała się ≥ 10 , ≥ 25 , ≥ 52 tygodni, odpowiednio u 78% (102/131), 54% (66/122) i 35% (29/84) chorych. Retikulinowe włóknienie szpiku stwierdzono dotychczas tylko u 8 chorych i nie było ono związane z objawami klinicznymi. W żadnym przypadku nie stwierdzono włóknienia kolagenowego. Nie potwierdziły się obawy dotyczące prozakrzepowego działania romiplostymu czy promującego nowotwory układu krwiotwórczego.

Kolejne wyniki badania Extension były prezentowane na konferencji American Society of Hematology w 2009 roku [10]. Analiza objęła 291 pacjentów leczonych romiplostymem przez okres 1 do 244 tygodni (mediana 48 tyg.). Liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ osiągnęło 94% badanych. U ponad 50% chorych liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ utrzymywała się w trakcie 95% wizyt kontrolnych. Mediana średnich tygodniowych dawek romiplostymu wynosiła 4 $\mu\text{g/kg}$, natomiast najczęściej stosowana była dawka 2 $\mu\text{g/kg/tydzień}$. Leczenie było dobrze tolerowane. Raportowane objawy niepożądane były zwykle łagodne i dotyczyły najczęściej bólów głowy, nieżyty nosa i gardła oraz uczucia zmęczenia. Częstość ich nie zwiększała się w czasie badania.

Badania porównujące romiplostym z innymi metodami leczenia ITP

Romiplostym jest jedynym lekiem, którego skuteczność w II-giej linii leczenia ITP porównywano w badaniach randomizowanych z innymi metodami leczenia [11]. Do badania kwalifikowano chorych na ITP po nieskutecznym stosowaniu co najmniej jednej grupy leków, ale z zachowaną śledzioną i z liczbą płytek $< 50 \times 10^9/l$. Chorych randomizowano, w stosunku 2:1, do grupy romiplostymu (157 pacjentów) lub innych metod leczenia (77 pacjentów). Wybór alternatywnego do romiplostymu leczenia II-linii zależał od przyjętych standardów w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniu. Leczenie prowadzono przez 52 tygodnie. Celem badania było porównanie częstości przeprowadzonych splenektomii jak i niepowodzeń leczenia w obu badanych grupach. Za niepowodzenie leczenia przyjęto utrzymywanie się liczby płytek $\leq 20 \times 10^9/l$ przez 4 kolejne tygodnie lub duże krwawienie lub konieczność zmiany metody leczenia ze względu na nietolerancję lub krwawienie. W grupie pacjentów otrzymujących romiplostym odnotowano mniej niepowodzeń leczenia (12% vs 30%; $p=0,0005$) i rzadziej wykonywano splenektomie (9% vs 36%; $p<0,0001$). Z kolei duże krwawienia częściej występowały u chorych leczonych innymi metodami, jak również w tej grupie częściej było stosowane leczenie ratunkowe [12].

Romiplostym w leczeniu ITP u dzieci

Obecnie trwają badania mające określić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romiplostymu u dzieci z ITP. Na konferencji American Society of Hematology w 2009 roku przedstawiono wyniki randomizowanych badań 1/2 fazy [13]. Badaniami objęto 22 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 18 lat z ciężką postacią ITP trwającą ponad 6 miesięcy. 17 pacjentów otrzymywało romiplostym a do grupy placebo zrandomizowano 5 dzieci. Lek wstrzykiwano podskórnie, w dawce początkowej 1 µg/kg/tydzień, którą następnie dostosowywano do liczby płytek. Maksymalna dawka nie mogła przekroczyć 10 µg/kg/tydzień. Leczenie prowadzono przez 12 tygodni. Całkowity odsetek odpowiedzi (liczba płytek $>50 \times 10^9/l$ lub wzrost o co najmniej $20 \times 10^9/l$ przez 2 tygodnie) wynosił 88% w grupie romiplostymu i 0% w grupie placebo. Lek był dobrze tolerowany a objawy niepożądane w obu badanych grupach nie różniły się istotnie.

