

# Megújuló szemlélet és immunmodulációs törekvések a felnőttkori idiopathiás immunthrombocytopenia terápiájában

Udvardy Miklós dr. ■ Gergely Lajos dr. ■ Illés Árpád dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológia Tanszék, Debrecen

Több mint 20 éve következett be a második szemléletváltás a krónikus felnőttkori idiopathiás thrombocytopeniás purpura (immunthrombocytopenia) kezelésében, amikor felismerték az amúgy megakaryocytás, de a fokozott thrombocytapuszítást mégsem eléggé ellensúlyozó csontvelői thrombocytaképzés serkentésének fontosságát. A thrombopoetinanalógok beléptek a klinikai alkalmazásba, gyorsan átvették az algoritmust, a splenectomia mára a harmadik vonalra került. Ezen paradigmaváltást az egyik szerző 20 éve ebben a folyóiratban is ismertette. Időközben sok tapasztalat gyűlt össze a thrombopoetinanalógok alkalmazásával, nagy előnyével, de azzal is, hogy még ezek sem oldanak meg minden terápiás gondot. Ez az útkeresés visszakanyarodott az eredeti antitestindukált immunthrombocytopenia irányba, azaz az immunmoduláns közelítésmódra. Ebben 3 fő irányzat látszik olyan mértékben ígéretesnek, hogy a közeljövőben be fognak épülni a klinikai gyakorlatban a szteroid/TPO-analóg refrakter vagy más, nehezebb idiopathiás thrombocytopeniás purpura esetek ellátási rendjébe. Ezen irányok: (1) szelektív IgG-anyagcsere (clearance)-gyorsítók, (2) komplementmódosítók a thrombocytafelszíni immunglobulin-kötődés csökkentésére, (3) ezen immunfolyamat jelátviteli útjának megváltoztatása tirozin-kináz- (elsősorban lép-tirozin-kináz- és Bruton-tirozin-kináz-) gátlással. Ezen elemek egymagukban, együtt, illetve a jelen modalitásokhoz kapcsolódóan ábrázolhatják az idiopathiás thrombocytopeniás purpura kezelési algoritmusait a közeljövőben, amire ez a közlemény kívánja felhívni a figyelmet.

Orv Hetil. 2022; 163(38): 1514–1519.

**Kulcsszavak:** idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thrombopoetinanalógok, immunglobulin-clearance, komplementmódosítók, phagocytosis, jelátviteli út befolyásolása

## Recent changes in paradigms in the management of adulthood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura

The scenario of immune pathomechanism-based first- and second-line therapies of immune thrombocytopenia (*i.e.*, immunosuppression, splenectomy) substantially changed approximately more than 20 years ago, giving place and important role for thrombopoietin analogs in steroid refractory cases, positioning splenectomy as third-line intervention. Although this approach became dominant and powerful, refractory cases urged the search for further medications. More recently, the traditional immunological approach received more attention again, and new targets were determined: (1) shortening selectively IgG life span and clearance, (2) modifying complement system in an effort to reduce antibody binding to platelet surface, (3) cell signaling pathway modification efforts to reduce antiplatelet phagocytic events, mainly spleen tyrosine kinase and Bruton tyrosine kinase inhibitory compounds. These new agents seem to be capable alone and probably in different combinations and sequence of increasing platelet count even in thrombopoietin analog refractory adult chronic thrombocytopenic purpura cases. These promising approaches probably will bring new treatment schedules in the adult chronic thrombocytopenic purpura field quite soon, and the scenario moves back to the refreshed immunological basis rewriting many elements of the therapeutic algorithm of thrombocytopenic purpura.

**Keywords:** idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoietin analogs, immunoglobulin G clearance, complement modifiers, phagocytosis, cell signal pathway

Udvardy M, Gergely L, Illés Á. [Recent changes in paradigms in the management of adulthood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Orv Hetil.* 2022; 163(38): 1514–1519.

(Beérkezett: 2022. április 5.; elfogadva: 2022. június 23.)

