

*KATARZYNA KOCH, PAWEŁ ŁAGUNA, ANNA ADAMOWICZ-SALACH, MAREK KARWACKI,
ANNA KLUKOWSKA, IZABELA ROMANOWSKA, EWA CELI, MICHAŁ MATYSIAK

Eltrombopag w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych – doświadczenia ośrodka

Eltrombopag in therapy of chronic immune thrombocytopenia in children – center experience

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

Introduction. Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease that results in a reduction of blood platelets $<100 \times 10^9/l$. Immune thrombocytopenia for over 12 months is defined as chronic ITP. The introduction of a drug program to chronic thrombocytopenia with the use of thrombopoietin receptor agonists (eltrombopag) is associated with high hopes of achieving lasting remission of the disease and increasing the chances of avoiding splenectomy.

Aim of the study. Evaluation of the effectiveness of eltrombopag is increasing the platelet count in patients with cITP treated in the Department of Pediatric Hematology and Oncology of the Medical University of Warsaw.

Materials and methods. The study group consisted of 6 patients (6 girls and 4 boys) aged 4 to 12 years, with cITP. The patients' qualification for the examination and further treatment were realized in accordance with the criteria of the B.98 drug program „Eltrombopag in the treatment of pediatric patients with cITP”. The first of the reported patients was treated with eltrombopag from September 2016 to December 2016, before the drug program was created.

Results. All patients responded to eltrombopag treatment. One of the patients has already completed therapy and the remaining patients are still treated according to the B.98 drug program. Two patients receive eltrombopag in monotherapy, three patients require additional immunosuppressive drugs. During treatment, three patients experienced a decrease in the number of platelets requiring the use of immunoglobulin infusions or pulses from a methylprednisolone. During the therapy no hepatotoxicity or development of cataract was observed.

Keywords

chronic immune thrombocytopenia,
pediatric patient, eltrombopag

WSTĘP

Małopłytkowość immunologiczna (ang. *immune thrombocytopenia* – ITP) należy do grupy chorób autoimmunologicznych, w przebiegu której dochodzi do zmniejszenia liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ (1). Zapadalność na ITP w populacji pacjentów pediatrycznych szacuje się na 2,2-5,3 na 100 000 dzieci (2).

Spośród kilku przyczyn ITP na plan pierwszy wysuwa się obecność autoprzeciwciał opłaszczających płytki, które następnie ulegają zniszczeniu w śledzionie. Przeciwciała te mogą mieć również wpływ na megakariocyty w szpiku kostnym, powodując upośledzenie lub zahamowanie wytwarzania płytek krwi. W przypadku pierwotnej ITP małopłytkowość jest jedynym objawem choroby, a etiologia powstania przeciwciał przeciwplatek jest nieznana (3). Autoprzeciwciała do płytek mogą powstawać również w przebiegu innych chorób (wtórna ITP), jak: toczeń rumieniowaty układowy, zespół Evansa, niedobory odporności, zespół antyfosfolipidowy, choroby limfoproliferacyjne, zakażenia HIV, HCV, CMV, VZV i *Helicobacter pylori*, a także u noworodków matek z ITP. W mechanizmie immunologicznym dochodzi także do wystąpienia małopłytkowości u niektórych chorych leczonych acyklowirem, penicyliną, cefalosporynami, niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, heparyną, sulfonamidami czy lekami przeciwdrgawkowymi. Małopłytkowość immunologiczna może wystąpić także jako powikłanie po szczepieniach. Jest także możliwym powikłaniem u pacjentów poddawanych transplantacji komórek macierzystych szpiku. Wtórnie przeciwciała (alloprzeciwciała) przeciwko płytkom krwi mogą spowodować małopłytkowość po przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (1, 4).

