

Безопасность и эффективность длительной терапии ромиплостимом при хронической иммунной тромбоцитопении*

Д.Дж. Кутер¹, Дж.Б. Бассел², Э. Ньюленд³, Р.И. Баркур⁴, Р.М. Лайонс⁵,
Дж. Вассер⁶, Ж.-Ф. Виллард⁷, Г. Масик⁸, М. Руммель⁹, К. Ни¹⁰, С. Жун¹⁰

¹Многопрофильная больница штата Массачусетс, Бостон, Массачусетс, США;

²секция гематологии, кафедры детских и внутренних болезней, Медицинский колледж имени Уайля Корнельского университета, Нью-Йорк, США;

³гематологическое отделение, Королевская больница Лондона, Уайтчепел, Лондон, Великобритания;

⁴Центр по лечению тромбозов и гемофилии, Королевская больница Перта, Университет имени Мердока, Перт, Западная Австралия, Австралия;

⁵Онкологический центр Южного Техаса, Сан-Антонио, Техас, США;

⁶секция онкологии и гематологии, кафедра внутренних болезней, Медицинская школа Университета штата Коннектикут, Фармингтон, Коннектикут, США;

⁷Университет имени Виктора Сегалена, Бордо, и больница От-Левек, Бордо, Пессак, Франция;

⁸Университет штата Вирджиния, Шарлоттесвилл, Вирджиния, США;

⁹Клиника университета имени Юстуса Либига, Гиссен, Германия;

¹⁰Компания Amgen Inc., Таузенд-Оакс, Калифорния, США

Контакты: Д.Дж. Кутер kuter.david@MGH.harvard.edu

Ромиплостим представляет собой эффективное, безопасное и хорошо переносимое при длительной терапии в течение 6–12 мес средство, что было показано в исследованиях III фазы у больных иммунной тромбоцитопенией (ИТП). В данном сообщении приводятся результаты еженедельного введения ромиплостима на протяжении до 5 лет 292 взрослым больным ИТП в рамках длительного открытого исследования с одной группой. Производилась оценка нежелательных явлений (НЯ) (в том числе кровотечений, тромбозов, злокачественных новообразований и концентрации ретикулина/миелофиброза), повышения количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ и доли пациентов, потребовавших назначения резервной терапии. Связанные с проводившейся терапией серьезные НЯ встречались нечасто, и их частота не увеличивалась на фоне длительной терапии. Новых классов НЯ не было зафиксировано. Тромбозы отмечались у 6,5 % пациентов и не ассоциировались с повышением количества тромбоцитов. На фоне терапии ромиплостимом в стабильной дозе (в среднем — 5,8 мкг/кг; обычно препарат вводился самостоятельно пациентами на дому) в течение всего исследования поддерживалась медиана количества тромбоцитов $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. Данное повышение количества тромбоцитов минимум однократно было достигнуто у 95 % пациентов; при этом соответствующее количество тромбоцитов поддерживалось у всех пациентов в течение 92 % (медиана) визитов в момент исследования. Частота геморрагических эпизодов была низкой, также нечасто требовалось использование средств резервной терапии. В заключение следует отметить, что данное исследование показало безопасность и хорошую переносимость ромиплостима при объеме его потребления 614 пациенто-лет по поводу ИТП, а также сохранение его эффективности на фоне непрерывного использования препарата в стабильной дозе на протяжении до 5 лет.

Ключевые слова: тромбопоэз, стимулятор тромбопоэза, агонист рецепторов тромбопоэтина, тромбоциты, аутоиммунное заболевание

Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy

D.J. Kuter¹, J.B. Busse², A. Newland³, R.I. Baker⁴, R.M. Lyons⁵, J. Wasser⁶,
J.-F. Viillard⁷, G. Macik⁸, M. Rummel⁹, K. Nie¹⁰, S. Jun¹⁰

¹Massachusetts General Hospital, Boston, MA;

²Division of Hematology, Departments of Pediatrics and Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA;

³Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK;

⁴Centre for Thrombosis and Haemophilia, Royal Perth Hospital, Murdoch University, Perth, WA, Australia;

⁵Cancer Care Centers South Texas/US Oncology, San Antonio, TX;

⁶Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, USA;

⁷Université Victor Segalen Bordeaux 2, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France;

⁸University of Virginia, Charlottesville, VA, USA;

⁹Klinikum der Justus-Liebig-Universität, Giessen, Germany;

¹⁰Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

*Оригинальная статья опубликована в Br J Haematol 2013 May;161(3):411–23.

Romiplostim was effective, safe, and well-tolerated over 6–12 months of continuous treatment in Phase 3 trials in patients with immune thrombocytopenia (ITP). This report describes up to 5 years of weekly treatment with romiplostim in 292 adult ITP patients in a long-term, single-arm, open-label study. Outcome measures included adverse events (including bleeding, thrombosis, malignancy, and reticulín/fibrosis), platelet response (platelet count $>50 \times 10^9$ per litre), and the proportion of patients requiring rescue treatments. Treatment – related serious adverse events were infrequent and did not increase with longer treatment. No new classes of adverse events emerged. Thrombotic events occurred in 6.5 % of patients and were not associated with platelet count. Median platelet counts of $50–200 \times 10^9$ per litre were maintained with stable doses of romiplostim (mean 5–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$; generally self-administered at home) throughout the study. A platelet response was achieved at least once by 95 % of patients, with a platelet response maintained by all patients on a median 92 % of study visits. There was a low rate of bleeding and infrequent need for rescue treatments. In conclusion, this study demonstrated that romiplostim was safe and well-tolerated over 614 patient-years of exposure in ITP patients, and that efficacy was maintained with stable dosing for up to 5 years of continuous treatment.

Key words: thrombopoiesis, thrombopoietic agents, TPO receptor agonists, platelets, autoimmunity

Введение

Хроническая иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся снижением количества тромбоцитов и вариабельным повышением риска кровотечений. Количество тромбоцитов у больных ИТП снижается вследствие антитело-опосредованного разрушения (Bottiger, Westerholm, 1972; McMillan, 1981; Kelton, Gibbons, 1982; George et al., 1996; Karpatkin, 1997; Cines, Bussel, 2005) и неадекватно низкой продукции новых тромбоцитов (Ballem et al., 1987; Chang et al., 2003; McMillan et al., 2004). Целью большинства вариантов традиционной терапии ИТП является повышение количества тромбоцитов за счет остановки их разрушения, однако эффективность и стойкость ответа на эти варианты лечения варьирует в значительных пределах (Cines, Bussel, 2005; Provan et al., 2010; Neunert et al., 2011), кроме того, высокая стоимость и нежелательные эффекты могут ограничивать их использование. Новые препараты, являющиеся альтернативными средствами терапии ИТП и принадлежащие к классу миметиков тромбопоэтина (ТПО), повышают скорость продукции тромбоцитов (Kuter, 2009).

Ромиплостим представляет собой агонист рецепторов ТПО, который, как было показано, повышает количество тромбоцитов у здоровых добровольцев и больных ИТП (Bussel et al., 2006; Newland et al., 2006; Kuter et al., 2008, 2010). В рамках 2 плацебо-контролируемых исследований III фазы длительностью 24 нед у больных ИТП (как перенесших спленэктомию, так и без нее) было показано, что ромиплостим повышал количество тромбоцитов, снижал частоту серьезных кровотечений и потребность в средствах резервной терапии, а также позволял ряду пациентов прекратить другое лечение ИТП (например, стероидами) (Kuter et al., 2008). В рамках другого исследования III фазы длительностью 12 мес ромиплостим превосходил стандартную терапию в степени повышения количества тромбоцитов, снижении частоты кровотечений и потребности в других вариантах терапии ИТП (в том числе резервной терапии) (Kuter et al., 2010), улучшая при этом связанное с состоянием здоровья качество жизни (Kuter et al., 2012). Кроме того, было показано, что ро-

миплостим является безопасным и хорошо переносится, а эффективность его при условии использования в стабильной дозе сохраняется на протяжении до 3 лет непрерывной терапии (Bussel et al., 2009a).

В то же время хронический характер ИТП, обуславливающий необходимость длительной терапии на протяжении нескольких лет, делает важной оценку безопасности и эффективности ромиплостима при его использовании в течение длительного периода времени. В частности, необходимо убедиться в том, что более длительная терапия препаратом не ассоциируется с развитием новых нежелательных явлений (НЯ) или повышением их частоты, а также снижением эффективности. Ранее было опубликовано описание результатов промежуточного анализа данных 142 пациентов, получавших препарат на протяжении до 3 лет (Bussel et al., 2009a). Настоящая публикация представляет собой заключительный отчет, в котором описаны клинические эффекты непрерывного использования ромиплостима на протяжении до 5 лет у 292 больных ИТП в рамках открытой продленной фазы. Основной целью настоящего исследования являлась оценка безопасности длительной терапии ромиплостимом у больных ИТП. Дополнительной целью являлся анализ позитивного влияния ромиплостима (в стабильной дозе) на количество тромбоцитов, частоту кровотечений и потребность в одновременном использовании других вариантов терапии ИТП, включая резервную терапию, в том числе при развитии тахифилаксии.

Методы

Дизайн исследования

Данное открытое продленное одностороннее исследование проводилось в соответствии с требованиями всех регуляторных органов, в том числе Экспертного совета учреждения, а также требованиями по получению информированного согласия всех исследовательских центров (идентификационный код в базе данных ClinicalTrials.gov: NCT00116688).

Пациенты

Допускалось включение в исследование пациентов, завершивших предыдущее исследование ромип-

плостима при ИТП, вне зависимости от того, получили ли они ромиплостим в этом исследовании. В предыдущие исследования включались пациенты, страдавшие ИТП, как перенесшие спленэктомию, так и без нее (George et al., 1996), а также как взрослые (в возрасте старше 18 лет), так и дети. В настоящей публикации приводится описание только результатов, полученных у взрослых больных ИТП; результаты, полученные у детей, будут опубликованы отдельно.

