

Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u dzieci — doświadczenia własne

Eltrombopag in the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia — a single-center experience

Joanna Bulsa, Aneta Pobudejska-Pieniążek, Agnieszka Książek, Tomasz Szczepański

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Lekarski w Zabrze

Streszczenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) to najczęstsza skaza krwotoczna u dzieci, definiowana jako izolowane obniżenie liczby płytek krwi poniżej 100 G/l. Choroba ma charakter autoimmunologiczny i wiąże się z produkcją autooprzeciwciał przeciw płytkowym, odpowiedzialnych za niszczenie płytek krwi oraz hamowanie produkcji megakariocytów w szpiku kostnym. U blisko 25% pacjentów dochodzi do rozwoju przewlekłej postaci ITP, którą rozpoznaje się wtedy, gdy czas jej trwania przekracza 12 miesięcy. Leczenie przewlekłej ITP (cITP) u dzieci budzi wiele kontrowersji, a decyzje terapeutyczne powinny być ustalane indywidualnie, z uwzględnieniem stanu ogólnego pacjenta, ryzyka krwawienia oraz wpływu leczenia na jakość życia. W terapii stosuje się dożylnie immunoglobuliny, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, rytuksimab oraz splenektomia. Wdrożenie do leczenia nowych leków o charakterze agonistów receptora trombopoetyny, w tym eltrombopagu, wydaje się skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną w strategii postępowania u pediatrycznych chorych z cITP — zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Słowa kluczowe: przewlekła małopłytkowość immunologiczna u dzieci, cITP, leczenie, eltrombopag

Hematologia 2021; 12, supl. B: B15–B22

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is the most common bleeding disorder in pediatric population, defined as an isolated low platelet count below 100 G/l. ITP is an autoimmune disease, mostly associated with the presence of auto-antibodies against platelet membrane antigens. This mechanism leads to shorten platelets half-life and may also inhibit the platelets production in the bone marrow. Approximately 25% of patients develop chronic ITP (cITP), diagnosed if the thrombocytopenia lasts a minimum 12 months. Management of childhood cITP remains controversial and decision about treatment should be individualized, based on general condition, risk of bleeding and the impact on the quality of life. Therapeutic approach includes intravenous immunoglobulins, corticosteroids, oral immunosuppressants, rituximab and splenectomy. New thrombopoietin agonists seem to be an efficacious and safe therapeutic option in the strategy of management of pediatric cITP, both in monotherapy and in combination with other drugs.

Key words: childhood chronic primary immunologic thrombocytopenia, cITP, treatment, eltrombopag

Hematologia 2021; 12, supl. B: B15–B22

Adres do korespondencji: Joanna Bulsa, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski w Zabrze, ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze, e-mail: joannabulsa@gmail.com

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immunologic thrombocytopenia*), charakteryzuje się izolowanym obniżeniem liczby płytek krwi (PLT, *platelets*) we krwi obwodowej poniżej 100 G/l [1–3]. Jest najczęściej występującą szką małopłytkową u dzieci, rozpoznawaną z częstością 1,9–6 przypadków na 100 tys. rocznie [1]. Bezpośrednią przyczynę choroby stanowi niszczenie PLT oraz megakariocytów w szpiku przez autooprzeciwciała przeciwpłytkowe skierowane przeciwko glikoproteinom powierzchniowym IIb/IIIa, rzadziej Ib/IX [1, 3]. W efekcie dochodzi do skrócenia czasu przeżycia trombocytów oraz zahamowania ich wytwarzania w szpiku kostnym [2, 3]. Inne poznane mechanizmy to: względny niedobór trombopoetyny, upośledzona funkcja limfocytów B, nieprawidłowości profilu cytokinowego limfocytów T, zmniejszenie liczby limfocytów regulatorowych i pomocniczych (Th2), destrukcyjna rola stresu oksydacyjnego na błony komórkowe PLT w przebiegu nadekspresji genu *VNN-1* (Vanin-1) i inne [1].

Zgodnie z przyjętym w 2009 roku przez Międzynarodową Grupę Ekspertów (IWG, *International Working Group*) kryterium czasu trwania małopłytkowości wyróżnia się: postać nowo rozpoznaną (ndITP, *newly diagnosed ITP*) — do 3 miesięcy trwania choroby, postać przetrwałą (pITP, *persistent ITP*) — od 3 do 12 miesięcy trwania choroby oraz postać przewlekłą (cITP, *chronic ITP*) — ponad 12 miesięcy trwania choroby [4]. Według danych z piśmiennictwa postać przewlekła rozwija się u blisko 20–30% pacjentów, a częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem pacjenta [1].

