Új megközelítésekkel gazdagodik az immunthrombocytopenia terápiás palettája

Alizadeh Hussain

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Az immunthrombocytopenia (ITP) változatos vérzéses tünetekkel jelentkezik, incidenciája felnőtteknél 3,4/100 000 fő/év, prevalenciája pedig 9,5/100 000 felnőtt. Az elmúlt évtizedben árnyaltabb lett a betegség patofiziológiájáról alkotott képünk, így új irányelvek mentén diagnosztizáljuk és kezeljük az ITP-s betegeket, illetve megújult a kórképpel kapcsolatos terminológia is. A jelenlegi bizonyítékok alapján van létjogosultsága a lépeltávolításon kívüli egyéb kezelési lehetőségeknek a tartósan alacsony vérlemezkeszámmal és vérzéssel jelentkező betegek második vonalbeli kezelésében. A hosszú távú követési adatok arra utalnak, hogy különösen a trombopoietinreceptor-agonisták hatásosak és biztonságosak, remisszió pedig csak későn jelentkezik. Az ITP miatt splenectomizált betegek követése során jelentős potenciális kockázatokkal számolhatunk, melyekről a beteget megfelelően tájékoztatni kell, és amelyek hatással lehetnek arra, hogy az orvos és a beteg a másodvonalbeli kezelések közül melyiket választja.

A terápiás szükségletek kielégítése érdekében több új gyógyszerjelölt fejlesztése van folyamatban. A felnőttkori ITP első vonalbeli kezelése nem sokat változott az elmúlt években, a második vonalbeli ITP terápiájában viszont olyan előrelépések tanúi lehettünk, melyek miatt a klinikusok egy része szeretne útmutatást kapni. 2018-ban az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (FDA) jóváhagyta a fostamatinib alkalmazását a felnőttkori krónikus ITP második vonalbeli kezeléseként. Így ez a gyógyszer lett a romiplostim és eltrombopag egy évtizeddel korábbi engedélyezése óta az első új, kereskedelmi forgalomba kerülő készítmény a felnőttkori ITP kezelésében. 2019 júniusában az FDA jóváhagyta az avatrombopagot a thrombocytopenia kezelésére olyan, krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a korábbi kezelésekre elégtelen terápiás választ figyeltek meg.

Kulcsszavak: thrombocytopenia, splenectomia, új gyógyszerek

New challenges in the management of immune thrombocytopenia

Immune thrombocytopenia (ITP) occurs in 3.4/100 000 adults per year with a prevalence of 9.5/100 000 adults and results in variable bleeding symptoms. In the last decade, changes in our understanding of the pathophysiology of the disorder have led to implementation of new guidelines for the diagnosis and management of ITP and standards for terminology. Current evidence supports alternatives to splenectomy for second line management of patients with persistently low platelet counts and bleeding. Long-term follow-up data suggest both efficacy and safety, in particular, for the thrombopoietin receptor agonists and the occurrence of late remissions. Follow-up of patients who have undergone splenectomy for ITP reveals significant potential risks that should be discussed with patients and may influence clinician and patient choice of second-line therapy.

Novel therapeutics are in development to address ongoing treatment gaps. Although upfront management of ITP in adults has not changed much over the years, advances in the treatment of refractory ITP have some clinicians looking for guidance. In 2018, the FDA approved fostamatinib as a second line treatment for adults with chronic ITP, making it the first new drug marketed for adults with ITP since approvals of romiplostim and eltrombopag a decade earlier. In June 2019, FDA approved avatrombopag for treatment of thrombocytopenia in adults with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment.

Keywords: thrombocytopenia, splenectomy, new agents

(Beérkezett: 2019. október 3.; elfogadva: 2019. november 12.)

@ Levelezési cím: Dr. Alizadeh Hussain, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika;
E-mail: alizadeh.hussain@pte.hu

Bevezetés

Az immunthrombocytopenia (ITP) szerzett vérlemezkehiány, melyre jellemző a $100 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb vérlemezkeszám, ami a thrombocyták immunmediált pusztulására vezethető vissza [1–3]. Felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt előfordul, csúcsincidenciáját elsőként gyermekkorban, másodszor fiatal felnőttkorban, harmadszor idős korban éri el. A háttérben meghúzódó betegségfolyamat a gyermek- és felnőttkori ITP-ben alapvetően különbözik, amint azt a krónikus ITP ezekben a betegpopulációkban megfigyelhető aránya is bizonyítja [2]. A gyermekek zöménél a betegség spontán gyógyul, míg felnőtteknél általában krónikus rendellenesség.