В данном исследовании было выделено 4 когорты пациентов (которые включались в него в период с апреля 2004 по май 2009 г.); каждая когорта определялась изменениями, внесенными в протокол, касавшимися максимальной допустимой дозы препарата и/или необходимого количества тромбоцитов на момент включения пациента в исследование. Эти изменения частично обусловлены требованиями в рамках оригинального исследования, в котором изначально принимали участие пациенты (табл. 1; следует обратить внимание на отсутствие требований к количеству тромбоцитов для когорты 4).

Исключались из исследования пациенты, имевшие любые нарушения со стороны стволовых клеток костного мозга, а также новые активные злокачественные новообразования, идентифицированные после включения больных в предыдущее исследование. Также исключались пациенты, принимавшие участие в исследованиях любых экспериментальных препаратов и алкилирующих агентов, если с момента получения их предыдущей дозы прошло менее 4 нед. Допускалось включение в исследование больных, ранее получавших ритуксимаб.

Лечение

Все пациенты должны были получать ромиплостим подкожно 1 раз в неделю в дозе, использовавшейся в предыдущем исследовании. Если больные ранее не получали ромиплостим (принимая участие в группе плацебо предыдущего исследования), либо если с мо-

мента получения последней дозы препарата прошло более 24 нед, терапию начинали в дозе 1 мкг/кг 1 раз в неделю, затем дозу корригировали до максимум 10 мкг/кг 1 раз в неделю в соответствии с количеством тромбоцитов (табл. S1). Исходно целевое количество тромбоцитов составляло $50\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$, однако впоследствии было изменено на $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ для всех пациентов после октября 2007 г. Пациентам, получавшим препарат в недельной дозе > 10 мкг/кг до снижения максимально допустимой дозы препарата в исследовании, было разрешено получать препарат в этой более высокой дозе. Однако в случае снижения дозы данным пациентам до уровня < 10 мкг/кг последующее повышение дозы выше максимальной уже не допускалось. Пациентам, достигшим стабилизации дозы ромиплостима на протяжении более 3 нед при условии поддержания количества тромбоцитов в целевом диапазоне, допускалось вводить ромиплостим на дому (самостоятельно либо с помощью лица, осуществлявшего уход за ними). Эти пациенты возвращались в исследовательский центр 1 раз в 4 нед для проведения осмотра. Пациенты, получавшие ромиплостим в дозе > 10 мкг/кг, количество тромбоцитов у которых составляло $< 20 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 4 последовательных недель, расценивались как не достигшие ответа на терапию и исключались из исследования, кроме случаев, когда исследователь предполагал возможность извлечения клинической пользы от проведения терапии, и спонсор давал свое согласие на продолжение участия пациента в исследовании.

Пациенты могли параллельно получать другие средства терапии ИТП (в частности, кортикостероиды, даназол или азатиоприн), которые использовались в постоянной дозе и при постоянном режиме терапии до начала исследования. Доза этих средств могла снижаться, либо они могли отменяться вообще в любое время после достижения количества тромбоцитов, составлявшего $50 \times 10^9/\text{л}$. При снижении количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, при развитии кровотечений

Таблица 1. Период включения пациентов, вид предыдущего исследования, а также основные характеристики протоколов предыдущих исследований для пациентов всех когорт

Когорта	Число пациентов (n)	Период включения в исследование	Максимальная доза (мкг/кг)	Требуемое количество тромбоцитов на момент включения ($\times 10^9/\text{л}$)	Число пациентов, принимавших участие в ранее проведенных исследованиях			
					I фазы	I/II фазы	II фазы	III фазы
1*	33	4/04–2/05	30	≤ 50	5	13	12	3
2†	89	2/05–5/06	15	≤ 50	3	3	1	82
3‡	31	5/06–10/07	10	≤ 50	0	0	1	30
4§	139	10/07–5/09	10	Нет	0	0	0	139

*Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008); Newland et al. (2006).

†Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008); Newland et al. (2006).

‡Bussel et al. (2006); Kuter et al. (2008).

§Kuter et al. (2010).

или влажной пурпуры, а также по клиническим показаниям, согласно оценкам исследователя (например, в предоперационном периоде), пациенты могли также получать резервную терапию (терапию спасения). Все варианты дополнительной терапии ИТП, в том числе повышение дозы параллельно использовавшихся средств терапии данного состояния (например, ежедневно принимавшегося преднизона), регистрировались как резервная терапия, за исключением случаев, когда они не расценивались исследователем как таковые.

Оценки и показатели результатов

Скрининг пациентов производился в течение 30 дней до включения их в исследование; оценка количества тромбоцитов производилась до введения первой дозы ромиплостима. Все пациенты совершали еженедельные визиты в исследовательский центр до 4-й недели исследования. Затем пациенты, введившие препарат самостоятельно, наблюдались 1 раз в 4 нед, все другие — еженедельно. Во время всех плановых визитов оценивалось количество тромбоцитов, использование других вариантов терапии ИТП, а также НЯ. Кроме того, производился забор образцов крови для выполнения развернутого анализа, а также оценки биохимических показателей 1 раз в 4 нед. Объективное обследование выполнялось на первой неделе, а также каждые 12 нед впоследствии. Анализы на наличие антител к ромиплостиму выполнялись на первой и 12-й неделе, затем — каждые 24 нед, с использованием ранее описанных методик (Bussel et al., 2006). Выполнения биопсии костного мозга не требовалось, однако данное вмешательство рекомендовалось при выявлении патологических изменений периферической крови либо утрате ответа на ромиплостим, несмотря на повышение его дозы; во всех случаях показание к данному вмешательству определялось исследователем.

Основными параметрами безопасности являлись частота НЯ, в том числе летальных исходов, тромбозов, кровотечений, патологических результатов лабораторных анализов, а также частота продукции нейтрализующих антител. Степень тяжести НЯ определялась по 5-балльной шкале от 1 (легкая степень) до 5 (летальный исход) (Bussel et al., 2009a).

С целью анализа эффективности производилась оценка медианы количества тромбоцитов во время всех визитов, а также доли пациентов, достигших повышения количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$. Значения количества тромбоцитов, полученные в течение 8 нед после использования резервной терапии, исключались из этих оценок. Расчет отсутствующих значений количества тромбоцитов производился путем оценки среднего из соседних значений, полученных в течение ± 1 нед. Другими параметрами эффективности являлись доля пациентов, получавших другие варианты терапии ИТП, а также требовавших использования резервной терапии.

Анализ данных и статистические методы

Статистические анализы являлись описательными. Для интервальных конечных точек рассчитывали количество и процент пациентов в каждой категории. Для непрерывных конечных точек рассчитывали число пациентов, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й перцентиль (Q1) и 75-й перцентиль (Q3), а также минимальные и максимальные значения. Исходное значение определялось как значение, полученное до начала терапии, максимально близкое к введению первой дозы препарата в данном исследовании. В процессе апостериорных анализов производили расчет параметров описательной статистики для количества тромбоцитов в зависимости от режима предыдущей терапии, которую получали пациенты, и факта выполнения спленэктомии. Поскольку значения количества тромбоцитов не всегда были распределены нормально, для этих данных в настоящей публикации представлены медианы. Анализ в подгруппах проводили в каждой из четырех когорт пациентов, включенных в настоящее исследование (см. табл. 1).

Результаты

Популяция пациентов, когорты и длительность участия в исследовании

В общей сложности на базе 36 исследовательских центров, расположенных в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Европе и Австралии, за период с августа 2004 по январь 2010 г. было включено 292 взрослых пациента. Были включены в исследование в течение 4 нед после завершения участия в предыдущем исследовании 75 % (218) из них. Из 292 включенных в исследование пациентов 291 получил не менее одной дозы ромиплостима, 239 соответствовали критериям возможности самостоятельного введения и 200 завершили исследование (рис. 1). Наиболее частыми причинами досрочного завершения исследования являлись: отзыв информированного согласия, летальный исход, НЯ или необходимость проведения альтернативной терапии ИТП. Три пациента были расценены как не достигшие ответа на терапию и исключены из исследования в соответствии с определенными протоколом критериями. Общая частота случаев досрочного завершения терапии была наибольшей в течение первого года исследования (17 %) и наименьшей — в течение 5-го года (3 %).

Более 80 % пациентов (254 из 292) принимали участие в одном из двух клинических исследований ромиплостима III фазы (см. табл. 1) (Kuter et al., 2008, 2010). Отмечалось несколько значительных различий в наиболее поздней когорте 4 ($n = 139$) по сравнению с первыми тремя когортами пациентов (всего $n = 152$) (табл. 2). В частности, у больных когорты 4 было выше исходное количество тромбоцитов, и значительно меньшее число пациентов (2) перенесли ранее спленэктомию, а также меньшее число больных получали



Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании. Пациенты расценивались как завершившие исследование, если они наблюдались в период до совершения последнего визита, вне зависимости от того, продолжали ли они получать исследуемый препарат. Таким образом, к больным, продолжавшим наблюдение в рамках исследования, отнесены также 9 пациентов, у которых количество тромбоцитов поддерживалось в целевом диапазоне после отмены ромиплостима

одновременно другие средства терапии ИТП, использовавшиеся в других когортах. Большинство пациентов когорты 4 ранее участвовали в исследовании III фазы, в которое включались больные, перенесшие спленэктомию, получавшие ранее ромиплостим или стандартную терапию (Kuter et al., 2010). В данном исследовании не налагались ограничений на исходное количество тромбоцитов, в результате медиана исходного количества тромбоцитов в этой когорте составила $111 \times 10^9/\text{л}$, а медиана времени с момента постановки диагноза ИТП – 3,1 года. Почти все перенесшие спленэктомию пациенты были включены в когорты 1,

2 или 3; медиана исходного количества тромбоцитов у больных этой когорты составляла $< 19 \times 10^9/\text{л}$, медиана времени с момента постановки диагноза ИТП – 5,6–10,9 года. В общей сложности у пациентов, перенесших спленэктомию, медиана времени с момента постановки диагноза ИТП составляла 9,77 года по сравнению с 3,24 года у пациентов, не перенесших данного вмешательства. Длительность терапии ромиплостимом в данном исследовании варьировала от 1 до 277 нед (в среднем – 110 нед). Почти все пациенты (93%; 271 из 291) получали препарат в течение 24 нед; 83% (242 из 291) – в течение 48 нед; 40% (117 из 291) – в течение 96 нед; 32% (93 из 291) – в течение 144 нед; 18% (53 из 291) – в течение 192 нед и 8% (23 из 291) – в течение 240 нед. Суммарный объем потребления ромиплостима составил 614 пациенто-лет.