Postępowanie terapeutyczne u chorych z cITP budzi wiele kontrowersji i nierzadko wymaga indywidualnego podejścia [2, 5]. Istnieją duże

trudności w utrzymaniu trwałej i stabilnej liczby PLT ze względu na oporność na stosowane leczenie, a także krótkotrwały efekt po jego zastosowaniu. Decyzję o leczeniu należy podejmować nie tylko na podstawie liczby PLT, ale także po rozważeniu stanu dziecka, indywidualnego ryzyka wystąpienia krwawienia oraz wpływu leczenia na jakość życia [2, 5, 6]. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się wlewy dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulin*), a w przypadku ich nieskuteczności — glikokortykosteroidy [1]. Te ostatnie powinny być stosowane w sposób krótkotrwały, aby uniknąć działań niepożądanych związanych z leczeniem. Do leczenia drugiego rzutu należą leki o działaniu immunosupresyjnym, takie jak cyklosporyna, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, sirolimus oraz rytuksymab, których zastosowanie wiąże się ze zwiększonym narażeniem na infekcje [1, 4, 5, 7]. W tabeli 1 przedstawiono farmakoterapię cITP z uwzględnieniem dawkowania. W przypadku nieskuteczności terapii farmakologicznej można rozważyć wykonanie zabiegu splenektomii [1, 3, 4, 8, 9]. Jednak, mimo 70–80-procentowej skuteczności tej procedury, jej dużym ograniczeniem u dzieci jest zwiększone ryzyko zakażeń inwazyjnych po zabiegu. Z tego powodu splenektomii nie powinno się zalecać przed ukończeniem 6. roku życia [1, 4, 5].

Niewątpliwym postępem w leczeniu przewlekłej małopłytkowości stało się wprowadzenie do leczenia analogów trombopoetyny, takich jak romiplostym (do stosowania podskórnego) oraz eltrombopag (stosowany doustnie). Leki te, poprzez działanie na receptory trombopoetyny i szlaki kinaz JAK/STAT, stymulują produkcję megakariocytów w szpiku kostnym i zwiększają liczbę PLT [10, 11]. Ponadto charakteryzują się dużym profilem bezpieczeństwa i zazwyczaj są dobrze tolerowane [11].

Tabela 1. Leczenie przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (na podstawie [1, 3, 4, 8, 9])

Table 1. Treatment of chronic immunological thrombocytopenia (based on [1, 3, 4, 8, 9])

Lek	Dawkowanie
Immunoglobuliny dożylne	1,0–2,0 g/kg mc. przez 1–5 dni jednorazowo [1]
Prednizon	1–2 mg/kg mc. przez 2–3 tygodnie [1, 4]
Metyloprednizolon	30 mg/kg mc. przez 3 dni lub 20 mg/kg mc. przez 4 dni [1]
Immunoglobulina anty-D	50–75 µg/kg mc. jednorazowo [1, 4]
Cyklosporyna	6 mg/kg mc. wg stężenia we krwi [8]
Azatiopryna	1–3 mg/kg mc.; odstawić, jeśli brak efektu po 3 miesiącach
Rytuksymab	375 mg/m ² , 4 dawki raz/tydz. [9]
Romiplostym	1–10 µg/kg mc. raz/tydz. [3]
Eltrombopag	12,5–75 mg raz/d. [1, 4]

Tabela 2. Dostosowanie dawki eltrombopagu u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (źródło [12])
Table 2. Dose adjustment of eltrombopag in chronic immunological thrombocytopenia (source [12])

Liczba płytek krwi	Dostosowanie dawki lub inne działania
< 50 000/ μ l po upływie \geq 2 tygodni leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/d.*
\geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu i (lub) jednocześnie stosować inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, w celu utrzymania liczby płytek krwi zapobiegającej krwawieniu lub zmniejszającej krwawienie
> 150 000/ μ l do \leq 250 000/ μ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg. Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki**
> 250 000/ μ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu; zwiększyć częstość kontrolowania liczby płytek krwi do 2 razy w tygodniu. Kiedy liczba płytek krwi osiągnie wartość \leq 100 000/ μ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg

*U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co 2. dzień dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz/dobę; **u pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz/dobę należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz/dobę lub dawki 25 mg raz/2 doby

Od 2018 roku w Polsce istnieje możliwość stosowania eltrombopagu w ramach programu lekowego B.98: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną”. Zgodnie z kryterium kwalifikacji do leczenia są włączani pacjenci między 1. a 18. rokiem życia, u których rozpoznano cITP (czyli ITP trwającą > 12 mies.) i stwierdzono nieskuteczność dotychczasowego leczenia. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dawkowanie eltrombopagu należy dostosować do liczby PLT (tab. 2) [12]. Celem leczenia jest osiągnięcie stabilnej liczby PLT przekraczającej 50 G/l. Należy zaprzestać stosowania leku w przypadku wzrostu tej liczby powyżej 250 G/l.

W poniższej pracy przedstawiono wstępne doświadczenia w leczeniu cITP z zastosowaniem eltrombopagu u dzieci.

Opis przypadku 1.

U 17,5-letniej pacjentki pierwszy rzut małopłytkowości wystąpił w 2011 roku. W badaniach dodatkowych stwierdzono wówczas liczbę PLT wynoszącą 11 G/l. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę wybroczyny na kończynach i śluzówkach oraz podbiegnięcia krwawe podudzi i w miejscach po pobraniu krwi. Nie było cech aktywnego krwawienia. Początkowo w leczeniu stosowano IVIg według standardowego schematu terapii (do 2,0 g/kg mc.), uzyskując krótkotrwałą odpowiedź. W latach 2011–2018 u pacjentki obserwowano około 6 nawrotów małopłytkowości rocznie z liczbą PLT poniżej 10 G/l. Ze względu na zagrażające życiu krwawienia miesięczne konieczne były 2-krotnie transfuzje koncentratu krwinek płytkowych (kpk) i jedno przetoczenie koncentratu krwinek czer-

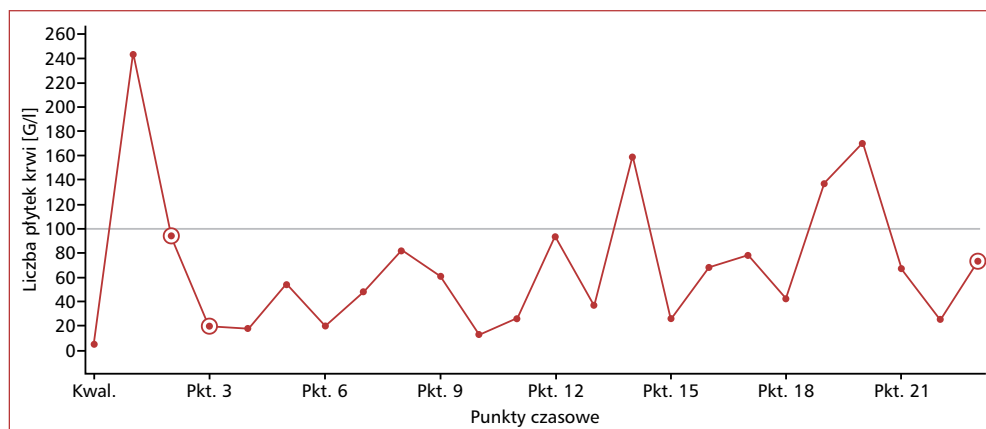
wonych (kkcz). Ponadto w okresie od marca 2012 roku do czerwca 2015 roku w leczeniu stosowano glikokortykosteroidy (prednizon, pulsy metylo-prednizolonu) oraz cyklosporynę A. Od marca 2015 roku do czerwca 2018 roku pacjentka otrzymywała romiplostym w ramach badania klinicznego. Liczba płytek w tym okresie była zmienna i utrzymywała się w przedziale 9–120 G/l. Natomiast w październiku 2018 roku chorą włączono do programu lekowego B.98: „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną”. Zastosowano dawkę początkową zgodnie ze schematem dla wieku (50 mg), jednak z powodu utrzymującej się małopłytkowość po kolejnych 4 tygodniach leczenia zdecydowano o zwiększeniu dawki do 75 mg. Trwały wzrost liczby PLT ponad 50 G/l uzyskano po 20 tygodniach leczenia eltrombopagiem; po 16 tygodniach stosowania leku w maksymalnej dawce. W kwietniu 2019 roku chorą przekazano świadczeniodawcy dla dorosłych w związku z ukończeniem przez nią 18. roku życia.

