

Relaps/Refrakter ITP'de Güncel Yaklaşım Nasıl Olmalı?

Doç.Dr. Sinan Demircioğlu
N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Konya





American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neunert,¹ Deirdra R. Terrell,² Donald M. Arnold,^{3,4} George Buchanan,⁵ Douglas B. Cines,⁶ Nichola Cooper,⁷ Adam Cuker,⁸ Jenny M. Despotovic,⁹ James N. George,² Rachael F. Grace,¹⁰ Thomas Kühne,¹¹ David J. Kuter,¹² Wendy Lim,¹³ Keith R. McCrae,¹⁴ Barbara Pruitt,¹⁵ Hayley Shimanek,¹⁶ and Sara K. Vesely²

¹Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Department of Epidemiology, Hudson College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; ²Department of Medicine, and ⁴McMaster Centre for Transfusion Research, St. Joseph's Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Medicine, and ⁴McMaster Centre for Transfusion Research, Southwestern Medical Center, Dallas, TX; ⁵Department of Pathology and ⁶Department of Hematology, University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁷Centre for Haematology, Department of Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK; ⁸Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ⁹Section of Hematology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁰Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA; ¹¹Department of Hematology, University of Basel, Basel, Switzerland; ¹²Department of Hematology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ¹³Department of Medicine, McMaster University, Toronto, ON, Canada; ¹⁴Department of Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ¹⁵Coral Gables, FL; and ¹⁶Ames, IA

REVIEW ARTICLE



Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan,¹ Donald M. Arnold,² James B. Bussell,³ Beng H. Chong,⁴ Nichola Cooper,⁵ Terry Gernsheimer,⁶ Waleed Ghanima,^{7,8} Bertrand Godeau,⁹ Tomás José González-López,¹⁰ John Grainger,¹¹ Ming Hou,¹² Caroline Kruse,¹³ Vickie McDonald,¹⁴ Marc Michel,⁹ Adrian C. Newland,¹ Sue Pavord,¹⁵ Francesco Rodeghiero,¹⁶ Marie Scully,¹⁷ Yoshiaki Tomiyama,¹⁸ Raymond S. Wong,¹⁹ Francesco Zaja,²⁰ and David J. Kuter²¹

¹Academic Haematology Unit, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ²McMaster Centre for Transfusion Research, Department of Medicine and Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University and Canadian Blood Services, Hamilton, ON, Canada; ³Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY; ⁴St. George Hospital, NSW Health Pathology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁵Department of Haematology, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom; ⁶Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington, Seattle, WA; ⁷Departments of Research, Medicine and Oncology, Østfold Hospital Trust, Grålum, Norway; ⁸Department of Hematology, Institute of Clinical Medicine, Oslo University, Oslo, Norway; ⁹Centre de Référence des Cytopenies Auto-Immunes de l'Adulte, Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, AP-HP, Université Paris-Est Créteil, Créteil, France; ¹⁰Department of Hematology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain; ¹¹Department of Haematology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, United Kingdom; ¹²Department of Haematology, Oilu Hospital, Shandong University, Jinan, China; ¹³Platelet Disorder Support Association,

ITP tedavisinin amacı, trombosit sayısını normalleştirmek yerine klinik olarak önemli kanamayı önlemek için güvenli bir trombosit sayısı sağlamaktır

Table 3. Definition of terms in 2019 ASH guideline on ITP**Terms and definitions**

Corticosteroid-dependent: Ongoing need for continuous prednisone >5 mg/d (or corticosteroid equivalent) or frequent courses of corticosteroids to maintain a platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and/or to avoid bleeding

Durable response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling of the baseline count at 6 mo

Early response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling baseline at 1 wk

Initial response: Platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least doubling baseline at 1 mo

Major bleeding: (1) WHO grade 3 or 4 bleeding, (2) Buchanan severe grade, (3) Bolton-Maggs and Moon "major bleeding," (4) IBLIS grade 2 or higher, or (5) life-threatening or intracerebral hemorrhage bleeding

Minor bleeding: Any bleeding not meeting the criteria for "major bleeding"

Newly diagnosed ITP: ITP duration of <3 mo

Persistent ITP: ITP duration of 3-12 mo

Chronic ITP: ITP duration of >12 mo

Remission: Platelet count $>100 \times 10^9/L$ at 12 mo

IBLS, ITP Bleeding Scale; WHO, World Health Organization.