Безопасность

НЯ. В целом у 284 из 291 (98%) пациента было зафиксировано в общей сложности 6933 НЯ (табл. 3); скорректированная по длительности терапии частота НЯ составила 21,3/100 пациенто-недель; у пациентов, перенесших спленэктомию, данный показатель был несколько выше (23,8/100 пациенто-недель), нежели у больных без нее (19,2/100 пациенто-недель). Наиболее частыми НЯ, встречавшимися среди всех пациентов, были: головная боль (38% больных; 1,3/100 пациенто-недель), назофарингит (34%; 0,6/100 пациенто-недель), утомляемость (32%; 0,8/100 пациенто-недель), ушиб (31%; 1,0/100 пациенто-недель), инфекции верхних дыхательных путей (26%; 0,4/100 пациенто-недель), диарея (25%; 0,4/100 пациенто-недель) и носовое кровотечение (25%; 0,7/100 пациенто-недель). Хотя НЯ отмечались практически у всех пациентов (98%), только у 8% (24 из 291) имели место серьезные НЯ, связанные с проводившейся терапией (0,126/100 пациенто-недель). Связанные с проводившейся терапией серьезные НЯ чаще регистрировались у пациентов, перенесших спленэктомию (0,170/100 пациенто-недель), нежели у больных, не перенесших данное вмешательство (0,089/100 пациенто-недель). Наиболее частыми серьезными НЯ, связанными с проводившейся терапией, являлись тромбоцитопения (4 из 291; 1,4%) и повышение концентрации ретикулина в костном мозге (4 из 291; 1,4%). При этом частота повышения концентрации ретикулина в костном мозге, вероятно, занижена, поскольку биопсия костного мозга выполнялась только 38 пациентам, ввиду отсутствия ответа на лечение. Двум пациентам был установлен диагноз «гемобластоз»: одному – хронический лимфолейкоз, другому – лимфома; у них регистрировался лейкоцитоз на момент начала исследования. Оба этих пациента были включены в исследование, поскольку диагноз злокачественного новообразования был установлен позже, несмотря на наличие признаков болезни уже на момент включения в исследование.

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов

	Все	По когортам			
		1	2	3	4
N	292	33	88	31	139
Пол, % женщин (n)	63 % (184)	61 % (20)	69 % (61)	65 % (20)	60 % (83)
Возраст, годы, среднее ± SD	54 ± 17	51 ± 12	53 ± 16	54 ± 15	56 ± 18
Исходное количество тромбоцитов (× 10 ⁹ /л), медиана (Q1, Q3)	35 (15; 100)	17 (7; 23)	19 (11; 33)	13 (6; 32)	111 (50; 187)
Спленэктомия в анамнезе на момент включения в исследование, % (n)	33 % (95)	79 % (26)	55 % (48)	61 % (19)	1 % (2)
Время с момента постановки диагноза ИТП, годы, медиана (минимум, максимум)	4,9 (1; 46)	8,8 (1; 46)	5,6 (1; 43)	10,9 (1; 46)	3,1 (1; 45)
Одновременно получали другую терапию ИТП*, % (n)	13 % (37)	24 % (8)	19 % (17)	29 % (9)	2,2 % (3)
Медиана длительности терапии ромиплостимом в предыдущих исследованиях, годы (минимум, максимум)	0,47 (0; 2,1)	0,08 (0; 0,5)	0,46 (0; 1,6)	0,47 (0; 2,1)	1 (0; 2,1)

* Пациенты могли продолжать параллельную терапию ИТП (в частности, кортикостероидами, даназолом и азатиоприном), которую они получали в постоянной дозе и в постоянном режиме на момент начала участия в предыдущем исследовании.

Таблица 3. Обзор сведений о НЯ

	Все	Корорта 1	Корорта 2	Корорта 3	Корорта 4
	N = 291	N = 33	N = 88	N = 31	N = 139
Все НЯ					
% (число пациентов)	98 % (284)	97 % (32)	100 % (88)	97 % (30)	96 % (134)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	21,28	28,0	19,6	29,4	15,7
Серьезные НЯ					
% (число пациентов)	40 % (117)	55 % (18)	46 % (40)	45 % (14)	32 % (45)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	1,11	1,07	0,97	1,47	1,20
НЯ, связанные с проводившейся терапией					
% (число пациентов)	35 % (103)	55 % (18)	42 % (37)	32 % (10)	27 % (38)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	1,28	2,14	1,23	0,74	0,93
Серьезные НЯ, связанные с проводившейся терапией					
% (число пациентов)	8 % (24)	24 % (8)	3 % (3)	16 % (5)	6 % (8)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	0,13	0,19	0,05	0,32	0,11
Летальные исходы					
% (число пациентов)	5 % (16)	0 % (0)	7 % (6)	10 % (3)	5 % (7)
Количество эпизодов на 100 пациенто-недель	0,05	0	0,05	0,09	0,08
Тромбозы*	9 % (25)	15 % (5)	6 % (5)	26 % (8)	5 % (7)
Геморрагические эпизоды*	57 % (166)	91 % (30)	72 % (63)	74 % (23)	36 % (50)

* Частота событий для этих категорий не рассчитывалась.

При анализе НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по периодам терапии длительностью 24 нед повышения частоты (рис. 2) или появления новых или неожиданных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по мере увеличения длительности терапии не было зафиксировано. Единственным связанным с проводившейся терапией НЯ, регистрировавшимся более чем у 5 % пациентов, являлась головная боль (6,9 %), которая не расценивалась как серьезная.

Наибольшая частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, наблюдалась в когорте 1 (в этой когорте отмечались также наибольшая частота спленэктомии в анамнезе, наибольшая рефрактерность заболевания, наибольшая средняя доза ромиплостима и наибольшая длительность терапии). В каждой последующей когорте данный показатель неуклонно снижался (см. табл. 3). Частота связанных с проводившейся терапией серьезных НЯ также была наибольшей в когорте 1.

Летальные исходы. В течение исследования было зафиксировано 16 летальных исходов (табл. S2). Общая скорректированная по длительности терапии летальность составила 0,05 летальных исходов/100 пациенто-недель; данный показатель, как представляется, был выше у пациентов, не перенесших ранее спленэктомию (0,11/100 пациенто-недель), по сравнению с больными, перенесшими ранее данное вмешательство (0,02/100 пациенто-недель). Один случай инфаркта миокарда и 1 случай нестабильной стенокардии были расценены исследователем как возможно связанные с применением ромиплостима; однако в обоих случаях имели место значимые факторы риска со стороны сердца (артериальная гипертензия, сахарный

диабет, ожирение и пожилой возраст). Пациенты, страдавшие пневмококковым сепсисом и стрептококковой пневмонией, ранее перенесли спленэктомию, а больной, страдавший прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, получал ранее широкий спектр иммуносупрессантов, в том числе ритуксимаб (Venna et al., 2010). Пациент, которому был поставлен диагноз «гепатоцеллюлярная карцинома», длительно страдал хроническим гепатитом С, что было установлено за несколько лет до включения в исследование.

Наличия зависимости между длительностью терапии ромиплостимом или количеством тромбоцитов, с одной стороны, и количеством или видами летальных исходов, зафиксированных в течение исследования, с другой стороны, не было отмечено. Сведения о количестве тромбоцитов в течение недели до летального исхода имелись для 12 из 16 пациентов: $50 \times 10^9/\text{л}$ — у 3 из 12; $50\text{--}199 \times 10^9/\text{л}$ — у 6 из 12; $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ — у 2 из 12 и >math>400 \times 10^9/\text{л}</math> — у 1 из 12.

Тромбозы. У 19 (6,5 %) пациентов было зарегистрировано 25 случаев тромбозов (табл. 4). Скорректированная по длительности терапии частота тромбозов составила 0,08/100 пациенто-недель; 6 из 25 случаев были расценены исследователем как возможно связанные с применением ромиплостима. Одиннадцать из 25 случаев были зафиксированы у пациентов в возрасте старше 70 лет, в том числе 8 из 10 случаев, соответствующих инфаркту миокарда. К тромбозам были отнесены 10 случаев инфаркта миокарда (частота — 0,03/100 пациенто-недель), 6 случаев неврологических нарушений (0,01/100 пациенто-недель) и 9 случаев венозных тромбозов (0,03/100 пациенто-недель). Артериальные тромбозы (16 случаев; 0,04/100 пациенто-недель) регистрировались с той же частотой, что и венозные тромбозы (9 случаев; 0,03/100 пациенто-недель).

