

Dexamethasone plus Rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia

Zaja F, Baccarani M, Mazza P et al. Blood 115, 2010, 2755-2762

Úvod:

Imunitní trombocytopenii (ITP) řadíme mezi autoimunitní onemocnění.

Choroba je definována snížením počtu krevních destiček a následným zvýšeným rizikem krvácení. Trombocytopenie je obvykle způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině. Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je postižení megakaryocytů. ITP lze klasifikovat na primární a sekundární. Primární ITP je autoimunitní onemocnění, jež je charakterizované izolovanou trombocytopenií (trombocyty pod $100 \times 10^9/l$) při nepřítomnosti jiných příčin či onemocnění, jež mohou trombocytopenii způsobovat. Sekundární ITP jsou imunitně zprostředkované trombocytopenie u nichž nacházíme jiné s ITP asociované onemocnění - např. systémový lupus erytematoses (SLE) (sekundární ITP asociované se SLE), HIV infekci (sekundární ITP asociované s HIV) a jiné.

Další dělení vychází z délky trvání nemoci. Nově diagnostikované ITP definujeme do 3 měsíců od stanovení diagnózy. Perzistentní ITP trvá od 3 do 12 měsíců od stanovení diagnózy a zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise či nedosáhli kompletní remise při léčbě. Chronické ITP trvá déle jak 12 měsíců. Jako těžké (severe) ITP se označuje onemocnění s výskytem krvácivých projevů, jež vyžadují podání terapie či nové krvácivé projevy, jež vyžadují přidání nové léčby, či zvýšení dávky stávající terapie.

Terapie ITP

Pokud je nutno u pacienta s primární imunitní trombocytopenií zahájit léčbu, vždy zahajujeme léky ze skupiny I. linie dle guidelines na diagnostiku a terapii ITP. V největším počtu případů je léčba zahájena podáním kortikoidů.

Kortikoidy potlačují fagocytární aktivitu makrofágů a snižují syntézu autoprotilátek. Standardním iniciačním dávkováním kortikoidů je prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce 0,5-2 mg/kg/den po dobu 2-4 týdnů s postupným snižováním dávky. Příznivou úvodní léčebnou odpověď lze očekávat u 70-80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Pacientů, kteří po terapii kortikoidy dosáhnou setrvalé léčebné odpovědi, je 25-29 %. Vysokodávkované kortikoidy (pulzní metylprednisolon nebo dexametason) bývají u pacientů s akutní ITP indikovány pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s výše uvedenou dávkou prednisonu. Dexametason se dává v pulzech 40 mg/den po 4 dny (opakuje se každých 14-28 dnů, délka léčby 4-6 měsíců). Toto podání vede k 85% bezprostřední léčebné odpovědi a 42% dlouhodobé léčebné odpovědi. Efektivita této terapie je ale limitována výraznými nežádoucími účinky kortikoidů.

Rituximab. Monoklonální chimerická protilátka proti receptoru CD20 se váže na B lymfocyty a způsobuje FcR mediovanou B buněčnou lýzu cestou aktivace komplementu či cestou buněčné imunity. Rituximab působí snížení počtu B lymfocytů, a tím následné snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendotelového systému. Po léčbě rituximabem lze pozorovat 40-70 % časných léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 20-40 % nemocných. Provedené studie naznačují vyšší účinnost rituximabu aplikovaného brzy po propuknutí onemocnění, což pravděpodobně souvisí s normalizací T buněčné imunity, jež je iniciačně dependentní na B buňkách. Léčba rituximabem je většinou dobře tolerovaná, ale je nutno upozornit na možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí jako jsou hepatitida typu B či JC viróza .

V oblasti chronické imunitní trombocytopenie bylo publikováno mnoho sdělení stran incidence, diagnostiky a léčby. Problémem je relativně nízká četnost pacientů s touto chorobou a nízký počet pacientů, jež byli hodnoceni v randomizovaných klinických studiích. Proto se léčebná doporučení mnohokrát opírají o doporučení skupin expertů než o validní klinické studie. Pouze agonisté trombopoetinového receptoru romiplostim a eltrombopag mají data z multicentrických

randomizovaných zaslepených klinických studií, ale tyto léky jsou v současnosti indikované pro pacienty s chronickou ITP se selháním splenektomie či s kontraindikací provedení splenektomie.

