

Výběr z tisku a zprávy o knihách

A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully, Vickie McDonald, Jamie Cavenagh, et al.

Department of Haematology, University College London Hospital, London, United Kingdom; Haemostasis Research Unit, University College London, London, United Kingdom; Department of Haematology, St Bartholomew's and the London Hospital, London, United Kingdom; et al.

Blood, 18 August 2011, Vol. 118, No. 7, pp. 1746-1753

Získaná trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je akutní život ohrožující onemocnění charakterizované trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA) a často známými orgánové dysfunkce. Ve většině případů je autoimunitní povaha provázena těžkou deficiencí proteázy ADAMTS 13 podmíněnou přítomností IgG anti-ADAMTS 13 protilátkou. Terapie se opírá o výměnné plazmaferézy (PEX), steroidy, u refrakterních nebo relabujících pacientů imunosupresivní látky, včetně monoklonální protilátky anti-CD 20 (rituximab), specificky zasahující B-lymfocyty. Prospektivní studie a menší skupiny pacientů ukázaly úspěšnost rituximabu podaného jako terapie druhé řady u pacientů s akutní TTP, u nichž standardní léčba denními PEX a steroidy selhala nebo u pacientů nebyla dosažena stabilní remise. Avšak žádná studie neprokázala bezpečnost a účinnost rituximabu podaného v době diagnózy. Proto autoři zde referované studie se zaměřili na účinnost a bezpečnost rituximabu podaného v rámci iniciální terapie spolu s PEX a steroidy.

Primárním cílem studie bylo zjistit bezpečnost a účinnost rituximabu ve spojení se standardní terapií (PEX a steroidy) během 3 dnů po přijetí pro akutní TTP. Dalším cílem bylo zjistit, zda užití rituximabu při stanovení diagnózy zkrátí dobu do remise a zabrání konečnému orgánovému poškození způsobenému mikrovaskulárními tromby.

Metody, soubor a výsledky. Do multicentrické nerandomizované studie s rituximabem byli zařazeni pacienti starší 18 roků s akutní TTP de novo nebo relabující TTP. Do studie vstoupilo celkem 40 pacientů v letech 2006 až 2009, kteří byli sledováni alespoň 12 měsíců po přijetí. Historickou kontrolní skupinu tvořili pacienti z anglického registru (South East England Registry) shodní dle pohlaví, etnického původu a počtu relapsů. Žádný z této skupiny nedostal rituximab. Jinak všichni pacienti měli PEX denně od přijetí až do doby než byl dosažen trvalý počet destiček $150 \times 10^9/l$ po 2 po sobě jdoucích dny. Pacienti ve skupině s rituximabem dostávali rituximab 375 mg/m^2 i.v. během prvních 3 dnů od přijetí a diagnózy. Primární výsledek účinnosti byl měřen počtem provedených výměn PEX do remise ve srovnání s historickou skupinou. Sekundární výsledek účinnosti měřen podle délky hospitalizace, mortality ke 3 měsícům, deplece B-buněk

(měřeno počtem CD 19), efektu na aktivitu ADAMTS 13 a na anti-ADAMTD 13 Ig a čas do relapsu. Hlavní výsledek bezpečnosti byl posuzován podle reakcí spojených s infuzemi, podle alergických reakcí, hladin imunoglobulinů a frekvence infekcí během 12 měs. sledování. V práci jsou podrobně popsány metody měřených parametrů a výsledky sledování, počet výměn PEX, frekvence relapsů a nežádoucích účinků, zajištění léčby, premedikace před aplikací rituximabu, počet rituximabových kúr při pokračující léčbě u jednotlivých pacientů. V rámci studovaných pacientů vyžadovalo 16 ze 40 pacientů přijetí na JIP a 15 % za všech případů s nejvyššími hladinami troponinu T bylo ventilováno. Před druhou infuzí rituximabu mělo 68 % případů počet destiček $> 50 \times 10^9/l$ a 38 % $> 150 \times 10^9/l$. Méně PEX bylo potřebných u pacientů bělošské populační skupiny než u nebělošské rituximabové skupiny. 10 % pacientů studované skupiny mělo relaps (medián: za 27 měsíců, 17 až 31 měsíců) ve srovnání s 57 % historické skupiny (medián 18 měs., 3 až 60 měs.). Nebyl dokumentován vzestup infekcí od příjmu do 1 roku sledování, jen mírné bolesti kloubů, hlavně kolenních, dočasná bolest na hrudníku ve vztahu k infuzi rituximabu, u jednoho pacienta zaznamenán signifikantní vzestup troponinu T a jiný pacient měl během infuze bolest na hrudníku.

Závěr. Autoři ve své studii dokumentují, že týdenní užití rituximabu ve spojení se standardní terapií (PEX a kortikoidy) je bezpečné, účinné a dobře tolerované. Vedlo k signifikantní redukci počtu dnů hospitalizace u těch, kteří nebyli přijati na JIP. Také podíl relapsů byl signifikantně nižší a byl spojen s redukcí anti-ADAMTS 13 Ig a zvýšením aktivity ADAMTS 13. Rituximab by měl být brán v úvahu ve spojení se standardní terapií při akutní manifestaci TTP.

K této publikaci vychází ve stejném čísle časopisu velmi významný komentář: **Spero R. Cataland** (The Ohio State University) **3Rs: Rituximab, remission, relaps.** *Blood*. 18 August 2011, Vol. 118, No. 7, pp. 1711-1712. V závěru uvádí, že vpředu uvedená práce je významným krokem kupředu v léčbě získané TTP, ale také tím že uvedená data pomáhají k pochopení faktorů důležitých jak pro dosažení trvalé remise tak i relapsu TTP.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.