

Мабтера[®] (ритуксимаб) у дітей з імунною тромбоцитопенією

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – імуноопосередковане захворювання, що характеризується минулим або стійким зниженням кількості тромбоцитів і підвищенням ризиком кровотечі. Захворюваність на ІТП становить 1,9–6,4 випадку на 100 тис. дітей на рік. У 23,1–47,3% дітей з ІТП захворювання триває довше 6 міс. Мета лікування ІТП – досягти такої кількості тромбоцитів, яка асоціюється з адекватним гемостазом. У першій лінії терапії дітей з ІТП використовують кортикостероїди, внутрішньовенний і анти-D імуноглобулін. Проте багато таких дітей не відповідають на ці препарати й потребують призначення другої лінії терапії.

Ритуксимаб – химерне моноклональне анти-CD20 антитіло, яке вибірково зв'язується з В-лімфоцитами і спричиняє їх Fc-залежний лізис. Початково препарат був схвалений для лікування пацієнтів з лімфомами, оскільки він може значно знижувати кількість нормальних і злаякісних В-лімфоцитів. В Європі ритуксимаб також застосовується для лікування ревматоїдного артриту завдяки здатності руйнувати В-лімфоцити в суглобах і таким чином зменшувати запалення. Останніми роками ритуксимаб широко використовувався поза офіційними показаннями як друга лінія терапії в дорослих і дітей з ІТП, рефрактерною до першої лінії лікування. Систематичний огляд досліджень дорослих пацієнтів з ІТП показав, що ритуксимаб забезпечує загальну відповідь (тромбоцити $>50 \times 10^9/\text{л}$) і повну відповідь (тромбоцити $>150 \times 10^9/\text{л}$) у 62,5 і 43,6% пацієнтів відповідно. У багатьох дослідженнях у дітей з ІТП ритуксимаб демонстрував подібну ефективність, проте частота відповіді варіювала в різних дослідженнях (рис.).

Мета цієї роботи – за допомогою систематичного аналізу оцінити ефективність і безпеку ритуксимабу в дітей з ІТП.

Методи

У базис даних PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, CBM і CNKI, а також електронних баз даних Американського товариства гематології, Американського товариства клінічної онкології і Педіатричного академічного товариства з використанням відповідних ключових слів і без обмежень за мовою публікації провели пошук клінічних досліджень, в яких дітям віком до 18 років з первинною або вторинною ІТП (тромбоцити $<30 \times 10^9/\text{л}$) призначався ритуксимаб незалежно від дози і схеми лікування. Відповідь визначали як будь-яку кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і принаймні подвоєння

вихідного рівня тромбоцитів, повну відповідь – як будь-яку кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Безпеку оцінювали за всіма небажаними подіями (НП).

Результати

З 1280 посилань було відібрано 30 досліджень (370 пацієнтів).

В аналіз ефективності включили 18 досліджень (352 пацієнти), в яких брали участь 5 або більше пацієнтів. У 304 пацієнтів було діагностовано первинну ІТП, у 48 – вторинну ІТП, асоційовану з іншими хворобами, зокрема синдромом Еванса, системним червоним вовчаком і аутоімунним лімфопроліферативним синдромом. Вік пацієнтів варіювався від 0,5 до 19 років, тривалість ІТП – від 0,2 до 175 міс, вихідна кількість тромбоцитів – від 1 до $75 \times 10^9/\text{л}$. До початку лікування ритуксимабом пацієнти найчастіше отримували внутрішньовенний імуноглобулін, стероїди і анти-D імуноглобулін; також застосовувалися спленектомія, циклофосамід, циклоспорин, азатиоприн, вінкрестин, даназол, гідроксихлорохін і мофетилу мікофенолат.

Дози ритуксимабу повідомлялися в 16 дослідженнях (265 пацієнтів). Двісті двадцять чотири (84,5%) пацієнти отримували препарат у дозі $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ на тиждень (від 1 до 6 доз; 66% пацієнтів – 4 дози). Чотири пацієнти отримали повторний курс із 3–4 доз $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ на тиждень. Трьом пацієнтам через відсутність відповіді після 3 уведень дозу підвищили до $750 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Відповідь тромбоцитів

Первинна ІТП. Відповідь і повна відповідь на лікування повідомлялися в 14 дослідженнях. Відповідь була досягнута у 68% пацієнтів. Частота відповіді варіювалася від 33 до 100%. Гетерогенність між дослідженнями була значною ($p < 0,001$). Повна відповідь спостерігалася у 40,7% пацієнтів (від 14 до 67%), також зі значною гетерогенністю ($p = 0,005$).