Ocena potencjalnych działań niepożądanych romiplostymu

Włóknienie szpiku

Związek pomiędzy TPO a włóknieniem szpiku wykazano w badaniach na zwierzętach. Obserwowano również zwiększenie liczby włókien retikuliny w szpiku chorych na ostrą białaczkę szpikową, którzy otrzymywali rekombinowaną TPO [14]. Włóknienie całkowicie ustępowało w ciągu 30 dni po odstawieniu leku. Włóknienie szpiku jest prawdopodobnie związane ze stymulacją megakariopoezy i zwiększonym wytwarzaniem transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). W jego rozwoju istotne znaczenie mogą mieć również inne cytokiny zwłaszcza prozapalne pochodzące z proliferujących megakariocytów i płytek krwi. Ostatnio opublikowano wyniki retrospektywnej i prospektywnej analizy wpływu romiplostymu na włóknienie szpiku [15]. Tylko u 11 spośród 271 pacjentów z ITP leczonych romiplostymem w latach 2002–2008, była wykonana trepanobiopsja szpiku. Włóknienie retikuliny stwierdzono w 10 przypadkach. Pacjenci z włóknieniem szpiku wyróżniali się bardzo niską wyjściową liczbą płytek krwi i większą liczbą stosowanych wcześniej linii leczenia ITP, w tym splenektomii. Ponadto 6/10 chorych otrzymywało wyższe od standardowych ($>10 \mu g/kg$) dawki romiplostymu. U 5 chorych badanie szpiku było wykonane przed jak i w trakcie leczenia. W 4 przypadkach stwierdzono zwiększenie włóknienia w czasie stosowania romiplostymu w tym u jednego chorego wykryto włóknienie kolagenowe. U 3 chorych po odstawieniu leku stwierdzono ustępowanie zmian w szpiku a w 1 przypadku włóknienie zmniejszyło się mimo kontynuacji leczenia. W badaniu prospektywnym tylko u 1 spośród 6 chorych stwierdzono wyższy stopień włóknienia szpiku w czasie leczenia romiplostymem w porównaniu z badaniem wyjściowym. Należy podkreślić, że u żadnego chorego nie stwierdzono klinicznych i laboratoryjnych objawów charakterystycznych dla mielofibrozy. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że romiplostym może wywoływać łagodne włóknienie szpiku u niektórych chorych na ITP, które ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Jednak dopiero badania prospektywne przeprowadzone na dużej grupie chorych mogą ostatecznie wyjaśnić kliniczne znaczenie włóknienia szpiku po romiplostymie, rzeczywistą częstość występowania i odwracalność tych zmian. Ponieważ badania na zwierzętach wskazują, że zmiany w szpiku są dawko zależne zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku w terapii ITP.

Badania nad immunogennym działaniem romiplostymu

Przeciwciała przeciwko romiplostymowi i endogennej TPO oznaczano w surowicy 225 pacjentów otrzymujących lek w ramach 10 różnych badań klinicznych [16]. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał hamujących endogenną TPO. Tylko w jednej próbce wykryto przeciwciała neutralizujące aktywność romiplostymu, które nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Próbka pochodziła od pacjenta z ITP, który przebył splenektomię i otrzymywał romiplostym w badaniu 1–2 fazy a następnie w długoterminowym badaniu Extension. Pomimo obecności przeciwciał przeciwko romiplostymowi liczba płytek utrzymywała się powyżej wartości z przed leczenia. Badanie kontrolne przeprowadzone 4 miesiące po zakończeniu leczenia nie wykazało obecności przeciwciał.

Romiplostym a zakrzepica

Dane epidemiologiczne wskazują, że pacjenci z ITP mają zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych zarówno żylnych jak i tętniczych. Z kolei badania eksperymentalne wykazały, że płytkotwórcze czynniki wzrostu mogą prowadzić do zakrzepicy. Dlatego istnieją obawy o prozakrzepowe działanie romiplostymu. Zakrzepica może być wynikiem nagłego wzrostu liczby płytek powyżej wartości prawidłowej po podaniu tego leku. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakrzepicy może być obniżenie przez romiplostym progu aktywacji płytek pod wpływem różnych agonistów. W badaniu Extension stwierdzono 25 incydentów zakrzepowo-zatorowych (8 żylnych, 15 tętniczych, 2 nie zdefiniowane) u 17 pacjentów [10]. U większości z nich występowały inne czynniki ryzyka zakrzepicy. W 19/25 epizodach zakrzepowych liczba płytek nie przekraczała $400 \times 10^9/l$. Analiza wszystkich badań z romiplostymem nie wykazała różnic w częstości występowania powikłań zakrzepowych u osób leczonych tym lekiem w stosunku do grupy otrzymującej placebo.

Romiplostym a jakość życia pacjentów z ITP

ITP upośledza jakość życia związaną ze zdrowiem (health related quality of life, HRQoL) w podobnym stopniu do innych przewlekłych chorób takich jak cukrzyca czy reumatoidalne zapalenie stawów [17]. Na pogorszenie jakości życia w ITP wpływ mają przede wszystkim krwawienia i niepożądane działania leków. Wpływ romiplostymu na HRQoL był badany u pacjentów zakwalifikowanych do dwóch randomizowanych badań 3 fazy, kontrolowanych placebo przy użyciu specyficznego dla ITP kwestionariusza [18]. Okazało się, że w porównaniu z placebo, 24 tygodniowe leczenie romiplostymem poprawiało 6 spośród 10 wskaźników HRQoL – objawy, zmartwienia, lęk, aktywność fizyczną, aktywność socjalną, zdrowie rozrodcze kobiet.

