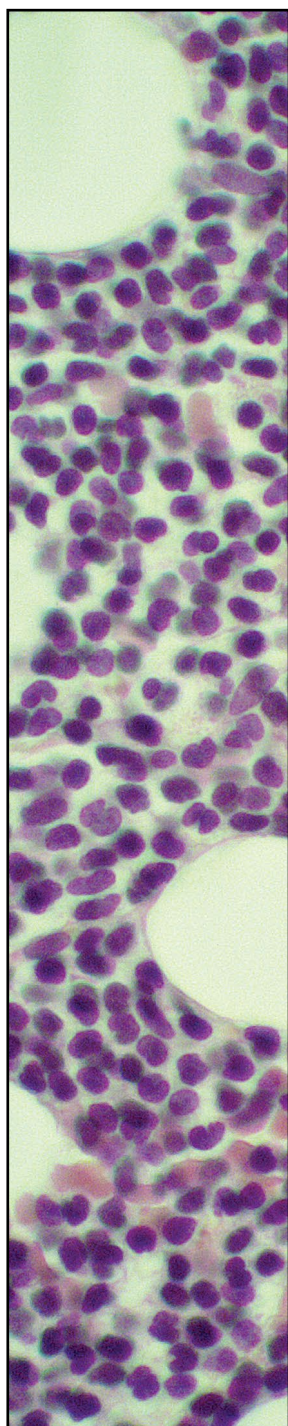


Hematologia

ISSN 2081-0768

rok 2020, tom 11, numer 2



STANOWISKO EKSPERTÓW

Diagnostyka i leczenie mastocytozy

Diagnosis and treatment of mastocytosis

Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Grzegorz Helbig i wsp.

PRACE POGLĄDOWE

Leczenie farmakologiczne ITP u dorosłych

Pharmacological treatment of ITP in adults

Krzysztof Chojnowski

SARS-CoV-2 i COVID-19

SARS-CoV-2 and the COVID-19

Justyna Błach, Jacek Roliński

OPISY PRZYPADKÓW

Leczenie wenetoklaksem przed powtórny allogeniczny przeszczepienie krwi

Venetoclax monotherapy before second allo-HSCT

Bartosz Puła, Joanna Mańko, Monika Pępek i wsp.

Ponatinib w trzeciej linii leczenia

Ponatinib in the third-line treatment

Michał Janowski, Edyta Paczkowska

ZDANIEM KONSULTANTA

PYTANIA TESTOWE

Czasopismo Hematologia ukazało się
dzięki wsparciu Novartis Oncology



Dla pacjentów z włóknieniem szpiku

Oczekuj więcej...

Lepsza jakość życia¹

Potwierdzona skuteczność²

Większe prawdopodobieństwo przeżycia²



Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.³

Piśmiennictwo: **1.** Harrison C, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9): 787-798. **2.** Harrison C, Vannucchi A, Kiladjan J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30: 1701-1707. **3.** Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego JAKAVI (ruxolitynib). Czerwiec 2020.

Hematologia

ISSN 2081-0768

www.journals.viamedica.pl/hematologia

Redaktor Naczelny/Editor-In-Chief

Iwona Hus, Warszawa

Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktorzy Działów/Section Editors

Choroby układu krwiotwórczego

Joanna Góra-Tybor, Warszawa

Agnieszka Wierzbowska, Łódź

Choroby układu chłonnego

Krzysztof Jamrozik, Warszawa

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

Tomasz Wróbel, Wrocław

Hematologia wieku podeszłego

Anna Czyż, Wrocław

Bożena Katarzyna Budziszewska, Warszawa

Hematopatologia

Monika Prochorec-Sobieszek, Warszawa

Anna Szumera-Ciećkiewicz, Warszawa

Hemostaza

Krzysztof Chojnowski, Łódź

Jerzy Windyga, Warszawa

Laboratoryjna hematologia medyczna

Przemysław Juszczyński, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgniarska

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

Sekretarz Redakcji/Editorial Secretary

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktor prowadząca/Managing Editor

Joanna Gajkowska, Gdańsk

Rada Naukowa/Editorial Board

Iwona Auer-Grzesiak, Calgary

Łukasz Bołkun, Białystok

Peter Boyle, Lyon

Aleksandra Butrym, Wrocław

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Warszawa

Dominik Dydfeld, Poznań

Randy Gascoyne, Vancouver

Krzysztof Giannopoulos, Lublin

Eliza Głodkowska-Mrówka, Warszawa

Piotr Grabarczyk, Warszawa

Aleksandro Gringeri, Milan

Sebastian Grosicki, Chorzów

Norbert Grząsko, Lublin

Andrzej Hellmann, Gdańsk

Andreas Hochhaus, Jena

Jerzy Hołowiecki, Gliwice

Marek Hus, Lublin

Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Warszawa

Magdalena Łętowska, Warszawa

Bogusław Machaliński, Szczecin

Mauricette Michallet, Lyon

Johannes Oldenburg, Bonn

Piotr Paluszkiewicz, Warszawa

Monika Podhorecka, Lublin

Maria Podolak-Dawidziak, Wrocław

Bartosz Puła, Warszawa

Tadeusz Robak, Łódź

Jacek Roliński, Lublin

Tomasz Rozmysłowicz, Philadelphia

Joanna Rupa-Matysek, Poznań

Tomasz Sacha, Kraków

Gilles Salles, Lyon

Beata Stella-Hołowiecka, Katowice

Bożena Sokołowska, Lublin

Tomasz Stokłosa, Warszawa

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Gdańsk

Tomasz Szczepański, Zabrze

Sebastian Szmit, Warszawa

Adam Torbicki, Warszawa

Jacek Treliński, Łódź

Marinus van Oers, Amsterdam

Marzena Wątek, Warszawa

Dariusz Wołowicz, Wrocław

Jan Maciej Zaucha, Gdańsk

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Hematologia (ISSN 2081-0768) jest czasopismem wydawanym

4 razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, dsku2@viamedica.pl

<http://www.viamedica.pl>



Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Dział Nauki

ul. Indry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

tel.: 22 34 96 233, tel./faks: 22 34 96 237

e-mail: hematologia@ihit.waw.pl

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej z 2019 roku dla odbiorców indywidualnych wynosi 75 zł, a dla instytucji 150 zł. Cena rocznej prenumeraty elektronicznej z 2020 roku dla odbiorców indywidualnych wynosi 90 zł, a dla instytucji 180 zł — tel.: 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A.

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/hematologia

Reklamy: należy się kontaktować z wydawnictwem Via Medica

tel.: 58 326 78 20; dsku2@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Zaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <https://journals.viamedica.pl/hematologia/about/legalNote>

Czasopismo jest indeksowane w bazach CAS, CrossRef, EBSCO, Google Scholar, Index Copernicus (93,58 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (20 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, Scopus, SJR, Ulrich's Periodicals Directory oraz WorldCat. Za prenumeratę czasopisma HEMATOLOGIA przysługuje 5 pkt. edukacyjnych* (*na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)



Nazwa produktu leczniczego: ADCETRIS 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotinu. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotinu. ADCETRIS jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chemiczyczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chmionka chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystasytą E jednoniemetylowaną (ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) działającą na mikrotubule. Substancją pomocniczą o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera około 13,2 mg sodu. **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub białawy zrośnięty proszek lub proszek. **Wskazania do stosowania:** ADCETRIS jest wskazany do stosowania w wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem zriarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z dokсорubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD). ADCETRIS jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT). ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie chłoniakiem zriarniczym CD30+; 1. po ASCT lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielokrotna chemioterapia nie stanowi opóźnienia pierwszej dawki. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych chemioterapeutów podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym ADCETRIS u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem zriarniczym. **Chłoniak zriarniczy u pacjentów z zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby:** Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym ADCETRIS należy rozpocząć na podstawie oceny stanu klinicznego, po zakończeniu okresu rekonwalescencji po ASCT. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia. **Chłoniak zriarniczy nawrotny lub oporny na leczenie:** Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. W przypadku ponownego leczenia pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Alternatywnie leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku). **Nawrotny lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek:** Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów, u których ponownie leczenie, a u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku). **Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+:** Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia. **Zalecenia ogólne:** Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Pacjentów należy obserwować podczas podawania wlewu i po jego podaniu. **Modyfikacja dawekowania:** **Neutropenia:** Jeśli podczas leczenia pojawi się neutropenia, leczenie jej powinno polegać na opóźnieniu podania kolejnych dawek. W Tabeli 1 zamieszczonej poniżej podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawekowania.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawekowania w przypadku neutropenii

	Monoterapia	Terapia skojarzona (Uwaga: Pierwotna profilaktyka ze wspomaganiami czynnikami wzrostu (G-CSF) jest zalecana u wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone już od pierwszej dawki.
Stopień nasilenia neutropenii (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE[®]])	Modyfikacja schematu dawekowania	Modyfikacja schematu dawekowania
1. stopnia (< DGN - 1500/mm ³ < DGN - 1,5 x 10 ⁹ /l) lub 2. stopnia (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia
3. stopnia (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) lub 4. stopnia (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 2. stopnia lub do wartości wyjściowej, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce i w takim samym schemacie ^a . Rozważyć stosowanie G-CSF lub GM-CSF w kolejnych cyklach u pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia.	Rozważyć stosowanie G-CSF lub GM-CSF w kolejnych cyklach u pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia.

- a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute, NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 3.0; patrz neutropenia/granulocytopenia; DGN – dolna granica normy.
b. Pacjenci, u których rozwinęła się limfopenia 3. lub 4. stopnia mogą kontynuować leczenie bez przerywania go.

Neuropatia obwodowa: Jeśli podczas leczenia pojawi się lub ulegnie nasileniu obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa, należy zapoznać się z Tabelą 2 poniżej, w której podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawekowania.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawekowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej

	Monoterapia	Terapia skojarzona
Stopień nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE[®]])	Modyfikacja dawki i schematu leczenia	Modyfikacja dawki i schematu leczenia
1. stopnia (parestezie i/lub) zniesienie odruchów, bez zaburzenia czynnności)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia
2. stopnia (zaburzenia czynnności, ale bez wpływu na codzienne czynności)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg, maksymalnie do 120 mg, co 3 tygodnie	Zmniejszyć dawkę do 0,9 mg/kg, maksymalnie do 90 mg, co 2 tygodnie
3. stopnia (upośledzenie wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg, co 3 tygodnie	Wstrzymać leczenie produktem ADCETRIS aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 2. stopnia, a następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 0,9 mg/kg, co 2 tygodnie
4. stopnia (neuropatia czuciowa powodująca niepełnosprawność lub neuropatia ruchowa zagrażająca)	Przerwać leczenie	Przerwać leczenie

- a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) Narodowego Instytutu Raka (NCI) wersja 3.0; patrz neuropatia: ruchowa; neuropatia: czuciowa; i/bd neuropatyczny.

Szczególne popołacie pacjentów: **Zaburzenia czynności nerek i wątroby:** Terapia skojarzona: Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi ≥ 2,0 mg/dl lub kłrensem kreatyniny albo obliczonym kłrensem kreatyniny ≤ 40 ml/minute. Należy unikać stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 0,9 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym 1,5 x 5-krotnie górną granicę normy (chcoby takie stężenie jest związane z występowaniem zespołu Gilberta) lub aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) odpowiednio ponad 3-krotnie lub 5-krotnie większą od górnej granicy normy, jeżeli takie zwiększenie aktywności można w sposób uzasadniony przypisać obecności chłoniaka zriarniczego w wątrobie. Należy unikać stosowania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Monoterapia: Zalecana dawka początkowa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku zdarzeń niepożądanych. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Zalecenia dotyczące dawekowania dla pacjentów w wieku 65 lat i więcej są takie same, jak dla pacjentów dorosłych. **Dzieci i młodzieży:** Nie określono dawkowania bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania brentuksymabu vedotinu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawekowania. W badaniach nieklinicznych obserwowano zanki grasicy. **Sposób podawania:** Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem jest podana w ChPL. Produktu ADCETRIS nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt ADCETRIS należy podawać przez osobę doświadczonego do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne podawanie przeciwcynnicy i produktu ADCETRIS powoduje toksyczność płucną. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Postępowanie wieloogniskowe. **Leukoencefalopatia:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizującą ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem. Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów i podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu ADCETRIS. Sugierowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie MR mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym z wykorzystaniem gadolinu oraz badanie płynu mózgowo rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy lub biopsji mózgu na obecność wirusa JC. Ujemny wynik badania na obecność wirusa JC nie wyklucza PML. Może być uzasadniona dodatkowa kontrola i ocena, jeśli nie można ustalić alternatywnego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy na stałe przerwać podawanie produktu ADCETRIS. Lekarz powinien być w szczególności wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie zauważyć (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych). **Zapalenie trzustki:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejących bólów brzucha, które może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. Ocena stanu choroby może obejmować badanie fizykalne, oznaczenie laboratoryjne poziomu amylazy i lipazy w surowicy, badanie obrazowe jamy brzusznej, takie jak badanie ultrasonograficzne oraz inne odpowiednie postępowania diagnostyczne. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie produktu ADCETRIS. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzęścić stosowanie produktu ADCETRIS. **Działanie toksyczne na płuca:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowego chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z produktem ADCETRIS, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem ADCETRIS w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej. Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne: U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriami gronkowca, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadku śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń. **Reakcje związane z podaniem wlewu:** Zgłaszano bezsporne i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie produktu ADCETRIS należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli wystąpi reakcja związana z podaniem wlewu, należy go przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie. Wlew można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością u pacjentów objawów. Pacjenci, u których wystąpiła wcześniej reakcja związana z podaniem wlewu powinni otrzymać premedykację przed kolejnymi wlewami. Premedykacja może obejmować paracetamol, lek antyhistaminowy i kortykosteroid. Reakcje związane z podaniem wlewu zdarzają się częściej i są bardziej nasilone u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotinu. **Zespół rozpadu guza:** Po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome, TLS*). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i objętościami dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykemii i terapię wspomagającą. **Neuropatia obwodowa:** Produkt ADCETRIS może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem produktu ADCETRIS zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna. U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło ustąpienie lub złagodzenie objawów. U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezie, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki produktu ADCETRIS bądź przerwania leczenia. **Toksyczność hematologiczna:** Po leczeniu produktem ADCETRIS może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. Jeśli rozwinię się neutropenia 3. lub 4. stopnia, patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania. **Górzaczka neuropatyczna:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano górzaczkę neuropatyczną (górzaczka z nieznaną przyczyną bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilii < 1,0 x 10⁹/l, górzaczka ≥36,5°C; patrz CTCAE wersja 3). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się górzaczki neuropatycznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. W terapii skojarzonej z AVD podawanej wlewu stanowił czynnik ryzyka górzaczki neuropatycznej. W przypadku podawania produktu ADCETRIS w skojarzeniu z AVD pierwotną profilaktyką ze stosowaniem G-CSF jest zalecana od pierwszej dawki u wszystkich pacjentów niezależnie od ich wieku. **Zespół Stevens-Johnsona i toksyczne oddziaływanie naskórki:** Po podaniu produktu ADCETRIS zgłaszano wystąpienie zespołu Stevens-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome, SJS*) i toksycznego martwicowego oddziałymania naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis, TEN*). Odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona (SJS) lub toksycznego martwicowego oddziałymania naskórka (TEN) podawanie produktu ADCETRIS należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. **Powikłania żołądkowo-jelitowe:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niemożność jeść, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neuropatyczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie. **Hepatotoksyczność:** U pacjentów leczonych produktem ADCETRIS zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem pacjenta. Istniejące uprzednio zaburzenia czynności wątroby choroby współwystępujące i jednocześnie przyjmowanie innych leków także mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotinu należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących produkt ADCETRIS regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania produktu ADCETRIS. **Hiperkalcemia:** Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperkalcemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U któregoś z pacjentów, u którego wystąpiła hiperkalcemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe. **Zaburzenia czynności nerek i wątroby:** Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenie albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na kłrensem MMAE. **Skórny chłoniak T-komórkowy CD30±:** Wielkość efektu terapeutycznego w podtypach chłoniaka skórnego T-komórkowego CD30+ innych niż ziarniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides, MF*) i pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T (pcALCL) nie jest wyraźnie widoczna z powodu braku dowodów o wysokiej jakości. W dwóch jednoramiennych badaniach 2 fazy oceniających produkt ADCETRIS aktywność choroby stwierdzono w takich podtypach, jak zespół Sezaryego (ang. *Sézary syndrome, SS*), grubokształtność limfoidalna (ang. *lymphomatoid papulosis, LyP*) i chłoniak skórnego T-komórkowego o mieszanej histologii. Powyższe dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania można ekstrapolować na inne podtypy chłoniaka skórnego T-komórkowego CD30+. Niemniej jednak, produkt leczniczy ADCETRIS należy stosować ostrożnie u innych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku. **Zawartość sodu w substancjach pomocniczych:** Ten produkt leczniczy zawiera 13,2 mg sodu w jednej fiolce, co jest równe 0,7% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) maksymalnego dobowego spożycia sodu dla osoby dorosłej wynoszącego 2 g. **Identyfikowalność:** W celu zwiększenia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować nazwę i numer serii podawanego produktu. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem ADCETRIS oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ciąża: Brak danych dotyczących stosowania produktu ADCETRIS u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ

ADCETRIS innowacyjny koniugat przeciwciała-lek skierowany przeciwko CD30, daje szansę na skuteczne leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina i sALCL¹

12928_Adcetris

ZOBACZ możliwości ADCETRIS

W r/r HL po wcześniejszym ASCT¹

75% ORR | **33%** CR | **40,5** miesiąca mOS

W r/r HL u chorych nie kwalifikujących się do ASCT²

50% ORR | **12%** CR

W r/r sALCL

86% ORR¹ | **59%** CR¹ | **60%** odsetek 5-letnich przeżyć³

- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina CD30+:¹
 1. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) lub
 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT¹
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)¹
- ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe¹
- ADCETRIS jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD)¹

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego ADCETRIS 06.02.2019
2. Walewski i wsp. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):400-410
3. Pro i wsp. Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717

ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR: całkowita remisja
mOS: mediana czasu ogólnego przeżycia



PL/ADC/19/0094

ADCetris[®]
brentuksymab vedotin

Hematologia

ISSN 2081-0768

<https://journals.viamedica.pl/hematologia>

2020, tom 11, nr 2

Spis treści

STANOWISKO EKSPERTÓW

- Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej — stanowisko ekspertów 61**
Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis — experts' statement
*Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Grzegorz Helbig, Tomasz Sacha, Andrzej Mital,
Bożena Katarzyna-Budziszewska, Monika Prochorec-Sobieszek, Krystyna Gałązka*

PRACE POGLĄDOWE

- Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych 73**
Pharmacological treatment of primary immune thrombocytopenia in adults
Krzysztof Chojnowski
- Przegląd informacji na temat SARS-CoV-2 oraz wywoływanej przez niego COVID-19 82**
Review of information on SARS-CoV-2 and the COVID-19
Justyna Błach, Jacek Roliński

OPISY PRZYPADKÓW

- Wenetoklaks w monoterapii przewlekłej białaczki limfocytowej przed powtórny
przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych 95**
Venetoclax monotherapy before second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
in chronic lymphocytic leukemia
*Bartosz Puła, Joanna Mańko, Monika Pepek, Tomasz Stokłosa, Kazimierz Hałaburda,
Ewa Lech-Marańda, Iwona Hus*
- Zastosowanie ponatinibu u pacjenta po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia imatynibem
i toksyczności dazatinibu 101**
The use of ponatinib in patient with prior imatinib treatment failure and toxicity of dasatinib
Michał Janowski, Edyta Paczkowska
- Komentarz 105**
Joanna Góra-Tybor

ZDANIEM KONSULTANTA 107

PYTANIA TESTOWE 109

Na okładce: przewlekła białaczka limfocytowa. Dyfuzyjne nacieczenie dość dojrzałymi małymi limfocytami (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie 400 ×)

13450_Hematologia

XI Konferencja Edukacyjna **IHT-** **Hematologia 2021**

Konferencja pod patronatem czasopism
Hematologia oraz *Journal of Transfusion Medicine*

GDYNIA

21–22 maja 2021 roku

Przewodniczące Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

PATRONAT MEDIALNY

Hematologia IHT

**Journal of
Transfusion Medicine**



Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed

www.hemato.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0369.001.011



Szanowni Czytelnicy,

przekazujemy w Państwa ręce kolejny numer czasopisma „Hematologia” zawierający stanowisko ekspertów dotyczące mastocytozy, dwie publikacje poglądowe oraz, jak zwykle, opisy przypadków. Mastocytoza to rzadka choroba, o złożonym obrazie klinicznym, który często sprawia trudności diagnostyczne. Poszczególne podtypy choroby różnią się rokowaniem i sposobem postępowania terapeutycznego. Autorzy stanowiska ekspertów przedstawionego w niniejszym numerze w sposób szczegółowy i bardzo uporządkowany pokazują, jak powinien wyglądać proces diagnostyczny i jakie są obecnie możliwości leczenia mastocytozy. W mojej opinii jest to wartościowa publikacja, która może być pomocna w rozwiązywaniu klinicznych dylematów związanych z tą chorobą. Równie przydatną z punktu widzenia praktyki klinicznej jest kolejna praca na temat leczenia farmakologicznego małopłytkowości samoistnej. Przedstawiono w niej zestawienie zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych, jak również — co jest szczególnie istotne — możliwości leczenia tej choroby w Polsce. Drugi z artykułów poglądowych wzbudzi, jak sądzę, szczególne Państwa zainteresowanie ze względu na niezmiernie aktualną tematykę, poruszono w niej bowiem zagadnienia związane z pandemią COVID-19 (coronavirus disease 2019). Autorzy przedstawiają dane dotyczące biologii wirusa SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), przebieg COVID-19, zasady diagnostyki oraz leczenia choroby, a także problemy, jakie niesie ze sobą zakażenie u pacjentów z chorobami hematologicznymi. Ta wiedza jest nam bardzo potrzebna w świetle trwającej pandemii COVID-19.

Oba opisy przypadków zamieszczone w bieżącym numerze czasopisma dotyczą przewlekłych białaczek. Pierwsze opracowanie poświęcono kwestii rzadkiego obecnie wskazania do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL, chronic lymphocytic leukemia). Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta z nawrotem CLL po allo-HSCT, u którego przeprowadzono drugą procedurę allotransplantacji. W przygotowaniu do allo-HSCT stosowano wenetoklaks, co pozwoliło uzyskać eliminację minimalnej choroby resztkowej (MRD, minimal residual disease), zwiększając tym samym szansę większej skuteczności transplantacji. Dane te pokazują, że — mimo zmniejszenia roli allo-HSCT w dobie nowych terapii celowanych — procedura ta nadal odgrywa rolę w leczeniu CLL i może w istotny sposób wpłynąć na poprawę rokowania w określonej grupie chorych. W drugiej pracy opisano skuteczność leczenia ponatynibem chorego na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, chronic myelogenous leukemia) z opornością na imatynib i nietolerancją dazatynibu. Mimo zmniejszenia dawki ponatynibu u chorego wystąpiły, niestety, objawy choroby wieńcowej, ale leczenie jest kontynuowane przy ścisłej współpracy z kardiologiem. Są to bardzo cenne obserwacje ukazujące, jak dostępność do nowych

inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, tyrosine kinase inhibitors) — obecnie w ramach programu lekowego — poszerza możliwości leczenia i wpływa na poprawę rokowania chorych na CML.

Życzę owocnej lektury!

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iwona Hus'. The signature is fluid and cursive, with the first name 'Iwona' written in a larger, more prominent script than the last name 'Hus'.