Epidemiológia

Felnőtteknél az elsődleges ITP incidenciája 3,3/100 000 fő/év, prevalenciája 9,5/100 000 fő. Fiatal felnőtteknél női predominancia figyelhető meg, míg a 65 év feletti korosztályban a férfiaknál és nőknél hasonló a betegség prevalenciája. Az esetek körülbelül 20%-a másodlagos ITP, vagyis a thrombocytopenia valamilyen alapbetegséghez társul. Ezeknél a betegeknél a kórisme felállításakor alapos kivizsgálásra kerül sor. Ugyanakkor egyéb jelek/tünetek hiányában az ITP-s betegcsoportban az autoimmunbetegségek prevalenciáját nagyon alacsonynak, 8,7%-nak találták az ITP jellemzőit felmérő, legnagyobb populáció alapú vizsgálatban, melyet az Egyesült Királyság háziorvosi praxisainak anonim módon összesített betegadatbázisából (General Practice Research Database) származó adatok felhasználásával végeztek [4]. Egy francia epidemiológiai vizsgálatban a másodlagos ITP incidenciája 18% volt [5]. A populációvizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az ITP-s betegeknél magasabb a mortalitás, mint az általános populációban, illetve a mortalitás kockázata valószínűleg összefügg a betegség súlyosságával [3].

Kórélettani háttér

Az elmúlt néhány évben jelentős mennyiségű ismeretet szereztünk az ITP patofiziológiájáról. Manapság már egyértelmű, hogy az elsődleges ITP szerzett immunbetegség, melyben a vérlemezkehiány a patológiás vérlemezkeellenes antitestek, a károsodott megakaryocytopoiesis és a thrombocyták T-sejtek által mediált pusztulása miatt alakul ki. Ezek a kóros mechanizmusok betegenként változó mértékben játszanak szerepet. A másodlagos ITP más alapbetegséghez társul, például autoimmunbetegséghez, lymphomához, CLL-hez, HIV-fertőzéshez, *Helicobacter pylori*-fertőzéshez vagy háttérben meghúzódó immunszabályozási zavar szindrómákhoz, például a közönséges variábilis immundeficienciához. Az ITP-s felnőttek többségének (körülbelül 80%-ának) betegsége

elsődleges [6, 7]. Az ITP-s betegek 60–70%-ánál mutatnak ki vérlemezke-specifikus immunglobulinG antitestek. Ezek általában a thrombocyták leggyakoribb felszíni glikoproteinjei – a GPIIb/IIIa és a GPIb/IX/V – ellen irányulnak. Az autoreaktív antitestek által célba vett epitop típusa hatással lehet a betegség lefolyására. Egyes kutatások szerint a különféle típusú antitestek különbözőképpen módosítják a clearancet, gátolják a megakaryopoesist, vagy vérlemezke-apoptosist indukálnak. A thrombocytaellenes antitestek jelenléte a thrombosis fokozott kockázatával jár. Ilyen antitestek hiányában pedig kóros T-sejtek fordulhatnak elő, melyek a vérlemezke-pusztulást okozhatnak, míg más betegeknél a T-sejtek szabályozási zavara vezet az autoantitestek képződéséhez [8].

Ezenkívül az adatok arra utalnak, hogy számos ITPs betegnél károsodott a vérlemezke-termelés. Az ITP-ben szenvedő betegek megakaryocytái eltérnek a normálistól, elektronmikroszkóppal kóros apoptózis és sejtosztódási zavar látható az ITP-plazmát tartalmazó sejtenyészeten [9]. Az újabb kutatások a májban található Ashwell–Morrell-receptor (AMR) rendszerre mint a thrombocytaszám szabályozásában részt vevő kiegészítő mechanizmusra összpontosítottak. Az AMR feladatát a vérlemezke-clearance útján látja el [10]. Fiziológiai körülmények között az előregedett vérlemezkek szíalsavat veszítenek a felszínükről. Ezeket a vérlemezkeket azután az AMR felismeri, majd eltávolítja a keringésből. Az AMR által kiváltott clearance TPO-hírvivő RNS képződését vonja maga után.

Diagnosztika

Az ITP kórisméjét általában a perifériás vérkenet vizsgálata, a kórelőzmény áttekintése és a betegvizsgálat alapján állítják fel. A Nemzetközi Munkacsoport (International Working Group, IWG) néhány további vizsgálatot ajánlott minden ITP-s betegnél, például szűrést *Helicobacter pylori*, HIV és hepatitis C irányában, valamint a direkt antiglobulin tesztet és a vércsoport meghatározását [11]. Az Amerikai Hematológiai Társaság (ASH) irányelvei hasonló vizsgálatokat ajánlanak a felnőtt ITP-seknél, leszámítva a *Helicobacter pylori*-vizsgálatot, melyet csak bizonyos földrajzi területeken, illetve az eradiciós kezelés lehetősége esetén ajánlanak. Az IWG ajánlása szerint csontvelővizsgálatot kell végezni minden 60 évesnél idősebb, újonnan diagnosztizált ITP-betegnél, míg az ASH irányelvei szerint a csontvelővizsgálat nem feltétlenül szükséges minden betegpopulációban, amint azt egyes populációs vizsgálatok is alátámasztják. A legtöbb betegnél nem indokolt a vérlemezkeellenes antitestek kimutatása, és sem az ASH, sem pedig az IWG irányelvei nem ajánlják ennek a vizsgálatnak a rutinszerű elvégzését a kórisme felállításához [12].