ITP klasyfikuje się w zależności od czasu trwania choroby. Pierwsze 3 miesiące to nowo rozpoznana małopłytkowość immunologiczna. Małopłytkowość trwająca od 3 do 12 miesięcy określa się jako przetrwała małopłytkowość immunologiczną, natomiast utrzymującą się powyżej 12 miesięcy jako przewlekłą (4-6).

U zdecydowanej większości pacjentów, bo aż u 75-80%, dochodzi do samoistnego wyleczenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania choroby (6). W populacji polskiej przewlekłą małopłytkowość immunologiczną rozpoznaje się u ok. 10% pacjentów (7). Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej jest wiek > 10 . r.ż. w chwili rozpoznania (6). Leczenie małopłytkowości przewlekłej jest bardzo trudne pomimo stosowania wielu leków.

W pierwszej linii leczenia ITP stosuje się wlewy immunoglobulin lub glikokortykosteroidy. Leczenie II linii ITP prowadzone jest za pomocą wysokich dawek metyloprednizolonu, azatiopryny, mykofenolanu mofetilu, cyklosporyny, rytuksymabu, alkaloidów Vinca, immunoglobuliny anty-D, danazolu. Przy braku efektu klinicznego leczenia zachowawczego w szczególnych przypadkach rozważane jest wykonanie splenektomii (5).

W 2008 roku FDA dopuściło eltrombopag do stosowania u dorosłych pacjentów z małopłytkowością immunologiczną oporną na leczenie I i II linii. Skuteczność eltrombopagu w terapii małopłytkowości sięga w tej grupie pacjentów 80%, co razem z wygodą stosowania (lek w postaci tabletek, które

można przyjmować w domu) zmieniło podejście do leczenia w tej jednostce chorobowej (8).

W kwietniu 2018 roku w Polsce wprowadzono program lekowy Ministerstwa Zdrowia „Leczenie pediatrycznych chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną” (B.98).

Poniżej przedstawiamy pierwsze doświadczenia z zastosowaniem eltrombopagu w leczeniu przewlekłej ITP u 6 dzieci leczonych w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opisany poniżej 9-letni chłopiec jest według naszej wiedzy pierwszym dzieckiem leczonym w Polsce za pomocą eltrombopagu z powodu przewlekłej ITP. Pozostałych 5 pacjentów kontynuuje leczenie w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie pediatrycznych chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną” (B.98).

CEL PRACY

Ocena skuteczności leczenia eltrombopagiem w zwiększeniu liczby płytek krwi u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 6 dzieci (2 dziewczynki i 4 chłopców) w wieku od 4 do 12 lat leczonych od stycznia do sierpnia 2018 roku z powodu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (cITP). Zarówno kwalifikacja pacjentów do badania, jak i dalsze leczenie odbywały się zgodnie z kryteriami programu lekowego B.98 „Eltrombopag w leczeniu pediatrycznych chorych z cITP”. Pierwszy z opisanych pacjentów był leczony eltrombopagiem od września do grudnia 2016 roku, zanim powstał program lekowy.

Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia eltrombopagiem zgodnie z programem B.98:

- wiek 1-18 lat,
- przewlekła małopłytkowość immunologiczna,
- nieskuteczność dotychczas stosowanego leczenia.

Dawkowanie eltrombopagu zgodnie z programem B.98:

1. zalecana dawka początkowa:
 - 25 mg 1 x dz. dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego,
 - 50 mg 1 x dz. dla pacjentów w wieku 6-17 lat,
2. maksymalna dawka dobową leku wynosi 75 mg,
3. dawkę leku należy modyfikować w zależności od liczby płytek krwi pacjenta – zgodnie z zaleceniem ChPL. Jej celem jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek na poziomie $\geq 50 \times 10^9/l$,
4. w przypadku wzrostu liczby płytek krwi $> 250 \times 10^9/l$ należy zaprzestać stosowania leku do czasu obniżenia ich liczby $< 100 \times 10^9/l$.