Na rycinie 1 przedstawiono zmiany liczby PLT u opisaney pacjentki w trakcie leczenia eltrombopagiem.

W trakcie stosowania leku u pacjentki liczba PLT wahała się między 35 a 180 G/l. Nie obserwowano nawrotów małopłytkowości wymagających zastosowania IVIg ani masywnych krwawień miesięczkowych, nie było także konieczności stosowania leczenia skojarzonego. Lek był dobrze tolerowany, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych jego stosowania.

Opis przypadku 2.

W momencie kwalifikacji pacjentka miała 16 lat. Pierwszym epizod małopłytkowości nastąpił w paź-



Rycina 1. Pacjentka 1. W okresie leczenia liczba płytek wahała się w zakresie 35–180 G/l

Figure 1. Patient 1. Platelet count ranged between 35–180 G/l

dzienniku 2017 roku. Wywiad rodzinny chorej nie był obciążony; czynnie uprawiała sport (*taekwondo*). Od kilku miesięcy skarżyła się na nawracające dolegliwości bólowe stawów i kręgosłupa oraz osłabienie. Około 5 tygodni wcześniej wystąpiła u niej infekcja górnych dróg oddechowych. Stwierdzono wówczas dodatnie markery serologiczne w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) (wynik pozytywny w klasie IgM). W chwili przyjęcia u pacjentki były widoczne wybroczyny i podbiegnięcia krwawe podudzi oraz w miejscach po ukąszeniach komarów, bez cech aktywnego krwawienia. Liczba PLT wynosiła wówczas 43 G/l. Wobec niejasnego obrazu klinicznego wykonano biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, która pozwoliła na wykluczenie choroby rozrostowej układu krwiotwórczego. Ze względu na dalszy spadek liczby PLT (23 G/l) pacjentka otrzymała IVIg zgodnie ze standardowym schematem terapii, co pozwoliło uzyskać przejściowy efekt terapeutyczny. Przez kolejny rok obserwowano pięć nawrotów małopłytkowości wymagających zastosowania dożylnych preparatów immunoglobulin. W grudniu 2018 roku chorą zakwalifikowano do programu lekowego B.98, stosując dawkę początkową leku zgodnie ze schematem dla wieku (50 mg). Po 3 tygodniach leczenia możliwe było zmniejszenie dawki eltrombopagu do 25 mg ze względu na dobrą odpowiedź. Po 12 tygodniach leczenia konieczne okazało się ponowne zwiększenie dawki do 50 mg z powodu przemijającego, poinfekcyjnego obniżenia liczby PLT. Kolejna redukcja dawki była możliwa po następnych 5 tygodniach. Oczekiwany u pacjentki, trwały wzrost liczby PLT przekraczający 50 G/l uzyskano już po 3 tygodniach leczenia eltrombo-

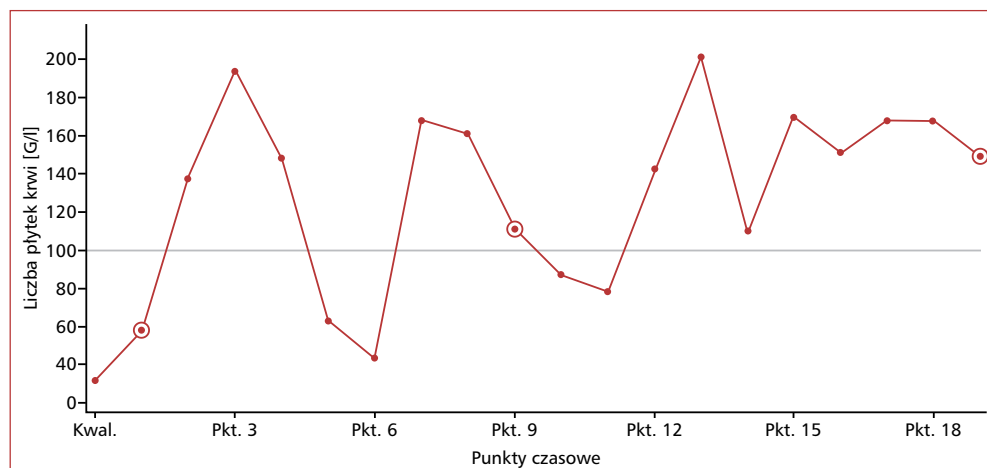
pagiem, a po 18 tygodniach uzyskano wartość PLT ponad 100 G/l. W marcu 2020 roku chorą przekazano świadczeniodawcy dla dorosłych w związku z ukończeniem przez nią 18. roku życia.

