

Aplastická anémie: novinky z ASH 2018

30. 4. 2019 MUDr. Libor Červinek, Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity



V rámci kongresu Americké hematologické společnosti (American Society of Hematology, ASH) konaného ve dnech 1.–4. prosince 2018 v San Diegu v Kalifornii byla prezentována nová klinická data týkající se léčby pacientů trpících myelodysplastickým syndromem a aplastickou anémií.

1. Použití eltrombopagu v léčbě aplastické anémie v Evropě

Autoři: Drexler B, Lengline E, Dufour C, Passweg JR; pracovní skupina EBMT

Byla stanovena tato kritéria léčebné odpovědi: kompletní odpověď Hb (hemoglobin) > 100 g/l, neutrofily $> 1,5 \times 10^9$ l, PLT (trombocyty) $> 100 \times 10^9$ l, částečná odpověď, transfuzní independence a minimální odpověď, klonální evoluce. Celkem 165 pacientů bylo léčeno eltrombopagem (EPAG) nejméně 30 dnů, medián sledování byl 14 měsíců (rozmezí 7–24 měsíců), při follow-up: 87,3 % pacientů bylo naživu, 47,2 % pokračovalo v léčbě EPAG. Eltrombopag byl podáván jednak v monoterapii (33,9 %) a jednak v kombinaci s imunosupresivní léčbou (EPAG + CSA – 52,7 %; EPAG + CSA/ATG – 12,1 %). Pozoruhodné je, že 69,7 % pacientů bylo léčeno eltrombopagem mimo FDA/EMA label buď monoterapií, nebo kombinační léčbou. Nežádoucí účinky (AE) byly zjištěny u 30,6 % pacientů, přičemž závažné (grade 3–4) AE byly vzácné (8,9 %). Léčba eltrombopagem byla ukončena u dvou pacientů kvůli závažným nežádoucím účinkům (SAE). Při vyšetření karyotypu byl abnormální karyotyp nalezen u 8 % pacientů. U dvou pacientů byl diagnostikován myelodysplastický syndrom. Celková léčebná odpověď dosahovala 64,6 %, z čehož 19,5 % představovala kompletní odpověď na léčbu (CR), 28 % částečná odpověď na léčbu (PR) a 17,1 % minimální odpověď. U pacientů bylo dosaženo nejlepší léčebné odpovědi s mediánem 252 dnů (95% interval spolehlivosti [CI] 181–366 dnů), mediánu přežití dosaženo nebylo. Jednoleté přežití od zahájení léčby eltrombopagem dosahovalo 87,9 %, 21 (12,7 %) pacientů zemřelo během sledování, 7 (33 %) pacientů podstoupilo alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (alo-HSCT), přičemž 6 (28,6 %) úmrtí bylo v souvislosti s transplantací hematopoetických kmenových buněk (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). V jedno- a multivariantní analýze byly závažnost aplastické anémie a zahájení léčby eltrombopagem a odpověď na léčbu eltrombopagem asociovány s celkovým přežitím.

2. Vliv eltrombopagu na klonální evoluci u pacientů s refrakterní aplastickou anémií

Autoři: Patel B, Sekeres M, Maciejewski JF

V prezentovaném souboru bylo sledováno 308 pacientů s aplastickou anémií, kteří byli léčeni na jednom pracovišti v letech 1998–2018. Ze souboru bylo 35 pacientů (medián věku 67 let, doba sledování 42 měsíců) léčeno pro refrakterní aplastickou anémii eltrombopagem, medián trvání léčby byl 19 měsíců. Dalších 202 pacientů nebylo léčeno eltrombopagem a byly jim podány většinou dvě linie léčby (medián věku 40 let, doba sledování 60 měsíců). U pacientů léčených eltrombopagem bylo léčebné odpovědi dosaženo v 66 %, 14 % pacientů mělo stabilní nemoc s potřebou transfuzí (jeden pacient podstoupil HSCT). Ve skupině non-respondérů došlo u jednoho pacienta k rozvoji *paroxysmální* noční hemoglobinurie (PNH), jeden pacient podstoupil HSCT a u dvou pacientů došlo k progresi onemocnění do *myelodysplastického syndromu/akutní myeloidní leukemie* (MDS/AML). U pacientů neléčených eltrombopagem dosahovala celková léčebná odpověď po první linii léčby 61 %, u 18 pacientů došlo k progresi do PNH, 20 pacientů progredovalo do MDS/AML a 49 pacientů podstoupilo HSCT; medián doby do progresu byl 4 roky. NGS (*next-generation sequencing*) analýza v obou skupinách nalezla ≥ 1 somatickou mutaci na pacienta (BCOR, PIGA, ASXL1, DNMT3A etc.). Mutace byla nalezena u 14 pacientů léčených eltrombopagem vs. u 4 pacientů v kontrolní skupině (U2AF1, NF1, PHF6, SAMD9L). Na konci observační periody mělo 22 z 35 pacientů ze skupiny s léčbou eltrombopagem jednu nebo více somatických mutací oproti 12 z 32 pacientů v kontrolní skupině.

