



Linnéuniversitetet

Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

Examensarbete

Skillnaden i effektivitet mellan rituximab och eltrombopag för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni



Namn: Rewa Shakra
Handledare: Kristina Nilsson
Ekdahl
Termin: VT23
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA02E

Examensarbetets titel

Rewa Shakra

**Examensarbete i Farmaci 15hp
Filosofie Kandidatexamen
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet, Kalmar**

Handledares titel, namn	arbetsplats, adress
Kristina Nilsson Ekdahl, professor	Inst. för Kemi och Biomedicin SE-391 82 KALMAR
Examinator: Examinators titel, namn	arbetsplats (inkl institution), adress
Marlene Norrby, universitetslektor	Inst. för kemi och biomedicin 43042, Hus Vita, Kalmar

Sammanfattning

Introduktion

Immunologisk trombocytopeni, ITP är en autoimmun sjukdom. Hos ITP patienter bildas autoantikroppar mot trombocyter som leder till trombocyt eliminering och därmed till trombocytopeni. ITP kan delas in i olika grupper beroende på durationen. Duration i mindre än tre månader kallas för nydiagnostiserad ITP, duration mellan 3 och 12 månader kallas för persistent ITP och duration i mer än 12 månader kallas för kronisk ITP. ITP kan behandlas med olika terapier som anti-CD20-antikroppar som rituximab och trombopoietin-receptor-agonister eltrombopag.

Syfte

Examensarbetes syfte är att undersöka samt jämföra effektivitet mellan rituximab och eltrombopag mot kronisk ITP patienter.

Metod

Det här arbetet är baserat på en litteratursökning via databasen PubMed med sökord "eltrombopag and immune thrombocytopenia" och "rituximab and immune thrombocytopenia" och därefter valdes 4 Randomized Controlled Trial studier.

Resultat

Studie 1 visade bra effektivitet av rituximab mot kronisk ITP och 28% av patienter kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ i över 6 månader efter behandlingens slut.
Studie 2 visade bra effektivitet av rituximab mot kronisk ITP och 30,8% av patienter kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ i över 6 månader efter behandlingens slut.
Studie 3 visade mycket bra effektivitet av eltrombopag mot kroniskt ITP och 60% av patienter kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ under behandlingstiden. Effekten försvann efter 2 veckor av behandlingens slut.
Studie 4 visade mycket bra effektivitet av eltrombopag mot kroniskt ITP och 59% av patienter kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ under behandlingstiden. Effekten försvann efter 2 veckor av behandlingens slut.

Slutsats

Både rituximab och eltrombopag visade bra effekt hos ITP patienter, men eltrombopag visade bättre effekt mot kronisk ITP än rituximab. Eltrombopag kunde ge bättre effektivitet samt snabbare svar på ökning av trombocytantalet hos de flesta patienter som behandlades i jämförelse med rituximab. Dock försvann effekten av eltrombopag snabbare efter utsatt behandling.

Nyckelord

Rituximab, eltrombopag, Immunologisk trombocytopeni, trombocytantal.

ABSTRACT

Introduction

Immunological thrombocytopenia, ITP is an autoimmune disease that can develop in our bodies. Autoantibodies develop in ITP patients against platelets, which are small cells without a nucleus and are formed from the megakaryocytes and play an important role in hemostasis and blood clotting. This leads to platelet elimination and thus to thrombocytopenia. Thrombocytopenia is a condition that means low levels of platelets in the individual and which can lead to various severe symptoms such as bleeding and can even cause death. The cause of ITP may be unknown and then it is called primary ITP. Other reasons can be such as acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and then the immune system against platelets is triggered, this is called secondary ITP. ITP can also be divided into different groups depending on the duration in each patient. Duration of less than three months is called newly diagnosed ITP, duration between 3 and 12 months is called persistent ITP and duration of more than 12 months is called chronic ITP. ITP can be treated with various therapies. First line therapy is glucocorticoids, and second line therapy is splenectomy, anti-CD20 antibodies rituximab and thrombopoietin receptor agonists such as eltrombopag.