Na rycinie 2 ukazano wartości PLT u tej chorej w trakcie leczenia eltrombopagiem.

W wyniku stosowania eltrombopagu w monoterapii u pacjentki stwierdzono bardzo dobry efekt już po 3 tygodniach leczenia, nie doszło nawrotów małopłytkowości wymagających zastosowania immunoglobulin. Lek był dobrze tolerowany, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

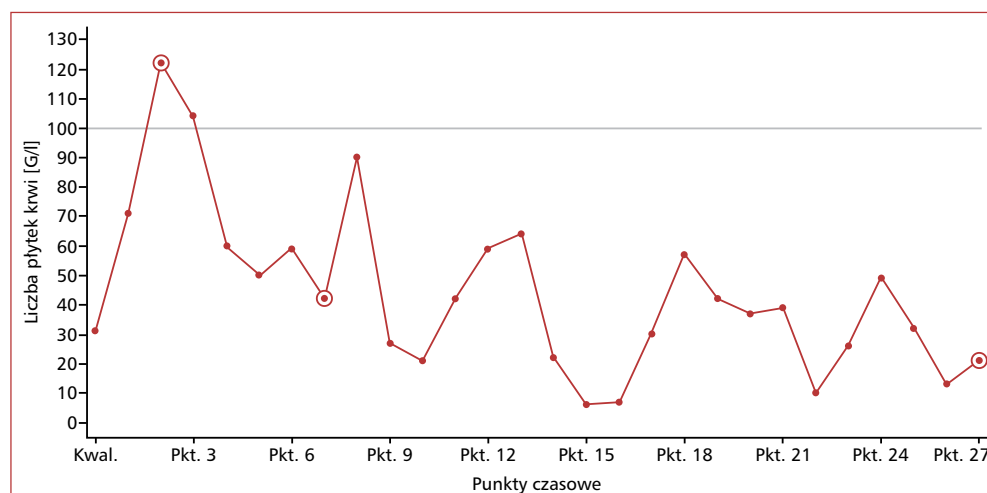
Opis przypadku 3.

Trzynastoipółletnia pacjentka, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym, chorowała na małopłytkowość immunologiczną od marca 2016 roku. W trakcie pierwszego epizodu w badaniu przedmiotowym zaobserwowano wybroczyny na klatce piersiowej i kończynach oraz podbiegnięcia krwawe podudzi, bez cech aktywnego krwawienia. Liczba PLT przy przyjęciu wynosiła 23 G/l. W szpitalu pediatrycznym w miejscu zamieszkania chora otrzymała IVIg w dawce 1,0 g/kg mc., uzyskując krótkotrwałą odpowiedź. Z tego powodu, by pogłębić diagnostykę, dziewczynkę przyjęto do kliniki hematologii. Wykonana biopsja szpiku kostnego pozwoliła wykluczyć chorobę rozrostową układu krwiotwórczego. Pacjentka ponownie otrzymała preparat IVIg w dawce 2,0 g/kg mc. z przejściową poprawą. Do grudnia 2018 roku obserwowano 4–5 nawrotów małopłytkowości rocznie wymagających zastosowania immunoglobulin. Liczba PLT w tym okresie oscylowała między



Rycina 2. Pacjentka 2. Liczba płytek krwi wahała się w zakresie 80–200 G/l

Figure 2. Patient 2. Platelet count ranged between 80–200 G/l



Rycina 3. Pacjentka 3. Zmienna liczba płytek krwi utrzymująca się zazwyczaj w zakresie 20–60 G/l

Figure 3. Patient 3. Platelet The platelet value remains variable and amounts usually 20–60 G/l

7 a 340 G/l. W grudniu 2018 roku chorą włączono do programu lekowego, stosując lek w dawce początkowej zgodnie ze schematem dla wieku (50 mg). Po 12 tygodniach leczenia zdecydowano o zwiększeniu dawki eltrombopagu do 75 mg ze względu na brak oczekiwanej odpowiedzi; od tego czasu nie było możliwości zmniejszenia dawki. W trakcie leczenia 2-krotnie obserwowano nawrót małopłytkowości wymagający zastosowania immunoglobulin. Leczenie jest kontynuowane w maksymalnej dawce z różnym efektem; liczba PLT mieści się z przedziale 7–260 G/l (zazwyczaj 20–60 G/l).