İlk sıra tedavi

- Trombosit sayısı <20.000 / mikroL (Kanama ve kanama riskini artıran durumlar yoksa)
- Predniso(lo)ne at 1 mg/kg (max.dose 80 mg) 2-3 hafta, azaltarak 6 haftada kesilmesi (Max 8 hafta)
- Deksametazon 40 mg / gün 4 gün, 3 kez tekrarlanabilir
- 2 haftada yanıt elde edilmezse 1 haftada azaltarak hızlıca kesilmesi öneriliyor

- >3 aydan fazla kortikosteroid bağımlı olan veya kortikosteroidlere yanıtı olmayan ITP'li yetişkinlerde ikinci sıra tedaviye geçilmesi öneriliyor
- Splenektomi için >12-24 ay beklenmesi öneriliyor

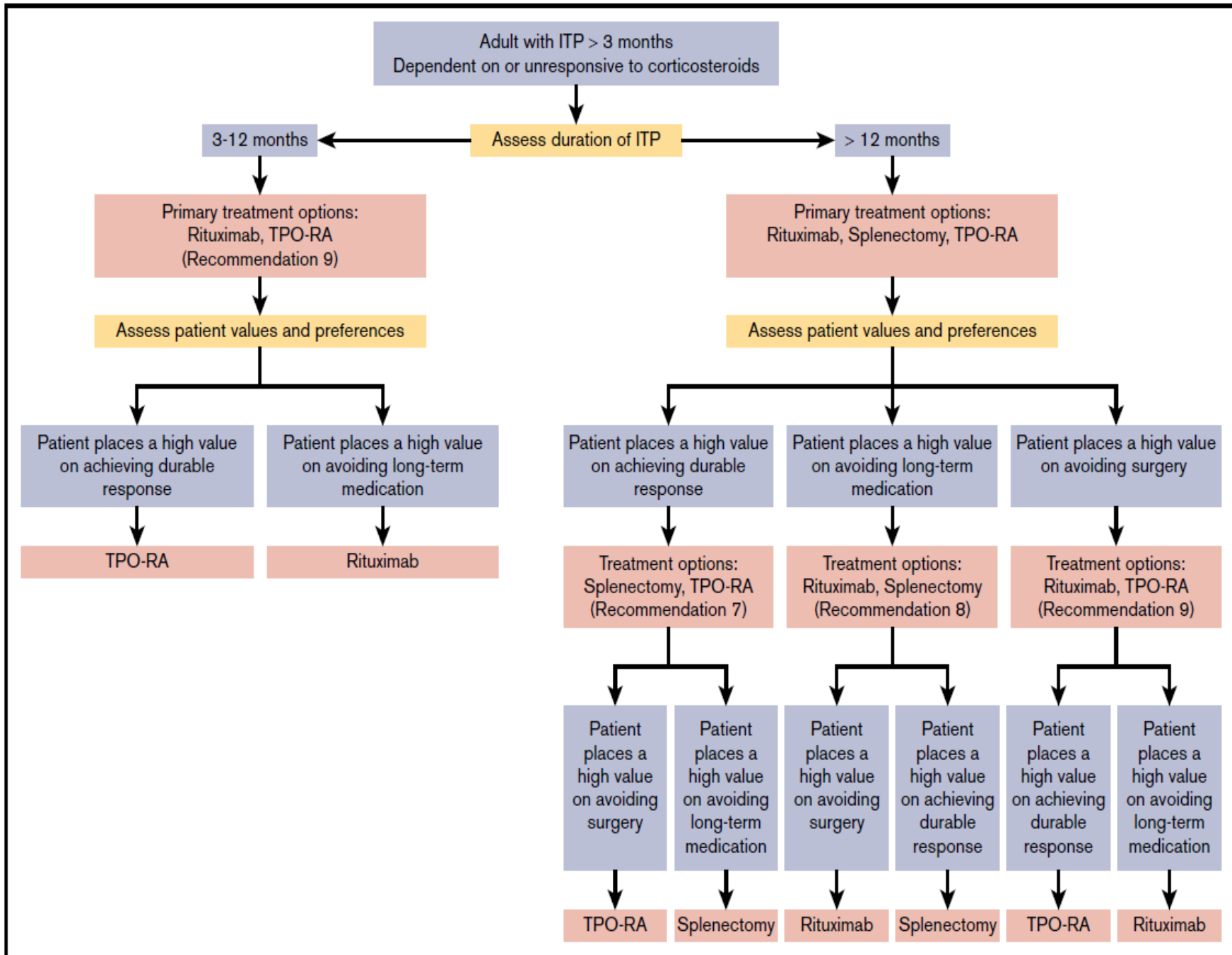


Figure 1. Algorithm for the selection of second-line therapy in adults with ITP. Selection of second-line therapy in adults with ITP should be individualized based on

Trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RAs)

- TPO-RA'lar (eltrombopag, avatrombopag, romiplostim) splenektomize ve nonsplenektomize hastalarda mükemmel yanıtlar (>% 60) sağlamıştır
- Kullanılmaya devam edilen TPO-RA'lara yanıt 6 ila 8 yıla kadar devam eder
- Tedavinin kesilmesi çoğu durumda trombositopeninin geri dönmesine yol açar
- Bazı hastalarda (%10-30) TPO-RA'lar kesildikten sonra kalıcı bir yanıt elde edebilir

ITP hastalarında eltrombopag dozunun ayarlanması

Trombosit Sayımı	Dozun ayarlanması veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben $< 50.000/$ mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 75 mg/gün'e çıkarılmalıdır
$>50.000/$ mikrolitre ila $<150.000/$ mikrolitre	Kanamamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayısının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı ITP tedavisi uygulanmalıdır.
$> 150.000/$ mikrolitre ila $<250.000/$ mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır
$> 250.000/$ mikrolitre	Eltrombopag tedavisini kesiniz; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarınız. Trombosit sayımı $\leq 100.000/$ mikrolitre düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatınız

Rituximab

- Yanıt oranı %60
- Uzun süreli kalıcı yanıt %20-25
- Yanıta kadar geçen medyan süre, ilk rituksimab dozundan itibaren 5,5 hafta
- Ortalama yanıt süresi 11 ay
- Tedaviden önce hepatit B durumu değerlendirilmeli
- Kapsüllü gram pozitif bakterilere karşı aşılama yapılmalıdır
- Aşılar ritüksimab uygulamasından >6 ay sonra yapılmalı

Arnold DM, et.al, 2007, 2012

Miyakawa Y et.al 2015

Provan D., et.al 2019

Splenektomi

- Splenektomi için >12-24 ay beklenmesi öneriliyor
- Yanıt oranı %90
- 10 yıllık hastalıksız durum %78
- 20 yıllık hastalıksız durum %67
- >60 yaş üzerinde, önemli ölçüde daha yüksek relaps oranları ve postoperatif komplikasyonlar görülüyor
- Splenektomi sonrası hastalarda tromboembolizm ve enfeksiyon riski daha yüksek olabilir
- Splenektomiye yanıt verdikten >1 yıl sonra nükseden hastalarda, aksesuar dalak araştırması yapılmalı ve bulunursa rezeke edilmelidir

Vianelli N, et.al 2013

Chater C, et.al. 2016

ParkYH, et.al 2016

- Hastaların yaklaşık %20'si splenektomiden sonra hemostatik trombosit sayısına ulaşmaz veya ilk veya sonraki tıbbi yaklaşımlara yanıt vermez;
- Splenektomiye yanıt verenlerin %20 ila %30'u sonunda nüks etmektedir
- Eltrombopag ile %85,8 yanıt elde edilirken, %70'inde uzun süreli yanıt elde edilir(>25 hafta) (>30.000)
- Ritüksimab tedavisi ile hastaların %75-80'inde kalıcı yanıt elde edilemez

Chater C, et.al. 2016

Raymond S. M. Wong et.al 2017

Miyakawa Y et.al 2015

Azatioprin

- Genellikle 50-200 mg/gün dozda uygulanır
- Tam olarak etkili olması genellikle birkaç ay sürer
- 2 çalışmada bildirilen kalıcı yanıt %51,2 ve %64,2'dir
- Başlıca yan etkileri mide bulantısı, enfeksiyon (% 9,9), karaciğer fonksiyon anormallikleri, nötropeni ve anemidir
- Azatioprin, gebelikte “güvenli” kabul edilen birkaç ITP ilacından biridir, fetal malformasyon oranlarında artış yoktur ve emzirme döneminde güvenlidir

Siklofosfamid

- Genellikle 50-200 mg/gün dozda uygulanır
- Etkisi geç ortaya çıkıyor
- 1. aydaki yanıt oldukça değişkendir, 2 çalışma da %10 ve %70 bildirilmektedir
- Bu sonucu bildiren 2 çalışmada kalıcı yanıt %60
- Başlıca yan etkileri kemik iliği baskılanması, enfeksiyon (% 9.9), infertilite, ikincil maligniteler ve hemorajik sistittir
- Hamilelikte ve emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir

Siklosporin A

- Başlangıç dozu günde 3-6 mg/kg, maksimum 200 mg'dır
- 1. ayda yanıt %37,8 ile %56,7 arasında değişmektedir
- Kalıcı yanıt %23,3 ile %44 arasında değişmektedir
- Siklosporin A'nın başlıca yan etkileri arasında dişeti hiperplazisi (% 6.6), hipertansiyon (% 11.6), nefrotoksisite (% 6.7) ve mide bulantısı bulunur
- Hamilelik veya emzirme döneminde kullanılmaz

Choudhary DR, et.al 2008

Kappers-Klunne MC et.al 2001

Liu AP, et.al 2016

Danazol

- Genellikle 200-800 mg/gün dozda uygulanır
- ITP'deki klinik çalışmalarda danazol yanıtı 1. ayda %23.8 ile %57.9 arasında değişmektedir
- % 9,5'ten %96'ya kadar değişen çok çeşitli rapor edilmiş kalıcı yanıtlar vardır
- Androjenik etkileri, başlıca olumsuz özelliğidir (özellikle yüksek karaciğer fonksiyon testleri (% 16,5), kilo alımı (% 8.4), akne (% 4.2), kızarıklık ve ruh hali değişiklikleri de yaygındır)
- Amenore (% 10.6) ve virilizasyon (% 3) da bildirilmiştir
- Hamilelikte ve emzirme döneminde kontrendike

Fenaux P, et.al 1990

Liu W, et.al 2016

Maloisel F, et.al 2004

Dapson

- Genellikle 50-100 mg/gün dozda uygulanır
- ITP'de yanıt oldukça değişkendir, 1. ayda %36-%63'lük bir yanıt bildirilmiştir
- %0 ile %55 arasında değişen kalıcı yanıt
- Tedavi iyi tolere edilir ve hastaların %11'inde bulantı / kusma görülür
- Çoğu hastada hafif hemoliz meydana gelir ve önemli hemoliz daha az yaygındır
- G6PD eksikliği olan hastalar özellikle risk altındadır

Damodar S, et.al 2005

Godeau B, et.al 1997

Patel AP, et.al 2015

Mikofenolat mofetil

- Genellikle 500-2000 mg/gün dozda uygulanır
- ITP'deki etkisi nispeten yavaştır
- 1. haftada hastaların %15'inde,
- 1. ayda hastaların kabaca yarısında 1 aylık yanıt elde edilir
- Kalıcı yanıt oranları %56.7-%61.9
- İshal en sık görülen yaygın bir yan etkisi (% 6.8).
- Diğer önemli yan etkiler arasında nötropeni, anemi ve viral enfeksiyonlar; uzun süreli kullanımda, malignite ve progresif multifokal lökoensefalopati riskinde küçük bir artış vardır
- Aynı zamanda saf kırmızı aplazi ile ilişkilidir
- Teratojendir ve hamilelik veya emzirme döneminde kullanılmamalıdır

Hou M, et.al 2003

Miano M, et.al 2016

Taylor A, et.al 2015

Vinka alkaloidleri

- Haftalık IV vinkristin dozları 1-2 mg, 2-4 hafta
- Vinblastin 1-3 hafta boyunca 10 mg
- 7. günde hızlı yanıtlar elde edilebilir
- 1. ayda bildirilen yanıt oldukça değişkendir
- Kalıcı yanıt %0-%42 arasındadır
- Vinkristin nöropatisi (% 27,8)
- Vinblastin ile ilişkili kemik iliği baskılanması, kabızlık (% 3,5), hiponatremi ve infüzyon bölgesi vezikasyonu (% 10,5) en yaygın olan yan etkiler
- Vinka alkaloidleri hamilelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

Facon T, et.al 1994

Fenaux P, et.al 1990

Manoharan A. 1991

Fostamatinib

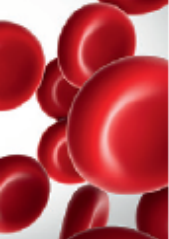
- Fostamatinib, küçük moleküllü bir dalak tirozindir kinaz inhibitörü
- Medyan takip süresi 8,5 yıl, medyan trombosit sayısı 16.000 /mikroL olan kronik ITP hastaları ile yapılan çalışmada
- Yanıt oranı % 43
- Stabil yanıt % 18
- Yanıta kadar geçen süre medyan 15 gün
- En sık yan etkisi hipertansiyon ve ishal

Kombinasyon tedavisi

- Azatioprin + Mikofenolat + siklosporin
- Birden fazla tedaviye yanıtızsız refrakter ITP'li 19 hasta
- İyi tolere edildi
- Medyan 24 ay boyunca sürdürülen %73.7 yanıt oranları elde edildi
- Tüm ilaçlar kesildikten sonra iki hasta remisyonunda kaldı

