

Skuteczność rytuksymabu w opornej na leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Efficacy of rituximab in refractory primary immune thrombocytopenia

Agnieszka Kopacz

Oddział Hematologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Rzeszów

Streszczenie

W pracy przedstawiono opis przypadku skutecznego zastosowania rytuksymabu w opornej na leczenie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP). Mimo początkowej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami u większości dorosłych z ITP dochodzi do nawrotu choroby przy próbie zmniejszenia dawki leków. Osoby te są kandydatami do zabiegu usunięcia śledziony. Wyzwaniem są pacjenci, u których nie powiodła się splenektomia. Kolejne linie leczenia obejmują różne formy immunosupresji, obciążone jednak licznymi działaniami niepożądanymi. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek opornej na leczenie ITP u pacjentki, u której uzyskano zwiększenie liczby płytek krwi, a następnie remisję choroby po zastosowaniu rytuksymabu.

Słowa kluczowe: pierwotna małopłytkowość immunologiczna, leczenie, oporność, rytuksymab

Hematologia 2011; 2, 1: 88–91

Abstract

This paper presents the case report of efficient use of rituximab in the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia (ITP). Despite initial response to corticosteroids, most adults relapse during corticosteroid taper. Splenectomy should be taken into consideration in such situations. Those whom splenectomy fails to cure present a therapeutic challenge. Subsequent management usually involves some form of chronic immune suppression which, however, has serious side effects. The case of patient with refractory ITP, who achieved increased platelet counts and then the remission of disease after treatment with rituximab, is discussed in this paper.

Key words: primary immune thrombocytopenia, refractory, treatment, rituximab

Hematologia 2011; 2, 1: 88–91

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest stosunkowo częstą chorobą autoimmunologiczną, cha-

rakteryzującą się zależną od przeciwciał destrukcją płytek krwi (PLT, *platelets*) prowadzącą do wzrostu ryzyka krwawień. Przebiega ona ze zmniejszeniem liczby PLT we krwi obwodowej do wartości poniżej 100 G/l, przy braku znanych czynników wywo-

lujących małopłytkowość i/lub chorób przebiegających z małopłytkowością [1].

Większość pacjentów z rozpoznaniem ITP nie ma objawów. Przypadki z łagodną i stabilną postacią choroby nie wymagają leczenia, w przeciwieństwie do innych, w których stwierdza się istotne dla życia krwawienia. Ważnym kryterium determinującym, czy i kiedy pacjent wymaga terapii, jest liczba PLT. Wartość ta koreluje zarówno z ryzykiem, jak i nasileniem krwawień [1].

Leczenie nie jest rekomendowane do czasu, gdy liczba PLT nie obniży się do wartości poniżej 30 G/l, nie ma wywiadu krwawień ani istotnych schorzeń współistniejących predysponujących do powikłań krwotocznych. Celem leczenia jest uzyskanie hemostatycznej liczby PLT i uchronienie chorego przed niebezpiecznym dla życia krwawieniem [2, 3].

Podstawą terapii początkowej są kortykosteroidy, zwłaszcza prednizon w dawce 1–2 mg/kg mc./d. Skuteczność kortykosteroidoterapii ocenia się na 60–90% i zależy ona zarówno od intensywności, jak i okresu leczenia. Jedynie 15–25% pacjentów wykazuje długotrwałą odpowiedź na terapię po zmniejszeniu dawki prednizonu. Coraz częściej jako lek I rzutu stosuje się deksametazon w dawce 40 mg na dobę przez 4 dni. Leczenie to charakteryzuje wysoki odsetek wczesnych odpowiedzi (85–89%), która utrzymuje się u 50% pacjentów [2, 4].

W przypadku chorych opornych na kortykosteroidoterapię metodą z wyboru jest splenektomia. Główne kryteria kwalifikacji do splenektomii to: ciężka małopłytkowość (PLT < 10 G/l), wysokie ryzyko krwawień (PLT < 30 G/l) oraz potrzeba kontynuowania przedłużonej kortykosteroidoterapii w celu utrzymania bezpiecznej liczby PLT [4, 5]. Dwie trzecie pacjentów odpowiada początkowo na opisane wyżej metody leczenia, ale niestety u około 15% z nich dochodzi do nawrotu choroby. Choć splenektomia jest metodą leczniczą w przypadku przewlekłej ITP, to brakuje dobrze udokumentowanych wyników długoterminowych obserwacji [4, 6].