3. Použití eltrombopagu u pacientů se středně těžkou aplastickou anémií a jednoradiiovou cytopenií, dávkování, dlouhodobé sledování, klonální evoluce a profil somatických mutací

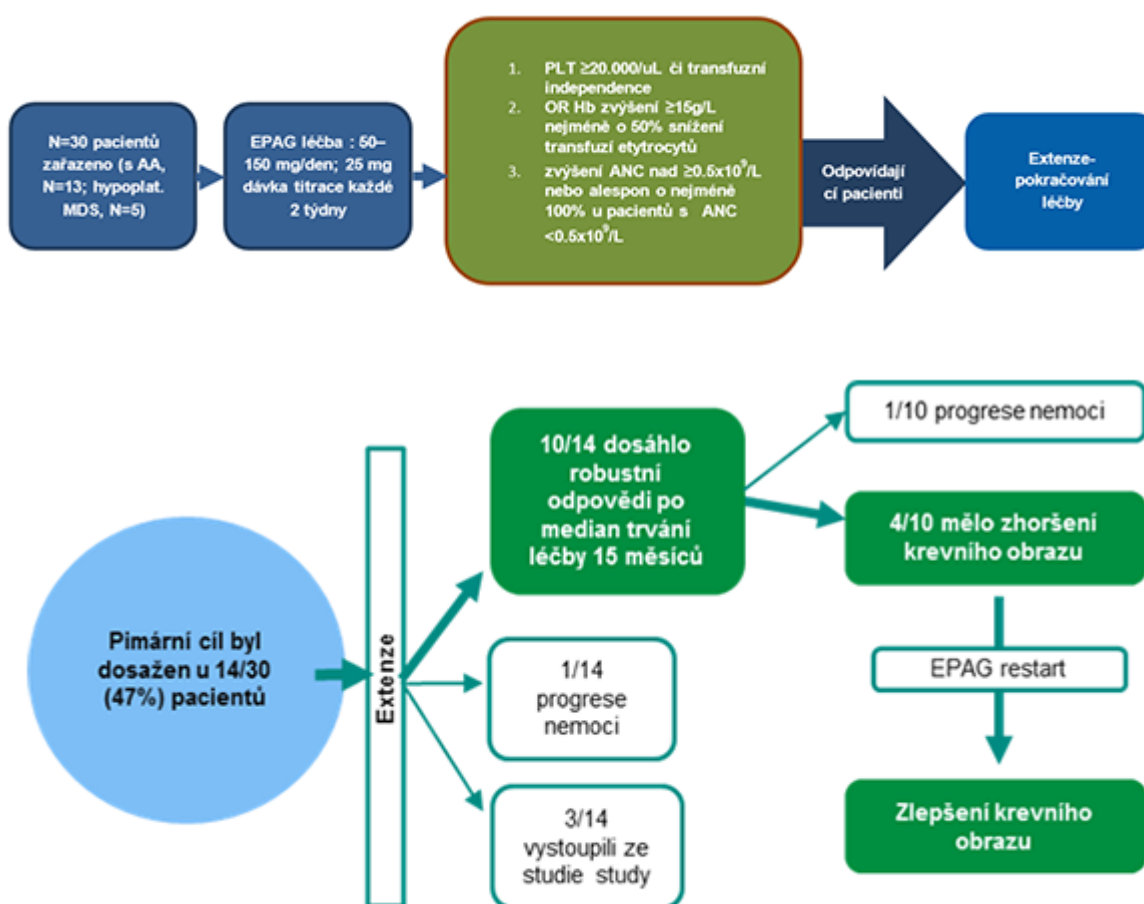
Autoři: Fan X, Young NS, Dunbar CE

Jednalo se o studii fáze II s eskalací dávky eltrombopagu (50–300 mg/den), která byla zaměřena na sledování bezpečnosti a účinnosti podávání eltrombopagu u pacientů s jednoradiiovou cytopenií. Primárním hematologickým cílovým ukazatelem byly léčebné výsledky v 16.–20. týdnu. Ve studii naplnilo kritéria primárního cílového ukazatele 17 ze 34 (50 %) pacientů přinejmenším v jedné linii. Léčba eltrombopagem byla přerušena u 11 ze 17 (65 %) pacientů s dobrou léčebnou odpovědí (Hb > 100 g/l, PLT > 50 000/μl, ANC > 1 000/l), u 8 z 10 pacientů byla léčba znovu zahájena pro pokles hodnot v krevním obraze. U všech bylo dosaženo 2 remise onemocnění. U 2 ze 34 pacientů (6 %) byla prokázána cytogenetická abnormalita v kontrastu s 16 z 83 (16 %) rSAA pacientů léčených v předešlých studiích. U pěti pacientů byla při vstupu do studie prokázána somatická mutace (SETBP1, CBL, SF3B1, PPMID, EP300).

4. Eltrombopag zlepšuje hematopoezu u pacientů s nízkým až středním MDS

Autoři: Vicente A, Gutierrez-Rodriguez F, Townsley M, Young NS, Winkler T

Jednalo se o klinickou studii fáze II zaměřenou na efektivitu a nežádoucí účinky léčby eltrombopagem u pacientů s myelodysplastickým syndromem.



* Robustní odpověď byla definovaná Hb >10 g/dl, a trombocyty >50.000/L, and ANC >1000/L

V rámci klinické studie byla léčba eltrombopagem přerušena pro dobrou odpověď u 10 ze 14 pacientů, ale po vysazení došlo ke zhoršení krevního obrazu u 40 % pacientů. U pěti ze 30 pacientů byla zjištěna nová cytogenetická abnormalita, monosomie 7, a u dvou pacientů komplexní karyotyp. Nežádoucí účinky (AE) zaznamenané v rámci klinické studie: 3 pacienti (10 %) – grade 3–4 AE, zvýšení hodnot jaterních testů, nauzea (17 %), bolesti hlavy (13 %), bolesti svalů (10 %), bolesti břicha (13 %), kožní vyrážka a svědění (13 %). Eltrombopag (EPAG) prokázal efektivitu v normalizaci hematopoezy u pacientů s nízkým až středně rizikovým MDS. Hematologické odpovědi bylo dosaženo u 47 % pacientů, po přerušení léčby. Dosažení druhé léčebné odpovědi na EPAG nepůsobí selektivně na megakaryocyty; u čtyř pacientů došlo k progresi MDS, data studie podporují efektivitu a bezpečnost v léčbě pacientů