Redaktor Naczelna

VIRTUAL MEETING



Nowotwory Układu Limfoidalnego

State of the art 2020

18 grudnia 2020 roku

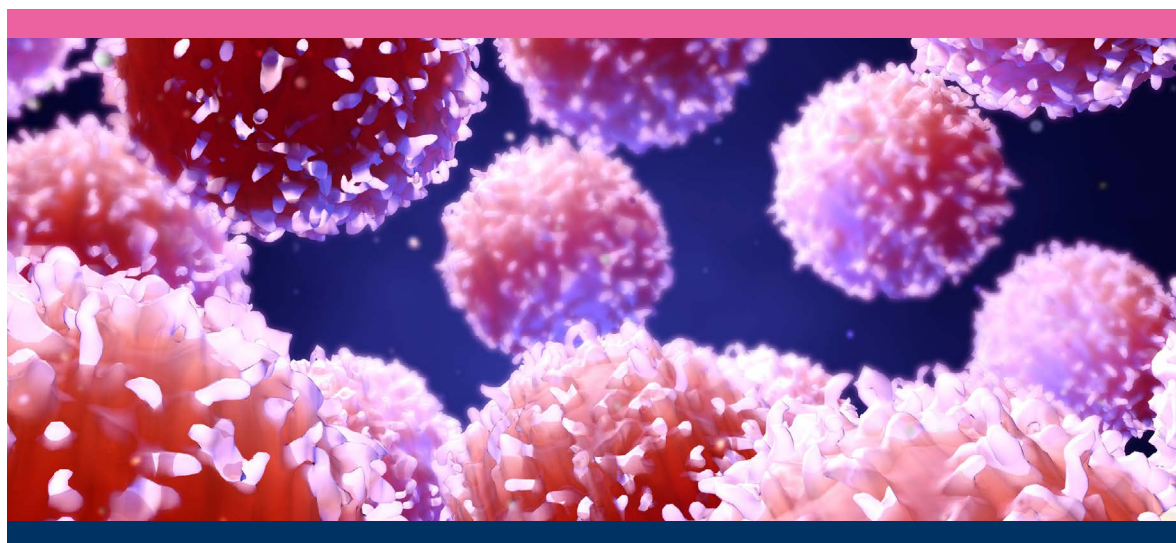
Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak



20-0756.001.013

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

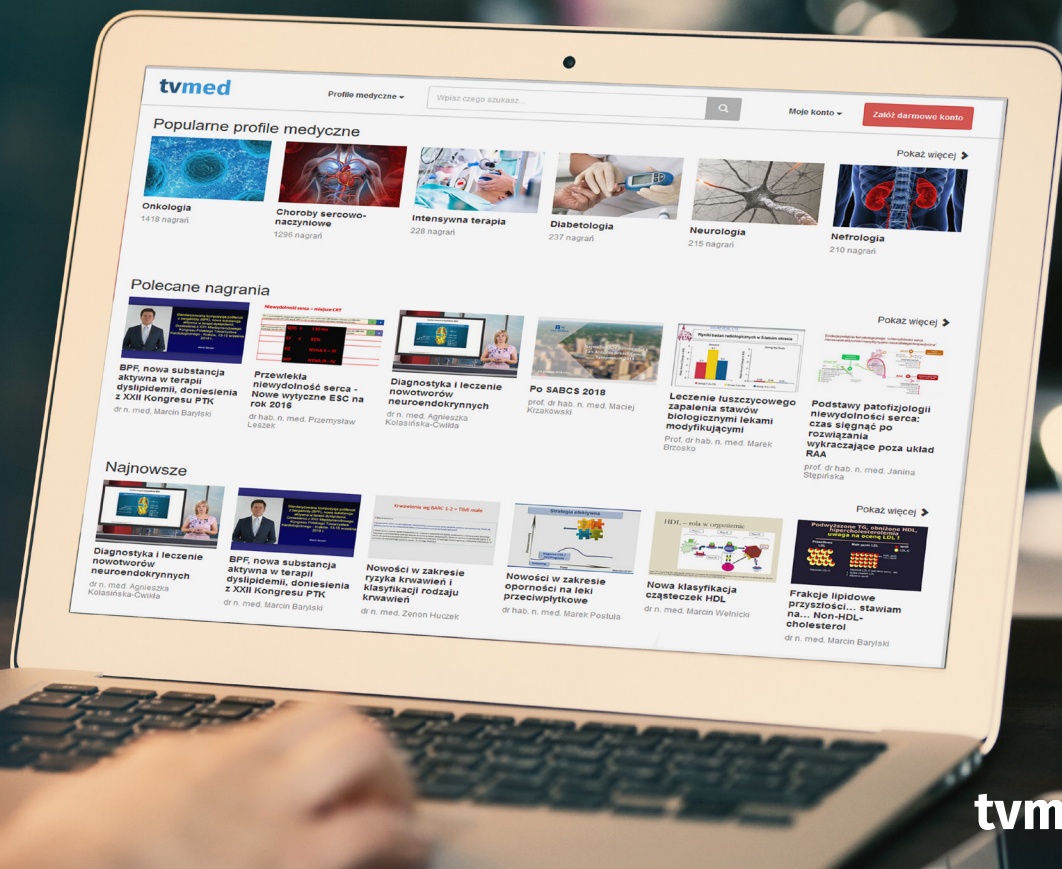
PARTNER



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja na stronie internetowej:

www.nowotworylimfo.viamedica.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

12029_TVmed_2019

MULTIMEDIALNA
PLATFORMA
WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

YESCARTA

(aksykabtagen cyloleucel)

Produkt YESCARTA jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego¹.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.

13593_Yescarta

REFERENCJE:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta.

YESCARTA, logo YESCARTA, KITE i logo KITE są zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Kite Pharma, Inc. GILEAD jest zastrzeżonym znakiem towarowym Gilead Sciences, Inc.

© 2020 Kite Pharma, Inc.

PL-CTH-2020-07-0002

Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej — stanowisko ekspertów

Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis — experts' statement

Marek Hus¹, Aneta Szudy-Szczyrek¹, Grzegorz Helbig², Tomasz Sacha³,
 Andrzej Mital⁴, Bożena Katarzyna-Budziszewska⁵,
 Monika Prochorec-Sobieszek^{5, 6}, Krystyna Gałązka⁷

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

⁵Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁶Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁷Katedra Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

Streszczenie

*Mastocytoza układowa (SM) to rzadki nowotwór układu krwiotwórczego wynikający z nieprawidłowej ekspansji i akumulacji patologicznych mastocytów w szpiku kostnym i innych narządach — skórze, wątrobie, śledzionie czy węzłach chłonnych. Obraz kliniczny jest wybitnie różnorodny; od choroby ograniczonej do skóry do zajęcia wielonarządowego czy guzów z komórek tucznych. Mediana przeżycia chorych z rozpoznaniem postaci indolentnej jest porównywalna z medianą w populacji osób zdrowych, natomiast rokowanie u pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje poważne, z szacowanym czasem przeżycia od kilku miesięcy do kilku lat. U większości chorych (> 90%) jest wykrywana mutacja somatyczna w obrębie genu *c-KIT* w kodonie 816, kodującego białko receptorowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Obserwuje się także dodatkowe zaburzenia molekularne, a nawet współistnienie innych nowotworów hematologicznych, na przykład ostrej białaczki. Niezależnie od postaci choroby czy stężenia surowiczej tryptazy pacjenci są narażeni na objawy wynikające z uwalniania mediatorów z komórek tucznych — najczęściej świąd, napadowe zaczerwienienie i pęcherze skóry oraz objawy ogólne zależne od mediatorów, takie jak: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz ciężkie reakcje anafilaktyczne. W pracy przedstawiono aktualne poglądy na proces diagnostyczny i leczniczy SM, uwzględniając interdyscyplinarne aspekty choroby.*

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, diagnostyka i leczenie, tryptaza, komórki tuczne, mutacja *KIT D816V*, anafilaksja, pokrzywka barwnikowa

Hematologia 2020; 11, 2: 61–72

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare hematological malignancy characterized by an abnormal expansion and accumulation of pathological mast cells in bone marrow and other organs including skin, liver, spleen and lymph nodes. The clinical manifestation can be extremely heterogeneous, from limited skin changes to multi-organ involvement or mast cell tumors. The median survival of patients diagnosed with indolent form is comparable to healthy population, while prognosis for patients with advanced disease is poor, with an estimated survival ranging from several months to several years. In most patients (> 90%), a somatic mutation in codon 816 of the c-KIT gene encoding tyrosine kinase receptor is detected. Additional molecular abnormalities and even coexistence of other hematological cancers, e.g. acute leukemia, are also observed. Regardless of the form of disease or serum tryptase concentration, patients are exposed to symptoms resulting from the release of mast cell mediators — most often itching, paroxysmal redness and blisters, and general mediator-induced symptoms — such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, hypotensive episodes, fatigue, headache, fever, shortness of breath, osteopenia, osteoporosis and severe anaphylactic reactions. This paper presents current outlook on the diagnostic and treatment process of SM, taking into account the interdisciplinary aspects of the disease.

Key words: systemic mastocytosis, diagnosis and treatment, tryptase, mast cells, KIT D816V mutation, anaphylaxis, urticaria pigmentosa

Hematologia 2020; 11, 2: 61–72

Wprowadzenie

Mastocytoza, zgodnie z klasyfikacją nowotworów hematologicznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), jest zaliczana do nowotworów mieloidalnych [1]. Charakteryzuje się ekspansją i ogniskową akumulacją klonalnych komórek tucznych w skórze, szpiku kostnym i innych narządach wewnętrznych. Częstość występowania szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób w populacji ogólnej rocznie. Obraz kliniczny jest wybitnie różnorodny; począwszy od choroby ograniczonej do skóry, a skończywszy na zajęciu wielonarządowym czy odosobnionych guzach z komórek tucznych. Mediana przeżycia chorych z rozpoznaniem łagodnej mastocytozy jest porównywalna do mediany przeżycia populacji osób zdrowych, natomiast choroba w postaci zaawansowanej prowadzi do postępującej niewydolności, a przeżycie — mimo stosowania leczenia cytoredukcyjnego — wynosi od kilku miesięcy do kilku lat [2–4].

Ze względu na istotny postęp w zakresie rozpoznawania i leczenia mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) uzasadnione było przygotowanie w szerokim gronie ekspertów wspólnego stanowiska dotyczącego diagnostyki i terapii tej choroby.

Rozpoznanie i klasyfikacja mastocytozy

Mastocytoza może występować jako choroba ograniczona do skóry, czyli mastocytoza skórna (CM, *cutaneous mastocytosis*), lub jako SM z zajęciem narządowym, w tym szpiku kostnego. O ile większość chorych na CM to dzieci, u których najczęściej choroba rozwija się w pierwszych 2 latach życia i często samoistnie ustępuje przed okresem pokwitania, o tyle u większości dorosłych pacjentów przebiega jako SM [5–7]. Mastocytoza skórna występuje w trzech postaciach: plamisto-grudkowej (MPCM, *maculopapular cutaneous mastocytosis*), znanej również jako pokrzywka barwnikowa (UP, *urticaria pigmentosa*), uogólnionej (DCM, *diffuse cutaneous mastocytosis*) oraz zlokalizowanej (*mastocytoma*) [8].

Kryterium większym rozpoznania SM jest obecność wielogniskowych nacieków z komórek tucznych (> 15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą. Kryteria mniejsze obejmują cechy nieprawidłowej morfologii mastocytów (komórki wrzecionowate), ekspresję CD25 z obecnością antygenu CD2 lub bez niego na mastocytach, obecność aktywującej mutacji w kodonie 816 genu *c-KIT* (zwykle *D816V*) oraz stężenie tryptazy w surowicy przekraczające 20 ng/ml. Do postawienia diagnozy

Tabela 1. Objawy kliniczne i odchylenia w wynikach badań dodatkowych wskazujące na konieczność diagnostyki w kierunku mastocytozy układowej (źródło [11])**Table 1.** Clinical symptoms and alterations in diagnostic tests result indicating the necessity of diagnostics for systemic mastocytosis (source [11])

Wskazania bezwzględne	Wskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • Typowe zmiany skórne (\pm potwierdzone biopsją) sugerujące CM • Podwyższone stężenie tryptazy w surowicy (>20 ng/ml albo > 30 ng/ml jako izolowany parametr), przy wykluczeniu rodzinnej hipertryptazemii oraz innego nowotworu hematologicznego • Obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> w leukocytach krwi obwodowej lub w komórkach pochodzących ze skóry • Rozpoznanie zespołu aktywacji komórek tucznych (MCAS, <i>mast cell activation syndrome</i>) u chorych, u których stężenie surowiczej tryptazy po ustąpieniu objawów klinicznych jest podwyższone > 20 ng/ml, przy wykluczeniu rodzinnej hipertryptazemii • Niewyjaśniona splenomegalia i/lub limfadenopatia • Niewyjaśnione nieprawidłowości w morfologii krwi, eozynofilia i/lub cytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Powtarzający się wstrząs anafilaktyczny po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (\pm potwierdzona alergia) • Niewyjaśniony (idiopatyczny) MCAS • Niewyjaśniona osteoporoza (szczególnie u mężczyzn) • Nieswoiste zapalenie jelita grubego i/lub niewyjaśnione uszkodzenie wątroby z wodobrzuszem • Objawy ogólne zależne od histaminy, np. niewyjaśnione bóle głowy, biegunki • Niewyjaśniona utrata masy ciała • Niewyjaśnione dolegliwości żołądkowo-jelitowe reagujące na antagonistów receptora H_2 • Niewyjaśniona podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy • Zaburzenia psychiczne/psychiatryczne

CM (*cutaneous mastocytosis*) — mastocytoza skórna

SM konieczne jest spełnienie kryterium większego oraz co najmniej 1 mniejszego lub spełnienie co najmniej 3 kryteriów mniejszych [9].

W diagnostyce chorych z podejrzeniem SM należy uwzględnić badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, badania biochemiczne z oceną stężenia tryptazy, trepanobiopsję z immunohistochemią (CD25/CD2) szpiku kostnego oraz badania molekularne w celu analizy mutacji *c-KIT D816V* [10]. Podejrzenie SM u dorosłych pacjentów budzą typowe zmiany skórne (wcześniejsze rozpoznanie CM), wyraźnie podwyższone stężenie tryptazy (> 25 ng/ml) w surowicy, obecność mutacji *KIT* oraz objawy kliniczne, takie jak osteoporoza (szczególnie u mężczyzn), limfadenopatia i/lub powiększenie śledziony lub powtarzające się epizody anafilaktyczne po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (np. pszczołę lub osę; tab. 1 [11]). U dorosłych z podejrzeniem SM w każdym przypadku zaleca się badanie trepanobiopsji szpiku kostnego [9, 10, 12, 13].

Postaci SM zgodnie z klasyfikacją WHO dzieli się na: indolentną/łagodną (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tłącą się (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*), z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*), agresywną (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) i białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*). Wspólnie SM-AHN, ASM i MCL są określane jako zaawansowana SM (tab. 2) [11, 12, 14]. Mastocytoza szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*) jest

Tabela 2. Klasyfikacja mastocytozy (źródła [11, 16])**Table 2.** Classification of mastocytosis (sources [11, 16])

1. Mastocytoza skórna (CM)
Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry (MPCM)/ /pokrzywka barwnikowa (UP) Uogólniona mastocytoza skóry (DCM) <i>Mastocytoma</i>
2. Niezaawansowana mastocytoza układowa
Indolentna/łagodna mastocytoza układowa (ISM) Mastocytoza szpiku kostnego (BMM) Tłąca się mastocytoza układowa (SSM)
3. Zaawansowana mastocytoza układowa
Agresywna mastocytoza układowa (ASM):
<ul style="list-style-type: none"> • ASM bez cech transformacji • ASM w fazie transformacji do MCL (ASM-T)
Układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (nie z komórek tucznych) (SM-AHN):
<ul style="list-style-type: none"> • SM-AHN z nowotworem mieloidalnym • SM-AHN z nowotworem limfoidalnym
Białaczka mastocytowa (MCL):
<ul style="list-style-type: none"> • pierwotna (<i>de novo</i>) MCL vs. wtórna MCL • typowe MCL vs. aleukemiczna MCL • ostra MCL vs. przewlekła MCL
4. Mięsak z komórek tucznych (MCS)

CM — *cutaneous mastocytosis*; MPCM — *maculopapular cutaneous mastocytosis*; UP — *urticaria pigmentosa*; DCM — *diffuse cutaneous mastocytosis*; ISM — *indolent systemic mastocytosis*; SSM — *smoldering systemic mastocytosis*; BMM — *bone marrow mastocytosis*; ASM — *aggressive systemic mastocytosis*; MCL — *mast cell leukemia*; ASM-T — *ASM in transformation*; SM-AHN — *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*; MCS — *mast cell sarcoma*

wariantem SM, w którym naciek komórek tucznych jest w dużej mierze ograniczony do szpiku, stężenie tryptazy pozostaje niskie lub w normie, a zmiany

skórne nie występują [15]. Mięsak z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*) jest wysoce agresywnym nowotworem o lokalnie agresywnym, naciekającym i niszczącym typie wzrostu. Rokowanie w tej postaci jest złe. Większość przypadków transformuje do MCL w krótkim czasie [11, 16]. Warto pamiętać, że w zaawansowanej SM zmiany skórne są często nieobecne, co może prowadzić do opóźnienia diagnozy i leczenia.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne w mastocytzie układowej

Rokowanie u chorych z ISM jest bardzo dobre, a wskaźnik progresji do zaawansowanych wariantów SM pozostaje niski [17]. Sporadycznie obserwuje się jednak transformacje do SM-AHN, ASM lub MCL. Dotychczas udało się zidentyfikować wiele czynników zwiększających ryzyko progresji ISM/SSM do choroby o wyższym stopniu złośliwości, między innymi: wieloliniową obecność mutacji *KITD816V* w komórkach krwiotwórczych, częstość alleliczną wariantu (VAF, *variant allele frequency*) zmutowanego genu *KIT*, zwiększone stężenie w surowicy beta₂-mikroglobuliny, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*), limfadenopatię, splenomegalię oraz obecność dodatkowych mutacji somatycznych (tab. 3) [17–26].

Wśród chorych z rozpoznaniem ASM obserwuje się zarówno powolny, jak i agresywny przebieg kliniczny choroby. Grupą wysokiego ryzyka są pacjenci, u których szybko narasta stężenie surowiczej tryptazy oraz postępuje uszkodzenie narządowe. W tych przypadkach istotne znaczenie wydaje się mieć odsetek mastocytów w rozmazach aspiratu szpiku kostnego. Pacjenci z ASM, u których liczba komórek tucznych w mielogramie wynosi 5% lub więcej, cechują się krótszym czasem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i krótszym czasem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*). Ponieważ obserwuje się szybkie progresje do MCL, to ASM z podwyższonym o co najmniej 5% odsetkiem mastocytów w rozmazie szpiku określa się jako ASM w fazie transformacji (ASM-T) [27]. Kolejnymi czynnikami złego rokowania są szybko i stale rosnące stężenie surowiczej tryptazy, fosfatazy alkalicznej i/lub postępująca cytopenia. Z ryzykiem progresji choroby wiąże się obecność dodatkowych mutacji somatycznych: *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *RAS*, a w szczególności panel *S/A/R* (*SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*) (tab. 3). Mutacje te pojawiają się szczególnie często u chorych z SM-AHN. W kontekście pełnej oceny

genetycznych czynników rokowniczych dla SM nadzieję budzi nowe narzędzie diagnostyczne, jakim jest profilowanie molekularne poprzez sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [23, 28].

Rozpoznanie MCL wiąże się z najgorszym rokowaniem — mediana czasu przeżycia nie przekracza 6 miesięcy [29].

Zidentyfikowano czynniki pomocne w prognozowaniu odpowiedzi na niektóre stosowane terapie. Chorzy na ASM z szybkim postępem choroby zazwyczaj nie uzyskują odpowiedzi na terapię interferonem alfa (IFN- α), tylko nieliczni reagują na monoterapię opartą na kladrybinie (2-CdA) lub midostauryinie. Pacjenci z ASM o powolnym przebiegu choroby bez obecnej mutacji *KIT* mają szansę na dobrą odpowiedź kliniczną na terapię imatynibem lub masatynibem [27, 30]. Najlepszą odpowiedź na midostauryinę obserwuje się wśród chorych, u których klon rozwija się powoli i jest w dużej mierze zależny od aktywności *KIT D816V* (SSM, przewlekła ASM). Natomiast u chorych z ASM i towarzyszącymi dodatkowymi mutacjami somatycznymi uzyskiwane odpowiedzi są zwykle niepełne i/lub krótkotrwałe [31–33]. Co ciekawe, u chorych z nawrotami lub opornych na leczenie midostauryną może się pojawić nowy (sub)klon nowotworowy *KIT D816V* ujemny, co najlepiej tłumaczy tak zwaną negatywną selekcję procesu [34]. Ogółem odpowiedzi na leczenie u chorych z szybko postępującą ASM (ASM-T) i MCL, niezależnie od rodzaju terapii i wieku, są niesatysfakcjonujące. U wielu z tych chorych obecne są mutacje w genach *S/A/R* lub inne mutacje kierujące. W celu uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u chorych z ASM, ASM-T i MCL rekomenduje się chemioterapię z następczym allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Wskaźnik remisji jest znacznie wyższy u pacjentów z ASM i SM-AHN niż u chorych z MCL (o agresywnym przebiegu). Ponadto wyniki leczenia są lepsze i bardziej trwałe wśród chorych, którzy zareagowali na wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [35]. Z powodu zaawansowanego wieku lub chorób współistniejących nie wszyscy chorzy mogą być kwalifikowani do HSCT. W każdym przypadku również należy zrównoważyć ryzyko nawrotu i postępu choroby z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i śmiertelności okołoprzeszczepowej. Otwartym pytaniem pozostaje, czy występują molekularne czynniki prognostyczne (poza mutacją *KIT D816V*) pozwalające przewidzieć odpowiedź na HSCT.

Tabela 3. Czynniki ryzyka u chorych z mastocytozą układową (SM) (na podstawie [17–26])

Table 3. Risk factors in patients with systemic mastocytosis (SM) (according to [17–26])

Czynniki wpływające na ryzyko krótszego przeżycia	Czynniki ryzyka progresji do SM o wyższym stopniu złośliwości	Czynniki ryzyka anafilaksji i MCAS
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek • Choroby współistniejące (układu sercowo-naczyniowego, nowotwory) • Zaawansowana postać SM (ASM, ASM-T, MCL) • Obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego ($\geq 5\%$) • Obecność komórek blastycznych w rozmazach szpiku kostnego • Towarzyszący nowotwór hematologiczny (AHN) • Obecność mutacji <i>KIT D816V</i> • Dodatkowe mutacje somatyczne, szczególnie: <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i> i <i>RUNX1</i> • Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej • Splenomegalia i/lub limfadenopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowana SM (ASM, ASM-T, MCL) • Obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego ($\geq 5\%$) • Obecność komórek blastycznych w rozmazach szpiku kostnego • Towarzyszący nowotwór hematologiczny (AHN) • Obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> • Wieloliniowa obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> • Nieprawidłowości chromosomalne • Dodatkowe mutacje somatyczne, szczególnie: <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i> i <i>RUNX1</i> • Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej • Splenomegalia i/lub limfadenopatia • Podwyższone stężenie β_2-mikroglobuliny • Nieobecność zmian skórnych • Obserwowany wzrost stężenia surowiczej tryptazy • Podwyższone (rosnące) stężenie interleukiny 6 • Częstość alleliczna wariantu zmutowanego genu <i>KIT</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Znana klinicznie alergia IgE-zależna • Znana klinicznie atopia (z wysokim mianem IgE) • Reakcje anafilaktyczne w wywiadzie • Działania niepożądane po użądleniu przez pszczołę lub osę w wywiadzie • Niestosowanie leków profilaktycznych • Objawy nietolerancji na leki lub pokarmy • Objawy ogólne zależne od mediatorów • Wcześniejsze narażenie na alergen (np. test skórny)

MCAS (mast cell activation syndrome) — zespół aktywacji komórek tucznych; ASM (aggressive systemic mastocytosis) — agresywna mastocytoza układowa; ASM-T (ASM in transformation) — ASM w fazie transformacji; MCL (mast cell leukemia) — białaczka mastocytowa; AHN — associated-hematologic neoplasm

Postępowanie w przypadku objawów związanych z uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych

U wszystkich chorych z mastocytozą, niezależnie od postaci klinicznej choroby, wieku czy innych czynników, mogą się rozwinąć tak zwane objawy zależne od mediatorów, takie jak: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz reakcje anafilaktyczne. Mogą być łagodne, umiarkowane, znaczne, a nawet zagrażające życiu. Celem terapii jest osłabienie objawów, a nawet ich zupełna eliminacja poprzez profilaktyczne stosowanie leków ukierunkowanych na mediator [12, 13, 15].

Zmiany skórne

W leczeniu początkowych objawów skórnych, takich jak świąd lub zaczerwienienie, stosuje się antagonistów receptora histaminowego 1 (HR_1 , *histamine receptor 1*). W przypadkach nieskuteczności można rozważyć glikokortykosteroidy w małych dawkach podawane miejscowo lub systemowo (np. prednizon 0,5 mg/kg mc.). Obserwowano poprawę

kliniczną po zastosowaniu ketotifenu lub inhibitora receptora PGD_2 . Żaden z tych leków nie eliminuje natomiast barwnikowych zmian skórnych obserwowanych w CM i SM. Napromienianie ultrafioletowe (UVA, *ultraviolet*) może stłumić zmiany skórne w SM. Jednak zwykle efekty są krótkotrwałe i po zakończeniu leczenia zmiany pojawiają się ponownie [36, 37]. Pierwsze obserwacje kliniczne z zastosowaniem nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej *KIT*, takich jak midostauryna lub awaprytinib, sugerują, że typowe dla mastocytozy skórne przebarwienia mogą się zmniejszać, a czasem nawet zupełnie zanikać w przebiegu leczenia [32] (tab. 4).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Antagoniści HR_2 są lekami z wyboru zarówno w zakresie profilaktyki, jak i terapii zaburzeń gastroenterologicznych u chorych z mastocytozą. U chorych z ciężkim przebiegiem objawów należy zwiększać dawki terapeutyczne lub dodać inhibitor pompy protonowej. Nie zaleca się odstawiania antagonistów HR_2 (tab. 4) [11, 12]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie konieczne jest rozszerzenie diagnostyki i kontrolne badanie endoskopowe przewodu pokarmowego. Niektórzy chorzy

Tabela 4. Strategia leczenia chorych z mastocytozą układową

Table 4. Treatment strategy for patients with systemic mastocytosis

Wskazanie kliniczne	Rekomendowane leczenie
Anafilaksja/hipotensja	Antagoniści receptora H ₁ + H ₂ (podstawowa terapia) Glikokortykosteroidy Specyficzna immunoterapia (w przypadku znanej alergii na jady owadów) Omalizumab (w przypadku alergii zależnej od IgE)
Ciężka anafilaksja/MCAS	Omalizumab
Objawy gastroenterologiczne Objawy choroby wrzodowej Objawy opornej, nawrotowej choroby wrzodowej Skurcze, wzdęcia, zaparcia, luźne stolce Przewlekła biegunka Objawy wynikające z gęstych nacieków komórek tucznych Wodobrzusze i hepatopatia	Dostosowane dawki antagonisty receptora H ₂ Inhibitor pompy protonowej + antagonist receptoru H ₂ Antagonista receptora H ₂ Dostosowane dawki antagonisty receptora H ₂ Terapia cytotoredukcyjna (objaw C) do rozważenia Terapia cytotoredukcyjna (objaw C) do rozważenia
Osteopenia/osteoporoza Postępująca osteopenia Osteopatia z niedoborem witaminy D Osteoporoza (T-score < -2) Oporna osteoporoza	Bisfosfoniany w przypadku gdy T-score < -2 Suplementacja witaminy D (± witaminy K ₂) Bisfosfoniany Inhibitor RANKL i/lub IFN-α
Zmiany skórne Postaci ciężkie/oporne	Antagonista receptora H ₁ Dodatkowo glikokortykosteroidy (systemowo/ miejscowo) i/lub terapia UVA lub PUVA
Progresja choroby bez AHN c-KIT D816V+ ASM o powolnym przebiegu c-KIT D816V- ASM o powolnym przebiegu ASM o szybkim przebiegu/MCL ASM/MCL niekwalifikujący się do allo-HSCT Leczenie paliatywne	Midostauryna, kladrybina, IFN-α Imatynib, masytynib, midostauryna Polichemioterapia + allo-HSCT Midostauryna, kladrybina, IFN-α Midostauryna, hydroksymocznik
Progresja choroby z/do AHN ASM-AHN lub MCL-AHN, lub ISM-AHN	Zasadnicze leczenie ASM/MCL Zasadnicze leczenie AHN

MCAS (*mast cell activation syndrome*) — zespół aktywacji komórek tucznych; RANKL — *receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand*; IFN-α (*interferon alpha*) — interferon alfa; UVA (*ultraviolet*) — promieniowanie ultrafioletowe; PUVA (*psoralen plus ultraviolet A*) — psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A; ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) — agresywna mastocytoza układowa; AHN (*associated-hematologic neoplasm*) — związana z nowotworem hematologicznym; MCL (*mast cell leukemia*) — białaczka mastocytowa; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ASM-AHN (*aggressive systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) — agresywna mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym; MCL-AHN (*mast cell leukemia with an associated hematologic neoplasm*) — białaczka mastocytowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym; ISM-AHN (*indolent systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) — indolentna/lagodna mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym

mogą odnieść korzyści z leczenia małymi dawkami glikokortykosteroidów i/lub kromoglikanem disodowym [38].