Aim

The purpose of the study is to investigate and compare the efficacy of rituximab and eltrombopag patients with chronic ITP.

Method

This work is based on a literature search via the database PubMed with the keywords "eltrombopag and immune thrombocytopenia" and "rituximab and immune thrombocytopenia" and then 4 Randomized Controlled Trial studies were selected, 2 studies deal with rituximab and 2 studies deal with eltrombopag.

Results

Study 1 showed good efficacy of rituximab compared to placebo against chronic ITP and 28% of patients were able to reach platelet counts above $50 \times 10^9/L$ for more than 6 months after cessation of treatment.

Study 2 showed good efficacy of rituximab in chronic ITP and 30.8% of patients were able to reach platelet counts above $50 \times 10^9/L$ for more than 6 months after treatment.

Study 3 showed very good efficacy of eltrombopag against chronic ITP and 60% of patients were able to reach platelet counts above $50 \times 10^9/L$ during the treatment period. The effect disappeared after 2 weeks of treatment discontinuation.

Study 4 showed very good efficacy of eltrombopag against chronic ITP and 59% of patients were able to reach platelet counts above $50 \times 10^9/L$ during the treatment period. The effect disappeared after 2 weeks of treatment discontinuation.

Conclusion

Both rituximab and eltrombopag showed good efficacy against ITP patients, but eltrombopag showed better efficacy against chronic ITP than rituximab.

The NNT number showed that more patients need to be treated with rituximab compared to eltrombopag in order for only one of the patients to be able to achieve a platelet count above $50 \times 10^9/L$, which means a greater chance for those treated with eltrombopag to achieve a platelet count above $50 \times 10^9/L$.

Eltrombopag was able to provide better efficacy and a faster response to increase in platelet count in most patients treated compared to rituximab.

FÖRKORTNINGAR

5-HT – Serotonin

ADP – Adenosindifosfat

ATP – Adenosintrifosfat

GSK – GlaxoSmithKline

ITP – Immunologisk trombocytopeni

NNT - Number needed to treat

P2Y_x – Purinerga receptorer

RCT - Randomized Controlled Trial

SNARE-komplexet - soluble NSF attachment protein-receptor komplexet,

TF – Tissue factor

TPO-RA – Trombopoietin-receptor-agonister

TPO-R – Trombopoietin-receptor

TxA₂ – Tromboxan A₂

VAMP8 - Vesicle-associated membran protein 8

vWF – Von-Willebrand-factor

WHO Bleeding Scale - World Health Organization Bleeding Scale

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INTRODUKTION	- 1 -
SYFTE	- 7 -
MATERIAL OCH METOD	- 8 -
RESULTAT	- 8 -
DISKUSSION	- 17 -
SLUTSATS	- 20 -
TACK	- 20 -
REFERENSER	- 21 -

INTRODUKTION

Trombocyter och normal hemostas

Trombocyter är små skivformiga celler som släpps ifrån megakaryocyterna i form av små kärnfragment, megakaryocyterna finns i benmärgen och där produceras trombocyter. Trombocyters livslängd överstiger inte 7 dagar, och deras storlek minskar under livscykeln tills de avlägsnas från cirkulationen med hjälp av neutrofila granulocyter och makrofager. Trombocyter har stort betydelse i kroppens hemostas eller blodstillning vid kärlskada, genom att strömma i kärlen och nära till kärlväggen som ger möjligheten till direkt försvar vid kärlskada (1).

Hemostas delas in i primär och sekundär hemostas. Primär hemostas börjar med trombocytvidhäftning på det skadade endotelet i kärlväggen genom specifika receptorer, som Glycoprotein 1b/V/IX komplexet på trombocyten som binder till kollagenet på det skadade endotelet med hjälp av *von Willebrand faktorn*, (vWF). Andra viktiga yt-receptorer på trombocyterna såsom GPVI- och α IIb1 binder till kollagen-komponenten i det skadade endotelet (1). Detta leder till trombocytaktivering som sker via tyrosinkinasaktivering (2). Trombocyter omvandlas till plattliknande celler som adhererar till varandra och leder till en kaskad av reaktioner och frisättning av dess granula. Aktiva trombocyter frisätter ett antal serier 2 prostaglandiner såsom PGE₂ och tromboxan A₂, (TxA₂), dessa mediatorer binder till G-proteinkopplade receptorer som är lokaliserade på ytan av andra trombocyter och är viktiga för att förstärka trombocytaktivering. Purinerga receptorer, P2Y_x (P2Y₁ och P2Y₁₂) är också viktiga yt-receptorer hos trombocyter och spelar en viktig roll vid trombocytaktivering men även vid trombocyttaggregation och bildning av trombocytplugg (1).