s MDS a cytopeniemi.

5. Eltrombopag podávaný pro prolongované posttransplantační cytopenie

Autoři: Marano L, Pane F, Risitano AM

U většiny pacientů po alo-HSCT dojde ke kvalitnímu příhojení štěpu. Pokud přetrvává cytopenie po alo-HSCT, může jít o nedostatečné příhojení neutrofilů ode dne +28 – primární selhání štěpu – nebo o perzistentní jedno- či víceliniovou cytopenii – špatná funkce štěpu. Při perzistentní cytopenii, zvláště trombocytopenii, mluvíme o špatné funkci štěpu (poor graft function, PGF). Léčba PGF je limitována boost HSCT od stejného dárce. Popisován je soubor 13 pacientů léčených eltrombopagem pro perzistentní cytopenii po HSCT. Pacienti byli transplantováni plně myeloablativním režimem, většina (9 ze 13) pacientů měla haploidentického dárce. Všichni pacienti měli příhojení v neutrofilech (medián 18 dnů, rozmezí 14–34 dnů) s plným dárcovským příhojením s kompletním dárcovským chimérismem. Celkem u 11 ze 12 pacientů byla zjištěna špatná funkce štěpu na základě nízkého počtu trombocytů, šest pacientů bylo klasifikováno jako PGF primární, protože u nich nikdy nedošlo k normalizaci počtu trombocytů po HSCT. U pěti z 12 pacientů s PGF došlo ke kompletní odpovědi na léčbu, u dvou pacientů byla odpověď částečná, pět pacientů na léčbu nereagovalo. U tří ze šesti pacientů, kteří odpověděli na léčbu, bylo možno léčbu eltrombopagem pro dobrý dlouhodobý efekt ukončit. Pro zhodnocení eventuálního přínosu léčby eltrombopagem jsou nutné další klinické studie.

Powered by Pears Health Cyber, s.r.o.

Všechna práva vyhrazena. Tyto stránky jsou určeny výhradně pro lékařskou veřejnost.

Kontakt na redakci: inbulletin@hematozpravodaj.cz

Projekt vznikl za podpory společností Novartis s.r.o., Sandoz s.r.o. a Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

ISSN 2336-3967

Staženo z <http://www.hematozpravodaj.cz>