Az ITP-vel kapcsolatos terminológia az IWG szerint

Szakkifejezés	Az ITP-re specifikus meghatározás
Újonnan diagnosztizált	<3 hónapja
Perzisztáló	3–12 hónapja tartó
Krónikus	>12 hónapja fennáll
Súlyos	Klinikailag releváns vérzés, mely mértéke alapján kezelést igényel, vagy további beavatkozásokat vagy a gyógyszer adagjának növelését teszi szükségessé.
Refrakter (kezelésre nem reagáló)	Súlyos ITP áll fenn a lépeltávolítás után.
Komplett válasz	A vérlemezkeszám $\geq 100 \times 10^9/l$ 2 alkalommal, 7 nap különbséggel meghatározva.
Klinikailag releváns válasz	A vérlemezkeszám $\geq 30 \times 10^9/l$, és a kiinduláshoz képest több mint kétszeres emelkedést mértek 2 alkalommal, 7 nap különbséggel.

A felnőttkori immunthrombocytopenia első vonalbeli kezelése

A kezelés elsődleges célja a vérzési kockázat csökkentése vagy a vérzés megállítása a lehető legbiztonságosabb, legkényelmesebb és a betegre nézve legkevésbé ártalmas módon. Az ASH irányelvei a kezelés megkezdését ajánlják az újonnan diagnosztizált ITP-s betegeknél, ha a vérlemezkeszám $<30 \times 10^9/l$ ($<30\,000/\mu l$), még akkor is, ha nincsen nyálkahártyavérzés. Mindazonáltal az ITP heterogenitása miatt nehéz szigorú vérlemezkeszám-küszöbértéket alkalmazni a kezelést illető döntések meghozatalához. A thrombocytaszám lehet nagyon alacsony bármiféle vérzés nélkül is, illetve közepes vérlemezkeszám-csökkenés is járhat jelentős vérzéssel. Ezért a kezelés indításának mérlegelésekor nemcsak a vérlemezkeszámot, hanem a beteg szempontjait – így az életkorát, társbetegségeket, egyidejűleg szedett gyógyszereket, életmódját és az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés lehetőségét – is figyelembe kell venni. Éveken keresztül a 2–4 héten át 1 mg/ttkg/nap adagban adott prednizon volt a standard első vonalbeli kezelés [3, 13, 14]. Egy véletlen besorolások klinikai vizsgálatban a nagy dózisú dexametazon lökésterápiát (40 mg/nap 4 napig) a standard prednizonkezeléssel hasonlították össze.

Ebben a randomizált vizsgálatban a betegek hat 21 napos kezelési ciklusban nagy adag dexametazont (0,6 mg/ttkg/nap) vagy standard prednizonkezelést kaptak (1 mg/ttkg/nap 2 hétig, majd fokozatos adagcsökkentés) [14]. A vizsgálatba bevont 26 beteg adatainak „kezelési szándék” (intention-to-treat) szerinti elemzése során megállapították, hogy a teljes válaszarány (a vérlemezkeszám $\geq 150 \times 10^9/l$) magasabb lett a nagy dózisú dexametazonnal kezelt csoportjában: a betegek 77%-a ért el hosszú távú remissziót (a medián követési idő 46 hónap volt 17–148 hónapos tartománnyal). Más vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a nagy adag dexametazon ismételt alkalmazásával (amint azt

Matschke és munkatársai vizsgálatukban tették) feltehetően nagyobb arányban érhető el hosszú távú remisszió, mint egyetlen ciklusnyi kezeléssel. Két klinikai vizsgálatban értékelték a nagy dózisú dexametazonnal kombinált rituximabot a monoterápiában adott nagy dózisú dexametazonnal összehasonlítva, újonnan diagnosztizált ITP-betegek körében. A két vizsgálatban a remisszió aránya magasabbnak bizonyult a kombinációval kezelt betegeknél a 6. hónapban (63% versus 36% és 58% versus 37%) és az 1. évben (53% versus 33%). Ugyanakkor a 3. hónapban nem mutatkozott különbség a remissziós arányban a csak nagy adagú dexametazonnal, illetve a rituximabbal kombinált dexametazonnal kezelt csoportok között. A kedvezőbb remissziós arányt gyakoribb III. vagy IV. fokozatú toxicitás árán érték el [15, 16].