### Rövidítések

BTK = Bruton-tirozin-kináz; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CP = (complement pathway) komplementútvonat; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; FcRn = (neonatal Fc receptor subunit) neonatalis Fc-receptor-alegység; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; IgG, IgA, IgM = G-, A-, M-típusú immunoglobulin-alkomplexumok; ITP = idiopathiás (immun)thrombocytopenia (BNO: idiopathiás thrombocytopeniás purpura); Th = (helper T cell) segítő T-sejt; TPO-RA = thrombopoietin-receptor-agonista (thrombopoietinanalóg); Treg = (regulatory T cell) regulációs T-sejt

A klasszikus Harrington-féle felismerés [1] óta a felnőttkori krónikus idiopathiás thrombocytopeniás purpura – ismert rövidítéssel: ITP – nemcsak idiopathiás, hanem immunpatomechanizmusú betegséggé vált, melyben a thrombocytákra lazán kötődő antitestek szerepe világossá vált, s ez az eltérés lett a magyarázata a thrombocyták gyors sequestrációjának. Ennek megfelelően a kezelés a standard vagy emelt dóziszú szteroid (prednizolon, metilprednizolon, dexametazon), mely általában jó korai, de többnyire átmeneti thrombocytaszám-javulást váltott ki, vagy gyakran a tartós szteroidalkalmazás mellékhatásai alakultak ki [2]. Ha a szteroidra adott válasz elmaradt, vagy nem volt tartós, akkor a második vonalba került a splenectomia, jó esetben 70%-os hatékonysággal (ez már nem immunmechanizmus, hanem a sequestrációban meghatározónak vélt, amúgy normális szerv eltávolítása) [3, 4]. A makrofágútvonat-blokkolással (tehát nem az elsődleges immunreakcióra hatva) adjuk a nagy dóziszú vénás immunoglobulint (mely sajnos átmeneti hatású), illetve bizonyos esetekben, főleg a tengerentúlon, az Rh-vércsoport antigénellenes megközelítéssel alapuló kezeléseket (mindkettő kényesebb kérdés a COVID-19-pandémia idején, illetve az utóbbi már ott sem történik) [2, 3]. A fenti kezelések csak részben célozzák a betegség okát, annak ellenére, hogy hatásosak lehetnek. Ma már ismert, hogy az egyéb poliszisztémás, autoimmun betegségekhez nagyon hasonlóan az ITP lefolyásában is spontán remissziók és aktivitások jelentkezhetnek. A háttérben a kóros immunfolyamatok egyensúlyának változása lehet. Egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy mint más antitestmediált autoim-

mun betegségben, itt is a csontvelői mikro környezetben a Th17/Treg sejtek arányának változása, a Th17-túlsúly kedvez az autoimmun folyamatoknak [5]. A regulatorikus B-sejteknek is kimutatott szerepük van a betegség fokozott aktivitásában [6]. Mindezek miatt a terápiák egyre jobban a patológiás immunreakció befolyásolása felé változnak.

Az ellenanyagképzés gátlása már visszavezet az alapvető immunmechanizmushoz, az anti-CD20 antitest-infúziók formájában [3, 4]. Ez is hatékony (kb. 60%), de gyakran átmeneti a hatás, és nehézséget jelent ezt követően a splenectomia, mert a tokos Gram-pozitív kórokozók elleni vakcinák ekkor már nem igazán hatékonyak. Az alkalmazás komoly megfontolást igényel napjainkban a COVID-19-helyzet és a vakcinálhatóság szempontjából is [2, 3, 7].