Przypadek 1

Dziewięcioletni chłopiec z zespołem Evansa został przyjęty do Kliniki w maju 2016 roku z powodu nawrotu małopłytkowości. Po raz pierwszy chorobę rozpoznano w 3. roku życia i od tego czasu dziecko było wielokrotnie hospitalizowane. W leczeniu stosowano glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, danazol, wlewy immunoglobulin (leczenie powikłane skórnymi reakcjami alergicznymi), cyklosporynę A

(leczenie powikłane napadem drgawek uogólnionych z utratą świadomości) z krótkotrwałym efektem.

Przy przyjęciu do Kliniki chłopiec był w stanie ogólnym dobrym, bez cech infekcji. Na skórze całego ciała obecne były wybroczyny i wylewy podskórne. Zwraçała uwagę cushingoidalna sylwetka ciała, będąca efektem wieloletniego leczenia małopłytkowości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono u niego limfadenopatii ani hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu stwierdzono trombocytopenię: liczba płytek wynosiła $PLT 1 \times 10^9/l$. Badania biochemiczne były bez istotnych odchyłeń.

Chłopiec miał już za sobą wielomiesięczne, bezskuteczne leczenie wielolekowe, w skład którego wchodziły: glikokortykosteroidy (pulsy z solu-medrolu, prednizon, deksametazon), wlewy immunoglobulin, mykofenolan mofetylu. We wrześniu 2016 roku przy $PLT 2 \times 10^9/l$ rozpoczęto u niego terapię eltrombopagiem w dawce 50 mg z jednoczesną kortykosteroidoterapią. Z uwagi na brak efektu terapii pomimo zwiększenia dawki eltrombopagu do 75 mg, po 3 tygodniach leczenia, zdecydowano o wdrożeniu terapii trójlekowej, składającej się z eltrombopagu, prednizonu oraz azatiopryny. Po kolejnych 4 tygodniach zaobserwowano stopniowy wzrost liczby płytek do $47 \times 10^9/l$. Po 8 tygodniach terapii trójlekowej nastąpił wzrost liczby płytek do $1300 \times 10^9/l$. Konieczne było natychmiastowe odstawienie eltrombopagu na 8 dni, co spowodowało obniżenie liczby płytek do ok. $50 \times 10^9/l$. Ponownie włączono eltrombopag, uzyskując normalizację liczby płytek na poziomie $250 \times 10^9/l$, co było powodem zakończenia leczenia eltrombopagiem po kolejnych 9 dniach. W leczeniu kontynuowano stosowanie prednizonu i azatiopryny, redukując dawki leków aż do całkowitego ich odstawienia (prednizon w lutym 2017 roku, azatiopryna w kwietniu 2017 roku). Łączny czas leczenia eltrombopagiem wyniósł 9 tygodni.

W trakcie trwającej prawie 7 miesięcy hospitalizacji (od maja 2016 do lutego 2017 roku) u chłopca wielokrotnie występowały zagrażające życiu krwotoki z nosa. Pacjent był zaopatrywany laryngologicznie, konieczne były liczne transfuzje KKP i KKCz, a także w ramach terapii ratunkowej stosowano rekombinowany czynnik VII.

Do sierpnia 2018 roku zaobserwowano u chłopca dwukrotnie nawrót małopłytkowości wymagający zastosowania immunoglobulin. Pomędzy tymi epizodami pacjent na stałe przyjmował prednizon oraz mykofenolan mofetylu.

W chwili obecnej pacjent jest hospitalizowany w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM z powodu kolejnego nawrotu małopłytkowości opornego na leczenie I i II linii. Planowane jest ponowne wdrożenie do leczenia eltrombopagu.

Przypadek 2

Dwunastoletnia dziewczynka z przewlekłą ITP leczoną od 4. roku życia została przyjęta do Kliniki w trybie pilnym z powodu nawrotu małopłytkowości ($PLT 3 \times 10^9/l$). Pacjentka do tej pory była wielokrotnie hospitalizowana, ostatni raz 2 tygodnie przed opisaną hospitalizacją.