Metody:

Předkládaná studie je zaměřena se na léčbu ITP kombinací dexametasonu a rituximabu u pacientů, již dosud nebyli léčeni, a představuje první publikovanou prospektivní multicentrickou randomizovanou studii fáze III s těmito léky.

Studie byla koncipována na fázi léčebnou (do 6 měsíců od zařazení pacienta) a na fázi observační (6-36 měsíců). Projektu se zúčastnilo v letech 2005-2007 dvacet dva italských univerzitních center. Do studie byli zařazeni pacienti s primární akutní a chronickou formou ITP s počtem krevních destiček do $20 \times 10^9/l$, již dosud nebyli léčeni žádnou medikamentózní léčbou. Studie byla rozdělena na dvě léčebné větve se shodným počtem pacientů. V první větvi byli pacienti léčeni 40 mg perorálního dexamethasonu po dobu 4 následujících dnů (D 1-4), ve druhé větvi byl ve dny 7, 14, 21, 28 přidán rituximab v dávce 375 mg/m^2 . Pokud se do dne 28 u sledovaného pacienta nezvýšil počet krevních destiček nad $20 \times 10^9/l$ či pacienti měli nové krvácivé projevy, byla zahájena záchranná léčba kortikoidem či intravenózním imunoglobulinem (IVIg) v dávce 2 g/kg. Pokud došlo k poklesu počtu destiček po dni 28 pod $20 \times 10^9/l$, bylo toto hodnoceno jako selhání léčby a pacienti, kteří užívali dexametason, mohli přejít do kombinované léčby dexametason plus rituximab.

Primárním studovaným parametrem studie byla setrvalá odpověď, jež byla definována jako počet krevních destiček nad $50 \times 10^9/l$ v 6. měsíci od zahájení léčby. Sekundárními cíli studie byla bezpečnost léčby, počet krevních destiček nad $100 \times 10^9/l$ a nad $150 \times 10^9/l$, časná odpověď na léčbu v den 28 a možné prediktivní faktory pro léčebnou odpověď.

Výsledky:

Do klinického hodnocení bylo zařazeno celkově 103 pacientů, léčeno bylo 101 pacientů (52 ve větvi s dexamethasonem a 49 na kombinované léčbě dexametason plus rituximab). Celkově 37 pacientů ze 101, 14 (27 %) v dexametasonové větvi a 23 (47 %) ve větvi rituximab plus dexametason, bylo léčeno záchrannou léčbou do dne 28.

Setrvalá léčebná odpověď byla výrazně lepší ve větvi rituximab plus dexametason než ve větvi s dexametasonem (63 % versus 36 %, $p = 0,004$), efekt léčby byl statisticky signifikantně lepší v rameni dexamethasonu a rituximabu ($p < 0,004$; *odds ratio* kombinace rituximab plus dexamethason proti dexametasonu bylo 3,58 (95% CI 1,51-8,47)).

Žádný ze sledovaných faktorů nebyl statisticky významný vzhledem k predikci sledované léčebné odpovědi. 27 (51,9 %) pacientů primárně léčených samotným dexametasonem přešlo pro selhání setrvalé odpovědi do kombinované terapie rituximab plus dexametason.

Tolerabilita léčby ve studii byla dobrá, pacienti v kombinované větvi měli více AE 3-4 stupně, ale počet SAE byl shodný. U jednoho pacienta došlo k reaktivaci herpetické infekce.

Závěr:

Předkládané výsledky dokumentují přínos kombinace léčby rituximab plus dexametason v porovnání se samotným dexametasonem u pacientů s primární imunitní trombocytopenií, již nebyli dosud léčeni. Kombinační léčba rituximab plus dexametason byla u 56 % pacientů účinná v dosažení setrvalé odpovědi v 6 měsíci i u pacientů, již byli původně léčeni pouze samotným dexametasonem. Uvedený léčebný postup lze doporučit zvážit u pacientů s primární ITP, pokud tito neodpovídají na monoterapii kortikoidy, a v rámci léčebných postupů II. linie terapie ITP.