Több mint 20 éve figyeltünk fel jobban a csontvelői thrombocytaképzés jelentőségére a szteroidrefrakter felnőttkori krónikus ITP-ben [8, 9]. Tankönyvi adat, hogy e betegségben a csontvelőben normális vagy általában emelkedett számú megakaryocita van, de mégsem annyira, hogy ez elég lenne a fokozott thromboocyta-vesztés ellensúlyozására. Ennek részben oka, hogy az antitestek a megakaryocita felszínén levő antigének ellen irányulva azokat is képesek károsítani [10]. Ekkor terelődött a figyelem a thrombopoietinanalógokra (TPO-RA-k), melyek a splenectomiarefrakter esetek több mint 60%-ában hatékony harmadik vonalban és második vonalban, azaz a szteroidrefrakter esetekben splenectomia nélkül 80% feletti a hatékonysággal bírnak [2, 3, 9]. Nagy előny, hogy a betegek kb. évi 5%-ában a kezelésmód tartósan szüneteltethető vagy elhagyható. Ez óriási előrelépés volt és maradt is. Gyorsuló ütemben átíródtak a felnőttkori szteroidrefrakter ITP kezelésének nemzetközi és hazai irányelvei is, amelyekben a TPO-RA-k a második vonalba kerültek, és a splenectomia csak a TPO-RA-ra sem reagáló esetekben jöhet számításba. Fontos hangsúlyozni, hogy splenectomia előtt az egyéb csontvelői betegségeket (csontvelői hypoplasiás betegségek, myelodysplasia) ki kell zárni mintavétellel. Kezdetben szorongás volt, hogy vajon mit jelent akár évtizedeken át csontvelői citokin hatású szert kapni, fokozódik-e a fibrosis. Az eltelt idő alapján ez a veszély talán nem olyan nagy, de teljesen nem elhanyagolható szempont ma sem [11]. A kérdéssel irodalmi összefoglalásként munkacsoportunknak is köz-

leménye született közel 20 éve ezen folyóirat hasábjain [3].

Az elmúlt bő 5 évben, talán azért, mert a TPO-RA-k sem oldottak meg mindent, és vannak – szerencsére kis számban – az elérhető kezelési módokra alig vagy csak igen rövid ideig reagáló esetek, a gyógyszer- és klinikai kutatás figyelme visszatért az eredeti, elsődleges immunetiológiához, azaz az IgG thrombocytafelszíni kötődése és annak befolyásolása kérdésköréhez. Több humán, előrehaladott fázisú klinikai tanulmány van, mely e területen jelentős előrelépést hozott, és nagyon ígéretesnek gondolható [2, 11].

## Új típusú felnőttkori (refrakter) ITP. Terápiás eredmények és megfigyelések

### Szelektív IgG-clearance-fokozók

Ezek az IgG-alosztályi anyagcsere-módosítással szelektíven rövidítik az IgG-felezési időt (azaz nem befolyásolják az IgM- vagy IgA-anyagcserét), s ennek következtében kevesebb IgG tud kötődni a thrombocyták felszínére, ami az ITP új típusú kezelési lehetőségének megnyitását eredményezi.

Eddig e koncepcióban a legtöbb adat az ún. FcRn-gátlók (neonatalis Fc-fehérje-receptor-alegység) családjáról van.

Az FcRn megköti semleges pH-nál az IgG-t, és a nem receptorhoz kötődő fehérjét a savas lysosomák lebontják, míg az FcRn-hez nem kötött formák nem bomlanak le a lysosomákban, így azok clearance-e hosszabb. Az FcRn-kötés gátlása ilyen módon fel tudja gyorsítani az IgG szelektív (IgA, IgM nem érintett) lebomlását; egyfajta kémiai IgG-apheresisnek is nevezik ezt a jelenséget [11].

Több FcRn-molekulát is kidolgoztak: efgartigimod, rozanolixizumab.

*Efgartigimod:* a thrombocytafelszínhez (viszonylag lazán) kötődő, IgG-típusú antitestek kóroktani szerepe régóta jól ismert, mely jelenség fokozza a thrombocyták destrukcióját, phagocytosisát. Később vált ismertté, hogy a megakaryocytákhoz kötött antitestek is károsak (komplementrendszer aktiválása, jelátviteli utak módosulása stb.). Így az IgG-nek szerepe van abban, hogy a látszólag megakaryocytás csontvelői thrombocytaképzés nem tud lépést tartani a sequestrációs veszteséggel, így kerültek a terápiába a TPO-RA-készítmények. Fázis II. és III. tanulmányok (melyek hazai központokban is elérhetőek) az IgG1-Fc-fragmentum révén gátolják az IgG újbóli metabolikus ciklusokba lépését. Intravénás infúziós vagy subcutan injekciós formában végezték a tanulmányokat, 5–10 mg/kg dózisban hetente 4-szer elsődleges kezelésként, refrakter esetekben is. Nem tapasztaltak IgA-, IgM-csökkenést, az IgG-szint csökkenése és a thrombocytaszám javulása közötti összefüggés erős volt.