Anafilaksja i zespół aktywacji komórek tucznych

U chorych z SM ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych określa się jako wysokie, niezależnie od postaci choroby, stężenia tryptazy w surowicy czy stopnia zajęcia narządowego [4, 12, 14, 38–40]. W przypadkach, w których nie

można zidentyfikować czynnika wyzwalającego/aler genu, reakcje te mogą wystąpić w dowolnym momencie. Największy wpływ na ryzyko ciężkości anafilaksji ma alergia zależna od IgE, w szczególności na jad owadów błonkoskrzydłych (pszczoły lub osy) (tab. 3) [38–44].

W praktyce klinicznej anafilaksja i zespół aktywacji komórek tucznych (MCAS, *mast cell activation syndrome*) występuje rzadko, ale objawy są poważne i często bezpośrednio zagrażają życiu. Typowo rozwijają się reakcje nadwrażliwości, któ-

re są ciężkie, ogólnoustrojowe oraz nawracające [10, 45]. MCAS cechuje występowanie objawów zależnych od mediatorów mastocytów ze strony dwóch lub większej liczby układów (napadowe zaczerwienienie *flushing*, świąd skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, niedrożność i świąd nosa, świsty, świąd gardła, ból głowy, niedociśnienie, biegunka). Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie wzrostu stężenia tryptazy w surowicy o 20% powyżej wartości wyjściowej (w odstępie 2–4 h od pojawienia się objawów). Objawy anafilaksji przebiegają zwykle z ciężkim niedociśnieniem. Obserwuje się dobre odpowiedzi kliniczne na adrenalinę, glikokortykosteroidy oraz leki przeciwhistaminowe działające na receptory H₁ i H₂ [45, 46].

Wyróżnia się trzy typy MCAS: pierwotny, znany jako monoklonalny MCAS (MMAS, monoclonal mast cell activation syndrome), z obecnym klonem mastocytów wykazującym mutację *c-KIT*; wtórny spowodowany przez alergię IgE-zależną (większość przypadków) lub inne choroby zapalne, oraz idiopatyczny. Objawy anafilaksji u chorych z SM często mają podłoże mieszane. Występują cechy zarówno pierwotnego, jak i wtórnego MCAS, co zwiększa ryzyko rozwoju ciężkich reakcji anafilaktycznych. Pacjenci z SM zwykle wymagają intensywnego leczenia przeciwalergicznego, w tym immunoterapii, glikokortykosteroidów, leków ukierunkowanych na mediatorzy i/lub przeciwciał monoklonalnych anti-IgE (np. omalizumab) [47, 48].

Wszystkim chorym z CM i SM zaleca się, aby unikali potencjalnych „wyzwalaczy”, które mogą powodować aktywację mastocytów, a tym samym objawy kliniczne [11, 46, 47]. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powinni być zawsze zaopatrzeni w adrenalinę do samodzielnego podania i unikać sytuacji, w których mogą być sami i przebywać z dala od opieki medycznej. Objawowym pacjentom zaleca się unikanie pokarmów i napojów bogatych w histaminę. Ponadto wszyscy chorzy z SM powinni otrzymywać profilaktycznie leki blokujące HR, w tym ukierunkowane na HR1 i HR2 (tab. 4) [11, 12, 44].

Leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami może być wymagane u chorych z wywiadem reakcji alergicznych zależnych od IgE (tab. 4). Natomiast w przypadkach o ciężkim przebiegu, z reakcjami na takie alergeny, jak jad pszczoł lub os, standardowo stosuje się przewlekle, swoistą immunoterapię. W przypadkach opornych należy rozważyć leczenie eksperymentalne służące obniżeniu miana IgE (np. z omalizumabem) [10, 45–48].

Nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje, dlaczego u wielu chorych z SM nigdy nie rozwijają

się żadne objawy związane z mediatorem, mimo że są obciążeni nowotworowym klonem komórek tucznych oraz czy inne mediatory poza tryptazą mogą również znaleźć zastosowanie jako markery specyficzne dla MCAS. Niejasnym jest także, które somatyczne mutacje wiodące mogą zwiększać aktywację mastocytów. Wreszcie bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy pacjenci z SM, u których są obecne dodatkowe kopie genu alfa-tryptazy (dziedziczna alfa-tryptazemia), są bardziej zagrożeni ryzykiem rozwoju MCAS w porównaniu z tymi bez mutacji.

Choroba kostna

U chorych z SM obserwuje się zwiększone stężenia cytokin zaangażowanych w proces przebudowy tkanki kostnej, takich jak interleukina 6 (IL-6) oraz RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand*) [49, 50]. Pozostaje jednak niejasne, czy te cytokiny wiążą się i w jakim mechanizmie z procesem utraty kości (osteopenia/osteoporoza) w przebiegu choroby, czy oddziałują analogicznie do procesów osteolizy obserwowanych w dyskrazjach plazmocytarnych. W SM stosunkowo często współwystępują osteopenia i osteoporoza [49, 51, 52]. Rekomenduje się standardową densytometrię diagnostyczną kości u wszystkich pacjentów z SM (w momencie rozpoznania oraz w czasie obserwacji) niezależnie od wieku, płci lub objawów klinicznych [12, 45]. Co więcej, powtarzanie badania zaleca się nawet w przypadkach bezobjawowych. U kobiet oraz u chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy ryzyko rozwoju osteoporozy w przebiegu SM jest szczególnie wysokie. Ryzyko wzrasta także w przypadku nieleczonego niedoboru witaminy D i/lub nadużywania alkoholu. Otyłość nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy *per se*, chyba że chory jest unieruchomiony w związku z otyłością. Jest natomiast istotnym czynnikiem ryzyka powikłań osteoporozy (najczęściej kompresyjnych złamań kręgosłupa).

W zaawansowanych postaciach SM ogniska osteolityczne można wykryć w badaniach rentgenowskich [9, 12]. Rzadko są to duże zmiany zawierające klinicznie istotny naciek komórek tucznych [11]. U chorych może występować miejscowy ból kości jako objaw wiodący lub nawet początkowy (gdy nie występują żadne zmiany skórne). Tę grupę chorych cechuje wysokie ryzyko złamań patologicznych kości i progresji choroby. W celu potwierdzenia diagnozy zwykle jest konieczna biopsja celowana zmian. Potwierdzenie miejscowego nacieczenia przez komórki tuczne stanowi o rozpoznaniu zaawansowanej SM. W leczeniu stosuje się leki

cytoredukcyjne lub IFN- α , a ponadto bisfosfoni-
ny (jako uzupełnienie leczenia modyfikującego
przebieg choroby). Najczęściej jednak ogniska
osteolityczne są małe i nieistotne klinicznie. Takie
niewielkie zmiany można wykryć we wszystkich
wariantach SM, w tym ISM; nie zaliczają się do ob-
jawów C (wskazujących na postać zaawansowaną).

Ważne jest, że tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), scyntygrafia czy pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) mogą zwiększać czułość diagnostyki, ale nadal nie są uznane za standardowe w ocenie zmian kostnych w mastocytozie.

Stosowanie bisfosfoniów należy rozpocząć, gdy wskaźnik T-score w densytometrii kości obniży się poniżej -2 . Kontrolne badania zaleca się co 6–12 miesięcy bez względu na postać SM, wiek czy choroby towarzyszące [12, 50]. Wszyscy pacjenci z niedoborem witaminy D powinni otrzymywać jej suplementację, a w przypadkach głębokich deficytów — również witaminę K₂. W sytuacji niepowodzenia terapii bisfosfoniarami można rozważyć zastosowanie inhibitorów RANKL (denosumab) i/lub małej dawki IFN- α (tab. 4) [53, 54]. O ile to możliwe, należy unikać przewlekłej systemowej steroidoterapii.

Zaburzenie psychiczne

Obecne u chorych z mastocytozą problemy psychologiczne, zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne stanowią ważny aspekt kliniczny. W wielu przypadkach choroby wymagają leczenia objawowego, na przykład leków przeciwdepresyjnych. Pozostaje niejasne, czy te objawy są wywoływane przez mediatory pochodzące z komórek tucznych [55, 56].

Postępowanie w zaawansowanej mastocytozie układowej

W ocenie hematologicznej najważniejszym jest, czy u pacjenta występuje i czy rozwija się u niego zaawansowana postać SM. Chociaż ogólnie ryzyko określa się jako stosunkowo niskie, to są obserwowane progresje postaci ISM do ASM, SM-AHN lub MCL [7, 17–19, 23, 53]. U chorych z ISM wysokiego ryzyka zaleca się ściślejsze monitorowanie (co 3–6 miesięcy), a w przypadku podejrzenia progresji (np. obniżenie liczby płytek krwi [PLT, *platelets*], rozwój wodobrzusza, postępująca organomegalia i/lub wzrost stężenia ALP) — ponowne badanie histopatologiczne szpiku kostnego z oceną wszystkich markerów molekularnych [10, 12].

W przypadku chorych z zaawansowanymi wariantami SM kluczowym jest, czy chory kwalifikuje się i zgadza na przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [35, 58, 59]. U chorych z powolną progresją procedurę tę można opóźnić, ale należy podjąć leczenie kładrybiną (2-CdA) lub inhibitorem kinazy tyrozynowej, takim jak midostauryna (tab. 4) [58–61]. Z jednej strony celem terapii cytoredukcyjnej jest pogłębienie odpowiedzi klinicznej, spowodowanie ustąpienia objawów C, zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, organomegalii oraz objawów związanych z mediatorami. Mechanizm działania leków jest w zasadzie dwukierunkowy — wpływają na przeżycie/ekspansję nowotworowych mastocytów oraz ich aktywację. Co ciekawe, zaobserwowano, że midostauryna tłumi zależne od IgE wydzielanie histaminy w komórkach tucznych i bazofilach [61, 62]. Z drugiej strony leczenie wywołuje pewne działania niepożądane; kładrybina może indukować cytopenię, immunosupresję i wysypki [60] natomiast stosowaniu midostauryny często towarzyszą nudności i wymioty [31].

W grupie chorych bez obecnej mutacji *c-KIT D816V* znaczną cytoredukcję można uzyskać za pomocą imatynibu lub masytynibu [63–65]. W leczeniu można również rozważyć użycie IFN- α , u chorych z ASM o powolnym przebiegu obserwowano klinicznie znaczące odpowiedzi [66, 67]. W przypadku stabilnego przebiegu choroby, gdy chory nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na allo-HSCT, leczenie powinno być kontynuowane do czasu jej progresji lub pojawienia się objawów niepożądanych [11, 12].

W opornej lub szybko postępującej zaawansowanej SM zwykle zaleca się schematy chemioterapii stosowane w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka [12, 28, 68]. Rekomenduje się leczenie skojarzone analogami nukleozydów z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny (protokół FLAG [fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów {GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*}] lub CLAG (cytarabina, kładrybina, GM-CSF) oraz midostauryną. Inną opcją jest zastosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) z polichemioterapią (zamiast midostauryny), szczególnie w przypadkach kiedy dominujący (sub)klon jest nieobecny lub brakuje mutacji *c-KIT D816V*, ale jest wyrażona ekspresja CD33 [68]. W każdym powyższym przypadku, niezależnie od statusu progresji, należy rozważyć allo-HSCT [35, 58, 59].

U chorych starszych i w gorszym stanie sprawności leczenie powinno być kontynuowane możliwie tak długo, jak długo pozostaje skuteczne i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. W przypadkach oporności choroby można rozważyć terapię paliatywną hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*) [59].

Szczególnie trudna pozostaje kwalifikacja do leczenia chorych z SM-AHN. Należy oddzielnie ustalić plan leczenia SM i towarzyszącego nowotworu (AHN, *associated-hematologic neoplasm*) oraz określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji [14, 59].

Jedynym sposobem wyleczenia SM jest allo-HSCT [35, 58]. Odpowiedź na leczenie w zaawansowanej SM jest lepsza u chorych, u których nie doszło do progresji do MCL. Korzyść zwiększa kondycjonowanie mieloablacyjne w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności [35]. Wpływ terapii podtrzymującej z użyciem inhibitorów KIT, tj. midostauryny, po przeprowadzonym allo-HSCT na przeżycie długoterminowe (wolne od progresji) obecnie pozostaje nieznany. Wydaje się jednak celowym kontynuowanie leczenia midostauryną, aby stłumić resztkowe klony z mutacją *c-KIT*. Zaleca się, aby u chorych zakwalifikowanych do allo-HSCT kontynuować podawanie midostauryny do momentu rozpoczęcia kondycjonowania, a następnie ponownie wdrożyć w dobie +30. po zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań i nastąpiła pełna regeneracja parametrów morfotycznych [58].

Postępowanie w mastocytozie u pacjentek w ciąży

Dane literaturowe dotyczące wpływu mastocytozy na przebieg ciąży są w zasadzie jednostkowe. Komórki tuczne, które mają zarówno receptory estrogenowe, jak i progesteronowe, znajdują się w łożysku i mięśniówce macicy [69, 70]. Ich mediatorzy, w szczególności histamina, biorą udział w wielu aspektach ciąży — od implantacji blastocysty do rozwoju łożyska, po wpływ na przebieg porodu [69–71]. W związku ze stymulacyjnym wpływem histaminy na skurcze mięśniówki macicy istnieją uzasadnione obawy o zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego [69, 70, 72]. Nie ma natomiast twardych dowodów na to, że mastocytoza prowadzi do istotnie zwiększonego ryzyka istotnych powikłań u matek i płodów. Wprawdzie zaobserwowano, że odsetek spontanicznych poronień w Polsce wydaje się nieco wyższy u pacjentek z mastocytozą niż w populacji ogólnej (25–30% vs. 8–20%) [72], jednak

istnieją obserwacje wskazujące, że mastocytoza nie wpływa na przebieg ciąży ani stan zdrowia dziecka, a częstość występowania powikłań bywa porównywalna do obserwowanej w populacji ogólnej [73, 74].

Celem leczenia mastocytozy w czasie ciąży jest złagodzenie objawów przy jednoczesnym zrównoważeniu ryzyka związanego z wpływem stosowanych leków na płód. Postępowanie zachowawcze zazwyczaj obejmuje unikanie „wyzwalaczy”, profilaktyczne leczenie przeciwhistaminowe oraz kortykosteroidy, a także epinefrynę w razie potrzeby [69, 70, 74]. Leki przeciwhistaminowe H₁ i H₂ wydają się bezpieczne w okresie ciąży. W sytuacjach szczególnych, gdy konieczna jest terapia cyto redukcyjna, w pierwszej kolejności powinno się rozważyć IFN- α . Co ciekawe, z dotychczasowych danych wynika, że 22–33% pacjentek doświadczyło pogorszenia objawów związanych z mastocytozą podczas ciąży, natomiast około 33% wykazywało poprawę [69, 70, 74, 75].

Podsumowanie

Złożone mechanizmy molekularne, zajęcie wielonarządowe oraz zmienny przebieg kliniczny mastocytozy wymagają wielodyscyplinarnego podejścia zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu. Podstawami postępowania w przypadku chorych z niezaawansowanymi postaciami choroby najczęściej są kontrola objawów i eliminacja/kontrola czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących. U pacjentów z objawami związanymi z uwalnianiem mediatorów należy ściśle unikać aktywacji mastocytów. Niezależnie od postaci SM wszyscy chorzy powinni stosować profilaktykę antagonistami HR (HR₁ + HR₂). W przypadkach nasilonej osteopenii lub osteoporozy zwykle podaje się bisfosfoniany i IFN- α . W zaawansowanej SM kluczowa pozostaje kwestia, czy pacjent jest kandydatem do allo-HSCT, która stanowi jedyną, jak dotychczas, opcję wyleczenia. U chorych niekwalifikujących się do transplantacji należy dążyć do długoterminowej kontroli choroby, podając leki cyto redukcyjne. W każdym przypadku plan leczenia powinien być ustalony w sposób multidyscyplinarny i dostosowany do danego chorego.

Konflikt interesów

MH, ASS, GH, TS, AM, BKB, MPS — uczestnictwo w Komitecie Doradczym (*Advisory Board*) firmy Novartis, wykłady sponsorowane dla firmy Novartis. KG — wykłady sponsorowane dla firmy Novartis.

Piśmiennictwo

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544).
2. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*. 2007; 74(2): 121–132, doi: [10.1159/000101711](https://doi.org/10.1159/000101711), indexed in Pubmed: [17587883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17587883/).
3. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008; 112(4): 946–956, doi: [10.1182/blood-2007-11-078097](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097), indexed in Pubmed: [18684881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684881/).
4. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3(4): 497–516, doi: [10.1586/ehm.10.42](https://doi.org/10.1586/ehm.10.42), indexed in Pubmed: [21083038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083038/).
5. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann Allergy*. 1994; 73: 197–202.
6. Uzzaman A, Maric I, Noel P, et al. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(4): 629–634, doi: [10.1002/pbc.22125](https://doi.org/10.1002/pbc.22125), indexed in Pubmed: [19526526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526526/).
7. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727–5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237), indexed in Pubmed: [19363219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363219/).
8. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1): 35–45, doi: [10.1016/j.jaci.2015.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034), indexed in Pubmed: [26476479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476479/).
9. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001; 25(7): 603–625, doi: [10.1016/s0145-2126\(01\)00038-8](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(01)00038-8), indexed in Pubmed: [11377686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377686/).
10. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014; 69(10): 1267–1274, doi: [10.1111/all.12436](https://doi.org/10.1111/all.12436), indexed in Pubmed: [24836395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836395/).
11. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(12), doi: [10.3390/ijms20122976](https://doi.org/10.3390/ijms20122976), indexed in Pubmed: [31216696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216696/).
12. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(6): 435–453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x), indexed in Pubmed: [17537151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537151/).
13. Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 29(6): 1223–1232, doi: [10.1038/leu.2015.24](https://doi.org/10.1038/leu.2015.24), indexed in Pubmed: [25650093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650093/).
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: [27069254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/).
15. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica*. 2011; 96(3): 482–484, doi: [10.3324/haematol.2010.034553](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.034553), indexed in Pubmed: [21193416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193416/).
16. Horny HP, Akin C, Arber D. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. ed. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017: 62–69.
17. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009; 114(18): 3769–3772, doi: [10.1182/blood-2009-05-220145](https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-220145), indexed in Pubmed: [19713463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713463/).
18. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3): 514–521, doi: [10.1016/j.jaci.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.003), indexed in Pubmed: [19541349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541349/).
19. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood*. 2010; 115(1): 150–151, doi: [10.1182/blood-2009-10-249979](https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-249979), indexed in Pubmed: [20056798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056798/).
20. Valent P, Elberink JO, Gorska A, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): set up, projects, and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1): 81–87, doi: [10.1016/j.jaip.2018.09.024](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.024), indexed in Pubmed: [30416055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416055/).
21. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 122(14): 2460–2466, doi: [10.1182/blood-2013-04-496448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496448), indexed in Pubmed: [23958953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958953/).
22. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia*. 2015; 29(5): 1115–1122, doi: [10.1038/leu.2015.4](https://doi.org/10.1038/leu.2015.4), indexed in Pubmed: [25567135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567135/).
23. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V+ advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 30(1): 136–143, doi: [10.1038/leu.2015.284](https://doi.org/10.1038/leu.2015.284), indexed in Pubmed: [26464169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464169/).
24. Muñoz-González JI, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2814–2828, doi: [10.1182/bloodadvances.2018020628](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020628).
25. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014; 69(6): 810–813, doi: [10.1111/all.12409](https://doi.org/10.1111/all.12409), indexed in Pubmed: [24750133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750133/).
26. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350, doi: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190), indexed in Pubmed: [27416984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416984/).
27. Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood*. 2006; 107(2): 752–759, doi: [10.1182/blood-2005-07-3022](https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3022), indexed in Pubmed: [16189265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189265/).

28. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 2014; 25(9): 1691–1700, doi: [10.1093/annonc/mdu047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu047), indexed in Pubmed: 24675021.
29. Georjin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, et al. Mast cell leukemia. *Blood.* 2013; 121(8): 1285–1295, doi: [10.1182/blood-2012-07-442400](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442400).
30. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.* 2003; 31(8): 686–692, doi: [10.1016/s0301-472x\(03\)00112-7](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00112-7), indexed in Pubmed: 12901973.
31. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: 27355533.
32. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: an open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3): 1006–1008. e7, doi: [10.1016/j.jaci.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.003), indexed in Pubmed: 29890238.
33. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia.* 2018; 32(2): 470–478, doi: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234), indexed in Pubmed: 28744009.
34. Gotlib J, Berubé C, Growney JD, et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood.* 2005; 106(8): 2865–2870, doi: [10.1182/blood-2005-04-1568](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1568), indexed in Pubmed: 15972446.
35. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29): 3264–3274, doi: [10.1200/JCO.2014.55.2018](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2018), indexed in Pubmed: 25154823.
36. Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 127(2): 156–159, doi: [10.1159/000048190](https://doi.org/10.1159/000048190), indexed in Pubmed: 11919429.
37. Pyatilova P, Teplyuk N, Olisova O, et al. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: a case series and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018; 57(9): e59–e64, doi: [10.1111/ijd.14103](https://doi.org/10.1111/ijd.14103), indexed in Pubmed: 30133755.
38. Horan RF, Sheffer AL, Austen KE. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85(5): 852–855, doi: [10.1016/0091-6749\(90\)90067-e](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90067-e), indexed in Pubmed: 2110198.
39. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(8): 450, doi: [10.1007/s11882-014-0450-8](https://doi.org/10.1007/s11882-014-0450-8), indexed in Pubmed: 24947681.
40. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Spanish Network on Mastocytosis (REMA), Italian Network on Mastocytosis (RIMA). Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 520–528, doi: [10.1016/j.jaci.2013.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.020), indexed in Pubmed: 23921094.
41. Theoharides TC, Valent P, Akin C, et al. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 163–172, doi: [10.1056/NEJMra1409760](https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760), indexed in Pubmed: 26154789.
42. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy.* 2009; 64(9): 1379–1382, doi: [10.1111/j.1398-9995.2009.02108.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02108.x), indexed in Pubmed: 19627274.
43. Akin C. Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(1): 34–38, doi: [10.1007/s11882-009-0080-8](https://doi.org/10.1007/s11882-009-0080-8), indexed in Pubmed: 20425512.
44. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2): 614–615, doi: [10.1016/j.jaci.2012.10.052](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.052), indexed in Pubmed: 23273956.
45. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 157(3): 215–225, doi: [10.1159/000328760](https://doi.org/10.1159/000328760), indexed in Pubmed: 22041891.
46. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(2): 277–285, doi: [10.1016/j.iac.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.010), indexed in Pubmed: 25841551.
47. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(7): 914–920, doi: [10.1111/cea.12318](https://doi.org/10.1111/cea.12318), indexed in Pubmed: 24702655.
48. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(6): 1550–1551, doi: [10.1016/j.jaci.2007.03.032](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.032), indexed in Pubmed: 17481708.
49. Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, et al. Bone disease in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38(3): 443–454, doi: [10.1016/j.iac.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.013), indexed in Pubmed: 30007462.
50. Rabenhorst A, Christopheit B, Leja S, et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(5): 1234–1237. e7, doi: [10.1016/j.jaci.2013.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.019), indexed in Pubmed: 23910691.
51. Manara M, Varenna M, Cantoni S, et al. Osteoporosis with vertebral fractures in young males, due to bone marrow mastocytosis: a report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 97–100.
52. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 383–396, doi: [10.1016/j.iac.2014.01.011](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.011), indexed in Pubmed: 24745681.
53. Mayado A, Teodosio C, Garcia-Montero AC, et al. Increased IL6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression. *Leukemia.* 2016; 30(1): 124–130, doi: [10.1038/leu.2015.176](https://doi.org/10.1038/leu.2015.176), indexed in Pubmed: 26153655.
54. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(8): 2411–2421, doi: [10.1007/s00198-016-3539-1](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3539-1), indexed in Pubmed: 26892042.
55. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G, et al. Denosumab for the treatment of mastocytosis-related osteoporosis: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100(6): 595–598, doi: [10.1007/s00223-017-0241-z](https://doi.org/10.1007/s00223-017-0241-z), indexed in Pubmed: 28229176.
56. Moura DS, Georjin-Lavialle S, Gaillard R, et al. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 407–422, doi: [10.1016/j.iac.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.001), indexed in Pubmed: 24745683.
57. Boddaert N, Salvador A, Chandresris MO, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(8): e1197, doi: [10.1038/tp.2017.137](https://doi.org/10.1038/tp.2017.137), indexed in Pubmed: 28786975.

58. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(8): 1348–1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018), indexed in Pubmed: 27131865.
59. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2010; 116(26): 5812–5817, doi: [10.1182/blood-2010-08-292144](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-292144), indexed in Pubmed: 20855864.
60. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009–1016, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743), indexed in Pubmed: 26002962.
61. Gotlib J. A molecular roadmap for midostaurin in mastocytosis. *Blood.* 2017; 130(2): 98–100, doi: [10.1182/blood-2017-05-781237](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781237), indexed in Pubmed: 28705853.
62. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2367–2376, doi: [10.1093/annonc/mdx290](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx290), indexed in Pubmed: 28945834.
63. Alvarez-Twose I, González P, Morgado JM, et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2012; 30(12): e126–e129, doi: [10.1200/JCO.2011.38.9973](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9973), indexed in Pubmed: 22370312.
64. Valent P, Cerny-Reiterer S, Hoermann G, et al. Long-lasting complete response to imatinib in a patient with systemic mastocytosis exhibiting wild type KIT. *Am J Blood Res.* 2014; 4(2): 93–100, indexed in Pubmed: 25755909.
65. Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol.* 2010; 85(12): 921–925, doi: [10.1002/ajh.21894](https://doi.org/10.1002/ajh.21894), indexed in Pubmed: 21108325.
66. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leukemia Res.* 2004; 28(3): 249–257, doi: [10.1016/s0145-2126\(03\)00259-5](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(03)00259-5).
67. Bjerrum OW. Interferon- α treatment in systemic mastocytosis. *Curr Drug Targets.* 2011; 12(3): 433–436, doi: [10.2174/138945011794815293](https://doi.org/10.2174/138945011794815293), indexed in Pubmed: 21143153.
68. Alvarez-Twose I, Martínez-Barranco P, Gotlib J, et al. Complete response to gemtuzumab ozogamicin in a patient with refractory mast cell leukemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1753–1756, doi: [10.1038/leu.2016.30](https://doi.org/10.1038/leu.2016.30), indexed in Pubmed: 26876592.
69. Madendag IC, Madendag Y, Tarhan I, et al. Mastocytosis in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(2): 192–196, doi: [10.1016/S1028-4559\(10\)60040-X](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60040-X), indexed in Pubmed: 20708527.
70. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front Immunol.* 2014; 5: 231, doi: [10.3389/fimmu.2014.00231](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00231), indexed in Pubmed: 24904581.
71. Donahue JG, Lupton JB, Golichowski AM. Cutaneous mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 2): 813–815, doi: [10.1016/0029-7844\(94\)00305-w](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00305-w), indexed in Pubmed: 7724121.
72. Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, et al. Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146924, doi: [10.1371/journal.pone.0146924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146924), indexed in Pubmed: 26796887.
73. Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156(1): 104–111, doi: [10.1159/000321954](https://doi.org/10.1159/000321954), indexed in Pubmed: 21447966.
74. Worobec AS, Akin C, Scott LM, et al. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3): 391–395, doi: [10.1016/s0029-7844\(99\)00591-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00591-8), indexed in Pubmed: 10711550.
75. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of mastocytosis in pregnancy: a review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1217–1223, doi: [10.1016/j.jaip.2017.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.021), indexed in Pubmed: 28739366.

Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych

Pharmacological treatment of primary immune thrombocytopenia in adults

Krzysztof Chojnowski

Zakład Zaburzeń Hemostazy Katedry Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

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

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

Hematologia 2020; 11, 2: 73–81

Abstract

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

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

Hematologia 2020; 11, 2: 73–81

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

Wprowadzenie

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

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

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

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

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

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

Leczenie początkowe

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

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

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

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

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

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

Leczenie drugiego wyboru (ITP przetrwała/przewlekła)

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

Tabela 2. Leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej drugiego wyboru

Table 2. Second-line treatment of primary immune thrombocytopenia

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 3. Charakterystyka romiplostymu i eltrombopagu

Table 3. Characteristics of romiplostim and eltrombopag

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

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

należy monitorować liczbę PLT i dostosowywać do niej dawkę leku. Włóknienie szpiku może się wiązać ze stymulacją megakariopoezy i zwiększonym wytwarzaniem transformującego czynnika wzrostu β_1 . Wieloletnie obserwacje wskazują jednak, że włóknienie szpiku dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów, jest zwykle nieistotne klinicznie i ustępuje po odstawieniu TPO-RA [13]. Ze względu na bezpieczeństwo zaleca się okresową kontrolę rozmazu krwi obwodowej i w uzasadnionych przypadkach badanie histopatologiczne szpiku z barwieniem na włókna retikulino- i kolagenowe.

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

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

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

Wybór TPO-RA

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

Odmienna budowa chemiczna i miejsce oddziaływania z receptorem mogą być odpowiedzialne za to, że w przypadku niepowodzenia lub utraty odpowiedzi na jeden z TPO-RA zmiana romiplostymu na eltrombopag lub eltrombopagu na romiplostym pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u około 50% pacjentów [15]. Dlatego oba leki powinny być dostępne do leczenia przewlekłej ITP.

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

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

Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym, humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenom CD20 na limfocytach B. W leczeniu ITP jest stosowany dożylnie w dawce 375 mg/m² powtarzanej co tydzień przez 4 tygodnie. Mniejsze dawki (100 mg/m² co tydzień przez 4 tyg.) również mogą być skuteczne, ale czas do uzyskania odpowiedzi jest dłuższy. Dane z piśmiennictwa wskazują, że około 60% pacjentów z ITP odpowiada na leczenie, a 20% pozostaje w remisji po 5 latach [17]. Zwiększenie liczby PLT występuje najczęściej 1–2 tygodnie do 6–8 tygodni po podaniu pierwszej dawki leku. Rytuksymab jest przeciwwskazany u chorych z potwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby typu B.

Fostamatynib

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

Który lek wybrać?

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

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

Dalsze leczenie ITP o mniej pewnej skuteczności i potencjalnie większej toksyczności

Leki immunosupresyjne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inne leki stosowane w leczeniu ITP

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

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

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

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

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

Wybór leku

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

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

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo

1. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 275–288, doi: [10.1055/s-0039-1700512](https://doi.org/10.1055/s-0039-1700512), indexed in Pubmed: [31830764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830764/).
2. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; 97(9): 2549–2554, doi: [10.1182/blood.v97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.v97.9.2549), indexed in Pubmed: [11313240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313240/).
3. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; 113(11): 2386–2393, doi: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503), indexed in Pubmed: [19005182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005182/).
4. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(8): 660–664, doi: [10.1097/00043426-200308000-00017](https://doi.org/10.1097/00043426-200308000-00017), indexed in Pubmed: [12902925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12902925/).
5. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000; 160(11): 1630–1638, doi: [10.1001/archinte.160.11.1630](https://doi.org/10.1001/archinte.160.11.1630), indexed in Pubmed: [10847256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847256/).
6. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia — current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTL. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(Suppl 5): 1–30, doi: [10.1159/000492187](https://doi.org/10.1159/000492187), indexed in Pubmed: [30235458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235458/).
7. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia.

Blood Adv. 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).

8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated International Consensus Report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
9. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3(10): e489–e496, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30109-0), indexed in Pubmed: [27658982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658982/).
10. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; 104(9): 2623–2634, doi: [10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168), indexed in Pubmed: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/).
11. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017; 130(23): 2527–2536, doi: [10.1182/blood-2017-04-748707](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707), indexed in Pubmed: [29042367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042367/).
12. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2), indexed in Pubmed: [18242413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242413/).
13. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: [31073079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073079/).
14. Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, et al. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012; 28(3): 249–258, doi: [10.1017/S0266462312000414](https://doi.org/10.1017/S0266462312000414), indexed in Pubmed: [22980701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980701/).
15. Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): 58–64, doi: [10.1002/ajh.24935](https://doi.org/10.1002/ajh.24935), indexed in Pubmed: [28983953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983953/).
16. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets.* 2020 [Epub ahead of print]: 1–11, doi: [10.1080/09537104.2020.1745168](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1745168), indexed in Pubmed: [32281449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281449/).
17. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; 2(2): e75–e81, doi: [10.1016/S2352-3026\(15\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00003-4), indexed in Pubmed: [26687612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687612/).
18. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018; 93(7): 921–930, doi: [10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125), indexed in Pubmed: [29696684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696684/).
19. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 546–553, doi: [10.1002/ajh.25444](https://doi.org/10.1002/ajh.25444), indexed in Pubmed: [30784097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784097/).

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

Przegląd informacji na temat SARS-CoV-2 oraz wywoływanej przez niego COVID-19

Review of information on SARS-CoV-2 and the COVID-19

Justyna Błach^{ORCID}, Jacek Roliński

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

W grudniu 2019 roku w Wuhan w prowincji Hubei w Chinach zdiagnozowano zapalenie płuc o nieznanym przyczynie. W styczniu 2020 roku zidentyfikowano nowy koronawirus, który nazwano SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła chorobę spowodowaną przez SARS-CoV-2 jako COVID-19 (coronavirus disease 2019). Choroba ta rozprzestrzeniła się szeroko na całym świecie; wirusa wykryto już w 185 państwach (stan na 29.04.2020). W niniejszym opracowaniu przeglądowym podsumowano cechy kliniczne, diagnostykę i immunopatologię SARS-CoV-2. Podkreślono potrzebę wykonywania dalszych badań nad terapiami stosowanymi w leczeniu COVID-19. Tylko kompleksowe zrozumienie tych zagadnień pozwoli kontrolować chorobę.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, immunopatologia, diagnostyka

Hematologia 2020; 11, 2: 82–94

Abstract

In December 2019, in Wuhan (Hubei province) in China, an unknown cause of pneumonia was diagnosed. In January 2020, a new coronavirus was identified, which was called SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). The World Health Organization has declared the disease caused by SARS-CoV-2 as COVID-19 (coronavirus disease 2019). Currently, COVID-19 disease has spread widely throughout the world, the virus has already been detected in 185 countries (as of 29.04.2020). In this review, we summarized the clinical features, diagnosis and immunopathology of the SARS-CoV-2. We emphasize the need for further research into therapies used to treat COVID-19. Only a comprehensive understanding of these issues will help control the disease.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, immunopathology, diagnostics

Hematologia 2020; 11, 2: 82–94

Wprowadzenie

W grudniu 2019 roku w Chinach, w mieście Wuhan, wykryto przypadki zapaleń płuc spowodowane nieznanym patogenem. 7 stycznia 2020 roku chińskie władze ogłosiły informację o wyi-

zolowaniu nowego typu ludzkiego koronawirusa — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]. Wirus ten należy do rodziny *Coronaviridae*, rzędu *Nidovirales*. Ma pojedynczą nicię RNA o dodatniej polaryzacji [2] i wywołuje chorobę nazwaną COVID-19 (coronavirus disease

Adres do korespondencji: Justyna Błach, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, Lublin 20–093, tel. +48 81 448 64 22, e-mail: justynablach91@gmail.com

2019), którą — ze względu na zasięg — Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 11 marca 2020 roku ogłosiła mianem pandemii [3]. Wirusy z rodziny *Coronaviridae* podzielono na cztery rodzaje: alfa, beta, gamma i delta. Mogą one zakażać różne gatunki zwierząt, w tym wielbłądy, bydło, koty i nietoperze. Zdarzają się sytuacje, w których początkowo zwierzęce wirusy zarażają ludzi i prowadzą do powstania epidemii, takich jak SARS (*severe acute respiratory syndrome*) w latach 2002/2003, MERS (*Middle East respiratory syndrome*) w 2012 roku czy obecnej pandemii COVID-19 [4].

Pierwszy raz ludzki wirus z rodziny koronawirusów (CoV, *coronaviruses*) wyizolowano z próbek pobranej od osoby z cechami infekcji dróg oddechowych w 1962 roku [5]. Obecnie zidentyfikowano siedem gatunków ludzkich CoV — dwa, tj. HCoV NL63 (*human coronavirus NL63*) i HCoV 229E (*human coronavirus 229E*), należą do rodzaju alfa, a pięć, tj. HCoV OC43 (*human coronavirus OC43*), HCoV HKU1 (*Human coronavirus HKU1*), SARS CoV (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*), MERS CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) i SARS-CoV-2, do rodzaju beta [6, 7].

Pochodzenie CoV pozostaje niejasne, jednakże badania wirusologiczne i genetyczne wskazują, że nietoperze są nosicielami rezerwuarnymi dla SARS-CoV oraz MERS-CoV, które następnie wykorzystują łaskuny palmowe i wielbłądy jako gospodarzy pośrednich do rozprzestrzenienia się wśród ludzi [8, 9]. Podejrzewa się, że SARS-CoV-2 został przeniesiony na ludzi przez pangoliny (łuskowce), które są nielegalnie sprzedawane na chińskich targach [10]. Przeprowadzone badania sugerują również, że nietoperze są źródłem większości genów dla alfa- i beta-CoV, natomiast geny gamma- i delta-CoV pochodzą z wirusów występujących u ptaków. Dodatkowo uważa się, że gryzonie były rezerwuarem dla przodków linii beta-CoV, które obejmują HCoV-HKU1 i HCoV-OC43 [11, 12].

Objawy kliniczne i laboratoryjne

Choroby wywołane przez CoV mają szeroki zakres cech klinicznych — od przypadków bezobjawowych po konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Cztery ludzkie koronawirusy, HCoV-229E, -NL63, -OC43 i -HKU1, najczęściej wywołują łagodne objawy przeziębienia i są endemiczne na całym świecie, natomiast SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 mogą prowadzić do ciężkich niewydolności oddechowych [13]. Szacuje

się, że około 80% zakażeń SARS-CoV-2 przebiega łagodnie lub bezobjawowo, u 15% pacjentów przebieg zakażenia jest ciężki i wymagają oni tlenoterapii, a około 5% pacjentów w stanie bardzo ciężkim/krytycznym trafia na oddziały intensywnej terapii [14].

Średni okres inkubacji SARS-CoV-2 wynosi 2–14 dni, ale może dochodzić nawet do 24 dni; obserwuje się też bardzo wysoką zakaźność [15]. Wirus przenosi się z człowieka na człowieka poprzez bliski kontakt, przede wszystkim drogą kropelkową od zainfekowanych osób przez kaszel lub kichanie. Wyliczono, że średnio każda zakażona osoba może rozprzestrzenić infekcję na 2,2 innej osoby [16].

Chen i wsp. [16] analizowali przypadki 99 pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 i zaobserwowali u nich wystąpienie następujących objawów: gorączki (83%), kaszlu (82%), duszności (31%), bólów mięśni (11%), zmęczenia (9%), bólów głowy (8%), bólów gardła (5%), kataru (4%), bólu w klatce piersiowej (2%), biegunki (2%) oraz nudności i wymiotów (1%). Dodatkowo u połowy z tych pacjentów były obecne choroby współistniejące. W badaniu przeprowadzonym przez Huang i wsp. [14] wykazano, że spośród 41 pacjentów szpitala w Wuhan z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2 u 32% występowała choroba podstawowa, taka jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i schorzenie układu sercowo-naczyniowego, a dominującymi objawami klinicznymi były gorączka (98%), kaszel (76%), zmęczenie (44%), odkrztuszanie płwociny (28%), a rzadziej ból głowy (8%), krwioplucie (5%) i biegunka (3%).

W badaniu Chen i wsp. [16] obserwowano leukopenię u 9% pacjentów, natomiast u 24% leukocytoza utrzymywała się powyżej normy, u 38% pacjentów stwierdzano podwyższoną liczbę neutrofilów, u 12% osób — obniżoną liczbę płytek krwi; stężenie hemoglobiny i liczba limfocytów były obniżone u większości pacjentów. Stężenie albumin zmniejszyło się u 98% pacjentów, a wartość dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wzrosła u ponad połowy chorych. Nastąpił także znaczny wzrost biomarkerów związanych z infekcją, takich jak interleukina (IL) 6, ferrytyna czy białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [16]. W badaniu przeprowadzonym przez Guan i wsp. [17] wykazano, że poniżej normy pozostawały liczba limfocytów — u 83,2% zakażonych pacjentów, liczba płytek krwi u 36,2%, jak również odsetek leukocytów — u 33,7%. Obserwowano również wysokie stężenie CRP, a także podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*),

Tabela 1. Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*)

Objawy kliniczne SARS-CoV-2	Badania laboratoryjne	
	Wzrost	Obniżenie
Gorączka	Neutrofile	Limfocyty
Kaszel	CRP	Płytki krwi
Duszność	AlAT	Hemoglobina
Bóle mięśni	AspAT	Albuminy
Zmęczenie	D-dimery	
Ból głowy	LDH	
Ból gardła	Kreatynina	
Katar	Kinaza kreatynowa	
Ból w klatce piersiowej	Bilirubina	
Biegunka	Interleukina 6	
Nudności i wymioty	Ferrytyna	

CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*), kinazy kreatynowej i D-dimerów [17]. Podobne wyniki uzyskali Huang i wsp.; u 63% badanych przez nich pacjentów liczba limfocytów była zmniejszona, a stężenia AlAT, AspAT, D-dimerów, bilirubiny, kreatyniny i LDH — zwiększone [14]. W tabeli 1 podsumowano objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2.

Diagnostyka zakażenia SARS-CoV-2

Do wykrywania zakażenia SARS-CoV-2 na świecie stosuje się metody genetyczne — reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) oraz ilościową reakcją łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR, *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*). Metoda RT-PCR to technika selektywna, dzięki której można wykrywać nawet niewielką ilość materiału genetycznego wirusa. Ze względu na to, że wirus zawiera materiał genetyczny w postaci RNA, wymagana jest odwrotna transkrypcja, aby przepisać informacje na cDNA, które są potrzebne do wykonania PCR [18, 19]. Metoda RT-qPCR, czyli ilościowa PCR, inaczej jest nazywana PCR w czasie rzeczywistym. Uważa się ją za bardziej specyficzną i prostszą od konwencjonalnej metody RT-PCR. Jest również bardziej czuła, dlatego pomaga łatwiej diagnozować wczesne zakażenia [20, 21].

Wirus może być wykrywany w wymazach z gardła, z oddechu, we krwi, w płwocinie i moczu.

Zdarzają się sytuacje, w których wymazy z oddechu lub krwi są dodatnie, natomiast wymazy z gardła pozostają ujemne. W takim przypadku, szczególnie gdy pacjent nie wykazuje objawów, na podstawie ujemnego wyniku wymazu z gardła może zostać uznany za zdrowego i może stanowić zagrożenie epidemiologiczne dla innych osób. Obserwowano również przypadki, w których pacjenci podczas wczesnej infekcji uzyskiwali dodatni wynik wymazu tylko z gardła, a w późniejszym etapie choroby wirus wykrywano u nich tylko w wymazie z oddechu [22]. Według obserwacji miano wirusa w wydzielinach z dróg oddechowych jest najwyższe między 1. a 5. dniem od wystąpienia objawów choroby — może to być optymalny czas dla wykonywania testów w kierunku zakażenia [23].

U pacjentów hospitalizowanych, zakażonych SARS-CoV-2, wykonuje się badania radiologiczne, w tym bardzo często tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej. Najczęściej opisywane zmiany to obraz „mlecznej szyby” z obszarami konsolidacji płucnych lub bez nich. W większości przypadków występują one obustronnie, obwodowo, w dolnych partiach płuc. Obserwuje się również pogrubienie oskrzeli [24].

Należy pamiętać, że obecnie przyjętym standardem w diagnostyce COVID-19 są badania molekularne; nie zaleca się opierania diagnozy tylko na wynikach badań radiologicznych. Zmiany w CT obserwowane w COVID-19 nie są swoiste tylko dla tej jednostki chorobowej — mogą występować również w trakcie grypy, w kryptogennym organizującym się zapaleniu płuc, w chorobach tkanki

łączej i toksycznym uszkodzeniu płuc wywołanym lekami [25, 26].

U osób z wysoce prawdopodobnym zakażeniem SARS-CoV-2 i z ujemnym wynikiem przesiewowego badania RT-qPCR pomocne może być połączenie powtórnych testów RT-qPCR i wykonanie CT klatki piersiowej. Szczególnie tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej może być przydatna we wczesnym diagnozowaniu i ocenie ciężkości choroby u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 [27].

Obecnie nie zaleca się stosowania testów serologicznych do diagnostyki pacjentów podejrzanych o zakażenie SARS-CoV-2.

Patofizjologia i immunologia

Genom koronawirusowy koduje białka niestrukturalne (potrzebne do replikacji), białka strukturalne oraz pomocnicze. SARS-CoV-2 zawiera cztery białka strukturalne: białko fuzyjne (S), białko nukleokapsydu (N), białko błonowe (M) i białko płaszczka (E) [28].

Białko S odpowiada za interakcje z receptorami na powierzchni komórek i ułatwienie wejścia CoV do komórki docelowej. Analiza sekwencji genomu białka SARS-CoV-2 S wykazała, że jest on tylko w 75% identyczny z białkiem SARS-CoV-1 S. Receptor wejściowy wykorzystywany przez SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2 to enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) [29, 30]. Receptor ten znajduje się w wielu narządach, głównie w sercu (śródbłonek i kardiomiocyty), w nerkach (nabłonek cewkowy) i jądrach (komórki Leydiga), w płucach (pneumocyty typu 2), w wątrobie i jelitach (szczególnie w okrężnicy) [31]. Przed wniknięciem wirusa SARS do komórki gospodarza białko S musi zostać rozszczepione w dwóch miejscach przez proteazy komórkowe, zwane primingiem białka S, aby błony wirusowe i komórkowe mogły ulec fuzji. W szczególności priming białka S przez proteazę serynową 2 (TMPRSS2, *transmembrane serine protease 2*) ma kluczowe znaczenie dla infekcji komórek docelowych przez SARS-CoV-2. Być może inhibitory TMPRSS2 będą pomocne w zapobieganiu infekowaniu komórek gospodarza przez ten wirus [32].

Odpowiedź wrodzona

Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez SARS-CoV-2 niezmiennie pozostaje przedmiotem intensywnych badań, a naukowcy czerpią też informacje z odpowiedzi organizmu na inne zna-

ne CoV. W obronie przeciwwirusowej biorą udział odpowiedzi wrodzona i nabyta. Odpowiedź wrodzona ma charakter nieswoisty i stanowi pierwszą linię obrony przed patogenami. Na komórkach będących częścią wrodzonego układu immunologicznego znajdują się receptory rozpoznające wzorce (PRR, *pattern recognition receptors*), które identyfikują charakterystyczne wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*), czyli struktury specyficzne i niezmiennie dla danego drobnoustroju. W przypadku wirusów RNA postaci PAMP to wirusowe genomowe ssRNA lub produkty pośrednie występujące podczas replikacji wirusa, w tym dsRNA, które są rozpoznawane przez endosomalne receptory RNA, TLR3 (*Toll-like receptor 3*) i TLR7 (*Toll-like receptor 7*) oraz receptory cytoplazmatyczne, takie jak RIG-I-podobne i receptor MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) [33, 34]. Po rozpoznaniu dochodzi do aktywacji ścieżek sygnałowych i czynników transkrypcyjnych, które stymulują ekspresję genów kodujących cząsteczki biorące udział w rozwoju stanu zapalnego, takie jak czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), IL-1, chemokiny CCL2 czy CXCL8 oraz interferony typu I (IFN- α i IFN- β). Skuteczna wrodzona odpowiedź immunologiczna przeciwko infekcji wirusowej w dużej mierze zależy od produkcji IFN I, który ma istotny udział w powstrzymaniu replikacji i rozprzestrzenianiu się wirusa na wczesnym etapie, wpływa też na indukcję skutecznej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej [35].

W przypadku SARS-CoV i MERS-CoV odpowiedź na zakażenie wirusowe przez IFN typu I jest tłumiona. Oba CoV wykorzystują wiele strategii, aby zakłócać sygnalizację prowadzącą do wytwarzania IFN typu I [34]. Dodatkowo w ciężkich lub śmiertelnych przypadkach zakażenia SARS-CoV lub MERS-CoV konsekwentnie obserwuje się zwiększony napływ neutrofilów i monocytów–makrofagów do pęcherzyków płucnych [36]. W zakażeniu SARS-CoV lub MERS-CoV opóźnienie w produkcji IFN typu I zaburza wczesną kontrolę wirusową, prowadząc do napływu hiperzapalnych neutrofilów i monocytów–makrofagów. Nadmierny wzrost liczby wrodzonych komórek odpornościowych powoduje pogorszenie stanu klinicznego zakażonego gospodarza, który objawia się głównie immunopatologią płuc, w tym ciężkim zapaleniem płuc lub zespołem ostrej niewydolności oddechowej. SARS-CoV-2 może stosować podobne strategie do modulowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, szczególnie w tłumieniu odpowiedzi IFN typu I. Wrodzona odpowiedź immunologiczna

odgrywa kluczową rolę w reakcjach ochronnych lub destrukcyjnych. Długi okres inkubacji wirusa może być spowodowany jego właściwościami unikania odpowiedzi immunologicznej na wczesnym etapie infekcji. Długotrwałe utrzymywanie się wirusa w organizmie zaostrza reakcje zapalne, które mogą prowadzić do wyczerpania odporności i supresji immunologicznej — jako mechanizmu regulacyjnego sprzężenia zwrotnego.

Odpowiedź nabyta — komórkowa i humoralna

Do rozwoju odpowiedzi swoistej niezbędna jest prawidłowa prezentacja antygenów wirusowych przez główny układ zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) u ludzi określanej też mianem układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). Limfocyty T cytotoksyczne — Tc (CD8+) — rozpoznają peptydy związane z HLA-I, limfocyty T pomocnicze — Th (CD4+) — rozpoznają peptydy związane z HLA-II. Należy przypomnieć, że cząsteczki MHC-I znajdują się na wszystkich komórkach jądrzastych, natomiast MHC-II znajdują się na tak zwanych komórkach prezentujących antygen (np. komórki dendrytyczne, monocyty, makrofagi, limfocyty B). Prezentacja antygeny stymuluje odpowiedź humoralną i komórkową organizmu. Limfocyty T CD4+ (Th1) wytwarzają czynniki wzmacniające funkcję i proliferację komórek T CD8+, które stają się kompetentne do zabijania wirusowo zainfekowanych komórek. Limfocyty T CD4+ (Th2) pomagają limfocytom B w produkcji przeciwciał, które odgrywają rolę ochronną, ograniczając infekcję na późniejszym etapie i zapobiegają ponownemu zakażeniu w przyszłości [37]. Stwierdzono, że prezentacja antygeny SARS-CoV zależy głównie od cząsteczek MHC-I, ale MHC-II również przyczynia się do jego prezentacji [38].

W poprzednich badaniach wykazano również, że liczne polimorfizmy HLA korelują z podatnością na SARS-CoV, należą do nich HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DR B1*1202 i HLA-Cw*0801, natomiast allele HLA-DR*0301, HLA-Cw*1502 i HLA-A*0201 są związane z ochroną przed zakażeniem SARS [39–41].

Odpowiedź komórkowa

W badaniu opublikowanym przez Xu i wsp. pokazano, że liczba komórek T CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 jest znacznie zmniejszona, natomiast charakteryzują się one stanem nadmiernej aktywacji, o czym świadczą wysokie odsetki podwójnie

dotadnich subpopulacji HLA-DR (CD4 3,47% i CD38 (CD8 39,4%). Autorzy sugerują również, że nadmierna aktywacja komórek T, objawiająca się wzrostem Th17 i wysoką cytotoksycznością komórek T CD8, częściowo może tłumaczyć ciężkie uszkodzenie płuc u pacjentów z COVID-19 [42]. Stwierdzono, że zwiększona liczba granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszona liczba limfocytów korelują z ciężkością choroby [43]. U pacjentów z COVID-19 w ciężkim stanie obserwowano wzrost liczby limfocytów Th1 wydzielających duże ilości czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) i IFN- γ oraz wzrost liczby monocytów CD14+CD16+, wydzielających nadmierne ilości IL-6. Komórki te w nadmiarze występowały w krążeniu płucnym i wywoływały „burzę cytokinową” [44].