Na rycinie 3 zilustrowano liczbę PLT u tej pacjentki w trakcie terapii eltrombopagiem.

Na początkowym etapie leczenia u pacjentki obserwowano stopniowy wzrost liczby PLT do wartości ponad 50 G/l. Począwszy od 10. miesiąca terapii liczba ta utrzymuje się na niższym poziomie. W trakcie leczenia dwa razy obserwowano spadek liczby PLT do 7 G/l, co było powodem dołączenia do terapii eltrombopagiem wlewów IVIg (skojarzenie eltrombopagu z IVIg). Odnotowano wyraźne zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu nawrotu (5 vs. 1/rok). Lek był dobrze tolerowany,

nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z jego podawaniem.

Dyskusja

Dobór optymalnego leczenia u pacjentów pediatrycznych z cITP jest nierzadko bardzo trudny. Szczególnie problematyczne pozostaje podejście do pacjenta, u którego stosowano wiele różnych linii leczenia. Częste nawroty małopłytkowości lub stałe utrzymywanie się liczby PLT na niskim poziomie sprawia, że choroba ta wywiera duży wpływ na funkcjonowanie dziecka i jego rodziny. Poszukiwania skutecznej terapii, przy możliwie niewielkich działaniach niepożądanych związanych z leczeniem, stanowi wyzwanie w badaniach nad małopłytkowością. Analogi receptora trombopoetyny zajmują istotne miejsce w tej strategii postępowania. Skuteczność tej grupy leków potwierdzono w wielu badaniach retrospektywnych i prospektywnych [11, 13, 14], co ostatecznie zaowocowało włączeniem tych substancji do programu lekowego refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Można je stosować zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami w terapii cITP [1, 10].

Skuteczność oraz bezpieczeństwo eltrombopagu oceniono w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach, PETIT i PETIT2, z udziałem pediatrycznych chorych na cITP [13, 14]. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że stosowanie eltrombopagu u chorych od 1. do 17. roku życia wiązało się z istotnym zwiększeniem liczby PLT, znacznym zmniejszeniem incydentów krwotocznych, a także znaczącym ograniczeniem stosowania innych leków w terapii cITP [13, 14]. Ponadto potwierdzono, że lek charakteryzował się dużym profilem bezpieczeństwa i bardzo dobrą tolerancją. Do częstych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka oraz zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych, ale nie miały one znaczenia klinicznego [10, 13, 14]. W badaniach oceniano także częstość rzadziej występujących powikłań związanych z leczeniem, takich jak hepatotoksyczność, włóknienie szpiku, zaćma oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe. Hepatotoksyczność związana ze stosowaniem leku miała charakter łagodny i ustępowała po jego odstawieniu [10, 13, 14]. Rozwój zaćmy obserwowano niezwykle rzadko i dotyczył pacjentów, u których równocześnie stosowano glikokortykosteroidy [13, 14]. W badaniach na modelach zwierzęcych

wykazano, że do włóknienia szpiku dochodzi pod wpływem czynnika wzrostu fibroblastów, którego uwalnianie z megakariocytów pod wpływem stymulacji receptora trombopoetyny może być zwiększone [15]. Opierając się na doniesieniach dotyczących populacji pacjentów dorosłych, u większości pacjentów nie stwierdzono włóknienia szpiku [16, 17]. Z kolei powikłania zakrzepowo-zatorowe wynikające ze stosowania leczenia nie miały znaczenia klinicznego w populacji pediatrycznej i dotyczyły głównie dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak unieruchomienie z powodu złamania kończyny, zespół antyfosfolipidowy czy stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej [13, 14].