Эти НЯ были зарегистрированы при широком диапазоне количества тромбоцитов, а данные пациенты получали ромиплостим в течение периодов различной длительности (9—169 нед). В 21 из 25 случаев количество тромбоцитов было зафиксировано в течение 7 дней, предшествовавших тромбозу. Данный показатель составил: $50 \times 10^9/\text{л}$ — у 6 из 21; $50\text{--}199 \times 10^9/\text{л}$ — у 8 из 21; $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ — у 4 из 21 и >math>400 \times 10^9/\text{л}</math> — у 3 из 21 пациента. Четыре случая было зафиксировано при количестве тромбоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$; к этим случаям относились 2 инфаркта миокарда, тромбоз катетера и тромбоз глубоких вен. Семь из 25 тромбозов отмечались в течение 8 нед после использования резервной терапии. При этом в качестве резервной терапии применялись иммуноглобулин, преднизон, даназол и дексаметазон. Пять из 7 тромбозов были зафиксированы после недавнего использования препаратов экстренной терапии и ассоциировались с повышением количества тромбоцитов до >math>150 \times 10^9/\text{л}</math> (данный показатель был получен после начала резервной терапии, но до развития тромбоза).

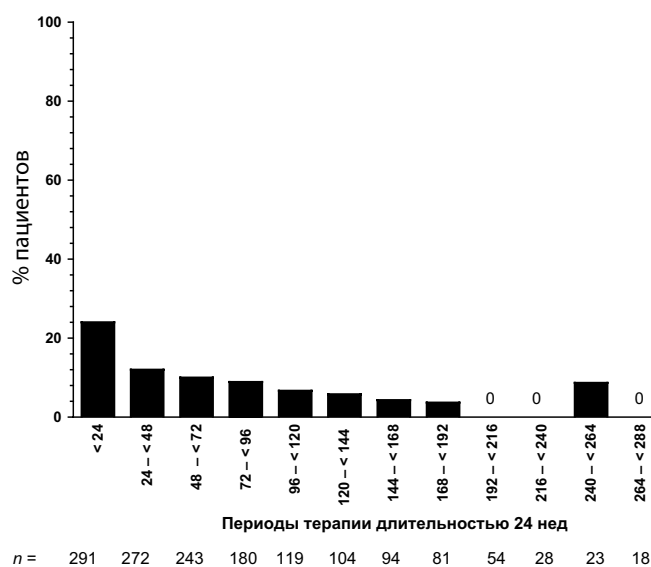


Рис. 2. Частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, по периодам исследования. Следует отметить, что, несмотря на используемый шаг в 24 нед, наибольшая длительность терапии составляла 277 нед (5,3 года)

Таблица 4. Тромбозы

Вид тромбоза	Длительность терапии в данном исследовании, нед	Возраст пациента, годы	Количество тромбоцитов до события, $\times 10^9/\text{л}$	Число дней в периоде между оценкой количества тромбоцитов и развитием НЯ
Сердечно-сосудистые				
Инфаркт миокарда*	14	61	217	24
Инфаркт миокарда	108	66	527 [†]	3
Инфаркт миокарда	23	70	152	0
Инфаркт миокарда	104	70	5 [†]	1
Инфаркт миокарда	45	80	274	10
Инфаркт миокарда	44	83	141	2
Инфаркт миокарда	60	83	103 [†]	1
Инфаркт миокарда	84	83	7	1
Инфаркт миокарда	19	85	948	0
Инфаркт миокарда*	9	85	20	2
Неврологические				
Гемипарез	169	53	253	9
Транзиторная ишемическая атака	22	57	49 [†]	4
Транзиторная ишемическая атака	26	58	125	4
Нарушение мозгового кровообращения	107	63	243	3
Преходящая слепота	15	63	187	0
Нарушение мозгового кровообращения	40	79	142	0
Венозные тромбозы				
Тромбоэмболия легочной артерии	50	40	312	0
Тромбоз воротной вены*	118	44	473 [†]	3
Тромбоз катетера	60	44	7	7
Тромбоз глубоких вен*	130	44	7 [†]	11
Тромбоз поперечного синуса*	52	63	293	5
Тромбоз глубоких вен	22	67	47	0
Тромбофлебит	35	69	285	0
Тромбоз глубоких вен	23	70	152	0
Тромбоэмболия легочной артерии*	80	85	149 [†]	6

*Расценено исследователем как возможно связанное с применением исследуемого препарата.

[†]Зафиксировано в течение 8 нед после использования резервной терапии.

Из 16 пациентов, у которых отмечались тромбозы и имелись соответствующие описания, почти у всех (14 из 16) имел место как минимум 1 фактор риска сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия – у 12 из 16; сахарный диабет – у 6 из 16; гиперхолестеринемия – у 5 из 16). В 9 случаях терапия ромиплостимом продолжалась без перерыва после развития тромбоза. У 4 пациентов производилась вре-

менная отмена терапии ромиплостимом на ≥ 1 нед с последующим ее возобновлением, у 3 больных ромиплостим полностью отменялся.

Кровотечения. В общей сложности у 166 (57 %) из 291 пациента было зарегистрировано 897 геморрагических эпизодов различной степени тяжести; скорректированная по длительности терапии частота геморрагических эпизодов составила 2,75/100 паци-

енто-недель. Более чем у 10 % пациентов регистрировались: носовое кровотечение (25 %), петехии (19 %), кровотечение из десен (16 %) и гематома (13 %) (табл. S3). Большинство геморрагических эпизодов имели легкую или среднюю степень тяжести; значимого изменения степени тяжести или частоты НЯ со временем не регистрировалось (рис. S1). В случаях, если на момент развития данных НЯ отсутствовали результаты анализа количества тромбоцитов, данные значения экстраполировались на основе полученных во время ближайших визитов наблюдений. Приблизительно во время 51 % всех геморрагических эпизодов количество тромбоцитов составляло $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и приблизительно в 61 % геморрагических эпизодов III степени – $< 20 \times 10^9/\text{л}$.

Другие НЯ. Нейтрализующие антитела к ромиплостиму были зарегистрированы у 2 (1 %) пациентов, у которых отмечалось снижение количества тромбоцитов, несмотря на продолжение терапии; у обоих пациентов ранее минимум двукратно были получены отрицательные результаты соответствующих анализов в рамках рутинного скрининга. У 1 больного, включенного в исследование 31 мая 2005 г., антитела были обнаружены 5 декабря 2006 г.; другой пациент был включен в исследование 28 февраля 2006 г., у него антитела были обнаружены 28 мая 2008 г. Первый пациент выразил желание завершить участие в исследовании досрочно до выявления нейтрализующих антител и прекратил исследуемую терапию непосредственно после этого. Другой продолжал получать ромиплостим до завершения исследования (последнее введение препарата было осуществлено через 15 нед после выявления нейтрализующих антител). В обоих случаях нейтрализующие антитела после отмены ромиплостима более не обнаруживались (табл. S4). Кроме того, не было выявлено случаев продукции антител, перекрестно реагирующих с эндогенным ТПО.

У 38 пациентов в течение данного исследования было выполнено 40 биопсий костного мозга; концентрация ретикулина в костном мозге была повышена в 12 биоптатах, полученных у 11 пациентов; 4 этих случая были зафиксированы исследователем как НЯ. Повышение концентрации ретикулина разрешилось в течение 4 мес у 1 пациента и сохранялось на конец периода наблюдения у 8 пациентов (наблюдение за 3 пациентами не производилось). По сравнению с 27 пациентами, при биопсии у которых не было выявлено повышения концентрации ретикулина, больные, у которых концентрация ретикулина была повышена, имели аналогичный средний возраст (53 года), более короткую длительность терапии ромиплостимом (в среднем – 74 против 126 нед), несколько меньшую частоту повышения концентрации тромбоцитов до необходимого уровня (82 % против 100 %) и более высокую частоту выполнения спленэктомии (73 % против 48 %). Ни в одном из биоптатов костного мозга, исследованных на наличие коллагена I типа, не было про-

демонстрировано продукции данного белка или других признаков миелопролиферативного расстройства, однако не все образцы анализировались подобным образом. Был выявлен 1 случай миелофиброза, однако в этом эпизоде диагноз был основан на повышении интенсивности окрашивания на ретикулин, а не на результатах окрашивания трихромом (на коллаген I типа).

Значимых связанных с проводившейся терапией изменений параметров жизненно важных функций, результатов объективного обследования, других гематологических параметров и биохимических показателей сыворотки крови не регистрировалось.

Эффективность

Доза ромиплостима. Доза ромиплостима корректировалась с целью достижения и поддержания количества тромбоцитов в рамках целевого диапазона на уровне $50\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$ ($50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ – в течение последних полутора лет исследования). В целом средняя доза ромиплостима варьировала в диапазоне от 5 до 8 мкг/кг (рис. 3а). При этом средняя доза препарата была выше у пациентов когорты 1, нежели в других когортах, однако в рамках каждой когорты показатель оставался на постоянном уровне (рис. 4а). У большинства отдельных пациентов доза препарата оставалась на стабильном уровне; 76 % больных получали ромиплостим в наиболее часто использовавшейся у них дозе в течение 90–100 % периода наблюдения. Лишь у 2,9 % отмечалась высокая степень вариабельности дозы, в результате наиболее частую для них дозу они получали в течение менее чем 50 % периода наблюдения; 21 % пациентов получали препарат в наиболее частой для них дозе в течение 50–90 % периода наблюдения.