W pracy opublikowanej w „Lancet” wykazano, że zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) jest główną przyczyną śmierci w przebiegu COVID-19 [14]. Jednym z głównych mechanizmów ARDS jest, już wspomniana, „burza cytokinowa” — niekontrolowana ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna najczęściej prowadząca do zgonu, wynikająca z uwalniania dużych ilości cytokin prozapalnych (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , transformujący czynnik wzrostu β [TGF- β , *transforming growth factor β*] itp.) i chemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 itd.) przez immunologiczne komórki efektorowe występujące w przypadku zakażenia SARS-CoV [14, 34, 45]. „Burza cytokinowa”, oprócz uszkodzenia płuc wywołanego stanem zapalnym, prowadzi do innych powikłań, takich jak wstrząs czy niewydolność wielonarządowa i, potencjalnie, do śmierci. Zbadano, że komórki T pamięci CD4+ i CD8+ mogą utrzymywać się przez 4 lata u pacjentów, którzy przeżyli SARS-CoV, komórki te mogą proliferować, wywoływać odpowiedź typu opóźnionego i produkować IFN- γ [46].

Odpowiedź humoralna

W zakażeniu SARS-CoV serokonwersję wykrywano między 4. a 14. dniem od wystąpienia objawów choroby. U pacjentów badanych 2 lata po przebyciu infekcji tym wirusem wykrywano swoiste i neutralizujące przeciwciała w klasie immunoglobulin (Ig) typu G [47]. Dane dotyczące odpowiedzi przeciwciał w COVID-19 są jeszcze bardzo ograniczone. W jednym z badań zaobserwowano, że serokonwersja występuje między 8. a 21. dniem po wystąpieniu objawów [48, 49].

Podobne wyniki uzyskali Haveri i wsp. [50]; miana IgM i IgG były niskie lub niewykrywalne 4. dnia, natomiast wzrastały w dniach 9.–10. [50]. W innym wykonanym badaniu przeciwciała w klasach IgG i IgM wykrywano u niektórych pacjentów już w 4. dobie od wystąpienia objawów. Skumulowana serokonwersja IgM szybko wzrastała, począwszy od 9. dnia, a IgG — od 11. dnia po wystąpieniu objawów. Oba przeciwciała były seropozytywne u prawie wszystkich pacjentów przez ponad 30 dni [51]. Potrzeba więcej dokładniejszych badań nad kinetyką występowania przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, ich rolą w przebiegu choroby oraz swoistością i czułością testów.

W przypadku SARS-CoV-1 najsilniej neutralizujące przeciwciała są skierowane na domenę wiążącą receptor (RBD, *receptor-binding domain*) białka S, tym samym konkurencyjnie hamując wejście wirusa do komórek gospodarza [52]. W przypadku białek SARS-CoV-2 stwierdzono, że białko S i białko N wykazują najwyższą ekspresję i są najbardziej immunogenne [53]. Początkowo w badaniach nad szczepionką skupiano się właśnie na białku S, jednak okazało się, że może być to o tyle trudniejsze, że białko to występujące w SARS-CoV-2 ma dużo większe powinowactwo do receptora ACE2 niż w SARS-CoV-1 (nawet > 20 razy) [54, 55]. Tylko przeciwciała o bardzo wysokim powinowactwie są w stanie pokonać tę zależność i związać się z RBD, *receptor-binding domain* należącą do białka S. Siłę neutralizującą przeciwciała określa się przez współzawodnictwo z receptorem ACE2 o wiązanie RBD. Zaobserwowano, że przeciwciała neutralizujące, które reagowały krzyżowo między SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2, raczej wiążą rdzeń białka S niż RBD [56, 57]. Wyniki te mogą sugerować, że odpowiedź przeciwciał na RBD jest specyficzna dla gatunku wirusa, natomiast regiony, w których może dochodzić do reakcji krzyżowych przeciwciał między SARS-CoV-2 a SARS-CoV-1 i MERS-CoV, są spoza RBD.

Podsumowując, w przebiegu COVID-19 obserwuje się opóźnioną lub stłumioną odpowiedź IFN typu I podczas początkowej infekcji, nadmierną odpowiedź zapalną, prowadzącą do napływu aktywowanych granulocytów obojętnochłonnych i monocytów–makrofagów oraz silnie indukowane są limfocyty Th1/Th17 i są wytwarzane swoiste przeciwciała.

Wiek a immunologia

Z wiekiem dochodzi do niekorzystnych zmian w układzie odpornościowym, dlatego osoby starsze są bardziej narażone na pojawiające się nowe choroby zakaźne. Można zaobserwować zaburzenia we

współpracy między odpornością wrodzoną a nabytą, która jest bardzo istotna w walce z wirusem SARS [58]. U osób starszych obserwuje się istotny spadek liczby naiwnych limfocytów T, przez co dochodzi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej na nowe antygeny. Szacuje się, że pod koniec okresu dojrzewania pula nowych naiwnych limfocytów T w grasicy obniża się do około 10%, w porównaniu z okresem dzieciństwa, natomiast kolejne ograniczenie ich powstawania, do około 1%, występuje między 40. a 50. rokiem życia [59, 60]. Z powodu związanej z wiekiem dysfunkcji szpiku kostnego dochodzi też do spadku produkcji naiwnych limfocytów B, chociaż występuje to później niż w przypadku limfocytów T [59]. Zdolność do generowania adaptacyjnej odpowiedzi odpornościowej jest zaburzona przez dysfunkcję komórek prezentujących antygen oraz zaburzona i zwłókniała architektura węzłów chłonnych. Łącznie zmiany te zapobiegają odpowiedniej kontroli początkowej odpowiedzi zapalnej i zmniejszają wytwarzanie skutecznej i silnej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, która wymaga wytworzenia dużej liczby funkcjonalnych efektorowych komórek T i komórek B [61].

Leczenie

Obecnie nie ma jeszcze specyficznie działającego leku przeciw SARS-CoV-2 ani szczepionki. Najważniejszą strategią postępowania pozostaje leczenie wspomagające, w tym tlenoterapia, dożylnie podawanie płynów i stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w celu leczenia wtórnych zakażeń bakteryjnych [14].

Na całym świecie są testowane różne metody leczenia COVID-19. Do otrzymanych dotychczas wyników należy podchodzić ostrożnie, ponieważ wiele propozycji opiera się na badaniach *in vitro*, badaniach na zwierzętach doświadczalnych lub zakażeniach innymi wirusami. Przykładem mogą być wyniki badań prowadzonych z użyciem chlorochiny i hydroksychlorochiny, które w większości są mało wiarygodne. Aby określić korzyści ze stosowania tych leków potrzeba dalszych badań, które będą randomizowane i przeprowadzane w większych grupach osób, z udziałem grupy kontrolnej. Szczególnie złe dawkowanie może prowadzić do działań niepożądanych, takich jak komorowe zaburzenia rytmu serca czy niewydolność wątroby [62].

Tocilizumab

Podjęto próby leczenia COVID-19 z użyciem tocilizumabu. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które wiąże się z rozpuszczal-

nymi oraz związanymi z błonami komórkowymi receptorami dla IL-6. Skutkiem jest blokowanie działania IL-6, która jest silną cytokiną prozapalną, a zatem efekt to hamowanie „burzy cytokinowej”. Tocilizumab dotychczas stosowano w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [63].

Zaleca się stosowanie tocilizumabu u pacjentów z rozległymi, obustronnymi zmianami zapalnymi w płucach oraz u pacjentów w ciężkim stanie, u których wykryto podwyższone wartości IL-6. Podczas leczenia należy pamiętać, że przez kilka pierwszych dni stosowania tocilizumabu stężenie IL-6 w surowicy będzie podwyższone, ponieważ jej receptory zostały zablokowane [63].

Osocze i przeciwciała monoklonalne

Trwają również próby terapii pasywnymi przeciwciałami z wykorzystaniem tak zwanego osocza rekonwalescencyjnego pobranego od osób, które przebyły zakażenie SARS-CoV-2, a od ich wyzdrowienia upłynęło co najmniej 14 dni. Nie jest to nowa metoda leczenia, a pozytywne wyniki podawania osocza rekonwalescencyjnego otrzymywano u pacjentów leczonych na SARS w 2002 roku, ptasią grypę (H5N1) czy grypę A (H1N1) [64–66].

W badaniu wykonanym przez Shen i wsp. [67] zastosowano próbę leczenia osoczem rekonwalescencyjnym u 5 pacjentów chorych na COVID-19, pozostających w bardzo ciężkim stanie, u których do czasu podania osocza wykrywano SARS-CoV-2. Miano wirusa zmniejszyło się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia rekonwalescencyjnym osoczem, a stan kliniczny tych pacjentów się poprawił. Czterech pacjentów, u których stosowano wentylację mechaniczną i ciągle pozaustrojowe natlenianie krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), nie wymagało już wsparcia oddechowego przez 9 dni po transfuzji osocza. Badacze podkreślają, że przeciwciała z rekonwalescencyjnego osocza mogły się przyczynić do usunięcia wirusa, a także do znacznej poprawy stanu klinicznego pacjentów [67].

Na podstawie kilkudziesięciu opisywanych prób przetaczania osocza pacjentom z COVID-19 naukowcy sugerują, że jest to metoda bezpieczna, zmniejszająca obciążenie wirusem i przyczyniająca się do poprawy stanu klinicznego chorych. Osocze wykorzystywane w badaniach różni się od standardowego osocza tym, że zawiera przeciwciała przeciw SARS-CoV-2. Dawcy podlegają wszystkim procedurom bezpieczeństwa oddawania składników krwi, a ryzyko dla biorców potencjalnie nie różni się od ryzyka w przypadku standardowego przetaczania osocza [68].

Są także prowadzone badania nad przeciwciałami monoklonalnymi, które mogłyby neutralizować wirusa. Zaobserwowano, że specyficzne dla SARS-CoV ludzkie przeciwciało monoklonalne CR3022 może się silnie wiązać z RBD SARS-CoV-2 (KD 6,3 nM). Epitop CR3022 nie wykazuje wiązania krzyżowego z ACE2. Należy podkreślić również, że niektóre z najsilniejszych przeciwciał neutralizujących swoistych wobec SARS-CoV (np. M396, CR3014), które celują w miejsce wiązania SARS-CoV z receptorem ACE2, nie związały białka S wirusa. Sugeruje to, że różnica w RBD SARS-CoV i SARS-CoV-2 ma krytyczny wpływ na reaktywność krzyżową przeciwciał neutralizujących i że nadal konieczne są dalsze badania nad przeciwciałami monoklonalnymi, które mogłyby się specyficznie wiązać z RBD SARS-CoV-2, w tym nad CR3022, co może przynieść korzyści w leczeniu infekcji COVID-19 [69].

Szczepionka

Skuteczna szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 pomogłaby zmniejszyć ciężki przebieg choroby oraz transmisję wirusa w populacji. Istnieje kilka strategii szczepień przeciwko SARS-CoV, MERS-CoV badanych na zwierzętach, w tym żywy atenuowany wirus, wektory wirusowe, inaktywowany wirus, szczepionki podjednostkowe, rekombinowane DNA i szczepionki białkowe [70]. Badania te trwają, ale opracowanie szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 wymaga miesięcy, a bardziej prawdopodobny scenariusz nawet lat.

Biorąc pod uwagę szybkość i stopień, w jakim SARS-CoV-2 może powodować immunopatologię w płucach, szczepionki musiałyby być bardzo skuteczne w wytwarzaniu przeciwciał neutralizujących, a także w indukcji miejscowej odporności komórkowej. Wymaga to obecności i wydajnej współpracy komórek prezentujących antygen, komórek T i komórek B w obrębie prawidłowo funkcjonującego mikrośrodowiska [61].

Szczególne sytuacje kliniczne

Leczenie i profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej

Ostre choroby infekcyjne często wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, w trakcie hospitalizacji natomiast dodatkowym czynnikiem ryzyka jest unieruchomienie bądź znaczne ograniczenie mobilności. U pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 również obserwuje się wysokie ryzyko zakrzepicy, szczególnie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej

terapii [71]. Wyniki badań Ayerbe i wsp. [72] wskazują, że w rozwoju niewydolności oddechowej u osób z COVID-19 może mieć znaczenie komponenta zakrzepowa. Zaobserwowano istotnie niższą śmiertelność u pacjentów poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu heparyną [72].

Uszkodzenie śródbłonna na poziomie małych naczyń może odgrywać ważną rolę w patogenezie niewydolności oddechowej. Receptor ACE2 wykorzystywany przez SARS-CoV-2 wykazuje silną ekspresję na komórkach śródbłonna. Podejrzewa się, że zakażenie komórek śródbłonna może wywołać uszkodzenia nabłonka pęcherzyków płucnych oraz wyzwać aktywację krzepnięcia [73]. Ackermann i wsp. [74] w badaniach patomorfologicznych uwidocznili rozległą zakrzepicę naczyniową z mikroangiopatią i niedrożnością naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych oraz znacznym wzrostem nowych naczyń w wyniku mechanizmu angiogenezy wgłębnej. Występujące zapalenie śródbłonna prowadzące do miejscowej zakrzepicy skutkuje ciężkim uszkodzeniem płuc i hipokseją [74].

W badaniu przeprowadzonym w Holandii, wśród 184 pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, wykazano 27-procentową częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (przede wszystkim zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej), potwierdzonej za pomocą angiografii CT płuc i/lub ultrasonografii żył kończyn dolnych [75]. W analizach retrospektywnych dokonanych przez Thachil i wsp. [76], ukazano, że tylko 22% spośród hospitalizowanych pacjentów otrzymywało heparynę przez 7 dni lub dłużej. Śmiertelność wśród osób z nieprawidłowymi parametrami układu krzepnięcia oraz z podwyższonym stężeniem D-dimerów była wyższa u osób nieleczonych heparyną niż wśród osób otrzymujących produkty heparynowe. Autorzy podkreślają, że brak leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie w pierwszym okresie pandemii, wynikał ze słabej wiedzy na temat choroby [76].

Obecnie stosowanie profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular weight heparin*) zaleca Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) u wszystkich hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, oprócz chorych z aktywnym krwawieniem lub liczbą płytek krwi poniżej 25 G/l [76, 77].

W badaniach przeprowadzonych przez White i wsp. [78] wykazano powstawanie oporności na heparynę u pacjentów otrzymujących terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) oraz obniżony poziom aktywno-

ci anty-Xa podczas podawania terapeutycznych dawek LMWH. Wskazane są dalsze badania nad mechanizmem oporności na heparynę, odpowiednią profilaktyką przeciwzakrzepową oraz właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zakrzepicy tętniczo-żyłnej u pacjentów chorujących na COVID-19.

Problemy pacjentów z chorobami onkologicznymi

Ze względu na obecną sytuację epidemiologiczną istnieje duże ryzyko niedanej lub opóźnionej diagnozy chorób nowotworowych, które mogą przebiegać z gorączką, takich jak ostra białaczka lub z gorączką i kaszlem, takich jak chłoniak śródpiersia czy rak płuc, ponieważ objawy te mogą być ignorowane po ujemnym teście na obecność SARS-CoV-2. Oprócz opóźnienia w diagnozie większość pacjentów może mieć problemy z powodu odroczonej chemioterapii (brak łóżek izolacyjnych, produktów krwiopochodnych) lub chęci uniknięcia leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci z chorobami onkologicznymi powinni być w szczególności chronieni przed COVID-19 poprzez izolację domową i, jeśli to tylko możliwe, rozsądne wydaje się zachęcanie ich do pracy w domu oraz szybkie badanie pod kątem zakażenia SARS-CoV-2 [79]. Warto również wdrażać strategie świadczenia opieki zdrowotnej z wykorzystaniem nowoczesnych platform technologii informatycznych (tzw. teleporady) dla pacjentów, u których w danej chwili nie ma konieczności osobistej wizyty w szpitalu [80].

W badaniu Liang i wsp. [81] przeprowadzonym w 575 chińskich szpitalach z udziałem 1590 osób chorych na COVID-19 wykazano, że pacjenci z chorobą nowotworową byli obciążeni wyższym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 niż pozostała populacja chińska.

Należy mieć również na uwadze, że wtórna infekcja bakteryjna może skomplikować infekcje wirusowe. Taka sytuacja jest dobrze znana w przypadku grypy i prawdopodobna dla infekcji SARS-CoV-2. Prawdopodobny korzystny wpływ szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* powinien być oceniony w badaniach klinicznych [79, 82].

Problemy pacjentów z chorobami hematologicznymi

Pacjenci obciążeni nowotworami hematologicznymi wydają się grupą szczególnie narażoną na zakażenie SARS-CoV-2 oraz wystąpienie poważnych powikłań, ze względu na zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego.

W jednej z publikacji dokonano przeglądu literatury, w której szacowano ocenę ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 i śmiertelności u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Wskazano, że istotny problem w ocenie stanowią czynniki zakłócające, takie jak wiek, płeć, choroby współistniejące, rodzaj nowotworu, stan zaawansowania choroby, etap leczenia bądź czas od ostatniego leczenia. Podkreślono, że szczególnie narażona wydaje się grupa pacjentów z nowotworami pochodzenia szpikowego, przede wszystkim ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym [83].

Wśród osób z chorobami hematologicznymi i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), w przypadku sezonowych zakażeń koronawirusami (nie SARS-CoV-2), zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu: wiek powyżej 50 lat, przyjmowanie kortykosteroidów, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, limfopenia, neutropenia i hipogammaglobulinemia (IgG < 4 g/l) [84, 85].

Badacze z Wielkiej Brytanii, przy użyciu platformy analitycznej OpenSAFELY, przeanalizowali współczynnik ryzyka zgonu w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego oraz nowotworów niehematologicznych. Stwierdzono, że wyższe ryzyko zgonu występuje u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, ze współczynnikiem ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,88 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,55–2,29) u osób zdiagnozowanych ponad 5 lat temu; HR dla zgonu wzrósł do 3,52 (2,41–5,14) u zdiagnozowanych w ostatnim roku. W odniesieniu do nowotworów niehematologicznych ryzyko zgonu z HR 0,97 (0,88–1,06) u osób zdiagnozowanych ponad 5 lat temu wzrosło do HR 1,56 (1,29–1,89) u zdiagnozowanych w ostatnim roku [86].

Ze względu na wystąpienie pandemii na całym świecie odroczone wiele interwencji terapeutycznych, w tym takich metod leczenia, jak HSCT czy terapia limfocytami CAR-T. Przeciwnowotworowa terapia CAR-T jest nową strategią leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz niektórych typów chłoniaków. Terapia ta okazała się bardzo skuteczna, szczególnie u pacjentów ze złym rokowaniem. Niestety, jest związana ze znaczną toksycznością (występowanie cytopenii, zespołu uwalniania cytokin [CRS, *cytokine release syndrome*] oraz neurotoksyczności). Limfocyty CAR-T anty-CD19 mogą powodować przedłużoną aplazję limfocytów B i niezdolność do produkcji przeciwciał niezbędnych w wielu chorobach, co może być istotne w przypadku COVID-19 [87, 88].

Europejskie Towarzystwo ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*) wydało zalecenia dotyczące zabiegu HSCT oraz terapii CAR-T w czasie pandemii COVID-19. Przed HSCT należy przeprowadzić analizę korzyści wynikających z leczenia oraz ocenę ryzyka związanego z sytuacją epidemiologiczną. Decyzję należy podejmować indywidualnie w odniesieniu do każdego chorego. Według zaleceń EBMT, osoby pracujące z pacjentami hematologicznymi, u których wystąpiły objawy infekcji, powinny pozostać w domu. Zdecydowanie zaleca się wykonywanie badań w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 personelowi medycznemu, ponieważ objawy mogą być nietypowe i bardzo łagodne. Kluczowe znaczenie mają szkolenie personelu w zakresie odpowiednich procedur, w tym opieki nad osobami z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem, oraz zapewnienie odpowiedniego dostępu do środków ochrony osobistej. Istotnym zagadnieniem jest również planowanie ewentualnego niedoboru personelu oraz rozważenie organizacji pracy zmianowej.

Wizyty ambulatoryjne powinny być w miarę możliwości odraczane lub zastępowane teleporadami, jeśli uzna się to za stosowne i wykonalne.

Osoby odwiedzające nie powinny przebywać na oddziałach transplantologii. Mogą istnieć wyjątki dla rodziców dzieci po HSCT. Przed wejściem na oddział u rodzica należy rozważyć przeprowadzenie testów na obecność SARS-CoV-2.

Pacjentów po zabiegu HSCT lub terapii CAR-T uważa się za osoby o znacznie ograniczonej odporności i powinni maksymalnie ograniczać ryzyko zakażenia i ściśle przestrzegać zachowań profilaktycznych, takich jak higiena rąk i dystans społeczny. Pacjenci powinni powstrzymać się od podróży, a jeśli podróż zostanie uznana za absolutnie konieczną, to zaleca się odbycie jej prywatnym samochodem zamiast środkami transportu publicznego. Pacjenci, u których jest planowane przeszczepienie lub terapia limfocytami CAR-T, powinni się starać zminimalizować ryzyko zakażenia poprzez 14-dniową izolację w domu przed rozpoczęciem procedury kondycjonowania.

Wszyscy pacjenci powinni zostać przebadani w kierunku zakażenia SARS-COV-2 przed udaniem się na oddział transplantologii. Optymalnie miejsce dla pacjentów z objawami choroby oczekujących na wyniki badania w kierunku COVID-19 powinno się znajdować poza oddziałem transplantologii.

Dostęp do komórek macierzystych może być zmniejszony z powodu zakażenia dawcy, z przyczyn logistycznych w ośrodkach pobierania,

przeciążeniem systemu opieki zdrowotnej lub ograniczeniami w podróżowaniu przez granice międzynarodowe. Należy brać również pod uwagę sytuację w lokalnych centrach krwiodawstwa i dostępność preparatów krwi.

Zaleca się zabezpieczenie dostępu do komórek macierzystych poprzez zamrożenie materiału przeszczepianego (produktu z aferezy, szpiku) przed rozpoczęciem kondycjonowania oraz w sytuacjach, w których nie jest możliwe pozyskanie alternatywnego dawcy. Preferuje się stosowanie krwi obwodowej, chyba że istnieją silne wskazania do wykorzystania szpiku kostnego.

W ciągu 28 dni przed donacją dawcy powinni szczególnie przestrzegać zasad higieny i pozostać w takiej izolacji społecznej, jaka tylko jest możliwa w tym okresie. Dawcy powinni pozostawać bez objawów chorobowych przez co najmniej 14 (a najlepiej 21) dni, by donacja mogła nastąpić. Zaleca się przebadanie dawców na obecność COVID-19 przed rozpoczęciem procedury mobilizacji. Dawca, u którego wykryto SARS-CoV-2, nie powinien być dopuszczony do donacji.

W przypadku bliskiego kontaktu z osobą, u której zdiagnozowano SARS-CoV-2, dawcę wyklucza się na co najmniej 28 dni. Jeśli jednak przeszczepienie u pacjenta jest pilne, dawca pozostaje całkowicie zdrowy, wynik testu na SARS-CoV-2 jest ujemny i nie ma odpowiednich alternatywnych dawców, to można rozważyć wcześniejsze pobranie pod warunkiem dokładnej oceny ryzyka [89].

Podsumowanie

Potencjał pandemiczny dla CoV pozostaje dużym zagrożeniem dla ludzi, szczególnie że nie jest dostępne żadne konkretne leczenie. Długi czas inkubacji i często bezobjawowy przebieg zakażenia pozwalają na łatwe rozprzestrzenianie się tego wirusa wśród ludzi. Ważne są wczesna identyfikacja i izolacja pacjentów.

Na podstawie obecnej wiedzy można wysnuć wnioski, że pobieranie wymazów nie powinno ograniczać się tylko do gardła. Warte rozważenia oprócz stosowania testów molekularnych wydają się testy serologiczne, by potwierdzić nosicielstwo wirusa.

Należy stosować środki kontroli zakażeń w szpitalach i zabezpieczać pracowników ochrony zdrowia przed zakażeniem i zapobiegać epidemiom szpitalnym.

Obecnie większość pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 nie wymaga leczenia.

Unikanie zakażenia jest najważniejszą strategią dla osób starszych, a bardzo duże znaczenie ma zapewnienie odpowiedniego dystansu społecznego w miejscach zgromadzeń tej wrażliwej populacji. Zadaniem wytworzonej szczepionki będzie wywoływanie skutecznej odpowiedzi ochronnej również u osób starszych.