Romiplostym w ciąży

Dotychczas nie były prowadzone badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że romiplostym przechodzi przez łożysko i może powodować obumarcie płodu i zakrzepicę. Lek jest klasyfikowany jako kategoria C do leczenia w ciąży. Dopuszcza się stosowanie romiplostymu u kobiet ciężarnych z ITP tylko w przypadkach gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Romiplostym u osób starszych

Dotychczas nie przedstawiono oddzielnej analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w populacji osób w starszym wieku. Jednak spośród chorych włączonych do badań klinicznych z romiplostymem ok. 20% stanowią osoby powyżej 65 roku życia.

Inne możliwości zastosowania romiplostymu

Stymulacja megakariopoezy za pomocą romiplostymu może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu małopłytkowości związanych z radio- i/lub chemioterapią nowotworów złośliwych. Obecnie

trwają również badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu u pacjentów z małopłytkowością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych [19].

Agoniści receptora trombopoetyny stanowią nową, ważną opcję leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Są jedyną grupą leków, które okazały się skuteczne w badaniach z randomizacją u chorych na ITP opornych na splenektomię. Wskazania rejestracyjne obejmują również przypadki ITP oporne na I-szą linię leczenia, w których splenektomia jest przeciwwskazana. Jednak przede wszystkim należy oczekiwać, że w miarę gromadzenia dowodów dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania agonistów TPO-R staną się one podstawowymi lekami II-giej linii zastępując splenektomię. Chociaż za pomocą tych leków nie można wyleczyć ITP to większość chorych można uchronić przed niebezpiecznym krwawieniem i zapewnić im wysoką jakość życia dzięki dobrej tolerancji tych leków i braku toksyczności.

PIŚMIENNICTWO

1. Zhao C, Li X, Zhang F, Wang L, Peng J, Hou M. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies. *Haematologica*. 2008; **93**: 1428-30.
2. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol* 2009; **82** (supl 71): 8-12.
3. Kuter D. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2010; **47**: 243-248.
4. Stasi R, Evangelista M, Amadori S. Novel thrombopoietic agents. A review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Drugs* 2008; **68**: 901-912.
5. Wang B, Nichol J, Sullivan J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Therap* 2004; **76**: 628-638
6. Newland A, Caulier M, Kappers-Klunne M et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; **135**: 547-53.
7. Bussel J, Kuter D, Phil D i wsp. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulin protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1672-81.
8. Kuter D, Bussel J, Lyons R i wsp. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 395-403.
9. Bussel J, Kuter D, Pullarkat V, Lyons R, Guo M, Nichol J. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; **113**: 2161-71.
10. Bussel J, Kuter D, Newland A i wsp. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): 5-year update from an open-label extension study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; **114**: abstr 681.
11. Kuter D, Rummel M, Boccia R i wsp. Comparison of splenectomy and treatment failure incidence in nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care: 1-year treatment and 6-month safety follow up. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; **114**: abstr 679.
12. Stasi R, Murali M, Michel M i wsp. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; **114**: abstr. 1311.
13. Buchanan G, Bomgaars M, Bussel J i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 study to determine the safety and efficacy of romiplostim in children with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; **114**: abstr.680.
14. Douglas VK, Tallman MS, Cripe LD, Peterson LC. Thrombopoietin administered during induction chemotherapy to patients with acute myeloid leukemia induces transient morphologic changes that may resemble chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2002; **117**: 844-50.
15. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009; **114**: 3748-56.
16. Jawa V, Hokom M, Hu Z i wsp. Assessment of immunogenicity of romiplostim in clinical studies with ITP subjects. *Ann Hematol*. Published online 13 Feb 2010.
17. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; **83**: 150-4.

18. George J, Mathias S, Go R i wsp. Improved quality of life for romiplostin-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 2008; **144**: 409-15.
19. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA i wsp. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 437-44.

Praca wpłynęła do Redakcji 08-11-2010 r. i została zakwalifikowana do druku 22-11-2010 r.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Chojnowski
Klinika Hematologii
WSS im. M. Kopernika
ul. Ciołkowskiego 2
93-510 Łódź
e-mail: krzycho17@yahoo.com