Koagulationskaskaden eller sekundär hemostas initieras efter frisättningen av trombocyters granula. Koagulationskaskaden delas in till initerings-, amplifierings- och propageringsfas (3).

Initeringsfasen börjar med interaktion mellan koagulationsfaktorn VII som finns i blodet och ett transmembranglykoprotein tissue faktor, TF som produceras av det skadade endotelceller. Då bildas komplexet VIIa. Faktor VIIa komplexet aktiverar faktor IX till IXa och faktor X till Xa, som aktiverar vidare protrombin till trombin. Initeringsfasen genererar inte särskilt mycket trombin. Vidare med amplifieringsfasen där trombin klyver flera koagulationsfaktorer på ytan av trombocyter, detta genererar

faktorer VIIIa och IXa (tenaskomplexet) som initierar vidare propageringsfasen. Trombin bildas i stora mängder under propageringsfasen med hjälp av tenaskomplexet samt protrombinas som bildas av faktorer Va och Xa. Protrombinas genererar enorma mängder av trombin som behövs för omvandlingen av fibrinogen till fibrin. Fibrinmonomerer bildar polymerer som resulterar i fibrintrådar. Dessa fibrintrådar bildar ett nätverk kring trombocytpluggen och därmed stoppas blödningen (3).

Trombocyter innehåller tre olika typer av granula: täta granula, alfa-granula och lysosomala granula. Varje trombocyt innehåller 3–8 täta granula. De innehåller stora mängder av små molekyler som kalcium, adenosintrifosfat (ATP), adenosindifosfat (ADP), serotonin (5-HT) och adrenalin. Dessa granula smälter samman med trombocytens membran efter trombocytaktivering och frisätter sitt innehåll extracellulärt med hjälp av *soluble NSF attachment protein-receptor* komplexet, SNARE-komplexet (framför allt *Vesicle-associated membran protein 8*, VAMP8). De flesta av de små molekylerna från täta granula binder till P2Y_x-receptorer och bidrar till aktivering av andra trombocyter (1,4).

Alfa-granula varierar i antal mellan 50–80 st per trombocyt. De innehåller stora mängder av proteiner som frisätts efter de täta granulas frisättning. P-selektin är ett av de viktigaste proteiner som frisätts och det fungerar genom att binda till utsidan av trombocyter och andra celler i det skadade endotelet. Dess uppgift är framför allt att förstärka bindningen mellan trombocyten och det skadade endotelet (1). I alfa-granula lagras även vWF samt fibrinogen. Tvärbindningen av trombocyterna kommer att ske vid frisättningen av dessa proteiner men även rekrytering av andra ej aktiverade trombocyter. Förutom dessa proteiner som frisätts från alfa-granula finns där även koagulationsfaktorer som initierar sekundär hemostas (2).

Den generella funktionen av alfa-granulas innehåll är bland annat hemostas/trombos, inflammation och angiogenes (nybildning av blodkärl). Innehållet i täta- och alfa-granula är involverade i inflammatoriska processer, som främjar rekrytering och aktivering av andra inflammatoriska celler och celldifferentiering (5).

Lysosomala granula innehåller proteiner som är viktiga för proteinnedbrytning (1), men deras roll i hemostasen och trombocytaktiveringen är fortfarande oklar (5).