Leczenie przeciwwirusowe i immunomodulujące jest obecnie obszarem intensywnych badań.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Imperial College London. Report 2: estimating the potential total number of novel coronavirus cases in Wuhan City, China. Jan 2020. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-globalinfectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus>. (April 29, 2020).
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181–192, doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9), indexed in Pubmed: 30531947.
3. WHO. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (March 18, 2020).
4. Chu H, Zhou J, Wong BHY, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*. 2014; 454-455: 197–205, doi: [10.1016/j.virol.2014.02.018](https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.02.018), indexed in Pubmed: 24725946.
5. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121(1): 190–193, doi: [10.3181/00379727-121-30734](https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734), indexed in Pubmed: 4285768.
6. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(20): 1967–1976, doi: [10.1056/NEJMoa030747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747), indexed in Pubmed: 12690091.
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1814–1820, doi: [10.1056/NEJMoa1211721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721), indexed in Pubmed: 23075143.
8. Ren W, Li W, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310(5748): 676–679, doi: [10.1126/science.1118391](https://doi.org/10.1126/science.1118391), indexed in Pubmed: 16195424.
9. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1697–1699, doi: [10.3201/eid1910.130946](https://doi.org/10.3201/eid1910.130946), indexed in Pubmed: 24050621.
10. Zhang T, Wu Q, Zhang Z, et al. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020; 30(7): 1346–1351.e2, doi: [10.1016/j.cub.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022), indexed in Pubmed: 32197085.
11. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*. 2012;


- 86(7): 3995–4008, doi: [10.1128/JVI.06540-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11), indexed in Pubmed: [22278237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278237/).
12. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, et al. Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus 1 and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A. *J Virol.* 2015; 89(6): 3076–3092, doi: [10.1128/JVI.02420-14](https://doi.org/10.1128/JVI.02420-14), indexed in Pubmed: [25552712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25552712/).
 13. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2020.0757](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757), indexed in Pubmed: [31971553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971553/).
 14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5), indexed in Pubmed: [31986264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/).
 15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–1207, doi: [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316), indexed in Pubmed: [31995857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/).
 16. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–513, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7), indexed in Pubmed: [32007143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/).
 17. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–1720, doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
 18. Adachi D, Johnson G, Draker R, et al. Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Methods.* 2004; 122(1): 29–36, doi: [10.1016/j.jviromet.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.07.008), indexed in Pubmed: [15488617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488617/).
 19. Setianingsih TY, Wiyatno A, Hartono TS, et al. Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015–2016. *Int J Infect Dis.* 2019; 86: 102–107, doi: [10.1016/j.ijid.2019.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.022), indexed in Pubmed: [31238156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238156/).
 20. Wan Z, Zhang Y, He Z, et al. A melting curve-based multiplex RT-qPCR assay for simultaneous detection of four human coronaviruses. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11), doi: [10.3390/ijms17111880](https://doi.org/10.3390/ijms17111880), indexed in Pubmed: [27886052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886052/).
 21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045), indexed in Pubmed: [31992387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992387/).
 22. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 386–389, doi: [10.1080/22221751.2020.1729071](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071), indexed in Pubmed: [32065057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065057/).
 23. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565–574, doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1), indexed in Pubmed: [32213337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213337/).
 24. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open.* 2020; 7: 100231, doi: [10.1016/j.ejro.2020.100231](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100231), indexed in Pubmed: [32289051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289051/).
 25. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology.* 2020; 296(2): E46–E54, doi: [10.1148/radiol.2020200823](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823), indexed in Pubmed: [32155105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155105/).
 26. Hope MD, Raptis CA, Shah A, et al. six signatories. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *Lancet.* 2020; 395(10231): 1189–1190, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30728-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30728-5), indexed in Pubmed: [32224299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224299/).
 27. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020; 30(6): 3306–3309, doi: [10.1007/s00330-020-06731-x](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x), indexed in Pubmed: [32055945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055945/).
 28. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol J.* 2019; 16(1): 69, doi: [10.1186/s12985-019-1182-0](https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0), indexed in Pubmed: [31133031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133031/).
 29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–273, doi: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7), indexed in Pubmed: [32015507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/).
 30. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–574, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8), indexed in Pubmed: [32007145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/).
 31. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther.* 2010; 128(1): 119–128, doi: [10.1016/j.pharmthera.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003), indexed in Pubmed: [20599443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599443/).
 32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–280. e8, doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052), indexed in Pubmed: [32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/).
 33. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424–432, doi: [10.1002/jmv.25685](https://doi.org/10.1002/jmv.25685), indexed in Pubmed: [31981224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/).
 34. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539, doi: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x), indexed in Pubmed: [28466096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466096/).
 35. Deng X, van Geelen A, Buckley AC, et al. Coronavirus endoribonuclease activity in porcine epidemic diarrhea virus suppresses type I and type III interferon responses. *J Virol.* 2019; 93(8), doi: [10.1128/JVI.02000-18](https://doi.org/10.1128/JVI.02000-18), indexed in Pubmed: [30728254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728254/).
 36. Zumla A, Hui D, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet.* 2015; 386(9997): 995–1007, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8), indexed in Pubmed: [26049252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049252/).
 37. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010; 84(3): 1289–1301, doi: [10.1128/JVI.01281-09](https://doi.org/10.1128/JVI.01281-09), indexed in Pubmed: [19906920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906920/).
 38. Liu J, Wu P, Gao F, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol.* 2010; 84(22): 11849–11857, doi: [10.1128/JVI.01464-10](https://doi.org/10.1128/JVI.01464-10), indexed in Pubmed: [20844028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844028/).
 39. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol.* 2009; 70(7): 527–531, doi: [10.1016/j.humimm.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.05.006), indexed in Pubmed: [19445991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445991/).
 40. Chen YMA, Liang SY, Shih YP, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate

- in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(2): 359–365, doi: [10.1128/JCM.44.2.359-365.2006](https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.359-365.2006), indexed in Pubmed: [16455884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455884/).
41. Wang SF, Chen KH, Chen M, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol.* 2011; 24(5): 421–426, doi: [10.1089/vim.2011.0024](https://doi.org/10.1089/vim.2011.0024), indexed in Pubmed: [21958371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21958371/).
 42. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–422, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X), indexed in Pubmed: [32085846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/).
 43. Wu F, Zhao Su, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579(7798): 265–269, doi: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3), indexed in Pubmed: [32015508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/).
 44. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat Sci Rev.* 2020; 7(6): 998–1002, doi: [10.1093/nsr/nwaa041](https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041).
 45. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133(1): 13–19, doi: [10.1016/j.virusres.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014), indexed in Pubmed: [17374415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374415/).
 46. Fan YY, Huang ZT, Li Li, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009; 154(7): 1093–1099, doi: [10.1007/s00705-009-0409-6](https://doi.org/10.1007/s00705-009-0409-6), indexed in Pubmed: [19526193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526193/).
 47. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2006; 193(6): 792–795, doi: [10.1086/500469](https://doi.org/10.1086/500469), indexed in Pubmed: [16479513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16479513/).
 48. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7): 1478–1488, doi: [10.3201/eid2607.200841](https://doi.org/10.3201/eid2607.200841).
 49. Guo Li, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778–785, doi: [10.1093/cid/ciaa310](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310), indexed in Pubmed: [32198501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198501/).
 50. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(11), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266), indexed in Pubmed: [32209163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209163/).
 51. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461), indexed in Pubmed: [32306047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306047/).
 52. van den Brink EN, Ter Meulen J, Cox F, et al. Molecular and biological characterization of human monoclonal antibodies binding to the spike and nucleocapsid proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005; 79(3): 1635–1644, doi: [10.1128/JVI.79.3.1635-1644.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1635-1644.2005), indexed in Pubmed: [15650189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15650189/).
 53. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5): 495–500, doi: [10.1002/jmv.25698](https://doi.org/10.1002/jmv.25698), indexed in Pubmed: [32022276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022276/).
 54. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260–1263, doi: [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507), indexed in Pubmed: [32075877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075877/).
 55. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444–1448, doi: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762), indexed in Pubmed: [32132184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/).
 56. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 382–385, doi: [10.1080/22221751.2020.1729069](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069), indexed in Pubmed: [32065055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065055/).
 57. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2251, doi: [10.1038/s41467-020-16256-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y), indexed in Pubmed: [32366817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366817/).
 58. Li G, Smithey MJ, Rudd BD, et al. Age-associated alterations in CD8 α ⁺ dendritic cells impair CD8 T-cell expansion in response to an intracellular bacterium. *Aging Cell.* 2012; 11(6): 968–977, doi: [10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x), indexed in Pubmed: [22862959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22862959/).
 59. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, et al. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012; 24(5): 309–320, doi: [10.1016/j.smim.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.005), indexed in Pubmed: [22559987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559987/).
 60. Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol.* 2005; 174(11): 7446–7452, doi: [10.4049/jimmunol.174.11.7446](https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7446), indexed in Pubmed: [15905594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905594/).
 61. Pawelec G, Weng NP. Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population? *Immun Ageing.* 2020; 17: 8, doi: [10.1186/s12979-020-00180-2](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00180-2), indexed in Pubmed: [32300370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300370/).
 62. Ferner RE, Aronson JK, Ferner RE, et al. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020; 369: m1313, doi: [10.1136/bmj.m1313](https://doi.org/10.1136/bmj.m1313), indexed in Pubmed: [32241880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241880/).
 63. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18(1): 164, doi: [10.1186/s12967-020-02339-3](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3), indexed in Pubmed: [32290839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290839/).
 64. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 44–46, doi: [10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9), indexed in Pubmed: [15616839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616839/).
 65. Zhou B, Zhong N, Guan Yi. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2007; 357(14): 1450–1451, doi: [10.1056/NEJMc070359](https://doi.org/10.1056/NEJMc070359), indexed in Pubmed: [17914053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914053/).
 66. Hung IFN, To KKw, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): 447–456, doi: [10.1093/cid/ciq106](https://doi.org/10.1093/cid/ciq106), indexed in Pubmed: [21248066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248066/).
 67. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2020.4783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783), indexed in Pubmed: [32219428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219428/).
 68. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130(6): 2757–2765, doi: [10.1172/JCI138745](https://doi.org/10.1172/JCI138745), indexed in Pubmed: [32254064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32254064/).
 69. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 382–385, doi: [10.1080/22221751.2020.1729069](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069), indexed in Pubmed: [32065055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065055/).
 70. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(12): 836–848, doi: [10.1038/nrmicro3143](https://doi.org/10.1038/nrmicro3143), indexed in Pubmed: [24217413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217413/).
 71. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb*

- Haemost. 2020; 18(7): 1738–1742, doi: [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850), indexed in Pubmed: [32302438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302438/).
72. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(2): 298–301, doi: [10.1007/s11239-020-02162-z](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z), indexed in Pubmed: [32476080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476080/).
 73. Diehl JL, Peron N, Chocron R, et al. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): 95, doi: [10.1186/s13613-020-00716-1](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00716-1), indexed in Pubmed: [32676824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676824/).
 74. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120–128, doi: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432), indexed in Pubmed: [32437596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/).
 75. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145–147, doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013), indexed in Pubmed: [32291094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/).
 76. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1023–1026, doi: [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810), indexed in Pubmed: [32338827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/).
 77. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099, doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817), indexed in Pubmed: [32220112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/).
 78. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(2): 287–291, doi: [10.1007/s11239-020-02145-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0), indexed in Pubmed: [32445064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445064/).
 79. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, et al. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res*. 2020 [Epub ahead of print]; 92: 106353, doi: [10.1016/j.leukres.2020.106353](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353), indexed in Pubmed: [32251934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251934/).
 80. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, et al. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 172(11): 756–758, doi: [10.7326/M20-1133](https://doi.org/10.7326/M20-1133), indexed in Pubmed: [32219410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219410/).
 81. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 335–337, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6), indexed in Pubmed: [32066541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066541/).
 82. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America, Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3): e44–100, doi: [10.1093/cid/cit684](https://doi.org/10.1093/cid/cit684), indexed in Pubmed: [24311479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311479/).
 83. El-Sharkawi D, Iyengar S. Haematological cancers and the risk of severe COVID-19: exploration and critical evaluation of the evidence to date. *Br J Haematol*. 2020; 190(3): 336–345, doi: [10.1111/bjh.16956](https://doi.org/10.1111/bjh.16956), indexed in Pubmed: [32559308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559308/).
 84. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2): 258–266, doi: [10.1093/cid/cis844](https://doi.org/10.1093/cid/cis844), indexed in Pubmed: [23024295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024295/).
 85. Hakki M, Rattray RM, Press RD. The clinical impact of coronavirus infection in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol*. 2015; 68: 1–5, doi: [10.1016/j.jcv.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.012), indexed in Pubmed: [26071326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071326/).
 86. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients, doi: [10.1101/2020.05.06.20092999](https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999).
 87. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(16): 1507–1517, doi: [10.1056/NEJMoa1407222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222), indexed in Pubmed: [25317870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317870/).
 88. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: a perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood Rev*. 2020; 40: 100640, doi: [10.1016/j.blre.2019.100640](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640), indexed in Pubmed: [31780119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780119/).
 89. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1038/s41409-020-0919-0](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0), indexed in Pubmed: [32404975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404975/).

Wenetoklaks w monoterapii przewlekłej białaczki limfocytowej przed powtórным przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych

Venetoclax monotherapy before second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia

Bartosz Puła¹ , Joanna Mańko², Monika Pępek^{3, 4}, Tomasz Stokłosa³, Kazimierz Hałaburda², Ewa Lech-Marańda^{1, 5}, Iwona Hus¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Studium Medycyny Molekularnej w Warszawie

⁵Klinika Hematologii Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęściej diagnozowaną białaczką w populacji osób dorosłych. Przebieg kliniczny CLL jest heterogenny, a jedyną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczymi komórkami macierzystymi (allo-HSCT). Wdrożenie do leczenia wenetoklaksu, antagonisty anty-apoptotycznego białka BCL-2, znacznie poprawiło rokowanie pacjentów. W niniejszej pracy przedstawiamy zastosowanie wenetoklaksu w monoterapii w leczeniu pomostowym przed drugim allo-HSCT u pacjenta z nawrotową i oporną postacią CLL.

Słowa kluczowe: wenetoklaks, przewlekła białaczka limfocytowa, przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczymi komórkami macierzystymi

Hematologia 2020; 11, 2: 95–100

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common diagnosed leukemia in adults. Its clinical course is very heterogeneous and only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) ensures cure of this disease. Introduction of venetoclax, an antagonist of the antiapoptotic BCL-2 protein, significantly improved patient outcome. Herein we present the use of venetoclax monotherapy as a bridging therapy before second allo-HSCT in a patient with relapsed and refractory CLL.

Key words: venetoclax, chronic lymphocytic leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2020; 11, 2: 95–100

Adres do korespondencji: Bartosz Puła, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. +48 22 34 96 316, faks +48 22 34 96 334, e-mail: bartosz.pula@gmail.com

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej diagnozowaną białaczką w populacji osób dorosłych w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Komórki CLL wywodzą się z limfocytów B i charakteryzują się ekspresją antygenów CD5, CD19, CD23 oraz słabą ekspresją antygeny CD20 [1]. W przebiegu choroby dochodzi do ich akumulacji w szpiku, krwi oraz narządach limfatycznych [2]. Przebieg kliniczny CLL jest heterogeny — od postaci indolentnych, stanowiących większość, do przypadków agresywnych z dynamicznie postępującą limfocytosą i organomegalią lub występowaniem opornych na leczenie cytopenii autoimmunizacyjnych [3]. Stopień zaawansowania choroby według skal opracowanych przez Bineta i wsp. oraz Raia i wsp. ma istotne znaczenie rokownicze i wiąże się z czasem całkowitego przeżycia chorych [1, 2]. W przypadku obecności takich cech, jak niezmutowany status genów części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH, *immunoglobulin variable heavy chain*), obecność delecji 17p13 (*locus* genu *TP53*), delecji 11q22-23 (*locus* genu *ATM*) czy mutacji genów *TP53* oraz *NOTCH1* rokowanie jest niekorzystne [4, 5].

Standardem leczenia pierwszej linii obowiązującym w Polsce jest immunochemioterapia, która powinna być dostosowana do wieku pacjenta oraz chorób współtowarzyszących [1, 2, 6]. Nie prowadzi ona do całkowitego wyleczenia pacjenta, a jedynie pozwala na kontrolę choroby. Należy nadmienić, że wraz z kolejnymi liniami terapii dochodzi do selekcji klonów opornych oraz równoległej akumulacji zmian genetycznych prowadzących do chemiooporności oraz progresji choroby lub transformacji do chłoniaka agresywnego [1, 2, 6, 7]. Potwierdzoną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie jest obecnie przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jednak — ze względu na zaawansowany wiek zdecydowanej większości pacjentów z CLL — tylko nieliczne osoby kwalifikują się do tej procedury [8, 9]. Wprowadzenie do leczenia CLL nowych leków z grupy inhibitorów receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*), tj. ibrutinibu (inhibitor kinazy Brutona [BTK, *Bruton's tyrosine kinase*]) czy idelalazybu (inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu [PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*]) znacznie poprawiło rokowanie pacjentów, również tych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, niestety nie są one dostępne w Polsce w pierwszej linii leczenia CLL [2, 10–15].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że w zdecydowanej większości przypadków mechanizmem hamującym apoptozę komórek CLL jest nadekspresja antyapoptotycznego białka BCL-2 (BCL-2, *B-cell lymphoma 2*) [16]. Opracowanie specyficznego inhibitora białka BCL-2 — wenetoklaksu oraz wdrożenie go do leczenia CLL stanowiło przełom w leczeniu opornych i nawrotowych postaci CLL [17]. Lek charakteryzuje się wysoką skutecznością w przypadkach oporności na standardową immunochemioterapię oraz inhibitory BTK i PI3K, jak również umożliwia uzyskanie głębokich odpowiedzi łącznie z eradykacją minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [18–22]. Wenetoklaks może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami, między innymi przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem oraz obinutuzumabem), co znacząco zwiększa skuteczność leczenia [18–24].

Poniżej przedstawiono przypadek pacjenta z nawrotową i oporną postacią CLL, u którego zastosowano monoterapię wenetoklaksem jako leczenie pomostowe do 2. procedury allo-HSCT.

Opis przypadku

W lutym 2011 roku u 41-letniego wówczas mężczyzny z wywiadem nadciśnienia tętniczego rozpoznano CLL w stadium Rai II. Liczba białych krwinek (WBC, *white blood count*) wynosiła 98 G/l, przy czym w rozmazie manualnym wykazano 90% limfocytów z towarzyszącymi cieniami Gumprechta, bez niedokrwistości i małopłytkowości. W badaniu ultrasonograficznym (USG) obwodowych węzłów chłonnych stwierdzono największe węzły chłonne w rejonie pachowym — do 30 mm, a w jamie brzusznej — do 27 mm z towarzyszącą splenomegalią. W trepanobiopsji szpiku nacieki komórek o fenotypie CD20+, CD5+, CD23+ sięgał 80%. W badaniu cytogenetycznym wykazano delecję 11q23 (*locus* genu *ATM*) w 79% komórek (192/243). Pacjent rozpoczął immunochemioterapię według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) w marcu 2011 roku Po 2. kursie terapii u pacjenta wystąpiła wysypka o charakterze wyprysku, gorączka do 38°C oraz cechy hemolizy (nieoznaczalne stężenie haptoglobiny przy ujemnym bezpośrednim odczynie Coombsa). Zdecydowano o zakończeniu leczenia FCR i zastosowano metylprednizolon doustnie (*p.o.*, *per os*) w dawce 16 mg/dobę. W maju 2011 roku podano jeden kurs rytuksymabu z deksametazonem, a następnie — od czerwca 2011 roku — kontynuowano leczenie według schematu RCD (rytuksymab, cyklofo-

sfamid, deksametazon), podając łącznie 3 kursy leczenia. W ocenie we wrześniu 2011 roku, po 6 kursach immunochemioterapii, stwierdzono stabilizację choroby (regresja nacieku w szpiku, normalizacja morfologii krwi, rozmiary zmian węzłowych porównywalne jak przy rozpoznaniu). Pacjent pozostawał pod obserwacją ambulatoryjną. W lipcu 2012 roku rozpoznano u niego płucną postać sarkoidozy wymagającą jedynie obserwacji klinicznej. W styczniu 2013 roku stwierdzono wzrost leukocytozy, a w marcu 2013 roku — w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) — uwidoczniło się powiększenie zmian węzłowych i hepatosplenomegalie.

W czerwcu 2013 roku obserwowano dalszy wzrost WBC do około 100 G/l, a w CT opisano dalszą progresję rozmiarów węzłów chłonnych. Ze względu na objawy ogólne chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii według schematu BR (bendamustyna, rytuksymab). Ze względu na krótki czas odpowiedzi na pierwszą linię immunochemioterapii, młody wiek oraz brak innych skutecznych opcji terapeutycznych we wrześniu 2013 roku pacjenta zakwalifikowano do procedury allo-HSCT. Do grudnia 2013 roku kontynuowano leczenie według schematu BR do 6 cykli, z dobrą tolerancją. W wyniku leczenia uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*) choroby. W styczniu 2014 roku rozpoznano dodatkowo chorobę Hashimoto i rozpoczęto suplementację hormonalną.

Po kondycjonowaniu o zredukowanej intensywności według protokołu fludarabina-melfalan (RIC FluMel [*reduced-intensity conditioning with fludarabine, melphalan*]) 14 lutego 2014 roku podano choremu $6,80 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. z krwi obwodowej od w pełni zgodnego dawcy rodzinnego — brata. W profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) zastosowano cyklosporynę (CSA) z metotreksatem (MTX, *methotrexate*). W okresie okołotransplantacyjnym obserwowano powikłania w postaci: zakażenia związanego z cewnikiem centralnym (w posiewie krwi z cewnika naczyniowego stwierdzono wzrost *Escherichia coli* o oporności typu ESBL [*extended-spectrum beta-lactamases*], *Enterococcus fecalis* oraz *Staphylococcus haemolyticus*), hipertransaminazemii oraz niewydolności nerek I stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v.4.03. Regeneracja hematopoezy przebiegała prawidłowo. W okresie potransplantacyjnym wystąpiły objawy ostrej GvHD w postaci skórnej III stopnia, skutecznie leczone kortykosteroidami. Ze względu na nasilenie niewydolności nerek zdecydowano o zmianie

inhibitora kalcyneuryny i zastąpiono cyklosporynę takrolimusem (TAC, *tacrolimus*).

We wczesnym okresie potransplantacyjnym pacjent wymagał hospitalizacji z powodu powikłań infekcyjnych w postaci biegunki wywołanej *Clostridium difficile* oraz infekcji w drogach moczowych (w posiewie moczu wyhodowano *Escherichia coli*). W badaniach biochemicznych stwierdzono cechy niewydolności nerek II stopnia. Prawdopodobną przyczyną obserwowanej niewydolności nerek było zarówno wysokie stężenie TAC spowodowane zastosowaniem posakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej, jak i odwodnienie chorego w przebiegu biegunki. Po odstawieniu TAC i zastosowaniu forsowanej diurezy uzyskano normalizację parametrów nerkowych. U chorego obserwowano przewlekłą GvHD (cGvHD, *chronic GvHD*) skóry w postaci hiperpigmentacji, poikilodermii oraz suchości spojówek i jamy ustnej. W leczeniu cGvHD stosowano metylprednizolon i TAC w zredukowanej dawce. Immunosupresję stosowano przez około 1,5 roku po allo-HSCT.

Całkowita remisja (CR, *complete remission*) choroby utrzymywała się do marca 2018 roku; wtedy w badaniu USG stwierdzono nieznacznie powiększoną śledzionę do 127 mm oraz okołoaortalne węzły chłonne o wymiarach do 24×10 mm. W badaniu morfologii krwi nie stwierdzano istotnych odchyleń. W październiku 2018 roku morfologia krwi pozostawała prawidłowa, natomiast w badaniu CT zaobserwowano dalsze powiększanie się węzłów chłonnych. W obrębie klatki piersiowej największe węzły chłonne uwidoczniło się w rozwarze aortalnym przepony (do 22×16 mm). W jamie brzusznej węzły chłonne ponad głowę trzustki i żyłą wrotną tworzyły pakiety do 50×43 mm, a poniżej naczyń nerkowych — o wymiarach do 91×51 mm, z pojedynczymi węzłami do 44×30 mm. Ponadto stwierdzono splenomegalie (wielkość śledziony $144 \times 49 \times 157$ mm) ze śledzioną dodatkową 18 mm. W badaniu histopatologicznym szpiku nacieki CLL stanowiły 20–30% wszystkich komórek. W badaniu immunofenotypowym 16,0% komórek szpiku stanowiły limfocyty typowe dla przewlekłej białaczki limfocytowej z komórek B (B-CLL, *B cell chronic lymphocytic leukemia*)/chłoniaka z małych limfocytów B (B-SLL, *B-cell small lymphocytic lymphoma*).

W listopadzie 2018 roku w badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego nadal stwierdzano delecję 11q23 przy braku zaburzeń dotyczących chromosomu 17. Wobec progresji choroby pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu BR oraz powtórnej procedury allo-HSCT.

Ze względu na nawrót białaczki po transplantacji od brata i jego niedostępności zdecydowano o poszukiwaniu dawcy niespokrewnionego. Chory otrzymał 6 cykli leczenia według schematu BR, uzyskując PR. W badaniu CT po zakończeniu leczenia, w maju 2019 roku, wykazano splenomegalię $140 \times 100 \times 42$ mm oraz obecność resztkowych mas węzłowych o wymiarach 26×17 mm we wnęce wątroby, 33×11 mm w regionie portokawalnym i 28×18 mm okołoaortalnie. W mielogramie stwierdzono 18,4% limfocytów. Dodatkowo z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji oceniono status mutacji genów, które mogą wpływać na przebieg kliniczny CLL (m.in. *TP53*, *NFKBIE*, *PTPN11*, *NOTCH1*, *FBXW7*, *MYD88*, *ATM*, *POT1*, *ATRX*, *SF3B1*, *MGA*, *XPO1*, *CNOT3*, *MED12*, *CHD2*, *ZMYM3*, *SETD1A*, *BIRC3*, *EGR2*). Analiza powyższych genów nie wykazała obecności ich zmutowanych form. Zważywszy na niedostateczną odpowiedź na zastosowane leczenie oraz brak możliwości kwalifikacji do leczenia ibrutynibem (brak delecji 17p oraz mutacji *TP53*) pacjenta zakwalifikowano do monoterapii wenetoklaksem.

Leczenie rozpoczęto w lipcu 2019 roku. Po podaniu 1. dawki leku (20 mg) w badaniach biochemicznych obserwowano wzrost stężenia kreatyniny I stopnia (do 1,55 mg/dl). Kontynuowano nawodnienie dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) oraz stosowanie allopurinolu, uzyskując normalizację jej stężenia. Dalsze zwiększanie dawek wenetoklaksu przebiegało bez powikłań. Terapię kontynuowano do 27 października 2019 roku. W jej wyniku uzyskano całkowitą normalizację uprzednio powiększonych węzłów chłonnych, potwierdzoną w badaniu CT. Odpowiedź oceniono jako PR. Nie wykonano trepanobiopsji szpiku kostnego, co uniemożliwiło ocenę odpowiedzi całkowitej.