Kombinasyon tedavisi

- Yüksek doz oral **deksametazon** (1-4. günlerde günlük 40 mg), **oral siklosporin** (1-28. günlerde günde 2.5-3 mg / kg) ve **düşük doz rituksimab** (7. ve 14. günlerde 100 mg) kullanılarak üçlü tedavi
- TT4 (dört hafta boyunca verilen üçlü tedavi) olarak adlandırılan bu terapi
- Altı ayda %60'lık bir yanıt oranı
- 12. ayda %92 ve
- 24. ayda %76'lık relapssız sağkalım elde edildi



Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment

Oriana Miltiادous,^{1,2} Ming Hou,³ and James B. Bussel¹

¹Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY; ²Department of Pediatrics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; and ³Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, China

Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common acquired thrombocytopenia after chemotherapy-induced thrombocytopenia. Existing guidelines describe the management and treatment of most patients who, overall, do well, even if they present with chronic disease, and they are usually not at a high risk for bleeding; however, a small percentage of patients is refractory and difficult to manage. Patients classified as refractory have a diagnosis that is not really ITP or have disease that is difficult to manage. ITP is a diagnosis of exclusion; no specific tests exist to confirm the diagnosis. Response to treatment is the only affirmative confirmation of diagnosis. However, refractory patients do not respond to front-line or other treatments; thus, no confirmation of diagnosis exists. The first section of this review carefully evaluates the diagnostic considerations in patients with refractory ITP. The second section describes combination treatment for

refractory cases of ITP. The reported combinations are divided into the era before thrombopoietin (TPO) and rituximab and the current era. Current therapy appears to have increased effectiveness. However, the definition of refractory, if it includes insufficient response to TPO agents, describes a group with more severe and difficult-to-treat disease. The biology of refractory ITP is largely unexplored and includes oligoclonality, lymphocyte pumps, and other possibilities. Newer treatments, especially rapamycin, fostamatinib, FcRn, and BTK inhibitors, may be useful components of future therapy given their mechanisms of action; however, TPO agents, notwithstanding failure as monotherapy, appear to be critical components. In summary, refractory ITP is a complicated entity in which a precise specific diagnosis is as important as the development of effective combination treatments. (*Blood*. 2020;135(7):472-490)

Trombopoietik reseptör agonistlerini değiştirilmesi

- Romiplostim'den eltrombopag a geğenlerin %100'ü, eltrombopagdan romiplastine geğenlerin %66'sı yanıt verdi
- Yanıt kaybı olan 23 hastanın olduğu başka bir çalışmada geğişler sonrası yanıt oranları %50-80 bulundu
- Romiplostim ardından eltrombopag verilen 51 hastanın alındığı bir çalışmada %80 yanıt elde edildi
- Geğişler yan etki sebebiyle yapılan grupta yanıt oranları %100 bulunmuş

[José Ramón González-Porras](#) et.al 2015

[Mehdi Khellaf](#) et.al 2013

[Sunil Lakhwani](#) et.al 2017

Oral Rilzabrutinib, a Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Showed Clinically Active and Durable Platelet Responses and Was Well-Tolerated in Patients with Heavily Pretreated Immune Thrombocytopenia
Kuter D., et al. ASH 2020

- **Rilzabrutinib**, trombosit agregasyonunu engellemeden trombosit yıkımının altında yatan hastalık mekanizmalarını hedefleyen oral, geri dönüşümlü, kovalent bir Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörüdür
- Açık etiketli faz I / II çalışma
- 32 Relaps ITP hastası
- Rilzabrutinib 400 mg günde iki kez
- Birincil sonlanım noktası PLT >50.000 ve 20.000 artış
- 14 hastada (%44) birincil sonlanım noktasına ulaşıldı
- %67'sinde >30.000 üzerinde yanıt elde edildi
- Yanıt alınanların %71'inde bu yanıtlar sürdürüldü

Long-Term Safety and Efficacy of Sutimlimab in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Broome CM., et al ASH 2020

- C1s'ye bağlanarak CP'nin aktivasyonunu seçici olarak inhibe eden hümanize bir monoklonal antikor olan **sutimlimab** ile CP inhibisyonu
- Açık etiketli Faz 1 çalışma
- 12 Relaps/Refrakter ITP hastası
- 5 hastada (%42) yanıt elde edildi (>50.000)
- ≥50.000 kadar geçen medyan süre 2 gün
- 4 (%33) hastada tam yanıt elde edildi
- 5 (%42) hastada kalıcı yanıt elde etti
- Yanıt, kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle 1 yıldan fazla bir tedaviden sonra devam etti

Teşekkürler....