Podanie pojedynczej dawki dożylnych immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) (1 g/kg/d.) powoduje istotny wzrost liczby PLT u około 85% pacjentów. Wykazują oni również dobrą odpowiedź na powtórzną dawkę IVIG. Zwiększenie liczby PLT jest zwykle obserwowane po 72 godzinach i utrzymuje się ponad 21 dni u połowy chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie. Podobne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania IVIG anty-D. Niestety, zarówno IVIG, jak i IVIG anty-D to koszt-

owna terapia, która ponadto nie jest pozbawiona istotnych działań nieżądanych [1, 2, 4].

Zastosowanie alkaloidów *vinca* w leczeniu opornej ITP jest skuteczne u 10–20% pacjentów, ale niestety uzyskany wynik jest zwykle krótkotrwały. W niekontrolowanych próbach udowodniono również skuteczność cyklofosfamidu. U 20–40% leczonych dochodzi do odpowiedzi obserwowanej po 1–6 miesiącach od początku terapii doustnej [1, 4, 7]. W leczeniu ITP zastosowanie znalazły również leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, cyklosporyna A oraz mykofenolan mofetilu [4, 8, 9]. Mimo początkowych raportów o dobrej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem wymienionych wyżej leków, w badaniach z udziałem dużych grup pacjentów nie udało się udowodnić ich długotrwałej skuteczności, zwłaszcza ze względu na występowanie potencjalnie istotnych działań niepożądanych [5].

W ostatnich latach opublikowano obiecujące wyniki badań z zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu opornych postaci ITP [5, 6, 10, 11]. Rytuksymab jest chimerycznym, humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi CD20. Antygen ten występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B (występuje w > 95% wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B) [8]. Odgrywa istotną rolę w leczeniu chorób limfoproliferacyjnych z komórek B, a także jest skuteczny w cytopeniach autoimmunologicznych [5, 6, 10]. W niniejszej pracy opisano przypadek pacjentki z rozpoznaniem opornej ITP, u której uzyskano wzrost liczby PLT, a następnie remisję choroby po zastosowaniu rytuksymabu.

Opis przypadku

Kobieta 61-letnia z wieloletnim wywiadem opornej na leczenie ITP była początkowo leczona prednizonem, a następnie poddana zabiegowi splenektomii, bez uzyskania normalizacji liczby PLT. Po splenektomii kontynuowano kortykosteroidoterapię (prednizonem w dawce 10 mg/d.). Liczba PLT utrzymywała się w zakresie 30–50 G/l. Około rok po splenektomii wystąpił nawrót małopłytkowości (PLT 10–20 G/l) z objawami skazy skórno-śluzówkowej. Chora otrzymała wlew IVIG bez efektu terapeutycznego. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych nie spowodowało odzysku poprzetoczeniowego.

Przez kolejnych kilkanaście miesięcy kontynuowano kortykosteroidoterapię oraz dołączono azatioprynę. Nastąpił stopniowy wzrost liczby PLT do

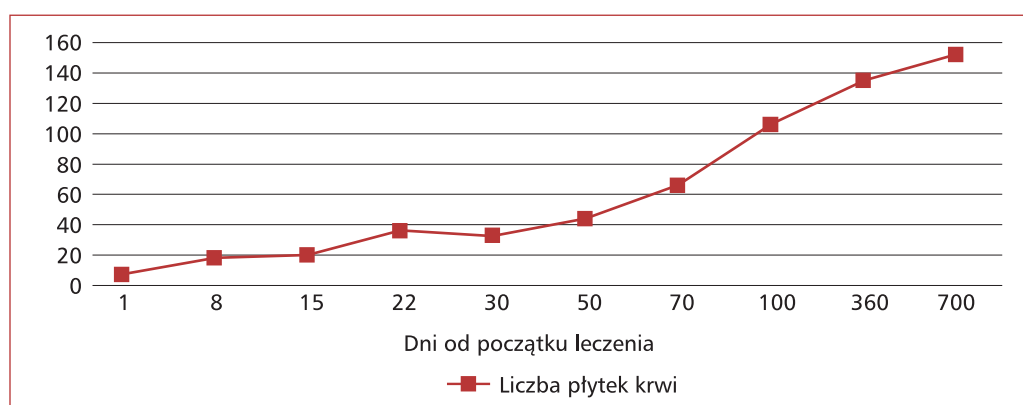
bezpiecznej wartości (ok. 40 G/l), ale nie uzyskano remisji choroby. Każda próba zmniejszenia dawki prednizonu lub azatiopryny wiązała się z nawrotem małopłytkowości. W kolejnej linii leczenia chora otrzymała danazol, po którym uzyskano stabilizację liczby PLT na poziomie 20–40 G/l. Po 12 miesiącach terapii odnotowano nawrót ciężkiej małopłytkowości, z liczbą PLT 5–10 G/l i objawami skazy skórno-słuzówkowej, krwawieniem z nosa i dziąseł. Podano puls deksametazonu, a następnie wlew IVIG, leczenie to jednak nie przyniosło efektu. W kolejnej linii leczenia chora otrzymała 3 kursy winkrystyny, również bez wzrostu liczby PLT.