W listopadzie 2019 roku zastosowano niemieoloablacyjny protokół fludarabina–busulfan (dawka sumaryczna busulfanu *i.v.* wyniosła 8 mg/kg mc.). 7 listopada 2019 roku przetoczono komórki macierzyste z krwi obwodowej w liczbie $5,50 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. od dawcy niespokrewnionego płci męskiej, zgodnego 9/10 w zakresie genów zgodności tkankowej (niezgodność antygenowa w *locus A*). W leczeniu immunosupresyjnym stosowano globulinę antytymocytarną (ATG, *antithymocyte globulin*), CSA z MTX. W okresie potransplantacyjnym obserwowano jedynie zapalenie błon śluzowych I stopnia oraz ponowne pogorszenie funkcji nerek (I stopień wg CTCAE v.4.03) spowodowanej leczeniem CSA (zmiana leczenia immunosupresyjnego na TAC). Regenerację układu krwiotwórczego w postaci WBC ponad 1,0 G/l obserwowano

w + 16. dobie, liczba neutrofilów przekraczała 0,5 G/l w + 18. dobie, natomiast liczbę płytek krwi ponad 20 G/l oraz powyżej 50 G/l uzyskano odpowiednio w + 11. dobie oraz + 13. dobie po przeszczepieniu. Z powodu wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej związanej z transplantacją (TA-TMA, *transplant-associated thrombotic microangiopathy*) odstąpiono od leczenia inhibitorami kalcyneryny i zastosowano mykofenolan mofetilu.

W 100. dobie po przeszczepieniu utrzymywała się CR choroby podstawowej, bez obecności choroby resztkowej w szpiku ocenianej immunofenotypowo oraz ze 100-procentowym chimeryzmem hematopoetycznym dawcy w badaniu krótkich powtórzeń tandemowych (STR, *short tandem repeats*). Do 140. doby po allo-HSCT u chorego nie stwierdzono objawów GvHD. Pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym.

Dyskusja

Wprowadzenie wenetoklaksu do leczenia CLL — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami — znacząco poprawiło rokowanie pacjentów z chorobą nawrotową/oporną na immunochemioterapię [18, 25]. W opisanym przypadku wenetoklaksem zastosowano w celu pogłębienia odpowiedzi przed planowaną procedurą allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego ze względu na uzyskanie jedynie PR po wcześniejszym leczeniu. Leczenie wenetoklaksem doprowadziło do redukcji mas węzłowych, co znacząco poprawiło szansę pacjenta na uzyskanie długotrwałej remisji choroby. W opisywanym przypadku konsolidacja leczenia za pomocą 2. allo-HSCT była zasadna ze względu na młody wiek pacjenta oraz obecność niekorzystnej zmiany cytogenetycznej opisywanej przy rozpoznaniu oraz w nawrocie choroby, a mianowicie delecji 11q23 [26]. Monoterapia wenetoklaksem pozwoliła na uzyskanie CR, jednak — biorąc pod uwagę wyniki badania fazy IM12-175 poświęconego analizie skuteczności i tolerancji wenetoklaksu w grupie 116 pacjentów z nawrotową i oporną CLL — istniało istotne ryzyko nawrotu choroby [18]. W przytoczonym badaniu mediana przeżycia bez progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 25 miesięcy, a w momencie publikacji wyników jedynie 51 z 116 (44%) pacjentów kontynuowało leczenie. Przyczynami jego zakończenia były progresja choroby (35%), działania niepożądane (11%) lub kwalifikacja do allo-HSCT (5%) [18].

W przypadku opisywanego chorego leczenie wenetoklaksem było dobrze tolerowane. Nie obserwowano zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis*

syndrome), istotnej neutropenii ani powikłań infekcyjnych. Dzięki immunochemioterapii zastosowanej przed kwalifikacją do leczenia wenetoklaksem uzyskano redukcję rozmiarów węzłów chłonnych do wielkości poniżej 5 cm, co wpłynęło na obniżenie ryzyka rozwoju TLS (niskie ryzyko) [27]. Warto również zaznaczyć, że po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA, *autoimmunne hemolytic anemia*). Powikłanie to występuje u około 5% pacjentów leczonych wenetoklaksem w monoterapii [28]. W opisywanym przypadku u pacjenta wystąpiła hemoliza po 2. kursie FCR stosowanego w pierwszej linii leczenia, jednak wówczas nie wykazano obecności przeciwciał w teście Coombsa. Zmiana leczenia na RCD oraz zastosowanie glikokortykosteroidów pozwoliły na poprawę parametrów morfologii krwi. W czasie kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem nie stwierdzano cech hemolizy w badaniach laboratoryjnych.

Zastosowanie wenetoklaksu przed procedurą 2. alio-HSCT umożliwiło uzyskanie głębokiej odpowiedzi na leczenie. W dużych badaniach prospektywnych i retrospektywnych wykazuje się jednoznacznie, że wyniki alio-HSCT są gorsze, jeśli przeszczepienie wykonuje się u pacjentów bez remisji choroby [29]. Zatem alio-HSCT u chorych na CLL należy przeprowadzić w czasie najgłębszej, możliwej do uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie. Istnieje wiele danych dotyczących stosowania immunochemioterapii oraz ibrutynibu lub idelalazybu w indukcji remisji przed alio-HSCT [30, 31]. Jak dotąd, żadne systematyczne badania nie dotyczyły stosowania wenetoklaksu u chorych na CLL przed alio-HSCT. Lek ten nie moduluje odpowiedzi immunologicznej, co jest szczególnie istotne w kontekście jego stosowania przed alio-HSCT. W opisanym przypadku zastosowanie wenetoklaksu przez 3 miesiące pozwoliło uzyskać remisję choroby i przeprowadzić alio-HSCT w okresie najlepszej odpowiedzi na leczenie. We wczesnym okresie okołotransplantacyjnym nie obserwowano u chorego istotnych zdarzeń niepożądanych, toksyczności ani powikłań infekcyjnych, w tym reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i wirusa Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*).

Wykonanie 2. alio-HSCT przyniosło dobry efekt terapeutyczny. Co ważne, w 100. dobie po procedurze stwierdzono 100-procentowy chimerizm dawcy oraz negatywizację MRD szpiku kostnego, wskazując na możliwość osiągnięcia długotrwałej odpowiedzi na leczenie [9, 22]. Biorąc pod uwagę nawrotowy charakter choroby po trzech

liniach leczenia oraz dobrą odpowiedź na wenetoklaks pacjent spełniał kryteria kwalifikacyjne do 2. procedury alio-HSCT zgodnie z rekomendacjami ERIC (*European Research Initiative on CLL*) i EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) [32]. Zważywszy na wysoką skuteczność nowych leków z grupy inhibitorów receptora komórek B (BCR, *B-cell receptor*) oraz BCL2, procedurę alio-HSCT należy rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (obecność delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, i/lub złożonego kariotypu) lub/oraz z opornością na przynajmniej dwie linie leczenia oraz oporności na wyżej wymienione nowe grupy leków [32].

Opisywany przypadek kliniczny wskazuje, że zastosowanie wenetoklaksu przed alio-HSCT może pozwolić na uzyskanie CR choroby, a dzięki temu w istotny sposób zwiększyć szansę na wyleczenie przy zachowaniu dobrej tolerancji terapii.

Podziękowania

Analizę genetyczną przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji wykonano w ramach projektu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek Dorosłych pt. „Działania edukacyjne dotyczące optymalizacji oceny obecności mutacji w genie *TP53* u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.

Piśmiennictwo

1. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–2760, doi: [10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398).
2. Jamroziak K, Puła B, Walewski J. Current treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(1): 5, doi: [10.1007/s11864-017-0448-2](https://doi.org/10.1007/s11864-017-0448-2), indexed in Pubmed: 28185174.
3. Hallek M. German CLL Study Group. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2008; 19(Suppl 4): iv51–iv53, doi: [10.1093/annonc/mdn196](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn196), indexed in Pubmed: 18519404.
4. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, et al. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016; 96(1): 9–18, doi: [10.1111/ejh.12678](https://doi.org/10.1111/ejh.12678), indexed in Pubmed: 26332019.
5. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26(Suppl 5): v78–v84, doi: [10.1093/annonc/mdv303](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv303), indexed in Pubmed: 26314781.
6. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol Pol*. 2016; 47(3): 169–183, doi: [10.1016/j.achaem.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2016.08.003).

7. Puła B, Salomon-Perzyński A, Prochorec-Sobieszek M, et al. Immunochemotherapy for Richter syndrome: current insights. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 1–14, doi: [10.2147/TT.S167456](https://doi.org/10.2147/TT.S167456), indexed in Pubmed: [30788335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788335/).
8. Montserrat E, Dreger P. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with del(17p)/TP53 mutation: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or BCR-signaling inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(Suppl): S74–S81, doi: [10.1016/j.clml.2016.02.013](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.013), indexed in Pubmed: [27521330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521330/).
9. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(12): 2117–2125, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.013), indexed in Pubmed: [27660167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660167/).
10. Puła B, Iskierka-Jażdzewska E, Hus M, et al. Analiza skuteczności ibrutinibu w podgrupie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p: badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(4): 330–337, doi: [10.1016/j.achaem.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.004).
11. Puła B, Jamroziak K, Lech-Marańda E, et al. Rola idelaliszybu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2017; 7(3): 217–230, doi: [10.5603/hem.2016.0019](https://doi.org/10.5603/hem.2016.0019).
12. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019; 133(19): 2031–2042, doi: [10.1182/blood-2018-08-870238](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238), indexed in Pubmed: [30842083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842083/).
13. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10): 1409–1418, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30212-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30212-1), indexed in Pubmed: [27637985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637985/).
14. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. *Br J Haematol.* 2019; 187(1): e8–e11, doi: [10.1111/bjh.16123](https://doi.org/10.1111/bjh.16123), indexed in Pubmed: [31364153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364153/).
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370(11): 997–1007, doi: [10.1056/nejmoa1315226](https://doi.org/10.1056/nejmoa1315226), indexed in Pubmed: [24450857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24450857/).
16. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, et al. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007; 117(1): 112–121, doi: [10.1172/JCI28281](https://doi.org/10.1172/JCI28281), indexed in Pubmed: [17200714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200714/).
17. Puła B, Jamroziak K. Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2017; 8(1): 20–32, doi: [10.5603/hem.2017.0003](https://doi.org/10.5603/hem.2017.0003).
18. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
19. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 65–75, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30909-9).
20. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/jco.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.6840), indexed in Pubmed: [29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/).
21. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor. *Br J Haematol.* 2019; 185(5): 961–966, doi: [10.1111/bjh.15666](https://doi.org/10.1111/bjh.15666), indexed in Pubmed: [30478940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478940/).
22. Puła B, Burdacki A, Dudziński M. Znaczenie oceny minimalnej choroby resztkowej u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2018; 9(2): 123–132, doi: [10.5603/hem.2018.0013](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0013).
23. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 269–277, doi: [10.1200/JCO.18.01580](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01580), indexed in Pubmed: [30523712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523712/).
24. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380(23): 2225–2236, doi: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281), indexed in Pubmed: [31166681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/).
25. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
26. Döhner H, Stilgenbaues S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343(26): 1910–1916, doi: [10.1056/NEJM200012283432602](https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602), indexed in Pubmed: [11136261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136261/).
27. Seymour JF. Effective mitigation of tumor lysis syndrome with gradual venetoclax dose ramp, prophylaxis, and monitoring in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2016; 95(8): 1361–1362, doi: [10.1007/s00277-016-2695-x](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2695-x), indexed in Pubmed: [27179967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179967/).
28. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 768–778, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5), indexed in Pubmed: [27178240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178240/).
29. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(4): 552–560, doi: [10.1038/bmt.2016.329](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.329), indexed in Pubmed: [28112746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112746/).
30. Schetelig J, Chevallier P, Van Gelder M, et al. Remission status at transplantation and treatment history determine the survival chances of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia who had received pre-treatment with idelalisib: a report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1): 4576, indexed in Pubmed: [10.1182/blood.V130.Suppl_1.4576.4576](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4576.4576).
31. Dreger P, Michallet M, Bosman P, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(1): 44–52, doi: [10.1038/s41409-018-0207-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0207-4), indexed in Pubmed: [29728701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728701/).
32. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014; 124(26): 3841–3849, doi: [10.1182/blood-2014-07-586826](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586826), indexed in Pubmed: [25301705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301705/).

Zastosowanie ponatynibu u pacjenta po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia imatynibem i toksyczności dazatynibu

The use of ponatinib in patient with prior imatinib treatment failure and toxicity of dasatinib

Michał Janowski¹, Edyta Paczkowska^{1, 2}

¹Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Zakład Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie

Wraz z początkiem ery inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL1 efekty leczenia przewlekłej białaczki szpikowej uległy diametralnej poprawie. Jednak praktyka kliniczna pokazuje, że mimo skuteczności i dobrej tolerancji pierwszego TKI — imatynibu (IM) — część pacjentów wymaga zastosowania leków II i III generacji z powodu niedostatecznej odpowiedzi molekularnej lub wystąpienia działań niepożądanych. Ponatynib jest lekiem, którego skuteczność dobrze udokumentowano, zwłaszcza u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma innymi TKI oraz u tych z obecnością mutacji T315I. Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego początkowo obserwowano pierwotną oporność na IM, a następnie działania niepożądane dazatynibu, co doprowadziło do zastosowania TKI III generacji — ponatynibu. Ponatynib okazał się bardzo skuteczny mimo zmniejszonej dawki, jednak w przebiegu leczenia obserwowano występowanie działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: ponatynib, przewlekła białaczka szpikowa, Y253H, oporność

Hematologia 2020; 11, 2: 101–106

Abstract

The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) BCR-ABL1 has dramatically improved the effects of chronic myelogenous leukemia treatment. However, clinical practice shows that, despite the efficacy and good tolerance of the first TKI, imatinib, some patients require second- and third-generation TKI because of inadequate molecular response or side effects. Ponatinib is a drug which efficacy has been well documented especially in patients previously treated with at least two other TKIs and in those with T315I mutation. Here, we present a case of a patient with primary IM resistance followed by dasatinib intolerance. This led to the use of a third-generation TKI, ponatinib which turned out to be very effective despite the reduced dose. However, adverse effects were observed in the course of treatment.

Key words: ponatinib, chronic myeloid leukemia, Y253H, resistance

Hematologia 2020; 11, 2: 101–106

Adres do korespondencji: Edyta Paczkowska, Zakład Patologii Ogólnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wlkp. 72, 70–111 Szczecin, e-mail: edyta.paczowska@pum.edu.pl

Wprowadzenie

Oczekiwana długość życia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) niemal nie odbiega od obserwowanej w populacji ogólnej dzięki ciągłemu rozwojowi terapii celowanej, która pozwala przewycięzać mechanizmy oporności i personalizować leczenie [1]. Niemniej wraz z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) częściej obserwuje się działania niepożądane i objawy toksyczności leczenia. Codzienna praktyka wciąż stawia przed klinicystą nowe wyzwania i wymaga konfrontacji z aktualną wiedzą. Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego obserwowano koincydencję niekorzystnych zdarzeń, pierwotnej oporności na imatynib (IM), działań niepożądanych dazatynibu (DA) oraz skutecznej lecz obarczonej powikłaniami sercowo-naczyniowymi terapii ponatynibem.

Opis przypadku

Czterdziestotrzyletni mężczyzna został przyjęty do kliniki hematologii w 2012 roku z powodu przypadkowo stwierdzonej w morfologii krwi hiperleukocytozy. Pacjent skarżył się na postępujące od 3 miesięcy osłabienie, utratę 10 kg masy ciała, złewne poty oraz stany gorączkowe do 39°C. Wywiad chorobowy był obciążony przebyciem alkoholowym zapaleniem wątroby oraz nikotynizmem. W badaniu przedmiotowym stwierdzono istotne powiększenie wątroby (dolny brzeg był wyczuwalny 7 cm poniżej prawego łuku żeberowego) oraz śledziony (21 cm poniżej lewego łuku żeberowego). W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę leukocytów 493 G/l, stężenie hemoglobiny 8,1 g/dl oraz liczbę płytek krwi 325 G/l. W obrazie mikroskopowym krwi obserwowano nadmierną proliferację linii granulocytarnej z przesunięciem w lewo: blasty stanowiły 1,5%, promielocyty 2%, mielocyty 24,5%, metamielocyty 6%, pałeczki 19,5%, granulocyty segmentowane 36%, bazofile 6%, eozynofile 3%, a limfocyty 1,5%. W badaniach biochemicznych spośród odchyleń stwierdzono wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej (1091 j.m./l). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło hepatomegalię oraz splenomegalię (w osi długiej 21 cm). W leczeniu niezwłocznie zastosowano leukaferzę oraz rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem i cytarabiną podawaną podskórną. Nie wykonywano badania cytogenetycznego szpiku kostnego metodą prążkową GTG, natomiast w badaniu metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent hybridiza-*

tion in situ) rearanżację *BCR/ABL1* obserwowano w 98% komórek. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego stwierdzono dominację granulopoezy z obecnością pełnego szeregu rozwojowych komórek prekursorowych. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Wskaźnik Hasford w wynosił 1215, co pozwoliło zakwalifikować pacjenta do grupy ryzyka pośredniego, natomiast wskaźnik Sokala miał wartość 0,481, co odpowiadało grupie ryzyka niskiego.

W październiku 2012 roku rozpoczęto leczenie IM w dawce 400 mg/dobę. W listopadzie 2012 roku uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, a w maju 2013 roku — minimalną odpowiedź cytogenetyczną (mCyR, *minimal cytogenetic response*). Z powodu niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w lipcu 2013 roku wykonano badanie w kierunku obecności mutacji w obrębie domeny kinazowej (KD, *kinase domain*) kinazy tyrozynowej *BCR-ABL1*. Badanie ujawniło obecność mutacji *Y253H* odpornej na IM oraz nilotynib. W lipcu 2013 roku, kierując się oznaczoną wrażliwością mutacji KD, zmieniono leczenie na DA w dawce 100 mg/dobę stosowany w ramach programu lekowego. W sierpniu 2014 roku stwierdzono ciężką małopłytkowość (27 G/l), dlatego wstrzymano leczenie DA, a po miesiącu kontynuowano terapię, stosując naprzemiennie dazatynib (DA) w dawkach 50 mg/dobę i 100 mg/dobę. Ze względu na utrzymującą się małopłytkowość wykonano biopsję szpiku. Wynik badania cytologicznego sugerował mielotoksyczny wpływ DA — z tego powodu dawkę zmniejszono do 50 mg/dobę. Pacjent uzyskał większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) z marca 2016 roku. W maju 2016 roku był hospitalizowany w klinice hematologii z powodu zapalenia płuc oraz posocznicy o etiologii *Parabacteroides distasonis*. Następnie, z powodu utrzymującej się małopłytkowości 3. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), odstawiono DA oraz zastosowano prednizon w dawce 20 mg/dobę. Pacjenta konsultowano z ośrodkiem transplantologicznym, rozważając wskazania do zabiegu przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), co w przypadku pogłębiania się małopłytkowości i niemożności kontynuowania terapii stanowiłoby opcję terapeutyczną. Ostatecznie odstąpiono od procedury allo-HSCT i powrócono do leczenia zmniejszoną do 50 mg/dobę dawką DA, jednakże w badaniu z lipca 2016 roku stwierdzono utratę MMR.

W sierpniu 2016 roku, z powodu wysięku z opłucnej i zmian zapalnych w płucach, pacjent był diagnozowany w klinice torakochirurgii, gdzie rozpoznano gruźlicę płuc, co potwierdzono w badaniach mikrobiologicznym oraz histopatologicznym tkanki pobranej metodą torakoskopii. Następnie zastosowano leczenie przeciwprątkowe z dobrym efektem. Hospitalizacja była powikłana porażoną niedrożnością przewodu pokarmowego. Po zakończeniu wstępnej fazy leczenia gruźlicy w listopadzie 2016 roku, w trakcie fazy kontynuacji, powrócono do leczenia DA w dawce 50 mg/dobę, które przerywano z powodu nawracających wysięków w opłucnej. Wysięki weryfikowano pod względem etiologii gruźliczej, a wykonane badania jednoznacznie wskazywały na skuteczne wyleczenie infekcji.

Poziom transkryptu BCR-ABL1 w grudniu 2016 roku pozostawał wysoki i nie obniżył się do marca 2017 roku. Uznano, że przyczynami nieskuteczności leczenia i nieuzyskania odpowiedzi molekularnej były zmniejszona dawka oraz przerwy w terapii DA. Ostatecznie z tego powodu w maju 2017 roku zakończono leczenie DA i zakwalifikowano pacjenta do leczenia TKI III generacji, tj. ponatynibem, który pozyskano od firmy farmaceutycznej w ramach programu wczesnego dostępu do leków innowacyjnych. Ponatynib stosowano początkowo w dawce 45 mg/dobę, którą zredukowano do 15 mg/dobę z powodu utrzymującej się małopłytkowości 2. stopnia według CTCAE. Trzecia linia leczenia mimo znaczącego zmniejszenia dawki pozwoliła na osiągnięcie MMR w październiku 2019 roku, czyli po 17 miesiącach terapii. W trakcie obserwacji u pacjenta pojawiło się nadciśnienie tętnicze skutecznie leczone małą dawką inhibitora konwertazy angiotensyny. Następnie pacjent zgłosił dolegliwości dławicowe i pogorszenie tolerancji wysiłku, co poskutkowało pogłębieniem diagnostyki kardiologicznej i wykonaniem próby wysiłkowej, której wynik okazał się dodatni. Jednakże, mimo rozpoznania choroby niedokrwiennej serca, diagnostykę inwazyjną odroczone ze względu na współistniejącą małopłytkowość 2. stopnia według CTCAE i spodziewane trudności w terapii przeciwplatekowej po leczeniu interwencyjnym.

Podjęto decyzję o leczeniu zachowawczym; u pacjenta wdrożono leczenie farmakologiczne choroby niedokrwiennej serca, w tym leczenie przeciwplatekowe, oraz korekcję hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego z dobrym efektem. Chory po wielu namowach zdecydował o zaprzestaniu palenia papierosów. Obecnie pozostaje pod stałą opieką oddziału dziennego kliniki hematologii, gdzie kontynuowane jest leczenie onkologiczne ponatynibem.

Dyskusja

Nabyte mutacje punktowe KD BCR-ABL1 są ważną przyczyną oporności na leczenie TKI. Jak wykazali Jiang i wsp. [2], obecność mutacji *Y253H* istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nowych mutacji i w konsekwencji prowadzi do oporności na DA. Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do IM [3]. W opisanym przypadku nie oznaczano statusu mutacji KD po utracie odpowiedzi pacjenta na DA, ponieważ wiązano ją ze zmniejszeniem dawki oraz przerwami w terapii, ostatecznie stwierdzając nietolerancję DA. Nie można jednak wykluczyć, że taka mogła wystąpić.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem DA obserwowano małopłytkowość u około 22% leczonych pacjentów, w 11–16% przypadków w stopniu 3. lub 4. [4–6]. Natomiast w badaniach eksperymentalnych wykazano hamujący wpływ DA na trombopoezę [7]. U opisywanego chorego obserwowano utrzymującą się małopłytkowość, która była przyczyną istotnego zmniejszenia dawki oraz przerw w terapii, co wpłynęło negatywnie na skuteczność leczenia.

U pacjenta wystąpiły powikłania infekcyjne, takie jak posocznica bakteryjna, a następnie gruźlica płuc, które można wiązać ze stosowanym leczeniem. Zarówno w odniesieniu do IM i DA, jak i nilotynibu udowodniono działanie immunosupresyjne wyrażone jako hamowanie proliferacji i aktywacji limfocytów T [8]. Natomiast reaktywacja lub nowe zakażenie prątkami gruźlicy w populacji pacjentów leczonych TKI najczęściej jest obserwowane w trakcie leczenia IM [9, 10]. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące wystąpienia gruźlicy w trakcie przyjmowania DA, który raczej zwiększa skłonność pacjentów do reaktywacji zakażeń wirusowych, głównie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) [11]. Co interesujące, wykazano, że *in vitro* DA wspiera mechanizmy komórkowej odpowiedzi immunologicznej przeciwko prątkom gruźlicy [12]. U opisywanego pacjenta gruźlica płuc wystąpiła jednocześnie z wysiękiem w jamie opłucnej. Ponowne wysięki nie były spowodowane zakażeniem i ostatecznie doprowadziły do zmiany leczenia. Skuteczną opcją terapeutyczną — zgodnie z rekomendacjami *European LeukemiaNet* (ELN) w tej sytuacji mógł być — bosutynib i ponatynib, które są aktywne w przypadku mutacji *Y253H* [13, 14]. Jednakże nie były one wówczas objęte refundacją w ramach programu lekowego, co pozostaje aktualne i dziś w przypadku ponatynibu. Lek ten był wówczas dostępny w ramach *Donation Program*.

W związku z tym u pacjenta zastosowano ponatynib który jako paninhibitor opracowano w celu przezwyciężenia oporności na inne TKI, zwłaszcza w przypadku mutacji *T315I*.

W przedstawionym przypadku zastosowanie ponatynibu u chorego pozwoliło nie tylko dobrze kontrolować chorobę, ale również odroczyć procedurę allo-HSCT. Ze względu na występowanie poważnych powikłań w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu leczenia ponatynibem niewątpliwie istotne jest wykazanie w badaniach klinicznych oraz typu *real life*, że zredukowane dawki leku pozwalają na utrzymanie skuteczności leczenia [15, 16]. Stwierdzono, że mimo zmniejszenia dawki leku odsetek pacjentów, u których utrzymała się odpowiedź na poziomie MCyR, wyniósł 96%, a w przypadku pacjentów, którzy wcześniej uzyskali MMR — 90% [15]. W tym samym badaniu dowiedziano, że obecność czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, otyłość) istotnie zwiększa częstość powikłań naczyniowych. U pacjentów nieobciążonych wymienionymi czynnikami ryzyka ryzyko względne (RR, *relative risk*) zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło 0,4 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,2–0,7), u chorych z jednym czynnikiem ryzyka 0,8 (95% CI, 0,5–1,2), a u pacjentów obciążonych co najmniej 2 czynnikami ryzyka — 2,2 (95% CI, 1,5–3,3). Chan i wsp. [16] wykazali związek mniejszej dawki ponatynibu z częstością niedrożności tętnic (AOE, *arterial occlusive events*) oraz odwrotną korelację konsultacji kardiologicznych z AOE. Pełniejszych danych można się spodziewać po opublikowaniu wyników aktualnie prowadzonego wielośrodkowego badania II fazy (OPTIC, *Ponatinib in participants with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia [CP-CML] to characterize the efficacy and safety of a range of doses*). Należy jednak podkreślić, że ponatynib w głównej mierze stosuje się u pacjentów wcześniej leczonych innymi TKI, które również zwiększają ryzyko tych powikłań [17], w związku z czym działania niepożądane leków mogą się kumulować. Dane z badań typu *real life* wskazują, że ponatynib charakteryzuje się dużą skutecznością; 81,8% pacjentów uzyskuje MMR w 18. miesiącu leczenia. Według szacunków występowanie powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy 46,8% chorych [1]. Sugeruje się, że u pacjentów, u których ryzyko sercowo-naczyniowe oceniono jako umiarkowane według karty ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), powinno się rozpoczynać leczenie dawką 30 mg/dobę z jej redukcją do 15 mg/dobę po osiągnięciu CCyR lub MMR [18, 19]. Z kolei

pacjenci, których odpowiedź oceniono jako MMR w trakcie leczenia innymi TKI, powinni być leczeni dawką 15 mg/dobę z możliwością jej zwiększenia w przypadku niezadowolającej odpowiedzi. Nie ma, jak dotąd, jasnych wytycznych dotyczących terapii przeciwpłytkowej podczas leczenia ponatynibem jako prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Jak już wspomniano, w związku z nietolerancją DA u opisywanego pacjenta rozważano przeprowadzenie allo-HSCT. Jak wynika z retrospektywnej analizy badań klinicznych, 2-letnie OS u pacjentów w CP CML z mutacją *T315I* poddanych allo-HSCT wyniosło 55,8% w porównaniu z 72,7% w przypadku chorych leczonych ponatynibem, wskazując, że jest to cenna alternatywa [20].