В общей сложности у 239 (82 %) из 291 пациента количество тромбоцитов поддерживалось на стабильном уровне без изменения дозы препарата на протяжении минимум 3 нед, и они начали вводить препарат самостоятельно. Из них 88 % пациентов (211 из 239; или 73 % от общего числа, состоящего из 291 пациента) вводили препарат самостоятельно до завершения исследования. Наиболее частой причиной прекращения самостоятельного введения препарата являлось административное решение (см. рис. 1). Девять пациентов смогли прекратить терапию ромиплостимом через 8,5 мес – 2,7 года после начала его использования (в том числе как в рамках настоящего, так и предыдущего исследования), и у них поддерживалось количество тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ после отмены всех средств терапии ИТП на протяжении как минимум 0,5–3,2 года после введения последней дозы ромиплостима (Bussel et al., 2011). У 1 пациента поддержание количества тромбоцитов без продления терапии наблюдалось на протяжении 3,2 года после отмены ромиплостима, однако впоследствии терапия ромиплостимом в комбинации с преднизолоном (использовавшимся в течение 1 нед) ему была возобновлена (Bussel et al., 2011).

Динамика количества тромбоцитов. Медиана повышения количества тромбоцитов в течение первого месяца составила приблизительно $120\text{--}140 \times 10^9/\text{л}$, и впоследствии показатель оставался на стабильном уровне (рис. 3б). При этом количество тромбоцитов возрастало как у пациентов, перенесших ранее спленэктомию, так и у не имевших в анамнезе данного вмешательства. После завершения приблизительно 200 нед терапии медиана количества тромбоцитов стала более вариабельной, что привело к значительному снижению числа пациентов, оставшихся в исследовании, и изменению их характеристик. Как показано на рис. 4б, пациенты, участвовавшие в исследовании в течение более чем 200 нед, преимущественно принадлежали к когорте 1 и принимали ранее участие в исследованиях I/II фазы.

Повышение количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в любой временной точке в течение исследования было достигнуто у 95 % всех пациентов (у 97 % больных, не имевших в анамнезе спленэктомию, и у 90 % — перенесших ее ранее). Медиана доли длительности исследования, в течение которого сохранялся ответ тромбоцитов, составила 92 % (Q1, Q3: 62 %, 100 %) — в целом; 95 % (Q1, Q3: 78 %, 100 %) — у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию, и 67 % (Q1, Q3: 21 %, 91 %) — у пациентов, имевших в анамнезе спленэктомию. У большинства пациентов (63 %) ответ был зафиксирован в течение 2 нед после введения первой дозы ромиплостима, а частота сохранения ответа тромбоцитов в период до завершения 212-й недели варьировала в диапазоне от 62 до 78 % (после завершения 212-й недели наблюдение в исследовании продолжили менее 20 пациентов). Во время почти всех визитов медиана количества тромбоцитов и процент больных, достигших ответа тромбоцитов, были значительно выше у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию, по сравнению с пациентами, перенесшими данное вмешательство. Например, медиана количества тромбоцитов (процент ответов) у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомию и перенесших данное вмешательство, составила: $139 \times 10^9/\text{л}$ (80 %) и $71 \times 10^9/\text{л}$ (48 %) соответственно на 12-й неделе; $163 \times 10^9/\text{л}$ (86 %) и $89 \times 10^9/\text{л}$ (62 %) — на 52-й неделе и $151 \times 10^9/\text{л}$ (84 %) и $86 \times 10^9/\text{л}$ (67 %) — на 104-й неделе.

Была зафиксирована отрицательная корреляция между медианой процента периода наблюдения в исследовании, в течение которого отмечался ответ тромбоцитов, и длительностью течения ИТП на момент исходной оценки (коэффициент корреляции Пирсона $-0,221$; $p = 0,0002$). Медиана процента периода наблюдения в исследовании, в течение которого поддерживался тромбопластиновый ответ, составила 95 % (Q1, Q3: 77 %, 100 %) у страдавших ИТП в течение ≤ 3 лет и 82 % (Q1, Q3: 44 %, 96 %) у страдавших ИТП в течение > 3 лет.

Влияние самостоятельного введения. Вероятность поддержания ответа тромбоцитов не зависела от само-

стоятельного введения препарата пациентами. Пациенты, введившие препарат самостоятельно, были способны поддерживать ответ тромбоцитов в течение 82 % времени до начала самостоятельного введения и 75 % времени — после его начала. Среди больных, введивших препарат самостоятельно, повышение количества тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ было достигнуто у 90 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 86–94), а повышение количества тромбоцитов $> 150 \times 10^9/\text{л}$ — у 85 % пациентов (95 % ДИ 80–89).

Одновременно проводившиеся терапия ИТП и резервная терапия. Приблизительно 13 % (37 из 292) пациентов получали другие виды терапии ИТП на момент включения в исследование, несмотря на то что они снизили потребление параллельно использовавшихся препаратов в течение предыдущего исследования ромиплостима. В качестве такой терапии использовались преднизон (27 из 37; 73 %), преднизолон (5 из 37; 14 %), азатиоприн (3 из 37; 8 %) и даназол (3 из 37; 8 %). К концу исследования 20 (54 %) из этих 37 пациентов прекратили данную параллельно проводившуюся терапию ИТП.

В общей сложности минимум однократно в течение исследования препарат резерва получали 33 % пациентов. Это свидетельствует о том, что 67 % больных были способны поддерживать приемлемое количество тромбоцитов, не требовавшее использования дополнительных лекарственных средств либо повышения дозы параллельно использовавшихся препаратов для лечения ИТП. Представляется вероятным, что большинство этих пациентов достигали стойкого ответа, поскольку медиана процента длительности наблюдения в исследовании, в течение которого наблюдался ответ тромбоцитов, была достаточно высокой — 92 %. Частота использования препарата резерва неуклонно снижалась по мере удлинения периода наблюдения в исследовании в когортах 1–3, была низкой на протяжении всего исследования в когорте 4 и соответствовала минимуму во всех 4 когортах в конце исследования (рис. 5). Наиболее часто использовавшимися средствами резервной терапии являлись: иммуноглобулины (13 %; 38 из 291), преднизон (13 %; 38 из 291) и трансфузии тромбоцитарной массы (7,6 %; 22 из 291). У пациентов, перенесших спленэктомию, регистрировались более высокие значения частоты использования препаратов резерва в течение первых 12 нед исследования, нежели у больных, не имевших в анамнезе данного вмешательства (25 % против 11 % соответственно); этому могли способствовать более высокие значения количества лимфоцитов на момент включения в наиболее крупную когорту (когорта 4), в которой не налагалось требований по количеству тромбоцитов и в которую были включены практически только пациенты, не имевшие в анамнезе спленэктомию. Однако частота использования препаратов резерва неуклонно снижалась среди больных, перенесших спленэктомию, и данный показатель был анало-

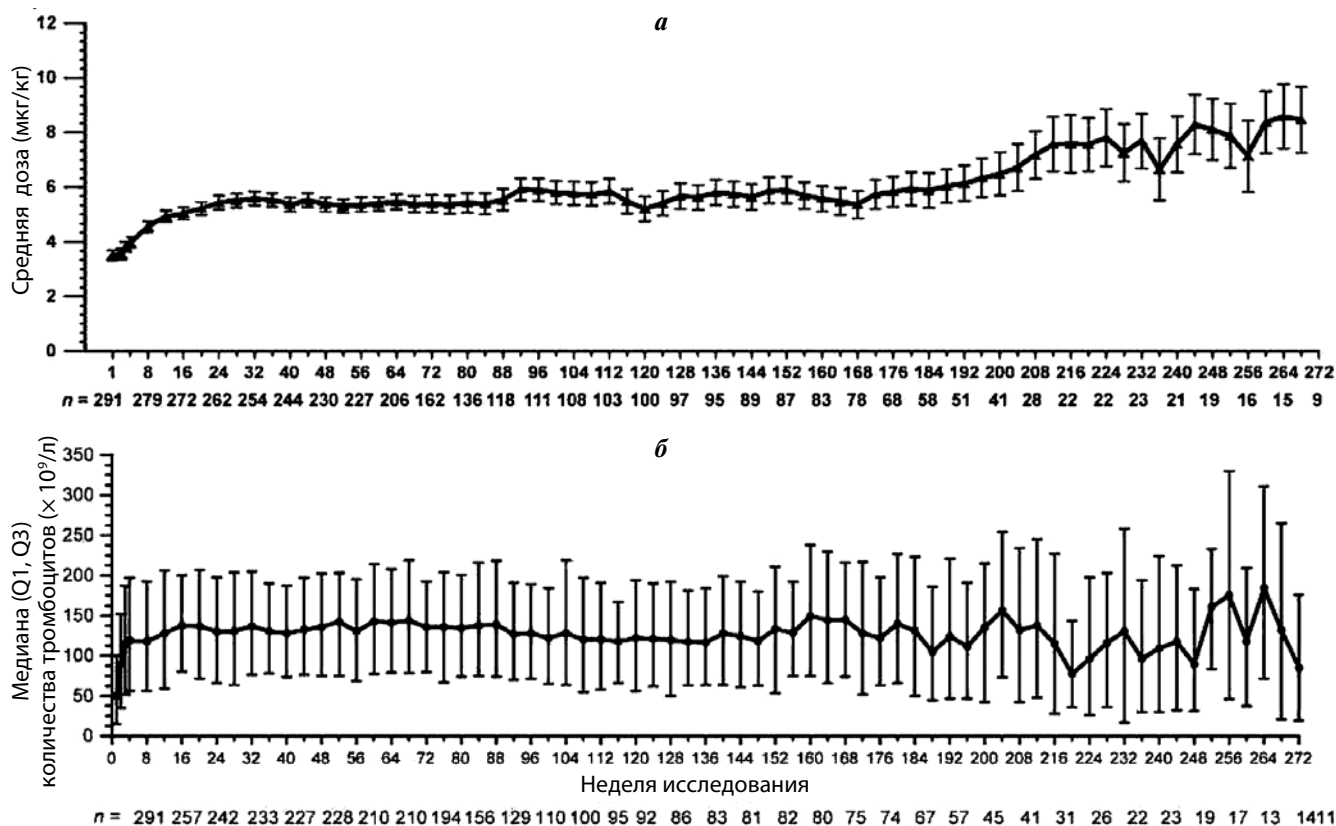


Рис. 3. Динамика количества тромбоцитов и дозы ромиплостима во времени: а – средняя доза ромиплостима во время всех визитов. Усиками отмечены стандартные ошибки среднего; б – медиана количества тромбоцитов во время всех визитов. Усиками отмечены квартили Q1 и Q3

гичен в 2 группах пациентов в период с 84-й по 192-ю неделю (где он составлял приблизительно 12 % для периода длительностью 12 нед в обеих группах). Рутинной оценки количества тромбоцитов на момент использования препаратов резерва не производилось, поэтому обычно соответствующие значения экстраполировали с учетом значений, полученных во время ближайших визитов в течение периода наблюдения. На основе этих значений было установлено, что использование препаратов резерва ассоциировалось со снижением количества тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ приблизительно в 54 % случаев, в диапазоне от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$ – приблизительно в 17 % случаев и $> 50 \times 10^9/\text{л}$ – приблизительно в 28 % случаев.