Trombocytopeni exempel på orsaker och konsekvenser

Trombocyter kan minska i antal i blodet på grund av olika orsaker. Detta tillstånd kallas för trombocytopeni (6). Ett normalt värde för trombocytantal hos individer varierar mellan $150 - 450 \times 10^9/L$ men värdet håller sig relativt konstant hos varje individ (7).

Trombocytopeni uppstår när trombocytantalet blir mindre än $150 \times 10^9/L$. Det kan leda till många svåra blödningar beroende på hur lågt trombocytantalet är hos individen.

Blödningar kan uppstå som petekier eller hematom som karakteriserar blödningar i huden, blödningar i slemhinnor som i näsan, munnen, tarmarna eller urinvägar, blod i urinen s.k. hematuri, blod i avföring s.k. melena eller rikliga menstruationscykler s.k. menorrhagier (6). Blödningssymptom kan mätas genom en skala som bedömer svårighetsgraden av blödningen som kallas för *World Health Organization (WHO) Bleeding Scale*. Skalan består av fyra nivåer, där grad 0 innebär ingen blödning, grad 1 innebär mild blödning, grad 2 innebär måttligt blödning, grad 3 innebär allvarligt blödning och grad 4 innebär livshotande blödning (8).

Orsaker till trombocytopeni är många och kan bland annat bero på strålning, cytostatikabehandling/läkemedelsutlöst, B12/folsyra brist och posttransfusionspurpura. Trombocytopeni kan också bero andra sjukdomstillstånd som leukemi, heparin-inducerad trombocytopeni, septikemi, hemangiom eller immunologisk trombocytopeni (6).

Immunologisk trombocytopeni orsaker

Immunologisk trombocytopeni eller som den tidigare benämndes idiopatisk trombocytopeni purpura (ITP) är en autoimmun sjukdom som leder till förstörelse av kroppens trombocyter av kroppens eget immunsystem (9,10). B-lymfocyter producerar då autoantikroppar som riktar sig mot trombocyter. Dessa antikroppar fästs på trombocytens yta och markerar den för destruktion. Med hjälp av komplementaktivering aktiveras makrofager som finns i mjälte och lever genom $Fc\gamma$ receptorer som leder till fagocytos och nedbrytning av trombocyterna. Trombocyt produktionen kan också hämmas genom att megakaryocyterna som är ansvariga för trombocyt produktion kan hämmas eller förstöras. Det kan ske genom att autoantikroppar binder till och minskar megakaryocyt mognad som leder vidare till minskning av trombocytproduktion (10). Aktivering av cytotoxiska T-lymfocyter leder också till direkt förstöring och nedbrytning av både trombocyter respektive megakaryocyter (11).

Immunsystemets aktivering kan delas till två orsaker, den första orsaken är ej känd och ingen etiologi står att finna, då kallas sjukdomen för primär ITP (12). Den andra orsaken som leder till immunsystemets aktivering är antingen administrering av vissa läkemedel eller en annan sjukdom som triggar igång immunsystemet mot trombocyter. Exempel på sådana sjukdomar är lymfoproliferativ störning, immunbristsyndrom, infektioner som humant immunbristvirus (HIV), förvärvat immunbristsyndrom (AIDS), hepatit B virus (HBV), hepatit C virus (HCV) eller *Helicobacter pylori*, autoimmuna sjukdomar som tex. systemisk lupus erythematosus eller reumatoid artrit. ITP delas i nydiagnostiserad, persistent och kronisk ITP. Det handlar om ITP's duration hos patienten. Duration i mindre än tre månader kallas för nydiagnostiserad ITP, duration mellan 3 och 12 månader kallas för persistent ITP och duration i mer än 12 månader kallas för kronisk ITP (12).

Immunologisk trombocytopeni behandling

ITP kan behandlas med olika läkemedel beroende på vilken av de olika faktorerna som har orsakat sjukdomen. Behandlingsbeslut tas efter att man har tagit reda på om symtomen hos patienten är milda eller svåra. Patientens ålder, historia av blödningen, användning av antikoagulantia som Warfarin eller trombocythämmare som acetylsalicylsyra och nedsatt njurfunktion spelar en viktig roll för behandlingsbeslutet. Generellt rekommenderas att använda behandling som bibehåller trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ hos patienter med ITP (5).