W leczeniu stosowano u niej wlewy immunoglobulin, pulsy z solu-medrolu, prednizon, azatioprynę, które nie spowodowały trwałego podwyższenia liczby płytek.

Przy przyjęciu do Kliniki w lutym 2018 roku dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym, a powodem hospitalizacji były liczne wylewy podskórne oraz wybroczyny. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono limfadenopatii ani hepatosplenomegalii. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość ($PLT 3 \times 10^9/l$). Wobec niskich wartości płytek rozpoczęto leczenie immunoglobulinami, a następnie wobec nieskuteczności tej terapii ($PLT 5 \times 10^9/l$) stosowano kolejno deksametazon, mykofenolan mofetylu, pulsy z solu-medrolu, prednizon, azatioprynę zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Ze względu na brak efektu klinicznego ($PLT 11 \times 10^9/l$) w marcu 2018 roku podjęto decyzję o zastosowaniu eltrombopagu w dawce 50 mg w terapii trójlekowej z azatiopryną i prednizonem. Po 4 tygodniach leczenia zdecydowano o zwiększeniu dawki eltrombopagu do 75 mg ze względu na utrzymującą się małopłytkowość.

Istotny i trwały wzrost liczby płytek ($PLT 50 \times 10^9/l$) uzyskano dopiero po 8 tygodniach leczenia eltrombopagiem, w tym po 4 tygodniach stosowania leku w zwiększonej dawce.

Po uzyskaniu stabilizacji liczby płytek na poziomie ok. $50 \times 10^9/l$ kontynuowano leczenie tym lekiem, modyfikując jego dawkę w zależności od aktualnej liczby płytek. Stopniowo zredukowano także dawki prednizonu aż do jego całkowitego odstawienia w sierpniu 2018 roku. Utrzymano na stałe podawanie azatiopryny i eltrombopagu. Leczenie to jest obecnie kontynuowane z różnym efektem – liczba płytek jest bardzo zmienna i utrzymuje się w przedziale $PLT 9-300 \times 10^9/l$. Każda infekcja powoduje obniżenie liczby płytek i bardzo powolny ich wzrost.

Przypadek 3

Czteroletni chłopiec z przewlekłą postacią ITP, u którego pierwszy epizod małopłytkowości wystąpił w styczniu 2017 roku, był wielokrotnie hospitalizowany w Klinice z powodu wylewów podskórnych i wybroczyn z towarzyszącym obniżeniem liczby płytek.

W dotychczasowym leczeniu stosowano wlewy immunoglobulin, pulsy z solu-medrolu, mykofenolan mofetylu, prednizon. Wobec nieskuteczności tego leczenia ($PLT 4 \times 10^9/l$) w styczniu 2018 roku rozpoczęto terapię eltrombopagiem w początkowej dawce 25 mg w połączeniu z prednizonem. Dawki obu leków modyfikowano, redukując dawkę kortykosteroidu i okresowo zwiększając dawkę eltrombopagu. Pozwalało to na utrzymanie liczby płytek na poziomie powyżej $50 \times 10^9/l$.

Obecnie chłopiec kontynuuje leczenie eltrombopagiem w dawce 25 mg z dobrym efektem ($PLT 40-160 \times 10^9/l$), ma zredukowaną dawkę prednizonu z planowanym całkowitym odstawieniem glikokortykosteroidów.

Przypadek 4

Pięcioletnia dziewczynka z cITP leczona od lutego 2017 roku. Dotychczas wielokrotnie otrzymywała wlewy immunoglobulin, pulsy z solu-medrolu bez efektu terapeutycznego. Po włączeniu prednizonu kontrolowano przebieg choroby z liczbą płytek $PLT 20-60 \times 10^9/l$. Leczenie było powikłane wystąpieniem otyłości, co było powodem decyzji o zastosowaniu eltrombopagu. W czerwcu 2018 roku pacjentka została zakwalifikowana do programu lekowego B.98.