Вторинна ІТП. У 4 дослідженнях окремо повідомлялися дані 29 дітей з вторинною ІТП. У 2 дослідженнях брали участь 17 дітей з ІТП, асоційованою із синдромом Еванса; серед них в 11 (64,7%) дітей було досягнуто відповідь і в 9 (52,9%) – повну відповідь. Серед дітей з ІТП, пов'язаною із системним червоним вовчаком ($n = 6$) або аутоімунним лімфопроліферативним синдромом ($n = 6$), повна відповідь спостерігалася у 100% випадків.

Час до відповіді і тривалість відповіді

Первинна ІТП. Час до відповіді повідомлявся у 8 дослідженнях (97 пацієнтів з відповіддю) і становив від 0,3 до 17,0 тижнів. Дані окремо по кожному пацієнту були наявні в 2 дослідженнях; медіана часу до відповіді склала 3 тижні (міжквартильний діапазон – МКД – від 1,0 до 3,6 тижнів). Тривалість відповіді оцінювалася у 8 дослідженнях (97 пацієнтів з відповіддю) і варіювала від 0,9 до 74,8 міс, проте у 63 (64,9%) із цих пацієнтів триваюча відповідь зберігалася на момент припинення спостереження. У 4 дослідженнях з індивідуальними даними пацієнтів (62 пацієнти з відповіддю) медіана тривалості відповіді становила 12,8 міс (МКД від 4,5 до 25,1 міс); на момент припинення спостереження триваюча відповідь зберігалася у 35 (56,5%) пацієнтів.

Вторинна ІТП. У 7 пацієнтів з ІТП, асоційованою із синдромом Еванса, час до відповіді варіював від 0,8 до 8,0 тижнів; після 8–20 міс спостереження не було жодного випадку рецидиву. У 6 дітей з ІТП, пов'язаною із системним червоним вовчаком, відповідь досягалася упродовж 1–12 тижнів. У 2 пацієнтів через 12 і 17 міс відбувся рецидив, проте в обох випадках було отримано повну відповідь після другого курсу ритуксимабу; у решти пацієнтів відповідь тривала 6–22 міс. У 2 з 6 дітей з ІТП, асоційованою з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, спостерігався рецидив через 15 і 18 міс; в інших 4 пацієнтів відповідь тривала від 5 до 36 міс (час до відповіді не повідомлявся).

Предиктори відповіді на ритуксимаб

В 4 дослідженнях аналізували клінічні характеристики, пов'язані з відповіддю кількості тромбоцитів на ритуксимаб. Bennett і співавт. (36 пацієнтів) встановили, що з досягненням відповіді слабо асоціювалися діагноз синдрому Еванса ($p = 0,06$) і жіноча стать ($p = 0,14$). У дослідженні Parodi і співавт. (49 пацієнтів) було виявлено, що пацієнти з відповіддю мали значно меншу тривалість ІТП порівняно з пацієнтами без відповіді ($p = 0,01$). За даними Grace і співавт. (80 пацієнтів), сильними предикторами відповіді на ритуксимаб є вторинна ІТП і відповідь на стероїди, про що свідчили результати одномірного й багатомірного аналізу. Sharma і співавт. встановили, що в пацієнтів з більш вираженою відповіддю остання тривала довше.

Безпека

У 23 дослідженнях повідомлялося про 108 НП у 91 пацієнта. В 11 дослідженнях (190 учасників), в кожному з яких брали участь >5 пацієнтів, НП спостерігалися у 78 (41,1%) дітей. Більшість НП (84,3%) були 1 або 2 ступеня; найчастіше реєструвалися легкі алергічні реакції, зокрема

свербіж, кропивниця, озноб і лихоманка. Жодного випадку НП 5 ступеня або смерті, пов'язаних з ритуксимабом, не було.

Обговорення

Цей перший систематичний огляд, в якому підсумовано дані щодо ефективності й безпеки ритуксимабу в дітей з ІТП, є дуже важливим для клінічної практики. Лікування ритуксимабом дозволило отримати відповідь у 68% і повну відповідь – у 39% пацієнтів з первинною ІТП. Згідно з дослідженнями, в яких повідомлялися дані за окремими пацієнтами, медіана часу до відповіді становила 3 тижні, медіана тривалості відповіді – 12,8 міс. У дітей із вторинною ІТП частота відповіді на ритуксимаб складала 64,7–100%. Більшість небажаних реакцій були легкого або помірною ступеня; жодного летального випадку не зафіксовано.

Частота відповіді й повної відповіді (68 і 39% відповідно) у дітей з первинною ІТП узгоджується з аналогічними показниками, отриманими в систематичному огляді досліджень за участю дорослих пацієнтів (63 і 46% відповідно). Хоча критерії відповіді у цих двох оглядах відрізнялися, це може свідчити про подібну ефективність ритуксимабу в дорослих і дітей з первинною ІТП.