Förstahandsbehandling som rekommenderas för patienter med ITP är glukokortikoider som prednisolon eller dexametason (10). Glukokortikoider fungerar som antiinflammatorisk och immunosuppressiv behandling. Glukokortikoidernas verkningsmekanism är att minska uttryck av pro-inflammatoriska cytokiner som IL-interleukin 1, IL-interleukin 6 och TNF-tumörnekrosfaktor (TNF) som produceras av inflammatoriska celler som neutrofila granulocyter, därmed minskas attacker mot trombocyter (13). Förutom dess goda effektivitet som ger initialt svar hos 60-80% av patienter med ITP (10), har glukokortikoider många oönskade biverkningar som ökad infektionsbenägenhet, hypertension, osteoporos och ökad vikt (13). Därför kan det tyckas vara en obehaglig behandling för vissa patienter i lång sikt. Vid allvarliga blödningar och trombocytantal $< 50 \times 10^9/L$ skall alltid trombocyttransfusion ges (6).

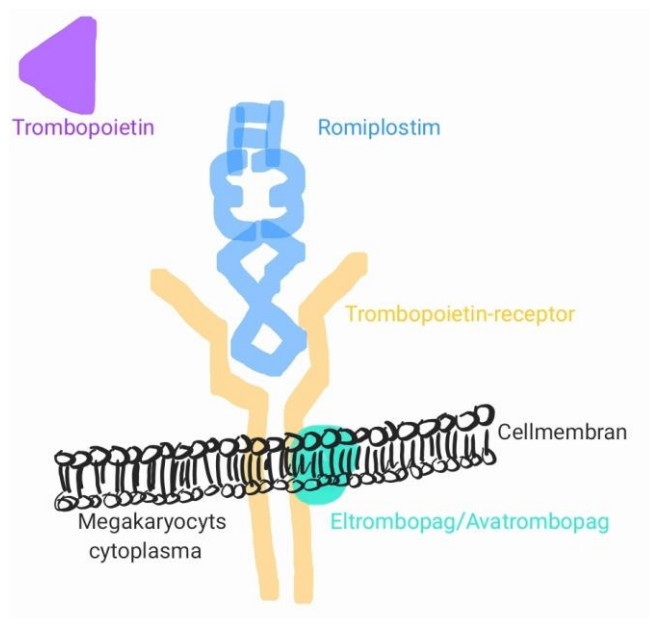
Andrahandsbehandlingar används vid otillräckligt eller otillfredsställande svar vid glukokortikoid behandling. Splenektomi som betyder att avlägsna mjälten från kroppen kirurgiskt är en andrahandsbehandlingsterapi mot ITP. I mjälten sker presentation av trombocyt-genererade peptider med hjälp av makrofager till immunsystemet, T- och B-lymfocyter. Därefter produceras autoantikroppar mot trombocyter som leder vidare till attacker och eliminering av trombocyter, men genom splenektomi försvinner de flesta antikroppsbelädda trombocyter och minskas produktionen av antikroppar (14). Splenektomi har minskat i användning som terapi mot ITP genom tillkomsten av andra terapier och andra medicinska behandlingar som rituximab och trombopoietin-receptorantagonister. Men den finns fortfarande kvar som andrahandsbehandling reserverad för patienter med otillfredsställande medicinska behandlingar, men även för ITP patienter med steroidrefraktära eller steroidberoende (12,14). Responsens varaktighet är ca. 5 år hos 60–70% av patienter som genomgår splenektomi. Frekvensen på splenektomi hos ITP patienter har minskat pga. ökad risk för infektioner, trombos, pulmonell hypertoni och omedelbara postoperativa komplikationer (15).