Leczenie eltrombopagiem rozpoczęto od dawki 25 mg przy PLT $34 \times 10^9/l$ w połączeniu z prednizonem w dawce całkowitej 10 mg, którą następnie stopniowo zredukowano.

W chwili obecnej dziewczynka otrzymuje eltrombopag w dawce 25 mg z niewielką dawką prednizonu, gdyż stosowanie eltrombopagu w monoterapii skutkowało częstymi nawrotami małopłytkowości z koniecznością doraźnego leczenia przy pomocy immunoglobuliny ludzkiej (IVIG). Liczba płytek waha się w granicach PLT $2-320 \times 10^9/l$.

Przypadek 5

Dziewięcioletni chłopiec z przewlekłą ITP, leczony z tego powodu od 2014 roku. Do tej pory w trakcie nawrotów małopłytkowości stosowano u niego wlewy IVIG oraz pulsy z solu-medroli. Z uwagi na brak efektu terapeutycznego ($45 \times 10^9/l$) zdecydowano o zastosowaniu eltrombopagu. W lipcu 2018 roku pacjent został zakwalifikowany do programu terapeutycznego B.98, rozpoczynając leczenie od dawki 50 mg w monoterapii. W trakcie leczenia obserwowano stopniowy wzrost liczby płytek do wartości $> 50 \times 10^9/l$. W ciągu terapii 3 razy obserwowano spadek liczby płytek do min. PLT $2 \times 10^9/l$. Wtedy też do terapii eltrombopagiem dołączano wlewy immunoglobulin. Leczenie powikłane było wystąpieniem nadpłytkowości z maksymalnym wzrostem liczby płytek do $943 \times 10^9/l$.

Obecnie chłopiec utrzymuje liczbę płytek w przedziale $10-300 \times 10^9/l$ i kontynuuje terapię eltrombopagiem w dawce 50 mg/dobę.

Przypadek 6

Sześciolatek z przewlekłą ITP, u którego pierwszy epizod małopłytkowości wystąpił w marcu 2015 roku. Od tej pory był wielokrotnie leczony wlewami IVIG oraz kortykosteroidami. Z uwagi na przewlekłą postać choroby oraz brak efektu klinicznego zdecydowano o rozpoczęciu terapii eltrombopagiem. W czerwcu 2018 roku pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego B.98. Leczenie eltrombopagiem rozpoczęto od dawki 50 mg przy PLT $10 \times 10^9/l$. Uzyskano początkowo stopniowy wzrost liczby płytek do $46 \times 10^9/l$. Po 4 tygodniach przyjmowania leku liczba płytek krwi obniżyła się do $2 \times 10^9/l$. Konieczne było zastosowanie wlewu IVIG w dawce 0,5 g/kg przez 2 dni. Zwiększono również dawkę eltrombopagu do 75 mg, co skutkowało wzrostem liczby płytek do $984 \times 10^9/l$ i koniecznością czasowego odstawienia leku. Po nim obserwowano stopniowy spadek liczby płytek i gdy ich liczba obniżyła się poniżej $100 \times 10^9/l$, wznowiono terapię eltrombopagiem, modyfikując dawkę leku do 50 mg/dobę.

Chłopiec kontynuuje leczenie w ramach programu lekowego, dawka eltrombopagu jest modyfikowana w zależności od liczby płytek, które utrzymują się w przedziale $10-300 \times 10^9/l$.