Обсуждение полученных результатов

В рамках данного длительного одногруппового исследования было показано, что ромиплостим характеризовался приемлемым профилем безопасности и хорошей переносимостью при непрерывном использовании на протяжении до 5 лет у больных ИТП. У большинства пациентов, получавших ромиплостим, на фоне его использования в стабильной дозе поддерживались стабильные значения количества тромбоцитов в диапазоне $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$, без развития серьезных геморрагических эпизодов и потребности в использовании препаратов резерва. Важно отметить, что большинство пациентов были способны сохранять

эти хорошие клинические результаты, вводя ромиплостим самостоятельно.

Настоящее исследование подтверждает результаты, опубликованные в промежуточном сообщении и основанные на терапии ромиплостимом 142 пациентов на протяжении до 3 лет (Bussel et al., 2009a), демонстрируя низкие значения частоты серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата, на протяжении до 5 лет терапии ромиплостимом, без повышения количества или изменения видов летальных исходов по мере удлинения периода терапии. Развития новых классов НЯ, а также повышения их частоты, несмотря на использование ромиплостима на протяжении > 600 пациенто-лет, не регистрировалось, несмотря на то, что 26 пациентов получали препарат в течение более 4 лет. Общая частота серьезных НЯ, связанных с проводившейся терапией (8 %), была сравнима с показателем, зафиксированным в рамках сравнительного исследования использования ромиплостима и стандартной терапии в течение 12 мес (5 %) (Kuter et al., 2010), а также в рамках плацебо-контролируемого исследования ромиплостима длительностью 6 мес (2 %) (Kuter et al., 2008). Кроме того, оба зарегистрированных летальных исхода, связанных с проводившейся терапией, отмечались у пациентов, имевших факторы риска сердечно-сосудистой патологии, вследствие чего отсутствовала очевидная причинно-следственная связь между гибелью пациентов

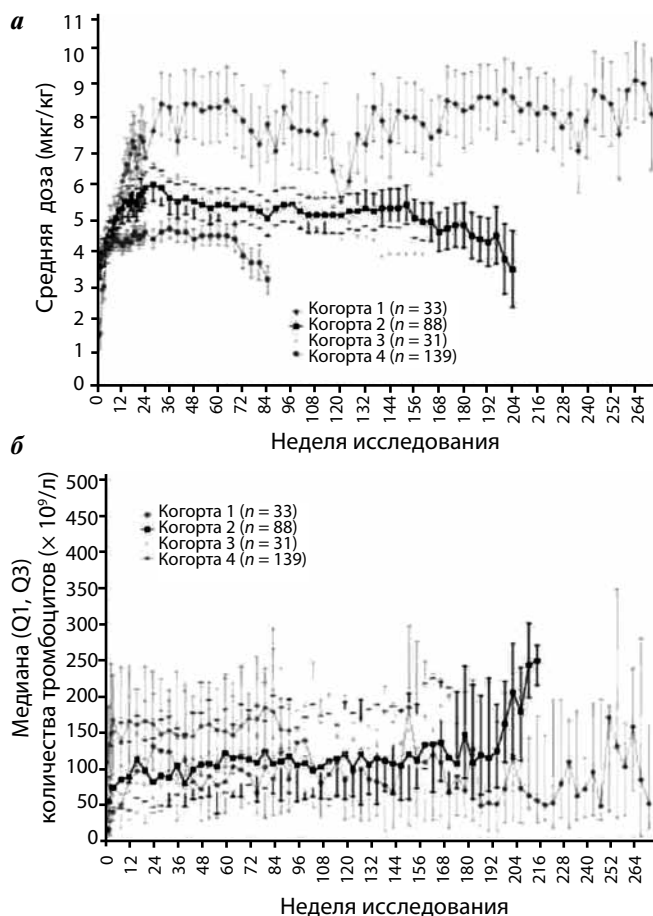


Рис. 4. Динамика количества тромбоцитов и дозы ромиплостима во времени во всех когортах: а — средняя доза ромиплостима во время каждого визита. Усиками показаны стандартные ошибки среднего; б — медиана количества тромбоцитов во время каждого визита. Усиками показаны квантили Q1 и Q3

и длительностью терапии либо количеством тромбоцитов.

Полученные значения частоты тромбозов (0,08/100 пациенто-недель) были также сравнимы с наблюдавшимися в более ранних исследованиях использования ромиплостима (0,09–0,15/100 пациенто-недель) (Gernsheimer et al., 2010; Kuter et al., 2010). Важно отметить, что в данном исследовании не было получено подтверждений ранее выдвинутого предположения о наличии зависимости между количеством тромбоцитов и риском тромбозов на фоне терапии ромиплостимом (Gernsheimer et al., 2010). Хотя соответствующие данные на момент развития НЯ были доступны не во всех случаях (15 из 25), более чем в половине эпизодов количество тромбоцитов до развития тромбоза составляло $< 200 \times 10^9/\text{л}$. Эти данные являются слишком ограниченными, не позволяя сделать обоснованные выводы о роли использования средств резервной терапии, поскольку у 7 пациентов тромбозы были зафиксированы в течение 2 мес после использования препаратов резерва. Все использовавшиеся препараты резерва (иммуноглобулин, преднизон, даназол и дексаметазон) приводят к развитию тромбозов на фоне

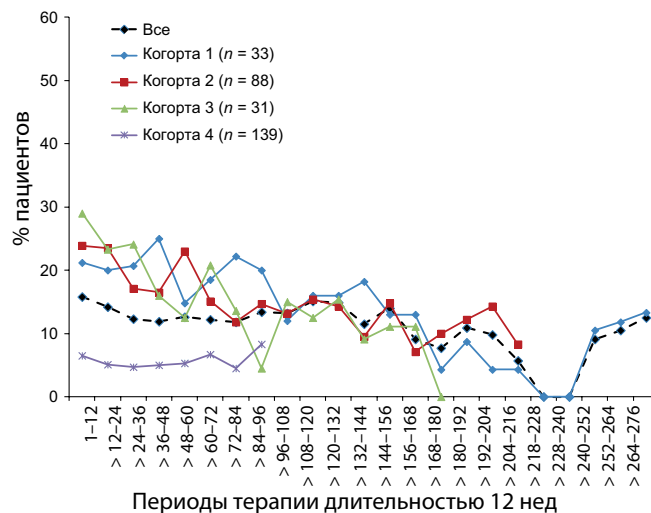


Рис. 5. Процент пациентов, использовавших препарат резерва в течение каждого из периодов длительностью 12 нед. Все дополнительные препараты, использовавшиеся по поводу ИТП (отличные от ромиплостима), регистрировались как препарат резерва вне зависимости от того, определялись ли они как таковые исследователем или нет. Любое повышение дозы параллельно использовавшихся средств терапии ИТП (например, принимавшегося ежедневно преднизона) также расценивалось как терапия резерва

повышения количества тромбоцитов (последнее также наблюдалось и в текущем исследовании).

Результаты анализа костного мозга, полученные в настоящем исследовании, соответствовали данным других исследований о том, что использование ромиплостима может ассоциироваться с умеренным и обратимым повышением концентрации ретикулина в костном мозге у ряда больных ИТП, что может не сопровождаться развитием других признаков клинически значимых изменений костного мозга (Kuter et al., 2009; Rodeghiero et al., 2012). Следует отметить, однако, что текущее исследование не было спланировано для оценки влияния ромиплостима на концентрацию ретикулина в костном мозге, и лишь небольшому числу пациентов были выполнены исследования костного мозга. Умеренное, но доброкачественное повышение концентрации ретикулина также отмечалось при использовании элтромбопага (Byrnes et al., 2011, 2012), что свидетельствовало о том, что отложения ретикулина могут быть характерны для использования препаратов данного класса. В настоящее время имеется лишь ограниченная информация, однако было высказано предположение о том, что для оценки степени выраженности и частоты отложений ретикулина (и коллагена) при использовании обоих препаратов необходимы дополнительные исследования, которые на настоящий момент не завершены.

Большинство геморрагических эпизодов имели легкую или среднюю степень тяжести, и их частота или степень выраженности не увеличивались со временем. Скорректированная по длительности терапии частота геморрагических эпизодов в данном исследовании (2,75/100 пациенто-недель) была сравнима

с показателем, зафиксированным в сравнительном исследовании использования ромиплостима и стандартной терапии (3,56/100 пациенто-недель) (Kuter et al., 2010), и ниже, нежели у пациентов, получавших только стандартную терапию (5,02/100 пациенто-недель) (Kuter et al., 2010). Представлялось трудным оценить причинно-следственную связь между развитием геморрагических эпизодов и количеством тромбоцитов (данные значения не во всех случаях имелись на момент развития геморрагического эпизода), однако представлялось, что большинство геморрагических эпизодов были зафиксированы при количестве тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, а большинство клинически значимых (\geq III степени) геморрагических эпизодов отмечались при количестве тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$. Эти данные соответствуют результатам других исследований использования агонистов рецепторов ТПО и у больных ИТП (Page et al., 2007; Gernsheimer et al., 2010; Cheng et al., 2011).