Két vizsgálatban értékelték thrombopoetin-receptor-agonisták (TPO-RAt) adását újonnan diagnosztizált ITPs betegeknél. Az első vizsgálatban 12 hónapig kezelték romiplosztimmal 75 olyan beteget, akiknél kevesebb mint 6 hónapja állt fenn ITP, majd a romiplosztim adagját fokozatosan csökkentették, ha a vérlemezkeszám 12 hónap után elérte a $\geq 50 \times 10^9/l$ értéket. Ebben a vizsgálatban a betegek 32%-ánál teljesült az elsődleges végpont: $\geq 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszám kezelés nélkül, a kezelés befejezése utáni egymást követő 24 héten. A második vizsgálat keretében a 4 napig nagy adagban alkalmazott dexametazon és az 5–32. napon 50 mg/nap dózisban adott eltrombopag kombinációját értékelték. Ebben a vizsgálatban 12 felnőttet vontak be, közülük 9-nél (75%) mértek $\geq 30 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámot a 6. hónapban, illetve 8-nál (67%) a 12. hónapban [17, 18].

Az ASH 2018. évi kongresszusán bemutatott egyik absztrakt szerint a 12 hétig alkalmazott eltrombopag (25–75 mg/nap adagban) és a lökésterápiában 1–3 ciklusban, nagy adagban alkalmazott dexametazon kombinációja tartós választ eredményezett az újonnan diagnosztizált ITP-s betegeknél [30]. A 6. hónapban megfigyelt válaszarány 56% volt.

Második vonalbeli terápia

Az ASH 2011-ben publikálta az ITP-re vonatkozó irányelvét. Ebben preferált második vonalbeli lehetőségként a lépeltávolítást ajánlották arra az esetre, ha a kortikoszteroid terápia nem lenne hatásos [31]. Az irányelv megújítása érdekében a következő javaslatok merültek fel: a TPO-RA-kezelés a splenectomiával egyenértékű második vonalbeli lehetőség legyen azoknál az ITP-ben szenvedő felnőtteknél, akiknek betegsége több mint 3 hónapja tart, és kortikoszteroid-dependensek, vagy nem reagálnak a kortikoszteroid kezelésre. Az irányelv újabb változatát várhatóan 2019 második felében teszi közzé az ASH. A lépékvételt több irányelv – köztük az ASH 2010–2011-es irányelve is – az ITP második vonalbeli kezeléseként ajánlja, hozzátéve, hogy lehetőség szerint el kell halasztani a beavatkozást, hogy arra a diagnózis után 6–12 hónappal kerüljön sor [19]. Manapság a betegség lefolyása során sokkal később végzik a splenectomiát, illetve jobban mérlegelik az ezzel járó kockázatokat. A Nemzetközi Konszenzus Csoport (International Consensus Group) az ITP esetében a lépeltávolítás mellett egyéb alternatívákat is említ elfogadható második vonalbeli kezelésként [19, 20]. Évtizedeken át a műtéti lépékvételt tekintették a választandó kezelésnek, azonban a nemrégiben publikált adatok szerint az 5. évben megfigyelhető 60–70%-os válaszarány ellenére az ITP-s betegek kevesebb mint 25%-ánál végezték el ezt a beavatkozást. A fertőzési kockázat (az invazív bakteriális fertőzés és a szepszis rizikójának 5–30-szoros emelkedése az első 90 napban, illetve 1–3-szoros élethosszig tartó emelkedése), a thrombosiskockázat (>30-szoros az általános népességhez képest), valamint a pulmonalis hypertóniáról szóló beszámolók és az azonnal jelentkező posztoperatív szövődmények járulhattak hozzá a splenectomiák számának csökkenéséhez [20–23]. Thai és munkatársai ITP-s betegeknek vizsgálták a lépékvétel hosszú távú szövődményeit. Vizsgálatukban a 93 ITP-beteg 17%-ánál fordult elő korai posztoperatív szövődmény, úgymint vérzés, infekció és vénás thromboembolia (VTE). 192 hónap követés után (medián érték; tartomány: 0,5–528 hónap) a betegek 52%-ánál állapítottak meg tartós választ, és 80%-uk maradt életben. A VTE aránya ebben a vizsgálatban 16%-nak adódott a splenectomizált betegek csoportjában, illetve 2%-nak a kontrollcsoportban [24]. A fertőzések előfordulása nem különbözött jelentősen a két csoportban; a bakteriális fertőzések azonban gyakoribbak voltak a splenectomizált betegeknek, illetve őket nagyobb valószínűséggel hospitalizálták (a lépeltávolításon átesett betegek mindegyike részesült kórházi ellátásban), fokozott (19%) volt a szepszis kockázata, és 3 beteg elhunyt (a kontrollcsoportban 0 halálesetet regisztráltak) [24]. Számos közlemény támasztja alá, hogy a lépeltávolítás általában viszonylag biztonságos, de nem kockázatmentes eljárás, mely hosszú távú szövődményekkel járhat.