Wobec oporności na dotychczasowe leczenie chorą zakwalifikowano do terapii rytuksymabem. Pacjentka otrzymała 4 wlewy rytuksymabu w dawce 375 mg/m², podawane raz w tygodniu. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych. Liczba PLT przed podaniem pierwszej infuzji rytuksymabu wynosiła 7 G/l. W czasie pierwszych 4 tygodni terapii liczba PLT wzrosła do 20 G/l. Po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu uzyskano liczbę PLT 36 G/l. Podczas całego okresu leczenia rytuksymabem chora nie miała objawów skazy i nie wymagała dodatkowego postępowania terapeutycznego. W badaniach kontrolnych, wykonanych 7 tygodni po zakończeniu leczenia rytuksymabem, liczba PLT wynosiła 66 G/l. Kolejne badania kontrolne, wykonywane raz w miesiącu, wykazywały stałe zwiększenie ich liczby, do wartości przekraczającej 100 G/l po 3 miesiącach. Do tej pory pacjentka pozostaje w pełnej remisji, a liczba PLT przekracza 150 G/l (ryc. 1).

Dyskusja

Decyzja, czy leczyć, czy nie leczyć chorych z ITP jest podejmowana na podstawie liczby PLT, obecności skazy krwotocznej, a także wieku chorego, stylu życia, obecności schorzeń współistniejących oraz preferencji pacjenta. Dostępne opcje terapeutyczne są obciążone działaniami niepożądanymi, dlatego w przypadkach bezobjawowych oraz liczby PLT przekraczającej 50 G/l zaleca się jedynie uważną obserwację bez leczenia.

Zasadniczy problem terapeutyczny stanowią chorzy z ITP po niepowodzeniu wielu różnych linii leczenia. W takich przypadkach coraz częściej stosuje się rytuksymab. Jego skuteczność potwierdzono w wielu badaniach prospektywnych i retrospektywnych. Rytuksymab łączy się z antygenem CD20 na powierzchni komórek B. Wykazuje wysoką aktywność w deplecji tych komórek poprzez mechanizm lizy komórki zależnej od dopełniacza, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i prawdopodobnie poprzez indukcję apoptozy [6, 10]. Innym mechanizmem działania jest wysycenie receptorów Fc makrofagów przez komórki B połączone z rytuksymabem, co prowadzi do ich niewydolności w usuwaniu płytek krwi. Mechanizm ten jest najprawdopodobniej odpowiedzialny za, obserwowany u niektórych chorych, szybki wzrost liczby PLT po podaniu pierwszej dawki rytuksymabu. Potencjalnym mechanizmem działania rytuksymabu jest również jego wpływ (poprzez zmniejszenie liczby komórek B) na limfocyty T regulatorowe zaangażowane w patogenezę ITP [2, 5, 12].



Rycina 1. Obserwowany wzrost liczby płytek we krwi obwodowej u chorej z oporną na leczenie pierwotną małopłytkowością immunologiczną w trakcie i po leczeniu rytuksymabem

Figure 1. Observed increased of platelets counts in peripheral blood of patient with refractory primary immune thrombocytopenia upon the treatment with rituximab and after its completion

W leczeniu ITP rytuksymab jest stosowany w dawce 375 mg/m² podawanej dożylnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie [1]. Mniejsze dawki tego leku również są skuteczne (100 mg tygodniowo przez 4 tyg.), ale ich zastosowanie wiąże się z dłuższym czasem do uzyskania odpowiedzi [6, 8]. Po pojedynczej dawce rytuksymabu komórki B nie są wykrywane we krwi obwodowej i zaczynają się pojawiać po upływie 3–6 miesięcy. Rytuksymab jest wykrywany we krwi chorego nawet po upływie kilku miesięcy od jego podania. Jego obecność w surowicy determinuje stopień i/lub stabilność odpowiedzi na leczenie [5, 10].