Продукция нейтрализующих антител к ромиплостиму была зафиксирована только у 2 пациентов, и ни в одном из случаев данные антитела не обладали перекрестной реактивностью к эндогенному ТПО. Это позволяет высказать предположение о том, что длительное использование ромиплостима не приводит к продукции клинически значимых антител, что наблюдалось ранее при использовании рекомбинантных ТПО (Li et al., 2001).

У подавляющего большинства пациентов на фоне терапии ромиплостимом отмечался ответ тромбоцитов (т.е. повышение показателя $> 50 \times 10^9/\text{л}$), который сохранялся на протяжении $> 92\%$ периода их участия в исследовании. В рамках апостериорного анализа корреляций была продемонстрирована отрицательная корреляция между длительностью течения ИТП и медианой процента длительности наблюдения в исследовании, когда отмечался ответ тромбоцитов. Хотя пациенты, страдавшие заболеванием в течение периода большей длительности, отвечали на терапию ромиплостимом на протяжении $> 75\%$ периода наблюдения, медиана данного показателя была достоверно ниже среди пациентов, страдавших заболеванием на протяжении более 3 лет (82%), нежели среди страдавших данным заболеванием в течение более короткого периода (95%). Настоящее исследование не планировалось для оценки данной зависимости, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований с целью определения того, является ли данная зависимость от длительности заболевания истинной либо обусловлена другими факторами, ассоциированными с длительностью течения ИТП (например, перенесенной спленэктомией).

Медиана количества тромбоцитов в течение исследования оставалась стабильной без значительного повышения дозы ромиплостима (в отсутствие тахифилаксии) на фоне неуклонного снижения потребности в использовании одновременных средств терапии

ИТП либо препаратов резерва. При анализе зависимости дозы ромиплостима от когорты (см. рис. 4б) было показано, что во всех когортах доза препарата оставалась относительно постоянной, будучи более высокой у пациентов когорты 1. Это обстоятельство может быть обусловлено одним или несколькими из следующих факторов: пациенты когорты 1 находились в более старшем возрасте, имели более низкие исходные значения количества тромбоцитов, более высокую частоту спленэктомии и характеризовались большей вероятностью отсутствия успеха, т.е. имели в анамнезе более 4 предыдущих линий терапии. У этих пациентов также отмечалось повышение частоты серьезных НЯ, зафиксированных на фоне лечения, по сравнению с больными других когорт, однако представляется неясным, обусловлено ли это обстоятельство более высокой дозой ромиплостима либо характеристиками основного заболевания.

Продемонстрированные на большом числе пациентов безопасность и эффективность самостоятельных введений ромиплостима на протяжении длительного периода времени свидетельствуют о возможности применения данного подхода в общей популяции больных ИТП. Возможность самостоятельного введения ромиплостима на дому (пациентом или ухаживающим за ним лицом) значительно расширяет возможности получения данного препарата для большинства пациентов.

Девять пациентов смогли полностью отменить терапию ромиплостимом, несмотря на сохранение количества тромбоцитов на уровне $> 50 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении до 3,2 года после введения последней дозы препарата (Bussel et al., 2011). Как минимум 3 других пациента, принимавших участие в более ранних клинических исследованиях, также оказались способны прекратить использование ромиплостима после завершения курса терапии в период от 6 мес до 4,5 лет и поддерживать количество тромбоцитов на уровне $> 50 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении от 9 мес до 4,5 лет после введения последней дозы препарата (Newland et al., 2011). Это свидетельствует о том, что ряду пациентов может не потребоваться проведения терапии ромиплостимом в течение длительного периода. Настоящее исследование не было предназначено для специальной оценки данного феномена, однако число пациентов, способных прекратить использование ромиплостима, поддерживая при этом адекватные значения количества тромбоцитов, возможно, недооценено.

Был выполнен анализ в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе спленэктомии для ряда конечных точек. Как у пациентов, имевших в анамнезе спленэктомию, так и у не имевших в анамнезе данного вмешательства регистрировалась высокая частота ответов на терапию при низкой частоте НЯ, однако у пациентов, перенесших спленэктомию, результаты были несколько хуже по сравнению с больными, не имевшими данного вмешательства в анамнезе. Напри-

мер, медиана процента времени от общего периода участия в исследовании, в течение которого поддерживался ответ тромбоцитов, составляла 95 % у пациентов, не перенесших спленэктомию, против 67 % у больных, имевших в анамнезе данное вмешательство. Пациенты, перенесшие спленэктомию, также характеризовались меньшей вероятностью повышения количества тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ во время какого-либо из визитов исследования и имели несколько более высокие значения частоты НЯ (в том числе связанных с применением препарата). В то же время частота летальных исходов у пациентов, перенесших спленэктомию, не была выше. Эти различия клинических исходов наблюдались в более ранних исследованиях ромиплостима (Kuter et al., 2008), однако в настоящее время неясно, обусловлены ли эти различия меньшей эффективностью ромиплостима у пациентов, перенесших спленэктомию, либо, что, как мы полагаем, более вероятно, тем фактом, что спленэктомию с большей вероятностью выполняется у больных, страдающих более тяжелой формой заболевания.

Клинические исследования другого стимулятора тромбопоэза (эльтромбопага) у больных ИТП подтвердили многие данные, полученные при использовании ромиплостима (Bussel et al., 2007, 2009b; Cheng et al., 2011). Они свидетельствуют о том, что данный новый класс препаратов занимает важное место в лечении ИТП.

Основными достоинствами настоящего исследования являются значительная популяция пациентов (более чем в 2 раза превышающая аналогичный показатель в предшествующих исследованиях) и большая длительность терапии. Включение различных когорт пациентов с разными клиническими характеристиками также является преимуществом исследования, поскольку позволяет проведение анализа в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе спленэктомии и длительности ИТП. Также важным достоинством данного исследования была возможность самостоятельного введения препарата пациентами, что позволило всесторонне оценить применимость этого ценного подхода в лечении.

Наиболее значимым ограничением настоящего исследования является тот факт, что оно было открытым и неконтролируемым. Кроме того, все пациенты принимали участие в предыдущих исследованиях использования ромиплостима при ИТП, и многие из них были включены в это исследование, поскольку у них уже был достигнут эффект на фоне терапии данным препаратом либо они надеялись на это (если они ранее были распределены для получения плацебо). В результате данное исследование преимущественно оценивало эффекты длительной терапии ромиплостимом у пациентов, у которых ранее был достигнут ответ на терапию данным препаратом, и они хорошо переносят ее в течение периода, достигавшего 6–12 мес. Следует отметить, однако, что хорошая переносимость

и высокая эффективность на фоне использования препарата в стабильной дозе были продемонстрированы также в рамках ретроспективного анализа группы последовательных пациентов, не получавших ранее терапии и принимавших ромиплостим на протяжении 2 лет в рамках программы благотворительного использования данного препарата (Khellaf et al., 2011). В рамках этого ретроспективного исследования 74 % пациентов достигли повышения количества тромбоцитов до уровня $> 50 \times 10^9/\text{л}$ и в 2 раза большего относительно исходной оценки (Khellaf et al., 2011). Другим ограничением настоящего исследования являлось отсутствие верхнего предела количества тромбоцитов на момент включения в эту последнюю и наиболее крупную когорту пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомии. Кроме того, оценка зависимости между количеством тромбоцитов и определенными событиями (в частности, кровотечениями и использованием препаратов резерва) была несовершенной ввиду того, что значения количества тромбоцитов чаще были получены не в день развития геморрагических эпизодов от легкой до средней степени тяжести, а регистрировались на протяжении до 4 нед после развития данного события (поскольку большинство пациентов вводили ромиплостим на дому и наблюдались с периодичностью 1 раз в 4 нед).

В заключение следует отметить, что в данном исследовании были получены данные о безопасности и эффективности использования ромиплостима на протяжении более 600 пациенто-лет. Было показано, что возможно сохранение эффективности ромиплостима на фоне его непрерывного использования в стабильной дозе на протяжении до 5 лет в виде поддержания постоянного количества тромбоцитов, при низкой частоте кровотечений и низкой потребности в одновременном использовании дополнительных средств, а также вариантов экстренной терапии ИТП. Препарат был эффективен как у пациентов, не имевших в анамнезе спленэктомии, так и у перенесших данное вмешательство. Показано, что использование ромиплостима ассоциируется с низкой частотой НЯ, связанных с применением данного препарата, которая была приблизительно одинакова в различных исследованиях. НЯ являлись преимущественно клиническими, имели легкую степень тяжести, и их частота и степень выраженности не возрастали по мере увеличения длительности терапии; кроме того, по мере удлинения периода терапии новых видов НЯ не было зарегистрировано. В настоящее время предстоит выяснить подробные патофизиологические механизмы влияния ромиплостима на риск тромбозов и продукцию ретикулина в костном мозге. Соответствующие исследования в настоящее время продолжаются.

Благодарности

Данное исследование выполнялось при поддержке компании Amgen Inc. Susanna Mac, являющаяся со-

трудником компании Amgen Inc., и Amy Lindsay, являющаяся коммерческим консультантом компании Amgen Inc., осуществляли помощь в подготовке рукописи. Авторы благодарят исследователей, координаторов, медицинских сестер, пациентов и членов их семей за бесценный вклад в проведение настоящего исследования.