Podsumowanie

Zastosowanie ponatynibu jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych w CP CML. Podczas stosowania leków obciążonych występowaniem powikłań kardiologicznych niezwykle cenna pozostaje współpraca hematologa i kardiologa, która może istotnie wpłynąć na zarządzanie ryzykiem terapii i zaowocować zmniejszeniem częstości powikłań. Obecnie rozwój kardiologii sprawia, że ta współpraca staje się coraz bardziej efektywna.

Piśmiennictwo

1. Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. *Exp Hematol*. 2018; 67: 41–48, doi: [10.1016/j.exphem.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2018.08.006), indexed in Pubmed: [30195076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195076/).
2. Jiang Q, Qin YZ, Lai YY, et al. Patients with Philadelphia-positive leukemia with Y253H or F359V mutation have a high risk of developing new mutations in the setting of dasatinib resistance. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(7): 2075–2081, doi: [10.3109/10428194.2014.982639](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.982639), indexed in Pubmed: [25379619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25379619/).
3. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009; 114(10): 2168–2171, doi: [10.1182/blood-2009-01-197186](https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-197186), indexed in Pubmed: [19589924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589924/).
4. Nakamae H, Fujisawa S, Ogura M, et al. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int J Hematol*. 2017; 105(6): 792–804, doi: [10.1007/s12185-017-2208-2](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2208-2), indexed in Pubmed: [28341918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341918/).
5. Maiti A, Cortes JE, Patel KP, et al. Long-term results of front-line dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126(7): 1502–1511, doi: [10.1002/cncr.32627](https://doi.org/10.1002/cncr.32627), indexed in Pubmed: [31999839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999839/).
6. Chen R, Wang F, Zhang X, et al. Severe thrombocytopenia after dasatinib treatment in a patient with Philadelphia chromosome-

- positive chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 955–957, doi: [10.2147/OTT.S83961](https://doi.org/10.2147/OTT.S83961), indexed in Pubmed: [25960668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960668/).
7. Mazharian A, Ghevaert C, Zhang L, et al. Dasatinib enhances megakaryocyte differentiation but inhibits platelet formation. *Blood.* 2011; 117(19): 5198–5206, doi: [10.1182/blood-2010-12-326850](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326850), indexed in Pubmed: [21385851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385851/).
 8. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(12): 2351–2361, doi: [10.3109/10428194.2012.695779](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.695779), indexed in Pubmed: [22616642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22616642/).
 9. Daniels JMA, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJ, et al. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J.* 2009; 33(3): 670–672, doi: [10.1183/09031936.00025408](https://doi.org/10.1183/09031936.00025408), indexed in Pubmed: [19251803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251803/).
 10. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1648–1671, doi: [10.1038/leu.2016.104](https://doi.org/10.1038/leu.2016.104), indexed in Pubmed: [27121688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121688/).
 11. Bhatnagar V, Adelakun A, Kendall T, et al. Diseases at the crossroads: chronic myelogenous leukemia and tuberculosis. *Arch Iran Med.* 2015; 18(1): 65–68, doi: [0151801/AIM.0015](https://doi.org/0151801/AIM.0015), indexed in Pubmed: [25556390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556390/).
 12. Wehrstedt S, Kubis J, Zimmermann A, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib reduces the growth of intracellular Mycobacterium tuberculosis despite impairing T-cell function. *Eur J Immunol.* 2018; 48(11): 1892–1903, doi: [10.1002/eji.201847656](https://doi.org/10.1002/eji.201847656), indexed in Pubmed: [30242834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242834/).
 13. Khoury HJ, Cortes J, Kantarjian H, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012; 119(15): 3403–3412, doi: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120), indexed in Pubmed: [22371878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371878/).
 14. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984, doi: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2), indexed in Pubmed: [32127639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127639/).
 15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132(4): 393–404, doi: [10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086), indexed in Pubmed: [29567798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567798/).
 16. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016; 48: 84–91, doi: [10.1016/j.leukres.2016.07.007](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.07.007), indexed in Pubmed: [27505637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505637/).
 17. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35): 4210–4218, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4718](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718), indexed in Pubmed: [26371140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371140/).
 18. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, et al. Low-dose ponatinib in intolerant chronic myeloid leukemia patients: a safe and effective option. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(5): 475–476, doi: [10.1007/s40261-018-0623-7](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0623-7), indexed in Pubmed: [29363026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363026/).
 19. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719826444, doi: [10.1177/2040620719826444](https://doi.org/10.1177/2040620719826444), indexed in Pubmed: [30854182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854182/).
 20. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer.* 2017; 123(15): 2875–2880, doi: [10.1002/cncr.30558](https://doi.org/10.1002/cncr.30558), indexed in Pubmed: [28387926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387926/).

Komentarz

Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), u którego obserwowano pierwotną, mutacyjną (obecność mutacji *Y253H*) oporność na imatynib. Mutacja ta powoduje również oporność na nilotynib, z tego względu u chorego zmieniono inhibitor na dazatynib. Zastosowanie dazatynibu początkowo pozwoliło uzyskać dobry efekt terapii, jednakże działania niepożądane leku, takie jak małopłytkowość, powikłania infekcyjne, płyn w jamach opłucnowych, nie pozwoliły na kontynuację leczenia. Przerwy w terapii związane z działaniami ubocznymi leku spowodowały utratę odpowiedzi molekularnej. W tej sytuacji u chorego zastosowano ponatinib w początkowej dawce 45 mg/dobę, następnie, ze względu na małopłytkowość 15 mg/dobę, co pozwoliło uzyskać większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*).

Ponatinib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 III generacji i charakteryzuje się większą siłą działania niż pozostałe TKI. Ponatinib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w dawce początkowej 45 mg. W tej dawce lek wykazuje jednak istotną toksyczność związaną ze zwiększoną częstością zakrzepicy tętniczej. Z tego względu eksperci *European LeukemiaNet* (ELN) zalecają stosowanie ponatinibu w mniejszej dawce początkowej — 15 mg lub 30 mg. Dawka 45 mg powinna być stosowana jedynie u chorych z mutacją *T315I*, z mutacjami złożonymi (*compound*) oraz w zaawansowanych fazach CML. Wyniki badania OPTIC (*Ponatinib in participants with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia [CP-CML] to characterize the efficacy and safety of a range of*

doses) wskazują, że przy rozpoczęciu terapii od dawki 45 mg/dobę możliwe jest jej zmniejszenie w przypadku uzyskania odpowiedzi molekularnej poniżej 1% poziomu transkryptu BCR-ABL1.

U opisywano pacjenta, mimo zmniejszenia początkowej dawki leku z 45 mg do 15 mg/dobę ze względu na małopłytkowość, pojawiły się objawy choroby wieńcowej pod postacią wystąpienia dolegliwości dławicowych i pogorszenia tolerancji wysiłku. Ze względu na współistniejącą małopłytkowość nie zdecydowano się na diagnostykę

inwazyjną stanu naczyń wieńcowych. Pacjent pozostaje pod ścisłą opieką hematologa i kardiologa, zgodnie z zaleceniami ekspertów ELN są u niego monitorowane i w miarę możliwości eliminowane takie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, zaprzestał ponadto palenia tytoniu. W przypadku nawracania objawów choroby wieńcowej u chorego należy rozważyć diagnostykę inwazyjną naczyń i ewentualną zmianę leczenia na TKI o mniejszej toksyczności naczyniowej — bosutinib.

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. nadzw.
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi



Od marca 2020 roku wszyscy zmagamy się ze skutkami pandemii wywołanej koronawirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*). Można śmiało powiedzieć, że pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) zmieniła całe nasze życie rodzinne, zawodowe

i społeczne. Funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej zostało również mocno zaburzone przez konieczność dostosowania się do aktualnych warunków epidemiologicznych, w tym tworzenia oddziałów dla chorych podejrzanych i/lub zakażonych SARS-CoV-2 i jednocześnie zapewnienia opieki nad pacjentami niezakażonymi przy rosnących trudnościach kadrowych związanych z zakażeniami SARS-CoV-2 wśród personelu medycznego. Pacjenci hematoonkologiczni stanowią grupę o kilkakrotnie wyższym ryzyku zakażenia SARS-CoV-2, w tym również cięższego przebiegu COVID-19 w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu immunosupresji wywołanej chorobą podstawową oraz jej leczeniem. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zachować ciągłość opieki szpitalnej i ambulatoryjnej nad pacjentami z chorobami krwi. Pomocna w tym jest możliwość przeprowadzania wizyt w poradniach w formie teleporad oraz wydawania leków z programów lekowych na maksymalny okres 6 miesięcy. W kwietniu bieżącego roku na stronie Ministerstwa Zdrowia (www.gov.pl/web/zdrowie/wytyczne-dla-poszczegolnych-zakresow-i-rodzajow-swiadczen) zostały opublikowane następujące rekomendacje:

- Stanowisko Konsultanta Krajowego oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczące opieki nad chorymi hematologicznymi podczas epidemii COVID-19 (wersja z 31.03.2020);
- Stanowisko Konsultantów Krajowych oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczące opieki nad biorcami i dawcami komórek krwiotwórczych podczas epidemii COVID-19 (wersja z 31.03.2020).

Szczegółowe zalecenia odnośnie do postępowania z chorymi na poszczególne nowotwory hematologiczne podejrzanych lub zakażonych SARS-CoV-2 znajdują się również na stronach NCCN (<https://www.nccn.org/covid-19/>) i ESMO (<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>). Rekomendacje towarzystw naukowych i grup badawczych opierają się na retrospektywnych analizach w małych grupach chorych i własnych doświadczeniach, dlatego należy je postrzegać jako zalecenia ekspertów, a nie oficjalne wytyczne. Dlatego zawsze należy brać pod uwagę indywidualną sytuację epidemiologiczną w ośrodku oraz sytuację kliniczną danego pacjenta.

Mimo trwającej pandemii na wrześniową listę refundacyjną udało się wprowadzić następujące leki:

- ponatynib dla chorych na przewlekłą białaczkę szpikową i chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną Filadelfia-dodatnią (Ph+) — program B14 i B65;
- brentyksymab vedotin dla chorych na pierwotne chłoniaki skórne T-komórkowe (ziarniniak grzybiasty lub pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) w okresie nawrotu lub progresji choroby — program B66;
- brentyksymab vedotin dla chorych na chłoniaka Hodgkina, których poddano przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) i którzy jednocześnie są obciążeni zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby — program B77;
- romiplostym dla chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną — program B97;
- pegylowany interferon alfa dla chorych na ziarniniaka grzybiastego i zespół Sézary'ego (katalog chemioterapii).

Niestety, należy się liczyć z tym, że przy pogarszającej się sytuacji epidemiologicznej trudniej będzie realizować pozostałe, równie pilne, potrzeby zarówno w obszarze refundacyjnym, jak i systemowym, o których pisałam na zakończenie 2019 roku.

Warto podkreślić, że w ostatnim czasie dokonał się duży postęp w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych prowadzonych w obszarze hematologii. Ośrodki hematologiczne w 2019 i 2020 roku, w drodze konkursów ogłaszanych przez Agencję Badań Medycznych (ABM), zdobyły finansowanie na badania kliniczne w następujących wskazaniach:

- ostra białaczka limfoblastyczna (Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Narodowy Instytut Onkologii — Oddział w Gliwicach, Warszawski Uniwersytet Medyczny — 3 niekomercyjne badania kliniczne, w tym jedno badanie dotyczące CAR-T anty-CD19);
- chłoniak Hodgkina (Gdański Uniwersytet Medyczny);
- ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne u chorych poddawanych procedurze przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystach allo-HSCT (Narodowy Instytut Onkologii — Oddział w Gliwicach);
- chłoniak rozlany z dużych komórek B (Instytut Hematologii i Transfuzjologii).

Badania będą prowadzone wielośrodkowo, we współpracy z grupami badawczymi PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) i PLRG (*Polish Lymphoma Research Group*). Gratuluję laureatom wyżej wspomnianych konkursów i zachęcam wszystkich Państwa do aplikowania w kolejnych konkursach ABM.

*Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii
prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda*

PYTANIA TESTOWE

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy obejmujące zagadnienia, o których jest mowa w niniejszym numerze „Hematologii”.

Pytanie 1.

W początkowym leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *immune thrombocytopenia purpura*) nie stosuje się:

- A. Enkortonu
- B. Deksametazonu
- C. Rytuksymabu
- D. Immunoglobulin dożylnych
- E. Immunoglobuliny anty-D

Pytanie 2.

Najbardziej efektywną pod względem kosztów metodą leczenia przewlekłej ITP jest:

- A. Eltrombopag
- B. Romiplostym
- C. Rytuksymab
- D. Cyklosporyna A
- E. Splenektomia

Pytanie 3.

Które twierdzenie dotyczące eltrombopagu jest nieprawdziwe?

- A. Stymuluje produkcję płytek w szpiku
- B. Hamuje usuwanie płytek poprzez receptor Ashwell-Morell na hepatocytach
- C. W czasie leczenia należy kontrolować próby wątrobowe
- D. Może zwiększać włóknienie szpiku
- E. Nie wykazuje działania immunogennego

Pytanie 4.

Uznaną metodą terapeutyczną pozwalającą na całkowite wyleczenie przewlekłej białaczki limfocytowej jest:

- A. Monoterapia wenetoklaksem
- B. Skojarzone leczenie wenetoklaksem oraz ibrutynibem
- C. Skojarzone leczenie wenetoklaksem oraz rytuksymabem
- D. Przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 5.

Najczęstszą mutacją somatyczną wykrywaną u chorych na mastocytozę układową jest:

- A. *SRSF2*
- B. *ASXL1*
- C. *JAK2 V617F*
- D. *KIT D816V*
- E. *KIT D816H*

Pytanie 6.

Do kryteriów rozpoznania mastocytozy układowej należą: 1) obecność wielogniskowych nacieków z komórek tucznych (> 15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą; 2) cechy nieprawidłowej morfologii mastocytów (komórki wrzecionowate) z ekspresją CD25 i/bez CD2 na mastocytach; 3) stężenie tryptazy w surowicy > 200 ng/ml; 4) obecność mutacji *D816V* genu *c-KIT*; 5) splenomegalia.

- A. Do kryteriów należą 1), 2) i 3)
- B. Do kryteriów należą 1), 2) i 4)
- C. Do kryteriów należą 1), 3) i 4)
- D. Do kryteriów należą 2), 3) i 4)
- E. Do kryteriów należą 1), 4) i 5)

Pytanie 7.

Do niezaawansowanych postaci mastocytozy układowej zalicza się: 1) uogólnioną mastocytozę skóry (DCM, *diffuse cutaneous mastocytosis*); 2) indolentną/łagodną mastocytozę układową (ISM, *indolent systemic mastocytosis*); 3) tłącą się mastocytozę układową (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*); 4) agresywną mastocytozę układową (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) bez cech transformacji; 5) mastocytozę szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*).

- A. Prawdziwe są wszystkie twierdzenia
- B. Prawdziwe są twierdzenia 1)–4)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 3)–5)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 2), 3) i 5)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 2)–4)

Pytanie 8.

Wskaż prawdziwe twierdzenia dotyczące leczenia ASM: 1) w terapii cytoredukcyjnej stosuje się kladrybinę, midostaurynę, interferon alfa ($IFN-\alpha$), imatynib, hydroksymocznik; 2) u chorych na ASM *c-KIT D816V* stosuje się imatynib, masytynib, midostaurynę; 3) u chorych na ASM *c-KIT D816V* stosuje się imatynib, masytynib; 4) allo-HSCT jest jedyną opcją wyleczenia ASM; 5) allo-HSCT nie jest rekomendowaną opcją leczenia ASM w przypadku remisji choroby.

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1)–3)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 2)–4)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 3)–5)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 1), 2) i 4)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 1), 2) i 5)

Pytanie 9.

W odniesieniu do której mutacji domeny kinazy tyrozynowej ponatynib jest jedynym inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) wykazującym działanie inhibicyjne?

- A. *H396R*
- B. *T315I*
- C. *Y326H*
- D. *F359I*
- E. *F359I*

Pytanie 10.

W przypadku umiarkowanego 10-letniego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem, szacowanego przy użyciu karty SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), proponuje się następujące dawkowanie ponatynibu: 1) rozpoczęcie leczenia od dawki 45 mg/dobę; 2) rozpoczęcie leczenia od dawki 30 mg/dobę; 3) zmniejszenie dawki do 30 mg/dobę po osiągnięciu większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*); 4) zmniejszenie dawki do 15 mg/dobę po osiągnięciu MMR; 5) utrzymanie dawki leku bez jej modyfikacji:

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 3)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 2) i 4)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 5)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 2) i 5)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 3) i 5)

Pytanie 11.

Obecnie przyjętym standardem diagnostyki COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) jest:

- A. Badanie miana przeciwciał klasy IgM we krwi
- B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z podaniem środka kontrastowego
- C. Metoda reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*)
- D. Badanie miana przeciwciał klas IgM i IgG we krwi
- E. Tomografia komputerowa klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*)

Pytanie 12.

Jakie są cechy charakterystyczne odpowiedzi immunologicznej podczas zakażenia SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)?

- A. Silna indukcja limfocytów Th1/Th17
- B. Wytwarzanie swoistych przeciwciał
- C. Uwalnianie dużej ilości cytokin prozapalnych
- D. Prawdziwe są twierdzenia podane w punktach A. i B.
- E. Prawdziwe są twierdzenia podane w punktach A.–C.

Prawidłowe odpowiedzi:
1C, 2E, 3B, 4D, 5D, 6B, 7D,
8D, 9B, 10B, 11C, 12E

Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Gazyvaro® [obinutuzumab] 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne typu II podklasy IgG1 skierowane przeciwko CD20. Jedna fiołka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem. **Wskazania:** Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem gruczolkowym. Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem gruczolkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Gazyvaro należy podawać pod ściśłym nadzorem doświadczanego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji. **Przewlekła białaczka limfocytowa cykl 1:** zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. - 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 1000 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia. Cykle 2 do 6: zalecana dawka 1000 mg Gazyvaro podawana w dniu 1. cyklu. **Chłoniak gruczolkowy wcześniej nieleczony:** cykl 1: zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z CHOP, CVP lub bendamustyną podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Cykle 2-6 (lub 2-8): dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z CHOP, CVP lub bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według schematu: sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną lub sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CHOP, a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia Gazyvaro w monoterapii lub osiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CVP. Leczenie podtrzymujące: pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP lub bendamustyna) powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby. **Chłoniak gruczolkowy u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby:** cykl 1: dawkę 1000 mg Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1., 8. i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2-6: Zalecaną dawkę 1000 mg Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie podtrzymujące: pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do progresji choroby. **Profilaktyka zespołu rozpadu guza (ZRS):** u pacjentów z dużą liczbą limfocytów (> 25 x 10⁹/l), w celu zmniejszenia ryzyka zespółu rozpadu guza jest zalecana profilaktyka, polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) na 12-24 godziny przed rozpoczęciem terapii. **Profilaktyka i premedykacja:** przed rozpoczęciem wlewu należy zastosować premedykację (kortykosteroid doustny, doustny lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy, lek przeciwhistaminowy). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu. Podczas doustnego podawania Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem, dlatego należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu leku Gazyvaro, oraz w pierwszej godzinie po jego podaniu. **Sposób podawania:** lek Gazyvaro należy podawać we wlewie doustnym po uprzednim rozcieńczeniu, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie podawać produktu w doustnym wstrzyknięciu lub bolusie. **Przewlekła białaczka limfocytowa cykl 1 dz.1 (1000 mg):** 25 mg/godz. przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu. Cykl 1 dz.2 lub kontynuacja dz. 1 (900 mg): 50 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, rozpocząć podawanie z prędkością 25 mg/godz. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Cykl 1 dz.8, 15 i cykl 2 - 6: jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godz. lub większej to podawać z prędkością początkową 100 mg/godz. i można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnej 400 mg/godz. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia. **Chłoniak gruczolkowy cykl 1 dz.1 (1000 mg):** 50 mg/godz. prędkość wlewu można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Cykl 1 dz.8, 15, cykl 2 - 6 lub 2 - 8 i leczenie podtrzymujące co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby: prędkość początkowa wlewu 100 mg/godz. stopniowo zwiększana o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR st. 2 lub większego, rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godz. Prędkość wlewu można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnej 400 mg/godz. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia. **Czas trwania leczenia:** **Przewlekła białaczka limfocytowa** 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. **Chłoniak gruczolkowy:** 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z bendamustyną lub 8 cykli leczenia, z których każdy trwa 21 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z CHOP lub CVP, a następnie dawka podtrzymująca co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Reakcje związane z wlewem** należą do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych i występują głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu Gazyvaro, a następnie ich nasilenie i częstotliwość znacząco spadają. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych Gazyvaro. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Pacjenci z dużą masą guza, mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym ciężkich. Zgłoszone przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. W przypadku reakcji st. 3. - tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie objawowe, dla st. 1-2. zmniejszyć prędkość wlewu i zastosować leczenie objawowe. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów z prędkością zmniejszoną o 50%, którą można stopniowo zwiększać w zależności od dawki i występowania objawów. Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro zawsze w przypadkach: jednorazowego wystąpienia reakcji związanej z wlewem st. 4 lub powtórnego wystąpienia reakcji związanej z wlewem st. 3 oraz wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów ze strony układu oddechowego. **Reakcje nadwrażliwości,** w tym anafilaktyczne mogą być trudne do odróżnienia od reakcji związanych z wlewem. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości wlew musi być przerwany i leczenie zakończone. Nie wolno podawać Gazyvaro pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od IgE w wywiadzie. **Zespół rozpadu guza (ZRG):** pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG powinni otrzymać odpowiednie leczenie zapobiegające lizie guza i powinni być odpowiednio nawodnieni na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro a objawy ZRG powinny być odpowiednio leczone. **Neutropenia:** Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani i odpowiednio leczyć aż do ustąpienia objawów. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką i długotrwałą neutropenią zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej oraz rozważenie profilaktyki przeciwwirusowej i przeciwczyrubicznej. **Małopłytkowość:** Podczas leczenia Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrej. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem w trakcie 1. cyklu leczenia. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki Gazyvaro. **Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca:** u pacjentów z chorobami serca, arytmiami występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Mogą one wystąpić jako reakcje związane z wlewem i spowodować zgon. Zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów z chorobami serca. **Zakażenia:** Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia oraz zachować ostrożność u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. **Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B:** u pacjentów leczonych Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia Gazyvaro należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBcAb i HBsAg). Nie należy stosować Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** U pacjentów leczonych Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej PML. Leczenie Gazyvaro należy wstrzymać podczas diagnostyki PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku rozpoznania PML. **Immunizacja:** ze względu na brak danych nie zaleca się szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami podczas terapii Gazyvaro i u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B (w tym noworodków z wewnątrzmaciczną ekspozycją na obinutuzumab). **Działania niepożądane:** Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie płuc, zapalenie płuca, półpasiec, grypa, opryszczka jamy ustnej, rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawonokomórkowy, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokalemia, depresja, migotanie przedsionków, tachyarytmia, dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, kaszel, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, katar, biegunka, zaparcia, niestrawność, guzki krwawnicze, łysienie, świąd, wyprysk, ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kończyn, ból kości, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, dysuria, gorączka, astenia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała, zmęczenie, zapalenie oskrzeli, bezsenność, lek, gorączka neutropeniczna, posocznica, PML, reaktywacja WZW typu B, perforacja zatokowo-jelitowa, **reakcje związane z wlewem:** nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, dreszcze, gorączka, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła i krtani, sapanie, obrzęk krtani, migotanie przedsionków. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/14/937/001 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH; Emil-Barell-Strasse 1; 79639 Grenzach-Wyhlen; Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02 672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl. API nr 5, z dnia 16.04.2020.



Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl



Lepsze możliwości

CZAS

NA GAZYVARO W FL



GAZYVARO istotnie poprawia
wyniki leczenia chorych na FL^{1,2}

G
GAZYVARO[®]
obinutuzumab

1. Marcus R i wsp. N Engl J Med 2017; 377(14): 1331-1344.
2. Cheson BD i wsp. J Clin Oncol 2018; 36(22): 2259-2266.



Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl

MÓJ CEL NA DZIŚ ...

TFR* JUTRO



OD
1 LIPCA
2019

**TASIGNA – PIERWSZY I JEDYNY INHIBITOR KINAZY TYROZYNOWEJ
POZWALAJĄCY NA ODSZTAWIENIE TERAPII W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO
„LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ ICD-10 C92.1”¹**

* TFR – remisja wolna od leczenia (ang. *treatment free remission*)

1. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, 27 czerwca 2019 roku, poz. 50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Program lekowy: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1), załącznik B.14.

Skrócona informacja o leku stanowiąca integralną część reklamy jest dostępna wewnątrz wydawnictwa.

PL2010307022 10/2020

 **Tasigna**[®]
(nilotynib)