Néhány vizsgálatban a rituximab mint a splenectomia alternatívájának hatásosságát értékelték ITP-vel élő bete-

geknél. A standard 375 mg/m² adag 4-szeri alkalmazása 40–60%-os kezdeti válaszarányt eredményez [13]. A rituximabbal elérhető hosszú távú válaszarány nem olyan jó, mint a lépékvétellel elérhető: a rituximabbal végzett első kezelés után 5 évvel a betegek mintegy 20%-ánál észlelhető tartós válasz [3]. A rituximabkezelésre kezdetben terápiás választ mutató betegek közül soknál hatásosak a későbbi adagok is; ugyanakkor az ismételten alkalmazott rituximab biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan még nem értékelték.

A TPO-R-agonisták képviselik a legújabb klinikai fejlesztést, mely gazdagítja az ITP második vonali kezelésére szolgáló szerek kínálatát (a romiplosztimot és az eltrombopagot egyaránt jóváhagyta az USA Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága a krónikus felnőttkori ITP indikációban; az eltrombopag pedig gyermekeknél is használható). 2008 óta – amikor az FDA kiadta az eltrombopag és a romiplosztim forgalomba hozatali engedélyét – ezek a készítmények a felnőttkori ITP standard második vonalbeli kezelésévé váltak. A romiplosztimmal végzett, döntő fontosságú III. fázisú vizsgálatokban TPO-RA-val kezelt, nem splenectomizált betegek 88%-a, illetve a lépeltávolításon átesett betegek 79%-a ért el választ, 51, illetve 31%-uknál pedig tartós választ regisztráltak [32]. Hasonló teljes válaszarányt jelentettek a klinikai vizsgálatokban 50 és 75 mg-os eltrombopag adagokkal kezelt betegeknek. A III. fázisú RAISE-vizsgálatban a splenectomizált betegek 58%-a, a nem splenectomizált betegeknek pedig a 66%-a ért el tartós választ [33]. A két készítmény közötti választást leginkább a beteggel kapcsolatos tényezők határozzák meg, jöllehet Al-Samkari és munkatársai a közelmúltban végzett vizsgálatuk során úgy találták, hogy kevésbé magas trombopoetinszint esetén nagyobb valószínűséggel reagáltak a betegek a romiplosztimra, mint az eltrombopagra; ha pedig extrém mértékű volt a TPO-emelkedés, akkor egyik készítményre sem reagáltak a betegek [34]. Ha ezek a megállapítások megerősítést nyernek, a TPO-szint hasznos prediktív biomarker lehet.

A TPO-RA-kra reagáló betegek egy kis százalékánál a válasz a kezelés abbahagyása után is fennmarad. A betegek akár 30%-a képes abbahagyni úgy a kezelést, hogy a kezelésre adott válasz tartósan fennmarad [35]. Az ITP javallatra adott eltrombopag 6 randomizált, kontrollós vizsgálatának közelmúltban végzett metaanalízise azt igazolta, hogy az eltrombopag jelentősen javította a vérlemezkeszámot és csökkentette a vérzések gyakoriságát. A két TPO-RA-val végzett klinikai vizsgálatok folyamán a betegek több mint 80%-ánál észleltek legalább 1 alkalommal >50×10⁹/l vérlemezkeszámot, még a kezelésre erősen refrakter és korábban már többször kezelt betegeknek is (3, 25–27). A klinikai gyakorlatban a válaszarány valamivel alacsonyabb (74–94%), ez valószínűleg a nem vizsgálati populáció nagyobb heterogenitását tükrözi. A szakirodalmi adatok arra utalnak, hogy ha a beteg nem tolerálja az egyik TPO-RA-t, attól még sikeresen válthat a másik TPO-RA-ra [3]. Mostanra már mindkét TPO-RA-