Сведения о потенциальном конфликте интересов

Д.Дж. Кутер являлся консультантом и получал поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Pfizer, Shionogi, ONO и Eisai Inc. Дж.Б. Бассел получал поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., Cangene, GlaxoSmithKline, Genzyme, IgG of America, Immunomedics, Ligand, Eisai Inc., Shionogi и Sysmex; члены его семьи являются владельцами акций компаний Amgen Inc. и GlaxoSmithKline; он принимал участие в работе консультативных комитетов компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Ligand, Shionogi и Eisai Inc. и являлся консультантом компании Portola. Э. Ньюленд являлся консультантом, получал гонорары от компаний Amgen Inc. и GlaxoSmithKline и поддержку своих научных исследований от компаний Amgen Inc., Eisai, GlaxoSmithKline и Octapharma. Р.М. Лайонс являлся консультантом, получал поддержку своих научных исследований и принимал участие в работе консультативного комитета компании Amgen Inc. Дж. Вассер являлся консультантом Amgen Inc. и принимал участие

в работе консультативного комитета компании Amgen. Ж.-Ф. Виллард принимал участие в работе консультативного комитета и являлся докладчиком на симпозиумах, организованных компаниями Amgen Inc. и GlaxoSmithKline. М. Руммель являлся консультантом и получал гонорары от компаний Amgen Inc., GlaxoSmithKline, Roche и Mundipharma, а также поддержку своих научных исследований от компаний Roche и Mundipharma. К. Ни и С. Жун являются сотрудниками и владельцами акций компании Amgen Inc.

Вклад авторов в подготовку статьи

Все авторы внесли вклад в сбор, анализ и интерпретацию данных, а также подготовку рукописи статьи. Д.Дж. Кутер также внес вклад в разработку дизайна исследования.

Дополнительная информация

Дополнительная подтверждающая информация представлена в онлайн-версии настоящей статьи:

- Рисунок S1. Частота и степень тяжести геморрагических эпизодов.
- Таблица S1. Принципы коррекции дозы.
- Таблица S2. Летальные исходы, отмечавшиеся в течение исследования.
- Таблица S3. Геморрагические эпизоды, отмечавшиеся минимум у 5 пациентов.
- Таблица S4. Пациенты, имевшие нейтрализующие антитела к ромиплостиму.

ЛИТЕРАТУРА

Ballem, P.J., Segal, G.M., Stratton, J.R., Gernsheimer, T., Adamson, J.W. & Slichter, S.J. (1987) Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *Journal of Clinical Investigation*, 80, 33–40.

Bottiger, L.E. & Westerholm, B. (1972) Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. *Acta Medica Scandinavica*, 191, 535–540.

Brynes, R., Orazi, S., Verma, S., Brainsky, A., Bailey, C. & Bakshi, K. (2011) Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with eltrombopag – data from the EXTEND study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118, 528.

Brynes, R., Orazi, A., Wong, R., Bakshi, K., Bailey, C. & Brainsky, A. (2012) A longitudinal prospective study evaluating the effects of eltrombopag treatment on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia: interim analysis at 1 year. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 120, 2195.

Bussel, J.B., Kuter, D.J., George, J.N., McMillan, R., Aledort, L.M., Conklin, G.T., Lichtin, A.E., Lyons, R.M., Nieva, J., Wasser, J.S., Wiznitzer, I., Kelly, R., Chen, C.F. & Nichol, J.L. (2006) AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *New England Journal of Medicine*, 355, 1672–1681.

Bussel, J.B., Cheng, G., Saleh, M.N., Psaila, B., Kovaleva, L., Meddeb, B., Kloczko, J., Hassani, H., Mayer, B., Stone, N.L., Arning, M., Provan, D. & Jenkins, J.M. (2007) Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 357, 2237–2247.

Bussel, J.B., Kuter, D.J., Pullarkat, V., Lyons, R.M., Guo, M. & Nichol, J.L. (2009a) Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 113, 2161–2171.

Bussel, J.B., Provan, D., Shamsi, T., Cheng, G., Psaila, B., Kovaleva, L., Salama, A., Jenkins, J.M., Roychowdhury, D., Mayer, B., Stone, N. & Arning, M. (2009b) Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 373, 641–648.

Bussel, J., Rodeghiero, F., Lyons, R., Firstenberg, B., Joseph, J., Kessler, C., Terriou, L., Stasi, R., Chang, P. & Jun, S. (2011) Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: report of 9 cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118, 3281.

Chang, M., Nakagawa, P.A., Williams, S.A., Schwartz, M.R., Imfeld, K.L., Buzby, J.S. & Nugent, D.J. (2003) Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*, 102, 887–895.

Cheng, G., Saleh, M. N., Marcher, C., Vasey, S., Mayer, B., Aivado, M.,

- Arning, M., Stone, N.L. & Bussel, J.B. (2011) Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 377, 393–402.
- Cines, D.B. & Bussel, J.B. (2005) How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*, 106, 2244–2251.
- George, J.N., Woolf, S.H., Raskob, G.E., Wasser, J.S., Aledort, L.M., Ballem, P.J., Blanchette, V.S., Bussel, J.B., Cines, D.B., Kelton, J.G., Lichtin, A.E., McMillan, R., Okerbloom, J.A., Regan, D.H. & Warriner, I. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 88, 3–40.
- Gernsheimer, T.B., George, J.N., Aledort, L.M., Tarantino, M.D., Sunkara, U., Matthew Guo, D. & Nichol, J.L. (2010) Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 1372–1382.
- Karpatkin, S. (1997) Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 349, 1531–1536.
- Kelton, J.G. & Gibbons, S. (1982) Autoimmune platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 8, 83–104.
- Khellaf, M., Michel, M., Quittet, P., Viillard, J.F., Alexis, M., Roudot-Thoraval, F., Cheze, S., Durand, J.M., Lefrere, F., Galicier, L., Lambotte, O., Panelatti, G., Slama, B., Damaj, G., Sebahoun, G., Gyan, E., Delbrel, X., Dhedin, N., Royer, B., Schleinitz, N., Rossi, J.F., Mahevas, M., Languille, L., Bierling, P. & Godeau, B. (2011) Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood*, 118, 4338–4345.
- Kuter, D.J. (2009) Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annual Review of Medicine*, 60, 193–206.
- Kuter, D.J., Bussel, J.B., Lyons, R.M., Pullarkat, V., Gernsheimer, T.B., Senecal, F.M., Aledort, L.M., George, J.N., Kessler, C.M., Sanz, M.A., Liebman, H.A., Slovick, F.T., de Wolf, J.T., Bourgeois, E., Guthrie, T.H. Jr, Newland, A., Wasser, J.S., Hamburg, S.I., Grande, C., Lefrere, F., Lichtin, A.E., Tarantino, M.D., Terebello, H.R., Viillard, J.F., Cuevas, F.J., Go, R.S., Henry, D.H., Redner, R.L., Rice, L., Schipperus, M.R., Guo, D.M. & Nichol, J.L. (2008) Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 371, 395–403.
- Kuter, D.J., Mufti, G.J., Bain, B.J., Hasserjian, R.P., Davis, W. & Rutstein, M. (2009) Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*, 114, 3748–3756.
- Kuter, D., Rummel, M., Boccia, R., Macik, B.G., Pabinger, I., Selleslag, D., Rodeghiero, F., Chong, B.H., Wang, X. & Berger, D.P. (2010) Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 363, 1889–1899.
- Kuter, D.J., Mathias, S.D., Rummel, M., Mandanas, R., Giagounidis, A.A., Wang, X. & Deuson, R.R. (2012) Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *American Journal of Hematology*, 87, 558–561.
- Li, J., Yang, C., Xia, Y., Bertino, A., Glaspy, J., Roberts, M. & Kuter, D.J. (2001) Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, 98, 3241–3248.
- McMillan, R. (1981) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 304, 1135–1147.
- McMillan, R., Wang, L., Tomer, A., Nichol, J. & Pistillo, J. (2004) Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*, 103, 1364–1369.
- Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L. Jr & Crowther, M.A. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117, 4190–4207.
- Newland, A., Caulier, M.T., Kappers-Klunne, M., Schipperus, M.R., Lefrere, F., Zwaginga, J.J., Christal, J., Chen, C.F. & Nichol, J.L. (2006) An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptidomimetic, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 135, 547–553.
- Newland, A., Cervinek, L., Eggermann, J., Lefrere, F. & Kreutzbauer, G. (2011) Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim – four European case studies. *Haematologica*, 96 (Suppl. 2), 98, abstract 237.
- Page, L.K., Psaila, B., Provan, D., Michael Hamilton, J., Jenkins, J.M., Elish, A.S., Lesser, M.L. & Bussel, J.B. (2007) The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *British Journal of Haematology*, 138, 245–248.
- Provan, D., Stasi, R., Newland, A.C., Blanchette, V.S., Bolton-Maggs, P., Bussel, J.B., Chong, B.H., Cines, D.B., Gernsheimer, T.B., Godeau, B., Grainger, J., Greer, I., Hunt, B.J., Imbach, P.A., Lyons, G., McMillan, R., Rodeghiero, F., Sanz, M.A., Tarantino, M., Watson, S., Young, J. & Kuter, D.J. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 115, 168–186.
- Rodeghiero, F., George, J., Rummel, M., Anderson, D., Chong, B., Boda, Z., Hellmann, A., Wang, X. & Woodard, P. (2012) Results from a phase IV open-label study evaluating changes in bone marrow morphology in adult immune thrombocytopenia (ITP) patients receiving romiplostim: analysis of the 1-year romiplostim cohort. *Haematologica*, 97, 611.
- Venna, N., Gonzalez, R.G. & Camelo-Piragua, S.I. (2010) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11–2010. A 69-year-old woman with lethargy, confusion, and abnormalities on brain imaging. *New England Journal of Medicine*, 362, 1431–1437.