DYSKUSJA

Leczenie cITP stanowi wciąż ogromny problem dla lekarzy i pacjentów. Pomimo stosowania wielu leków, takich jak: immunoglobulina ludzka (IVIG), glikokortykosteroidy (GKS), azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, rytuksymab w monoterapii oraz w terapii skojarzonej, efekty tego leczenia nie są wciąż zadowalające (1, 6). W przypadku niepowodzenia

leczenia zachowawczego u takich pacjentów rozważa się niekiedy wykonanie splenektomii, co jednak w odniesieniu do dzieci niesie za sobą szereg poważnych konsekwencji. Usunięcie śledziona u ok. 70-80% skutkuje remisją choroby, ale wiąże się przede wszystkim ze zwiększonym ryzykiem zakażeń inwazyjnych (6).

Nadzieja na poprawę wyników leczenia cITP zrodziła się w 2015 roku, kiedy to w Stanach Zjednoczonych FDA dopuściła agonistów receptora trombopoetyny (eltrombopag) do leczenia przewlekłej małopłytkowości u dzieci (9). Lek ten nie konkuruje z endogenną trombopoetyną, lecz wzmacnia jej działanie. Jego zaletą jest doustne dawkowanie. Eltrombopag metabolizowany jest w wątrobie i wydalany z kałem. Bardzo istotny jest fakt, iż można go stosować u dzieci powyżej 1. roku życia. W Polsce lek ten zarejestrowany został w tym wskazaniu u dzieci > 1 . r.ż. w 2016 roku (10).

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne PETIT i PETIT2 wykazały dużą skuteczność działania eltrombopagu w zwiększaniu liczby płytek krwi, a także potwierdziły bezpieczeństwo stosowania tego leku u dzieci (11, 12). Zgodnie z wynikami tych badań zastosowanie eltrombopagu u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną skutkowało zmniejszeniem powikłań krwotocznych oraz ograniczało stosowanie leków immunosupresyjnych (11, 12).

Zachęcające doniesienia z piśmiennictwa, mówiące o skuteczności tego leku w terapii cITP, były podstawą do wprowadzenia w Polsce w kwietniu 2018 roku programu lekowego Ministerstwa Zdrowia B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną”, co stworzyło nowe możliwości terapeutyczne dla dzieci z tą chorobą (13).

Obecnie w Polsce dostępne są dwie dawki leku w postaci tabletek: 25 i 50 mg. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tabletek nie można kruszyć ani dzielić (14). W przypadku jednoczesnego stosowania leków zobojętniających kwas żołądkowy, leków zawierających kationy wielowartościowe (żelazo, magnez, cynk itd.), spożywania nabiału i innych produktów zawierających wapń należy stosować odstęp czasowy, tj. przyjąć eltrombopag 2 godziny przed lub 4 godziny po wymienionych produktach (14).

Przy kwalifikacji do programu lekowego niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych: morfologia krwi z rozmazem ręcznym, parametry czynności wątroby (AST, ALT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita), konieczna jest także biopsja szpiku z oceną mielogramu oraz badanie dna oka (13).

W piśmiennictwie wśród działań niepożądanych podczas leczenia eltrombopagiem zwraca się przede wszystkim uwagę na możliwą hepatotoksyczność. U większości pacjentów poddanych badaniom były to zmiany łagodne i odwracalne po odstawieniu leku (11, 12). W trakcie leczenia istnieje również ryzyko wystąpienia włóknienia szpiku, zaćmy, a także powikłań zakrzepowo-zatorowych (14).