ról vannak felnőtt betegek vonatkozó, hosszú távú követési adatok. Az EXTEND (Eltrombopag eXTENDED dosing) nyílt kiterjesztéses vizsgálatban 3 évig követték az eltrombopagkezelést folytató, krónikus ITP-ben szenvedő betegeket. A publikált adatok szerint a teljes válaszarány 85%-nak adódott, a medián vérlemezkeszám a 2. hétre $50 \times 10^9/l$ fölé emelkedett, és ez a hatás fennmaradt a vizsgálat időszakában. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos eseményeket enyhének minősítették: fejfájás, orr-garat gyulladás, felső légúti fertőzés és fáradtság jelentkezett. A thromboemboliás események aránya 3,17/100 betegév volt. Az aktualizált adatok azt igazolták, hogy a betegek 15%-ánál jelentkezett májenzimszint-emelkedés, és a betegek 6,3%-ánál fordult elő thromboemboliás esemény az 5. évben [24–27]. 147 csontvelőmintában határozták meg a retikulinrostok mennyiségét; a betegek 8%-ánál mutattak ki II. súlyossági fokú retikulinrost-képződést (kollagénrost-képződés nélkül). A kontroll csontvelővizsgálatok 11 esetből 8-ban igazoltak változatlan fokú eltérést, 1 esetben súlyosbodott (I. fokúból II. fokú lett), illetve 2 esetben kisebb fokú lett az elváltozást, a legalább 2 év követési idő eltelte után. Cines és munkatársai az ITP-re adott TPO-RA-k elemzésekor 13 klinikai vizsgálat adatait dolgozták fel; ezekben 994 beteget kezeltek romiplosztimmal [26]. Az elemzésbe bevont vizsgálatok medián hossza 75–77 hét volt (a splenectomiás státusztól függően), leggyakrabban az 5 mg/ttkg, illetve a 4,6 mg/ttkg adagokat alkalmazták (lépeltávolításon átesett, illetve a nem splenectomizált betegeknél). A leggyakrabban előforduló nemkívánatos események közé a fejfájás, a véraláfutás, az orrvérzés és a nasopharyngitis tartozott. A thromboembolia gyakoriságát 5,5/100 betegévnél adták meg mind a romiplosztimmal, mind a placebóval kezelt betegeknél (a gyakoriság azonos volt), a vérlemezkeszám pedig széles határok között mozgott. A csontvelői retikulinrost-képződés gyakorisága körülbelül 3%-ra tehető a romiplosztim esetében; gyakrabban és súlyosabb formában jelentkezett azoknál a betegeknél, akik túllépték a jelenleg ajánlott 10 mg/ttkg maximális adagot. A retikulinrost-képződés gyakorisága a számítások szerint 1,3/100 betegév [26].

Számos új ITP-gyógyszer van a láthatáron, illetve más immunsuppresszív szereket is vizsgáltak már a betegek kis csoportjában [3, 13, 14]. Ezek közé tartoznak a B- és T-sejtek közötti CD40–CD154 kölcsönhatást célzó antitestek, az Fc-receptort és a neonatalis Fc-receptort célzó terápiák, melyek az antitestkötődések (különösen Syk kináz) által okozott receptor-keresztkötések után létrejövő downstream jelátvitelt célozzák, illetve a vérlemezke-képződést fokozó új szerek, ideértve az új thrombopoietinreceptor-agonistákat és az amifosztint [3]. Ha a hagyományos első és második vonalbeli kezelések sikertelenek, a beteg még reménykedhet a fejlesztés alatt, illetve már klinikai vizsgálati fázisban lévő új készítményekben – ezek fejlesztése annak köszönhető, hogy egyre mélyrehatóbban ismerjük e rendkívül összetett betegség patofiziológiáját.