Найчастіше дорослим і дітям з ІТП ритуксимаб призначався в дозі $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ на тиждень протягом 4 тижнів; ця доза була раніше схвалена для лікування лімфоми. В 1 дослідженні вивчали ефективність і безпеку однократної дози ритуксимабу ($375 \text{ мг}/\text{м}^2$) у дітей і відзначили таку ж частоту відповіді і повної відповіді, як і при застосуванні 4 доз. У 2 дослідженнях застосовували низьку дозу ритуксимабу (100 мг, 1 введення на тиждень) протягом 4 тижнів у 18 дітей з первинною ІТП і отримали досить високу частоту відповіді. Лікування ритуксимабом залишається досить коштовним, до того ж високі дози й багаторазне введення можуть підвищувати ризик небажаних подій. Отже, лікування дітей з ІТП низькими дозами ритуксимабу є перспективним напрямом і заслуговує на подальше вивчення.

Найчастішими небажаними подіями, асоційованими з ритуксимабом у дітей з ІТП, були легкі або помірні інфузійні реакції. У 2 дітей після лікування ритуксимабом розвинулися вірусні інфекції, але ці пацієнти раніше отримували імуносупресивні препарати, зокрема стероїди, вінкрестин і циклоспорин А; отже, досить складно встановити безпосередній зв'язок з ритуксимабом. До того ж раніше проведений систематичний огляд в онкологічних пацієнтів не виявив будь-якого підвищення ризику інфекцій у разі лікування ритуксимабом.

У жодному з досліджень, включених в аналіз ефективності в цьому огляді, не вдалося порівняти ефекти в групі ритуксимабу з такими в контрольній групі. На отриману частоту відповіді можуть впливати різні потенційні фактори, зокрема попереднє і супутнє лікування, причини й розвиток ІТП та ін. Тож існує негайна потреба у вивченні цього питання в ході рандомізованих контрольованих досліджень з проспективним включенням пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Liang Y. et al. Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. PLoS One. 2012; 7(5): e36698.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

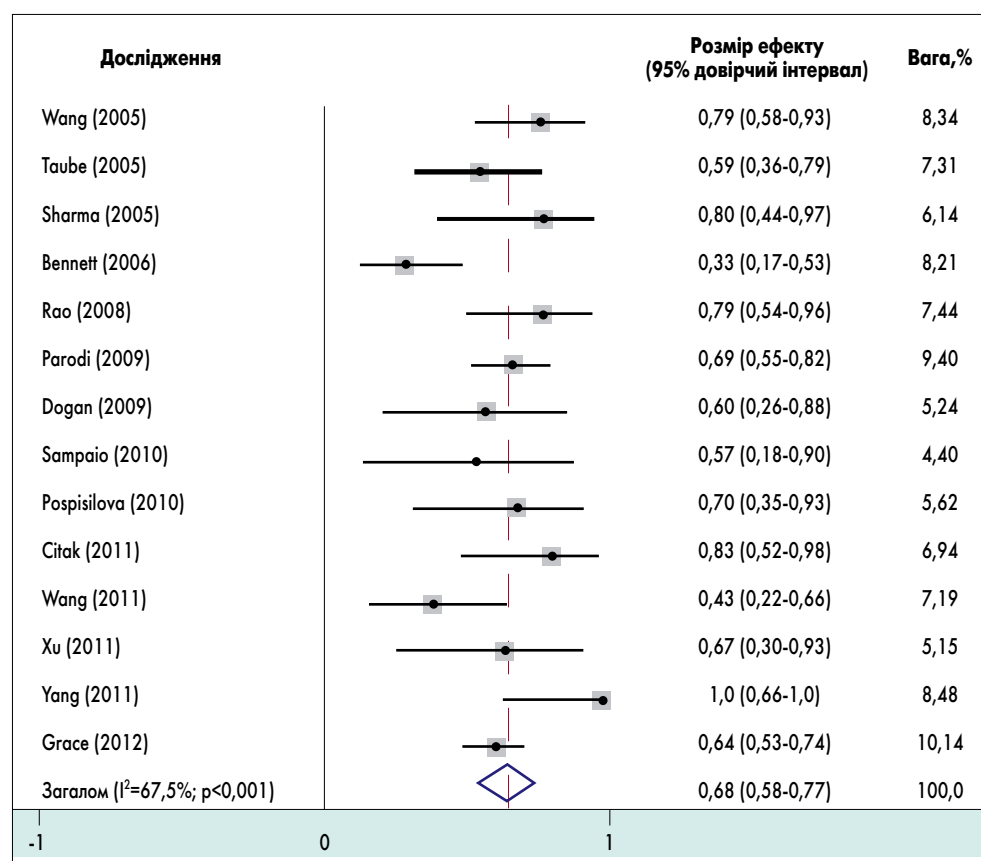


Рис. Частота відповіді на ритуксимаб у дітей з ІТП