Ze względu na opisywane działania niepożądane leku u wszystkich pacjentów przed włączeniem leczenia należy wykonać badania wstępne. Należą do nich morfologia krwi z rozmazem, badania służące ocenie funkcji wątroby (stężenie bilirubiny, aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej), badanie okulistyczne oraz trepanobiopsja z oceną histopatologiczną szpiku kostnego. U dziewcząt w okresie rozrodczym obowiązuje wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem terapii (tab. 3). W trakcie leczenia, w celu monitorowania działań niepożądanych leku, pacjenci są poddawani badaniom kontrolnym zgodnie z harmonogramem ustalonym w programie leczniczym (morfologia z rozmazem, badania czynności wątroby, okresowa kontrola okulistyczna; tab. 4).

Eltrombopag ma postać tabletek powlekanych do stosowania doustnego, bez możliwości dzielenia. Początkowe dawki leku ustala się według wieku pacjenta (25 mg raz/d. dla pacjentów w wieku 1–5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnio-

Tabela 3. Badania obowiązkowe przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem zgodnie z programem B.98

Table 3. Initial investigation before start eltrombopag therapy according to B.98 program

Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem

Morfologia krwi z rozmazem białokrwińkowym i liczbą płytek krwi

Parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina)

Badanie okulistyczne

Trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie

Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli dotyczy

AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa;
AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa;
APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 4. Badania kontrolne w trakcie leczenia eltrombopagiem zgodnie z programem B.98

Table 4. Temporary evaluation during the eltrombopag therapy according to B.98 program

Monitorowanie leczenia	
Badanie przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie występowania braku odpowiedzi:	
• wykonywane co 1 tydzień:	
— morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek krwi	
• wykonywane co 2 tygodnie:	
— parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina)	
Badania przeprowadzane od 4. tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów	
• wykonywane co 1 miesiąc:	
— morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek krwi	
• wykonywane co 3 miesiące	
— parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, APTT, INR, albumina)	
Badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii:	
• biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie	
Badanie wykonywane co 6 miesięcy:	
• okresowa kontrola okulistyczna	
W przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi > 250 G/l należy ją kontrolować 1 raz w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości ≤ 100 G/l	

AlAT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa; APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej trombolastyiny po aktywacji; INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

azjatyckiego, 50 mg raz/d. dla pacjentów w wieku 6–17 lat), a następnie modyfikowane w zależności od liczby PLT. Lek może być bezpiecznie stosowany u dzieci powyżej 1. roku życia. Istotne jest, aby nie podawać go łącznie z produktami zobojętniającymi działanie kwasu solnego, zawierającymi wapń czy kationy wielowartościowe (magnez, żelazo, cynk). W tym przypadku należy zachować odstęp czasowy — pacjent powinien przyjmować lek 4 godziny po spożyciu wspomnianych produktów lub 2 godziny przed ich spożyciem.

Tabela 5. Podsumowanie efektu terapeutycznego u pacjentów leczonych eltrombopagiem
Table 5. Summary of treatment response among the patients during eltrombopag therapy

Pacjent	Liczba tygodni, po których uzyskano trwały wzrost liczby PLT > 50 tys. [G/l]	Liczba PLT w trakcie terapii [G/l]	Liczba nawrotów rocznie wymagających stosowania IVIg		Działania niepożądane
			Przed włączeniem eltrombopagu	Po włączeniu eltrombopagu	
1.	20	35–180	6	0	Brak
2.	3	80–200	5	0	Brak
3.	Nie uzyskano	7–260	4–5	1	Brak

PLT (platelets) — płytki krwi; IVIg (intravenous immunoglobulin) — dożylny immunoglobuliny

Eltrombopag stosowany u pacjentów z cITP, leczonych w ośrodku autorów niniejszej pracy, charakteryzował się skutecznością zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. W trakcie leczenia odnotowano zmniejszenie powikłań krwotocznych oraz ograniczenie stosowania leków immunosupresyjnych (brak lub znacząca redukcja dawki). W tabeli 5 zestawiono wybrane parametry oceny efektu leczenia eltrombopagiem u pacjentów w ośrodku autorów.

Lek w istotny sposób wpłynął na ograniczenie częstości hospitalizacji z powodu nawrotów, był dobrze tolerowany, u żadnego z leczonych pacjentów nie wystąpiło poważne powikłanie, w tym uszkodzenie wątroby, zwłóknienie szpiku, epizody zakrzepowe czy rozwój zaćmy. Ze względu na występujące u niektórych chorych wahania liczby PLT istnieje potrzeba częstszych, niż przewidziano w programie, badań morfologii krwi.