Anti-CD20-antikroppar eller immunmodulatorer som rituximab är en annan av de andrahandsbehandlingar som finns mot ITP (10). Rituximab visade goda resultat vid användning mot ITP men definieras som off-label läkemedel (10,16), vilket betyder att den ej är godkänd som behandling mot ITP, men ändå används i denna indikation (10). Rituximab är en monoklonal antikropp som fungerar genom att binda med sin Fab-domän specifikt till en transmembran antigen som kallas för CD20 och finns lokaliserat på ytan av pre-B- och mogna B-lymfocyter som producerar antikroppar mot trombocyter. Detta leder vidare till B-cellslysering genom direkt aktivering av apoptos via CD20 antigenet, eller genom komplement-beroende cytotoxicitet, (CDC) som leder till aktivering av granulocyter, makrofager och NK-celler via Fc γ receptorer. Detta orsakar minskning av antal perifera B-lymfocyter och därmed minskar produktionen av antikroppar mot trombocyter. Detta kan hålla sig i ca 6-12 månader innan återhämtning. Dosering kan ges som 375 mg/m² intravenöst varje vecka i 4 veckor eller 1 g två gånger med 2 veckors intervall (10). Biverkningar som är mest frekventa som observerades vid rituximab behandlingen är infusionsrelaterade reaktioner, infektioner, illamående och hjärt-kärlrubbningar (17).

Splenektomi och rituximab var de vanligaste andrahandsbehandling terapierna som användes mot ITP innan trombopoietin-receptor-agonister (TPO-RA) utvecklades. TPO-RA godkändes för användning först i USA år 2008, och sedan dess har TPO-RA blivit mer och mer vanlig i hela världen. Eltrombopag och Romiplostim är TPO-RA som binder till trombopoietin receptorer, TPO-R som agonist. TPO-R finns på ytan av megakaryocyt celler (se figur 1). Bindningen leder till aktivering av en signaleringskaskad in i cellen som resulterar proliferation och differentiering av megakaryocyterna och därmed ökning av trombocyt produktion (18). Trombopoietin är ett hormon som bildas främst från lever och dess normal funktion är att upprätthålla en hälsosam nivå av trombocyter i kroppen, den fungerar på samma sätt som TPO-RA, binder till sin receptor TPO-R på ytan av megakaryocyterna och stimulerar dess proliferation och differentiering och därmed trombocyt produktion. I vissa tillstånd kan produktionen av trombopoietin minska i kroppen med anledning till sjukdom i lever, njurar eller benmärgen och då kan det orsaka blödningar och minskning av trombocytantal och därmed trombocytopeni (19).

Eltrombopag är en liten molekyl som binder till TPO-R transmembran-site medan romiplostim är ett Fc peptidfusionsprotein som binder till TPO-Rs aktiv-site extracellulärt (18,20). Det rekommenderade doseringen av eltrombopag är individuellt anpassad, då ska den lägsta dosen användas för patienter som kan erhålla ett trombocytantal över $50 \times 10^9/L$, men dosen kan öka beroende på trombocytantalets svar (21). Anpassning av dosen kan skiljas också beroende på farmakokinetiska skillnader mellan olika etnicitet, den östasiatiska rasen hade störst inverkan på exponeringen av eltrombopag med en lägre initial dos som rekommenderas (22). Den mest vanliga doseringen som används är 25-75 mg per dag i form av en tablett (10,21).

Ett nyare läkemedel avatrombopag som tillhör TPO-RA har blivit godkänd för användning mot ITP år 2019. Avatrombopag har visat goda resultat i fas 3 kliniska studier, den visade längre medianantal veckor med trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ under de första 26 veckorna av behandlingens start jämfört med placebo (10). Till skillnad från romiplostim som binder till TPO-Rs aktiv-site (som betyder att romiplostim anses vara en konkurrent till TPO-Rs ligand), binder både eltrombopag och avatrombopag på TPO-Rs transmembran-site (se figur 1) (23).



Figur 1. Hur TPO-RA binder till receptor TPO-R (gul färg) på megakaryocyter. TPO-RA som romiplostim (blå färg), eltrombopag och avatrombopag (grön färg). Trombopoietin som i vanliga fall binder till TPO-R (lila färg). Egen figur omritat från underlag i källa (18).