Terhesség alatt jelentkező ITP

A terhességek mintegy 6–8%-át komplikálja vérlemezkehiány (ennek definíciója: a thrombocytaszám $<150 \times 10^9/l$), melyek többsége gesztációs thrombocytopenia [28, 29]. ITP 10 000 terhességből 1–10-nél fordul elő, és az esetek körülbelül 25–30%-ában igényel kezelést. A nem várandós betegekhez hasonlóan az ITP lehet elsődleges, vagy társulhat autoimmun alapbetegséghez. Jelentkezhet első alkalommal, vagy súlyosbodhat a terhesség alatt. Az ITP az első trimeszterben előforduló vérlemezkehiány leggyakoribb oka. A súlyos anyai vagy magzati vérzés ritka, ha a terhességgondozást tapasztalt multidiszciplináris team végzi. A vérzéses szövődmények ritkasága ellenére a terhesség előtt ITP-vel diagnosztizált nőknél magasabb a vetélések, a gesztációs korhoz képest alacsony születési súly, illetve a koraszülés gyakorisága. Úgy tűnik, a kezelés nincs hatással a vérlemezkehiány magzati kockázatára, ezért a kezelés célja az anya biztonságos thrombocytaszámának (mely rendszerint $\geq 30 \times 10^9/l$) fenntartása a szülés várható időpontjához minél közelebbi időpontig. Az első vonalbeli kezelés vagy intravénás immunglobulin (IVIG), vagy hasonló hatásosságú kortikoszteroidok adásából áll. Az anyai és magzati toxicitás viszonylag enyhe, de a következményes súlygyarapodás, hyperglykaemia és magas vérnyomás problémás lehet a terhesség szempontjából. A post partum vérzés ritkább az ITP miatt kezelésben részesített nőknél. Nem számoltak be arról, hogy különbség lenne a kezelt és nem kezelt nők csecsemői között. Az első vonalbeli kezelésre refrakter betegek számára hasznos lehet az IVIG és a kortikoszteroidok kombinációja. A második vonalbeli kezelési lehetőségek a magzati kockázat miatt korlátozottak. Szteroid dózis csökkenthető azathioprin beépítésével. Kedvező eredményekről számoltak be az anti-RhD immunglobulinnal, a ciklosporinnal és a rituximabbal kapcsolatban, ám ezek rutinszerű alkalmazása nem ajánlható. Vannak adatok a romiplosztim súlyos, kezelésre nem reagáló terhességi thrombocytopeniában való alkalmazásáról, azonban további bizonyítékokra van szükség a készítmény terheseknél történő biztonságos használatát illetően [28–29]. Más hemostatikus eltérések hiánya esetén a legtöbb irányelv jellemzően $75\text{--}80 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámot ajánl, jóllehet még nem állapították meg a szüléskor optimális értéket. Komplikációmentes szülésnél az $50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszám többnyire megfelelő és biztonságos császármetszéshez, ha szükség van erre a beavatkozásra. A gerincközelí érzéstelenítés (epiduralis infúziós katéter) szövődményeinek kockázata vérlemezkehiányban szenvedő nőknél összefügg a thrombocytopenia mértékével, mindazonáltal a $75\text{--}80 \times 10^9/l$ érték biztonságosnak tűnik. A szülés módjának megválasztása szülészeti indikáció alapján történik, mivel az intracerebrális vérzés kockázata alacsony, általában kevesebb mint 1%. A legtöbb forrás szerint a súlyos ($<50 \times 10^9/l$) vérlemezkehiány ritka az újszülöttnél, ám egy közelmúltban publikált közleményben 30%-os arányt jelentettek [39]. A vérlemezkeszám rendszerint a

szülés után 2–5 nappal éri el mélypontját, ezért az újszülöttet szorosan ellenőrizni kell. A thrombocytopeniás újszülött kezelése IVIg-vel történik, időnként vérlemezke-transzfúzióval kiegészítve.

Új, illetve fejlesztés alatt álló hatóanyagok

A fosztamatinib hatásmechanizmusa eltér a TPO-RA-kétől, ugyanis ez a hatóanyag az aktivált macrophagokban a SYK tirozin-kinázt célozza a downstream jelátvitel gátlása és a vérlemezke-pusztulás megelőzése érdekében. A fosztamatinib új mechanizmusa viszont azt jelenti, hogy van alapja a terápiaváltásnak (két III. fázisú, randomizált, kontrollos vizsgálat: FIT1 és FIT2). Az új TPO-RA avatrombopagot egy III. fázisú, véletlen besorolásos vizsgálatban értékelték, melybe krónikus ITP-ben szenvedő, korábban már kezelt betegeket vontak be [36]. Az avatrombopag csoportban a betegek mintegy 34%-a ért el tartós vérlemezkeválaszt, míg a placebo csoportban egy sem. Nem mutatkozott jelentős különbség a csoportok között a készenléti kezelés szükségessége tekintetében. A gyakori, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események közé tartozott a fejfájás, véraláfutás, felső légúti fertőzés, ízületi fájdalom, orrvérzés, fáradtság, fogínyvérzés és petechia.

ITP javallatban vizsgálják a rozanolixizumabot is. Ez az új készítmény a humán neonatalis Fc-receptor (FcRn) ellen irányuló antitest, mely gátolja az IgG-hez kötött FcRn újbóli kihelyeződését a sejtmembránba [35]. Egy II. fázisú, dóziskereső vizsgálatban a rozanolixizumab hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult [37]. Az ITP-kezelésére szánt gyógyszerjelölt, a PRN1008 *per os* adható Bruton tirozin-kináz-gátló [38]. Egérmodellben a PRN1008 mérsékelte a vérlemezkek pusztulását és gátolta az autoantitestek képződését.