U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem, można rozważyć kilka opcji terapeutycznych. Przed podjęciem decyzji o odstawieniu leku warto podjąć próbę jego stosowania w skojarzeniu z innymi lekami [10, 18, 19]. Między innymi stosowanie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (najmniejsza skuteczna dawka prednizonu, okresowe pulsy z metyloprednizolonu) lub z lekami immunosupresyjnymi (azatiopryną, mykofenolanem mofetilu, cyklosporyną) [18, 19]. Inną strategią jest przewlekłe stosowanie leku w dawce zależnej od liczby PLT, w połączeniu z doraźną podażą IVIg [18]. Istnieją także wstępne doniesienia o dużej skuteczności leczenia skojarzonego eltrombopagiem z małymi dawkami rytuksymabu (100 mg/m² pc./raz/tydz.) oraz glikokortykosteroidami [19].

W przypadku nieskuteczności eltrombopagu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym można rozważyć wskazania do splenektomii, z ewentualną kontynuacją stosowania leku po zabiegu, modyfikując dawkę w zależności od aktualnej liczby PLT [20].

Podsumowanie

Eltrombopag stosowany u pediatrycznych pacjentów z cITP charakteryzował się dużą skutecznością zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, przy jednoczesnym wysokim profilu bezpieczeństwa i wygodnej formie stosowania, co sprawia, że lek ten jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu cITP u dzieci.

Piśmiennictwo

1. Dusza A, Matysiak M. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci. *Nowa Pediatr.* 2018; 22(4): 122–129.
2. Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, et al. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(4): 297–9.
3. Faki Osman MEI. Childhood immune thrombocytopenia: clinical presentation and management. *Sudan J Paediatr.* 2012; 12(1): 27–39, indexed in Pubmed: [27493327](#).
4. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie.* 2017; 37(1): 36–44, doi: [10.5482/HAMO-16-06-0017](#), indexed in Pubmed: [27699328](#).
5. Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(5): 479–485, doi: [10.1097/MOH.0000000000000270](#), indexed in Pubmed: [27380558](#).
6. Roganović J. Immune thrombocytopenia in children. *Med Sci.* 2015; 42: 59–72.
7. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 405–411, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.405](#), indexed in Pubmed: [30504339](#).
8. Liu APY, Cheuk DKL, Lee AHY, et al. Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Ann Hematol.* 2016; 95(11): 1881–1886, doi: [10.1007/s00277-016-2791-y](#), indexed in Pubmed: [27525725](#).
9. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for primary immune thrombocytopenia: a review. *Cureus.* 2019; 11(10): e5849, doi: [10.7759/cureus.5849](#), indexed in Pubmed: [31754584](#).
10. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018; 2(4): 454–461, doi: [10.1182/bloodadvances.2017010660](#), indexed in Pubmed: [29487060](#).
11. Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al. Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(8): 1407–1413, doi: [10.1002/pbc.26003](#), indexed in Pubmed: [27135461](#).
12. Revolade. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137166/anx_137166_pl.pdf (November 30, 2020).
13. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015; 2(8): e315–e325, doi: [10.1016/S2352-3026\(15\)00114-3](#), indexed in Pubmed: [26688484](#).
14. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(10004): 1649–1658, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61107-2](#), indexed in Pubmed: [26231455](#).
15. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009; 114(18): 3748–3756, doi: [10.1182/blood-2009-05-224766](#), indexed in Pubmed: [19671919](#).
16. Brynes RK, Wong R, Thein M, et al. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematologica.* 2016; 137(2): 66–72, doi: [10.1159/000452992](#).
17. Wong RSM, Saleh M, 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](#).
18. Gudbrandsdottir S, Leven E, Imahiyero A, et al. Combination of thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin as treatment of severe refractory immune thrombocytopenia in adults and children. *Br J Haematol.* 2020; 189(2): e37–e40, doi: [10.1111/bjh.16426](#), indexed in Pubmed: [32096213](#).
19. Gómez-Almaguer D. Eltrombopag-based combination treatment for immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2018; 9(10): 309–317, doi: [10.1177/2040620718798798](#), indexed in Pubmed: [30344993](#).
20. Gonzalez-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2018; 9(6): 263–285, doi: [10.1177/2042098618769587](#), indexed in Pubmed: [29854389](#).