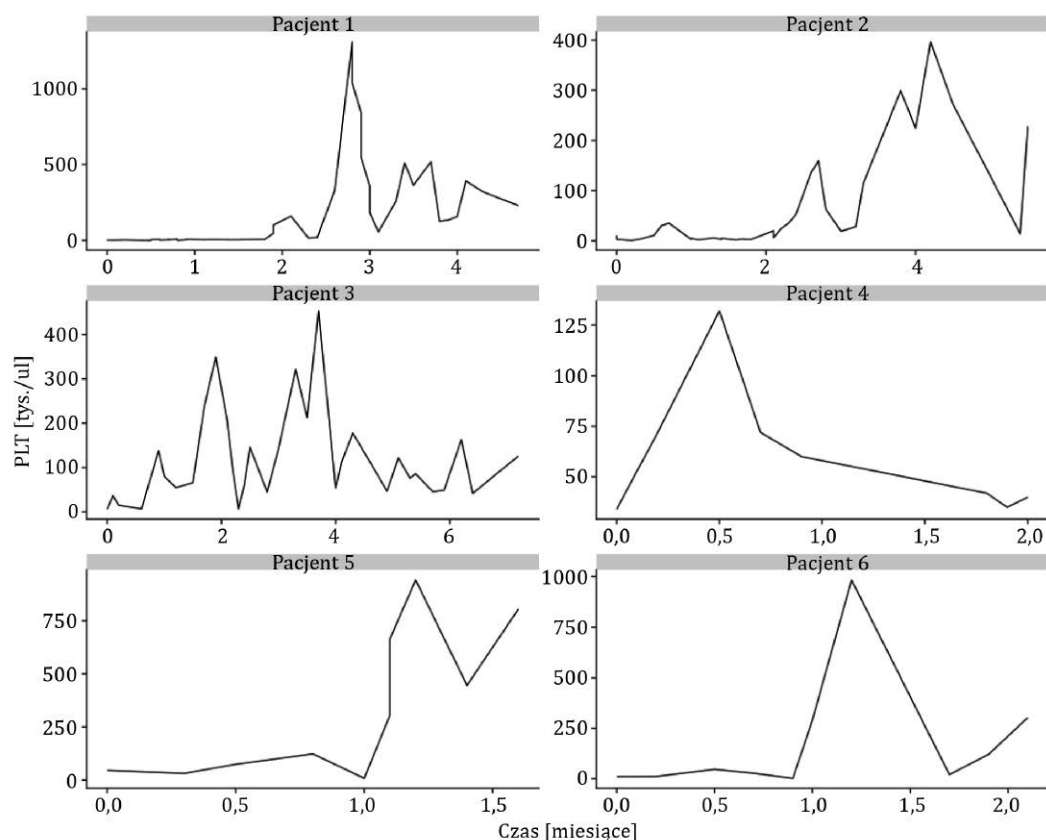
W opisanym przez nas grupie chorych u żadnego z pacjentów nie stwierdzono hepatotoksyczności ani nie doszło do rozwoju zaćmy.

Spośród przedstawionych powyżej 6 pacjentów z przewlekłą ITP u jednego zakończono leczenie eltrombopagiem

z uwagi na normalizację liczby płytek. U 5 pacjentów leczenie jest nadal kontynuowane w ramach programu lekowego B.98 od 4 do 11 miesięcy. U 3 z nich obserwowano spadek liczby płytek wymagający dodatkowego leczenia w postaci IVIG lub pulsów z solu-medrolu. Obecnie jeden pacjent otrzymuje eltrombopag z azatiopryną, u 2 pacjentów stosuje się eltrombopag w połączeniu z prednizonem z planowanym odstawieniem GKS. Tylko 2 pacjentów przyjmuje lek w monoterapii. Natomiast u pacjentów, którzy w trakcie terapii eltrombopagiem wymagali zastosowania wlewów immunoglobulin lub pulsów z solu-medrolu z powodu małopłytkowości, okresowo występowała nadpłytkowość. Czasowe odstawienie eltrombopagu powodowało obniżenie

liczby płytek krwi. Na rycinie 1 przedstawiono, w jakim czasie od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem uzyskano wzrost liczby płytek u poszczególnych pacjentów. W tabeli 1 przedstawiono informację zbiorczą na temat grupy badanej, m.in. czas trwania choroby przed rozpoczęciem terapii eltrombopagiem.