Összefoglalás

Rendelkezésünkre állnak olyan újabb készítmények, melyekkel a betegség várhatóan jelentősen hosszabb ideig kontrollálható, és a betegek egy részénél a kezelés befejezése után is fennmarad a válasz. Az eltrombopag és a romiplosztim biztonságossági profilja kismértékben különbözik, ez befolyásolhatja a gyógyszerválasztást. A romiplosztimmal kezelt betegeknél gyakran jelentkezik átmeneti ízületi fájdalom, sajgás és egyéb fájdalom, valamint az injekció beadási helyén jelentkező reakció, míg az eltrombopaggal kezelt betegek gyakrabban számolnak be gyomor-bélrendszeri tünetekről és fejfájásról. Romiplosztim alkalmazásakor a csontvelőfibrosis, eltrombopag alkalmazásakor pedig a májenzimeltérések kockázata fokozódik enyhén. A romiplosztim- és az eltrombopag-terápia másik lehetséges szövődménye az artériás és vénás thrombosis. Bár a rituximab (Rituxan) az ITP-kezelésére nem jóváhagyott gyógyszer, gyakran alkalmazzák kezelésre nem reagáló ITP-s felnőtt betegeknél a lépeltávolítás

előtt vagy után; a betegek 18–35%-a ér el hosszú távú, több mint 1 évig tartó választ a készítmény használatakor.

Eddig is jól megalapozott terápiás lehetőségek közül választhattunk, mégis – főként az újonnan diagnosztizált ITP esetén – igény van az újabb gyógyszerekre. Az újabb készítmények némelyike talán lehetővé teszi a klinikusok számára, hogy szakítsanak a kortikoszteroidok alkalmazásával, elkerülve az azzal járó nemkívánatos eseményeket.

Nyilatkozat: A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és máshova beküldésre nem került. A levezető szerző elolvasta a *Hematológia–Transzfuziológia* szerzői útmutatóját.

Érdekeltségek: A szerzőnek a közleményhez kapcsolódó közvetlen érdekeltségei nincsenek.

Anyagi támogatás: A szerző a közlemény megírásához anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A.H.: A közlemény megírása.

Irodalom

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, 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.
- [2] Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011; 96(12): 1739–1741.
- [3] Michele P, Lambert and Terry B. Gernsheimer. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129(21): 2829–2835.
- [4] Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol.* 2009; 145(2): 235–244.
- [5] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; 124(22): 3308–3315.
- [6] Cines DB, Bussell JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113(26): 6511–6521.
- [7] Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med.* 2014; 43(4 Pt 2): e49–e59.
- [8] Nishimoto T, Kuwana M. CD41CD251Foxp31 regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013; 50(suppl 1): S43–S49.
- [9] Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol.* 2009; 146(6): 585–596.
- [10] Hoffmeister KM, Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.* 2016; 141(suppl 2): S68–S72.
- [11] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–186.
- [12] Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol.* 2013; 50(suppl 1): S50–S54.
- [13] Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(5): 479–485.

- [14] Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study. *Acta Haematol.* 2016; 136(2): 101–107.
- [15] Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121(11): 1976–1981.
- [16] Choi PY, Roncolato F, Badoux X, Ramanathan S, Ho SJ, Chong BH. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood* 2015; 126(4): 500–503.
- [17] Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016; 172(2): 262–273.
- [18] Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood* 2014; 123(25): 3906–3908.
- [19] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190–4207.
- [20] Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol.* 2016; 91(4): E267–E272.
- [21] Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol.* 2002; 81(6): 312–319.
- [22] Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016; 95(9): 1429–1434.
- [23] Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017; 98(3): 235–241.
- [24] Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(48): e5098.
- [25] Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther.* 2015; 32(10): 875–887.
- [26] Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol.* 2015; 102(3): 259–270.
- [27] Bussell JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014; 123(25): 3887–3894.
- [28] Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121(1): 38–47.
- [29] Nicolescu A, Vladareanu AM, Voican I, Onisai M, Vladareanu R. Therapeutic options for immune thrombocytopenia (ITP) during pregnancy. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(2): 182–188.
- [30] Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first line therapy for subjects with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2018; 132(suppl 1): 733.
- [31] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190–4207.
- [32] Kuter DJ, Bussell 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.
- [33] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763): 393–402.
- [34] Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2018; 93(12): 1501–1508.
- [35] Despotovic J. Emerging therapies in immune thrombocytopenia. *The Hematologist* June 22, 2018. <http://hematology.org/The-hematologist/Mini-Review/8728.aspx>. May 28, 2019.
- [36] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183(3): 479–490.
- [37] Robak T, Jarque I, Musteata V, et al. Phase II, multiple-dose study of anti-FcRn antibody, rozanolixizumab (UCB7665), in patients with primary immune thrombocytopenia: interim analysis. *Blood* 2017; 130(suppl 1): 15. http://bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/15?sso-checked=true.
- [38] Langrish CL, Bradshaw JM, Owens TD, et al. PRN1008, a reversible covalent BTK inhibitor in clinical development for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 130(suppl 1): 1052.
- [39] van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2013; 105(3): 236–243.

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)