A biztonságossági adatok jók, a felső légúti infekció a kezelt csoportban 1% alatti. A thrombocytaszám 50 G/l fölé emelkedett a vizsgált csoportokban 46–60% között. Nagy különbség az eltérő indikációk (első vonal vagy refrakter ITP) és a dózisok között nem volt, a hatás 10 napon belül kialakult, és 3–73 nap tartamú volt [12–14].

*Rozanolixizumab:* FcRn-gátló specifikus monoklonális antitest, parenteralisan adható, a tanulmányokban széles dózistartományok szerepeltek (4–20 mg/kg dózisok). A nagy dózis (konkrétan 20 mg/kg) esetén 1× adás történt, a kisebb dózisoknál a kezelést 3–5 egymást követő héten alkalmazták. A 10 mg/kg dózissal 50 G/l, a 20 mg/kg-nál 150 G/l körüli thrombocytaszámok voltak elérhetőek (ez esetben is az IgG-szint-csökkenéssel volt arányos a thrombocytaszám emelkedése); voltak korai és lassabban válaszoló is. A biztonsági ellenőrzés eredménye nagyon jó volt, számottevő mellékhatásokat nem észleltek [15–17]. A szer hatékony lehet myastheniában is, hasonló mechanizmussal.

### Komplementmódosító utak

A thrombocytákhoz történő autoantitest-kötődés gyakran akár jelentősen aktiválja a komplementrendszert, ami további thrombocytakárosodáshoz, a phagocytosis fokozódásához és thrombocytamikroaggregátumok keletkezéséhez is vezethet, tovább rontva az ITP-s klinikai helyzetet és magát a thrombocytopeniát is [18].

Az autoantitestek aktiválják a klasszikus komplementrendszer C3B komponensét, mely előmozdítja a phagocytosis a májban és a lépben. A komplementaktiváció a krónikus ITP-ben több mint 50% gyakoriságú (a szokásos kezelésre refrakter esetekben ez még gyakoribb), mértéke korrelál a thrombocytopeniával; a komplementkötődést jelzi a C1-, C2-, C3-szintek csökkenése is (azaz a thrombocytákhoz kötődtek). C1-inhibitor-molekulával ez a kötődés kísérletesen csökkenthető volt [18–20].

*Szutimlimab:* monoklonális antitest, mely a komplementrendszer klasszikus útját (C1-inaktivációs hatás) gátolja, de nem érinti az alternatív és a lektines komplementutakat. A fázis 1b tanulmányba olyan, 10 G/l alatti thrombocytaszámú betegeket vontak be, akik átestek splenectomián, kaptak TPO-RA-kezelést, fosztamatinitet stb., de mindegyik ezek kombinációira sem válaszoltak. 6,5, illetve 7,5 g-ot adtak kéthetente, s nagy arányban és tartósan emelkedett a thrombocytaszám (50–100 G/l). Az emelkedés már az első napon megindult (átlag 50 G/l). A betegek 41%-a válaszolt jól és főleg tartósan [21] a kezelésre.

Időközben megjelent a BIVV020 kódjelű szelektív CP-inhibitor, melynek hatása nyújtott, így subcutan is adható, a fázis II. tanulmány szerint ugyanolyan hatékony. A készítménnyel számottevő mellékhatásokat nem jeleztek [21].

## Lép-tirozin-kináz- és Bruton-tirozin-kináz-gátlók

Ezen törekvések lényege az Fc-gamma-gátlás a phagocytosis csökkentésére.

