

Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia

Vivek L. Patel, Matthieu Mahe'vas, Soo Y. Lee, et al.

Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology, Platelet Disorders Research and Treatment Program, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY; Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Est, Créteil, France; Department of Medical Sciences, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Italy; et al.

Blood, June 21 2012, Vol. 119, No. 25, pp. 5989–5995

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka (mAb) zaměřená proti antigenu CD20, který je exprimován na povrchu B lymfocytů. Je široce používána při léčbě onemocnění zprostředkovaných autoprotilátkami. Vedle imunitní trombocytopenické purpury (ITP) sem patří řada dalších autoimunitních onemocnění. Uvedený přehled zpráv uvádí souhrnný počet 492 pacientů, dospělých a dětí s ITP léčených rituximabem spolu s počtem kompletních a parciálních odpovědí na iniciační léčbu rituximabem. Čtyři studie předběžně vyhodnotily trvání odpovědi. Největší studie se 60 dospělými iniciačně léčenými pacienty ukázala trvání odpovědi v jednom roce u 43 % a ve 2 letech u 40 % pacientů. Dosud však chyběla rozsáhlejší data o dlouhotrvající odpovědi na iniciační léčbu rituximabem jak u dětí, tak u dospělých.

Předmětem této studie je analýza specificky zaměřená na trvání odpovědi u pacientů po iniciační léčbě rituximabem. Studie byla provedena u relativně velké selektované skupiny 138 pacientů (dětí a dospělých) s ITP, kteří měli 5 let trvající odpověď na tuto léčbu bez relapsu. Byly sledovány klinické a imunologické korelace dlouhodobé odpovědi.

Soubor, metody a výsledky. Celkově bylo do studie zařazeno 138 pacientů, 72 dospělých a 66 dětí ve věku pod 18 roků ze 7 center (USA, Francie, Itálie a Německo). Všichni pacienti dostali standardní dávku rituximabu: 4týdenní infuze 375 mg/m²/infuzi kromě 12 dětí léčených v Universitní nemocnici Charité v Berlíně, které dostaly pouze jedinou dávku 375 mg/m² rituximabu. U pacientů, kteří dostali více než jednu kúru rituximabu, byla posuzována odpověď pouze na iniciační kúru. Všichni pacienti měli základní počet destiček pod 30 x 10⁹/l. Kompletní remise byla definována při počtu destiček nad 150 x 10⁹/l, parciální remise při počtu 50–150 x 10⁹/l. Věk pacientů v době první infuze rituximabu byl v pásmu 2 až 78 roků, včetně 66 dětí (medián věku 12,2 roků) a 72 dospělých (medián věku 39,0 roků) Medián trvání ITP před rituximabem byl 3 roky u dospělých a 20 měsíců u dětí. U 23 dospělých (32 %) a u 10 dětí (15 %) byla provedena sple-

nektomie před léčbou rituximabem. Ze 138 pacientů dostalo 130 v dřívější době alespoň 2 různé terapie pro ITP. **Výsledky.** Z 66 dětí s iniciační odpovědí na rituximab mělo 45 dětí (68 %) kompletní remise a 21 (32 %) parciální remise trvající alespoň 1 rok po terapii. Děti s trvající odpovědí alespoň 1 rok měly víc než v 80 % šanci na odpověď trvající alespoň 2 roky. Ze 72 dospělých pacientů s odpovědí na rituximab s trváním alespoň 1 rok mělo 55 kompletní remise a 17 parciální remise. Analýza vyhodnocuje a grafickými znázorňuje procentuální podíly kontinuální odpovědi u dětí a dospělých v časovém odstupu 1 rok, 2 roky a 5 roků po iniciační léčbě. Dospělí a děti měli iniciační celkovou odpověď v 57 % a podobnou persistující 5letou odpověď (dospělí 21 %, děti 26 %). Děti po 2 letech od iniciační léčby neměly relaps, zatímco dospělí ano. V literatuře referované projevy toxicity rituximabu při léčbě ITP zahrnovaly neutropenii, dlouhodobou infekci, hypogamaglobulinemii, hematologické malignity a jiná izolovaná onemocnění. V referované studii byly vedlejší reakce minimalizovány přidáním prednizonu jako premedikace. U žádného ze 138 pacientů studie nedošlo k závažné nebo těžké dlouhotrvající toxicitě v jasném vztahu k depleci B-buněk po rituximabu. Nebyl prokázán zvýšený výskyt vážných nebo lehkých infekcí. Nebyl zaznamenán žádný případ progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo reaktivace hepatitidy B.

Závěr. Studie předložila dlouhodobé výsledky získané u dospělých a dětí s chronickou ITP při standardní léčbě rituximabem. Ukazují 5letou četnost trvající odpovědi na iniciační terapii. Nebyla pozorována žádná nová nebo podstatná dlouhodobá toxicita. Výsledky studie mohou dát informaci při klinickém rozhodování. Randomizované dlouhodobé studie rituximabu ve srovnání se standardní péčí (tč.v běhu) jsou potřebné ke zjištění, zda spontánní remise u ITP nepřispívají k 5leté četnosti odpovědi přisuzované rituximabu.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.