W pracy przedstawiono przypadek chorej z wieloletnim wywiadem ITP, po niepowodzeniu wielu linii leczenia, w tym splenektomii. Bez terapii liczba PLT wahała się między 5 a 10 G/l, z towarzyszącą skazą skórno-śluzówkową [11]. W celu utrzymania liczby PLT powyżej 20 G/l chora wymagała długotrwałej kortykosteroidoterapii w połączeniu z drugim lekiem immunosupresyjnym. Nie chroniło to chorej przed epizodami zaostrzeń. Leczenie zastosowane podczas kolejnego nawrotu głębokiej małopłytkowości, w tym deksametazonem, IVIG i winkrystyną, nie spowodowało poprawy. Podanie 4 dawek po 375 mg/m² rytuksymabu raz w tygodniu, jako kolejnej linii leczenia, spowodowało systematyczny, trwały wzrost liczby PLT do wartości ponad 100 G/l po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki. Pacjentka do tej pory pozostaje w remisji choroby i nie wymaga leczenia.

Ostatnio coraz częściej podejmowane są próby stosowania rytuksymabu w leczeniu II linii opornej na leczenie lub nawrotowej postaci ITP. Całkowitą odpowiedź, zwykle po około 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii, uzyskuje się u 53–69% pacjentów, w tym 33–54% z nich osiąga całkowitą remisję [6]. Należy podkreślić, że choć leczenie jest dość kosztowne, to jednak uzyskane odpowiedzi są zwykle długotrwałe. W opublikowanych wynikach jednego z badań obserwacyjnych około 2/3 pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu ITP pozostawało w długotrwałych remisjach choroby. W innym badaniu 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu oraz przeżycie wolne od leczenia dotyczyło odpowiednio 72% i 61% pacjentów [1, 12]. Wykazano ponadto wysoki odsetek odpowiedzi na skojarzoną terapię rytuksymabem i deksametazonem, jako I linię leczenia ITP. Wzrost liczby PLT powyżej 50 G/l uzyskano u 63% pacjentów — istotnie wyższy odsetek niż u chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii (36% odpowiedzi) [6, 13].

Podsumowując, rytuksymab wykazuje istotną klinicznie aktywność w leczeniu chorych z oporną

na leczenie ITP, co udowodniono zarówno w badaniach retrospektywnych, jak i prospektywnych. Problemem natomiast pozostaje wybór, kto i w której linii powinien powyższe leczenie otrzymać. Kortykosteroidy, a w pewnych przypadkach — duże dawki IVIG, nadal utrzymują swoją pozycję jako leczenie I rzutu, a splenektomia pozostaje wystarczająco sprawną i dostatecznie bezpieczną opcją leczenia II linii. Istniejące i proponowane opcje terapeutyczne dla kolejnych linii leczenia obejmują rytuksymab oraz agonistów receptora trombopoetyny. Wykazują one korzystny i bezpieczny profil działania, a odsetek dobrych odpowiedzi w przypadku ich stosowania jest wysoki.

Piśmiennictwo

1. Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 120 (supl.): 10–16.
2. Sandler S.G., Tutuncuoglu S.O. Immune thrombocytopenic purpura — current management practices. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 2515–2527.
3. Cines D., Blanchette V., Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 995–1008.
4. Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E. i wsp. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 4–13.
5. Braendstrup P., Bjerrum O., Nielsen O. i wsp. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2005; 78: 275–80.
6. Narat S., Gandla J., Hoffbrand A. i wsp. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenia in adults. *Haematologica* 2005; 90: 1273–1274.
7. Verlin M., Laros R.K., Penner J. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am. J. Hematol.* 1976; 1: 97–104.
8. Zaja F., Battista M., Pirrotta M. i wsp. Lower dose rituximab in active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930–933.
9. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur. J. Haematol. Suppl.* 2009; 82: 3–7.
10. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica* 2007; 92: 1589–1596.
11. Bennett C.M., Rogers Z.R., Kinnamon D. i wsp. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639–2642.
12. Chemnitz J., Draube A., Scheid C. i wsp. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am. J. Hematol.* 2002; 71: 105–108.
13. Provan D., Stasi R., Newland A. i wsp. International consensus report on investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2009; 115: 168–183.