*Fosztamatinib* (lép-tirozin-kináz-, syk-inhibitor): 4–5 éves múlttal és FDA- (2018), angol, EMA- (2019) befo-gadással is rendelkező készítmény, amely napi 100–175 mg-os, szájon át adott adagokban vált ki jó választ refrakter krónikus ITP-ben, de autoimmun haemolysisben, IgA-nephropathiában, arthritiszben és egyes lymphomákban is [22]. A refrakter ITP-s betegek 67%-ában volt válasz napi  $2 \times 175$  mg adásával. Ezen adagokkal már volt toxicitás, elsősorban hasmenés, hányások, transzamináz-emelkedés, de vérzés vagy thrombosis nem [22, 23].

A Bruton-féle agammaglobulinaemia génhibáját okozó enzim a Bruton-tirozin-kináz (BTK)-gátló (gyógyszer) nevet kapta, mely ismert módon szükséges ahhoz, hogy a B-sejt-prekursorokból differenciált, érett B-lymphocyták keletkezzenek. A BTK gátlása érinti a természetes és adaptív immunitás sejtjeit, illetve a makrofág-, phagocytafunkciók aktivációs útjait is. Ilyen készítmény például az ibrutinib és utód molekulái is, melyek bizonyos lymphoproliferatív betegségeknél rutinszerűen eredményesen alkalmazhatók [23–25]. ITP-ben a makrofágfunkció gátlása az elsődleges cél.

*Rilzabrutinib*: orális BTK-inhibitor, tartós hatással, viszonylag kis dózisban is hatékony. Nagyon fontos, hogy nem gátolja a thrombocytafunkciót (más BTK-gátlók ilyen mellékhatásától tehát mentes). Preklinikai, egérkísérletes ITP-modellben növelte a thrombocytaszámot: ez elsősorban az Fc-gamma phagocytosiscsökkentő hatásával függött össze, és csak kisebb mértékben a sejtérésre gyakorolt hatással [25].

Humán vizsgálatban refrakter ITP-s betegek (thrombocyta: 10 G/l alatt) kaptak napi 220 mg-tól  $2 \times 400$  mg-os csoportokba sorolva készítményt. A pozitív válaszok aránya 39% volt, a legjobb a legnagyobb dózisok mellett, 50–100 G/l; a jól válaszolóknál a folytatólagos adás mellett a thrombocytaszám 3–500 napig a megkívánt szinten maradt (medián thrombocytaszám: 98 G/l). Hányinger, hasmenés, hasi feszülés 2–3%-ban jelentkezett, infekciók nem alakultak ki, s a legfontosabb, hogy vérzés és thromboemboliás szövődmények sem jelentkeztek [25].

## Megbeszélés

Az ITP modern kezelésének első időszakában (felismerve a thrombocytákhoz kötődő IgG sequestrációt provokáló szerepét) a szteroidalapú kezelési mód volt az első vonalbeli kezelés (és egyelőre marad is), bár hamar kiderült, hogy vannak primeren refrakter esetek, és a válasz ritkán tartós, valamint jelentősek a tartósabb szteroidadás mellékhatásai. Ekkor következett a meghatározónak vélt sequestrációs szerv eltávolítása, a splenectomia, illetve a makrofágfunkció gátlása nagy dózisú vénás

immunglobulinnal vagy makrofágátló módzatokkal (például anti-D). Kiderült, hogy a második vonalas kezelések kockázatosak lehetnek (például postsplenectomiás sepsis), vagy rövid tartamú a hatékonyságuk. Ezen periódus vége felé jelent meg a terápiában a B-sejt-ellenes monoklonális antitest, alapvetően átmeneti hatékonysággal, nem elhanyagolható infekciós kockázattal, ami a COVID-19-érában különös óvatosságot igényelhet.

Az ezredforduló előtti években jelentős paradigmaváltást hozott a megakaryocita-funkciózavar felismerése ITP-ben és az, hogy ez a TPO-RA típusú készítményekkel másodvonalon 80%, harmadvonalon 60% arányban megoldást hozott a korábbi időszak refrakter ITP-s betegeinek. Ezen készítmények általában tartós adást igényelnek, hatékonyak; az eltelt bő 20 évben nem láttunk lényeges, hosszú távú negatívumokat, de a hatás gyengülhet, elveszhet, s nem minden esetben kielégítő mértékű. Igaz az is, hogy többéves távlatban a betegek közel 20%-a kezelésmennessé válhat.