Należy podkreślić, że w leczeniu dzieci za pomocą eltrombopagu występuje trudność w doborze dawkowania leku, które pozwoliłoby utrzymać liczbę płytek krwi w przedziale $50\text{--}250 \times 10^9/l$. W Polsce lek jest dostępny jedynie w dwóch dawkach: 25 i 50 mg, a tabletek nie można dzielić. Nie ma dostępu do leku w formie syropu, co mogłoby pozwolić na precyzyjniejsze ustalenie odpowiedniego dawkowania.



Ryc. 1. Czas od rozpoczęcia leczenia eltrombopagiem [miesiące] do uzyskania wzrostu PLT [tys./uL]

Tab. 1. Charakterystyka grupy badawczej

Pacjent	Czas trwania choroby przed włączeniem eltrombopagu	Zastosowane leczenie	Czas leczenia eltrombopagiem	Czy pacjent kontynuuje leczenie eltrombopagiem
Pacjent 1	6 lat	Eltrombopag, prednizon, azatiopryna	9 tygodni	Nie
Pacjent 2	8 lat	Eltrombopag, azatiopryna	10 miesięcy	Tak
Pacjent 3	1 rok	Eltrombopag, prednizon	12 miesięcy	Tak
Pacjent 4	1 rok 4 miesiące	Eltrombopag, prednizon	6 miesięcy	Tak
Pacjent 5	4 lata	Eltrombopag	5 miesiące	Tak
Pacjent 6	3 lata	Eltrombopag	6 miesięcy	Tak

Przedstawione powyżej doświadczenia Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej z użyciem eltrombopagu wskazują na jego skuteczność w zwiększeniu liczby płytek krwi, zwłaszcza w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

Jesteśmy zdania, że eltrombopag jest cenną opcją w terapii przewlekłej małopłytkowości, stwarzając dzieciom opornym na dotychczasowe terapie szanse na wyleczenie.

WNIOSKI

1. Eltrombopag może być skutecznie stosowany u dzieci z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym.
2. Leczenie cITP u dzieci za pomocą eltrombopagu jest bezpieczne i dobrze tolerowane.
3. Z uwagi na możliwe wahania liczby płytek krwi pacjenci wymagają regularnych badań kontrolnych.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Katarzyna Koch
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa
tel.: +48 606-404-858
katarzyna.koch@spdsk.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Łaguna P, Matysiak M: Diagnostyka i leczenie małopłytkowości u dzieci. *Stand Med, Pediatr* 2015; 12: 992-1002.
2. Zdziarska J: Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – wytyczne a praktyka kliniczna [Internet]. 2017; <https://hematoonkologia.pl/maloplytkowosc/news/id/2366-maloplytkowosc-immunologiczna-u-dzieci-wytyczne-a-praktyka-kliniczna/>.
3. Adamowicz-Salach A, Matysiak M: Zastosowanie eltrombopagu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u dziecka – doświadczenia własne. Artykuł w trakcie publikacji.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M et al.: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16): 4190-4207.
5. Kowalczyk JR: Małopłytkowość immunologiczna u dzieci – zasady postępowania. 2012. *Pediatrics po Dyplomie*; <https://podyplomie.pl/pediatrics/12200,maloplytkowosc-immunologiczna-u-dzieci-zasady-postepowania>.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386-2393.
7. Richert-Przygońska M, Bartoszewicz N, Przygoński F, Wysocki M: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematol Pol* 2014; 45(1): 69-75.
8. Bohn JP, Streuer M: Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. *Memo* 2018; 11: 241-246.
9. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP: Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2(4): 454-461.
10. Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT): Produkt leczniczy Revolade (Eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Analiza problemu decyzyjnego; www.aotm.gov.pl.
11. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM et al.: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2(8): e315-325.
12. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al.: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10004): 1649-1658.
13. Ministerstwo Zdrowia: Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3); <https://www.gov.pl/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>. 2018.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revolade INN eltrombopag.

nadesłano: 6.11.2018
zaakceptowano do druku: 28.11.2018