Az elmúlt néhány évben egy harmadik paradigmaváltás kibontakozásának lehetünk szemtanúi. Mintegy tucatnyi, elég heterogén mechanizmusú új molekula preklinikai, majd humán klinikai fázisú (II., III.) kipróbálása indult el. Ezen áttekintésben az immunmoduláns mechanizmusú, az eddigi vizsgálatok alapján a humán klinikai tanulmányok ígéretesnek gondolható készítményeit ragadtuk ki. A szakmai fejlődés gyorsasága nagyot növekedett, az ígéretes humán fázisú készítmények törzskönyvezése nagymértékben felgyorsult a klinikai hematológiában és más szakterületeken is.

Ez a felfogás visszatért a thrombocytafelszíni IgG-kötés tényére, annak káros hatásainak modifikálására, a kötődés miatti komplementaktiváció rontó szerepének felismerésére, illetve azon B-lymphocytasejtes jelátviteli utak, például lép (syk)-tirozin-kináz- vagy BTK-utak fontosságának felismerésére, melyek a phagocytosis szabályozásában, triggerelésében szerepet játszanak. Mind-egyik közelítésmód hatékony az első, második, harmadik (negyedik) vonalra is refrakter felnőttkori krónikus ITP-ben, általában legalább 40% hatékonysággal, s vannak még nem végleges adatok arról, hogy a válasz mennyire tartós. Fontos azonban, hogy a válasz gyorsan, néhány napon belül várható.

A szelektív IgG-clearance-fokozás nagyon logikus elképzelés, melyet az FcRn-út módosításával lehet elérni. A tanulmányok eredménye biztató, szelektív az IgG-szint csökkenése (nem érinti a többi immunglobulin-alsztyált), s így nem gyakoribb az infekció. A készítmények parenteralisan adhatók.

Az IgG-antitest által indított másodlagos komplementaktiváció legalább a krónikus felnőttkori ITP-esetek felében ugyancsak kimutatható. Segíthet majd a kezelésre jól válaszoló kiválasztásában, ezekben az esetekben a komplementszintek mérhető módon felhasználódnak, csökkennek. A komplementaktivációt gátló új gyógyszerjelöltek úgy segítenek refrakter ITP-ben, hogy a pha-

gocytosist gátolják (nem kell a lépet eltávolítani, bőven elég a makrofágokat gátolni). A kezelésmód a komple- mentaktivációval járó esetekben rendkívül hatékony, gyors és biztonságos az eddigi adatok alapján.

A harmadik út szintén a phagocytosis gátlását célozza meg a B-sejtes jelátviteli utak gátlása, és ezáltal az anti- testtermelés visszaszorítása révén, részben a lép (syk)- tirozin-kináz-gátlással (fosztamatini) vagy a lympho- mákban használt BTK-gátlókhöz hasonló, de a throm- bocyta működést nem gátló készítménnyel.

A fosztamatini több mint hároméves FDA-, illetve brit és EMA-befogadással rendelkezik; több más im- munpatomechanizmusú kórképben is hatékony lehet, *per os* adható, kétségtelenül nem jelentéktelen mellékha- tásprofilal. Az IgG-clearance-fokozók és a komplemen- taktiváció-gátlók még nem jutottak el a befogadásig, de várhatóan ez a közeljövőben megtörténik. Nyilván fon- tos lesz, hogy milyen diagnosztika (laboratórium) segít majd az individuális készítményválasztásban, de ennek körvonalai már látszanak. Az is várható, hogy ezen ké- szítmények bizonyos esetekben nemcsak refrakter fázis- ban, hanem korábbi kezelési vonalakban is fontosak le- hetnek, egymagukban vagy különböző kombinációkban is. Érdeklődéssel várjuk ezen új, innovatív terápiás lehe- tőségeket a személyre szabott kezelésben. Fontos az is, hogy olyan terápiás utak nyílhatnak meg, melyek vélhe- tően nagyobb biztonsággal alkalmazhatók a tradicionális immunszuppresszív kezeléseknél a pandémiás idősza- kokban.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kap- csolódo kutatómunka anyagi támogatásban nem része- sült.

*Szerzői munkamegosztás:* U. M.: Alapkonceptió, klasszi- kus hematológiai közelítésmód. I. Á.: A hematológia, a COVID-19-pandémia, a komplementrendszer kifejté- se. G. L.: Az immunológia kifejtése, perspektívába helye- zés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvas- ta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demon- stration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951; 38: 1-10.
- [2] Kuter DJ. Novel therapies for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2022; 196: 1311-1328.
- [3] Udvardy M. Immune thrombocytopenic purpura (ITP). [Im- munthrombocytopeniás purpura (ITP)]. *Orv Hetil.* 2001; 142: 2723-2730. [Hungarian]
- [4] Semple JW, Rebetz J, Maouia A, et al. An update on the patho- physiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2020; 27: 423-429.
- [5] Li Q, Liu Y, Wang X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/ Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocy- topenia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021; 246: 1688-1697.
- [6] Hayashi T, Nakamae H, Takeda S, et al. Increasing numbers of CD19+CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> regulatory B cells and pre-germinal center B cells reflect activated autoimmunity and predict future treatment response in patients with untreated immune thrombo- cytopenia. *Int J Hematol.* 2021; 114: 580-590.
- [7] Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; 98: 371-377.
- [8] Kuter DJ. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP) – focus on thrombopoietin receptor agonists. *Ann Blood* 2021; 6: 7-11.
- [9] McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103: 1364-1369.
- [10] Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46: 275-288.
- [11] Mezo AR, McDonnell KA, Hehir CA, et al. Reduction of IgG in nonhuman primates by a peptide antagonist of the neonatal Fc receptor FcRn. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 2337-2342.
- [12] Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest.* 2018; 128: 4372-4386.
- [13] Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2020; 95: 178-187.
- [14] Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al. Generation and char- acterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, ro- zanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs* 2018; 10: 1111-1130.
- [15] Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020; 4: 4136-4146.
- [16] Kuter DJ, Tzvetkov N, Efraim M, et al. Phase I/II ongoing study of rilzabrutinib, an oral Bruton tyrosine kinase inhibitor, in immune thrombocytopenia: extended follow-up and long-term analyses with optimal dose. *J Thromb Haemost. ISTH Cong- ress,* 2021; A72.2
- [17] Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, et al. The FcRn in- hibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentra- tion: a randomized phase I study. *Sci Transl Med.* 2017; 9(414) caan1208. Erratum: *Sci Transl Med.* 2017; 9(419): caar6448.
- [18] Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol.* 2012; 88: 167-174.
- [19] Cheloff AZ, Kuter DJ, Al-Samkari H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: characterization and relation to clinical features. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4: 807-812.
- [20] Broome CM, Röth A, Kuter DJ, et al. Long-term safety and ef- ficacy of sutimlimab in patients with chronic immune thrombo- cytopenia. *Blood* 2020; 136(Suppl 1): 14-15.
- [21] Paik J. Correction to: Fostamatini: a review in chronic immune thrombocytopenia. *Drugs* 2021; 81: 1361.

- [22] Newland A, McDonald V. Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2020; 12: 1325–1340.
- [23] Liang C, Tian D, Ren X, et al. The development of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors from 2012 to 2017: a mini-review. *Eur J Med Chem*. 2018; 151: 315–326.
- [24] Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. *J Immunol*. 2021; 206: 1454–1468.
- [25] Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK Inhibitor in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022; 386: 1421–1431.

(Udvardy Miklós dr.,  
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032  
e-mail: uvardymiklos@gmail.com)

*„Iacet omnis virtus, fama nisi late patet.”*  
(Parlagon hever az erény, ha híre nem terjed messzire.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)