Alla TPO-RA binder till samma receptor som agonister och aktiverar den, men varje skiljer sig i sin molekylära struktur, farmakokinetik och på vilket sätt stimulerar de TPO-R. Detta kan utnyttjas av patienter som behandlas med en typ av TPO-RA men upplever toxicitet, bristande eller otillfredsställande effekt. På grund av dessa små skillnader i mekanismen och deras stimulering till TPO-R visar det tydliga skillnader kliniskt och kan därmed vara värd att byta till annan TPO-RA alternativt vid otillräckligt svar eller biverkningar hos patienter, då kan det uppvisa bättre resultat (23).

SYFTE

Examensarbetets syfte är att med hjälp av kliniska studier undersöka och jämföra effektivitet av två olika andrahandsbehandlingar mot kronisk ITP, trombopoietin-receptor-agonisten eltrombopag och anti-CD20-antikroppen rituximab.

MATERIAL OCH METOD

Detta arbete är baserat på litteratursökning och därmed analys av studier som handlade om ITP och dess behandling som eltrombopag och rituximab. Litteratursökningen genomfördes via databasen PubMed med sökord "eltrombopag and immune thrombocytopenia" den 18 jan 2023. Sökningen filtrerades med Randomized Controlled trial, RCT och Clinical trial vilket gav 49 resultat som är kopplade till ITP. Två kliniska studier valdes (24,25), då de uppfyllde inkluderingskriterierna.

En annan sökning genomfördes via databasen PubMed med sökord " rituximab and immune thrombocytopenia" den 18 jan 2023. Sökningen filtrerades med Randomized Controlled trial och Clinical trial vilket gav 72 resultat som är kopplade till ITP. Två kliniska studier valdes (26,27), då de uppfyllde inkluderingskriterierna delvis då i studie 1(27) studeras båda kort och lång termeffekter men här redovisas bara kort termeffekter. Inkluderingskriterierna var att undersöka kort termeffekter av läkemedlet. Patienterna fick inte ha någon annan sjukdom samtidigt med ITP. De primära och sekundära slutpunkterna handlar om trombocytantal, samt jämförelse med en placebo grupp.

RESULTAT

Studie 1 Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice (27)

Syftet

Syftet med studie 1 är att undersöka rituximab effektivitet samt säkerhet hos patienter med primär ITP eftersom dess terapeutiska roll är fortfarande oklar.

Bakgrund

I studie 1 analyserades data retrospektivt från sex olika akademiska centra i Tjeckien. Då samlades data över 114 patienter med primär ITP (nydiagnostiserad/persistent/kroniskt ITP) och som behandlades med rituximab 375 mg/m² en gång i vecka i 4 veckor. Arton patienter hade nydiagnostiserad ITP och 96 av patienter hade kronisk/persistent ITP. Det var 60 kvinnor och 45 män som deltog och

hade median ITP duration 60 månader. Median ålder var 43,5 år vid ITP diagnostisering och 55 år vid rituximab administrering. Trettiosju procent av patienter har genomfört splenektomi. Efter 4 veckor av rituximab behandling uppföljdes patienter i ca 3,5 år för att se långtids effekter av läkemedlet men resultat för korttid effekter noterades också. Majoriteten av patienter fick immunsuppressiv terapi främst kortikosteroider tillsammans med rituximab (79% av patienter). Patienter hade median antal trombocyter $14,5 \times 10^9/L$ innan rituximab administrering. Patienter kunde nå fullständigt svar efter 6 månader av behandlingen och som definierades som trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/L$. Eller partiellt svar och som definierades som trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ efter 6 månader av behandlingen. Patienter som hade trombocytantal $<30 \times 10^9/L$ definierades som icke svarade patienter. P-värden under 0,05 ansågs signifikant.

Resultat

Andelen patienter som nådde fullständigt svar och partiellt svar vid 6 månader var totalt 48% respektive 24%. Patienter med kronisk ITP som nådde fullständigt svar och partiellt svar vid 6 månader var 39% och 28%. Patienter med nydiagnostiserad ITP som nådde fullständigt svar och partiellt svar vid 6 månader var 89% och 0% (se tabell I). Median trombocytantal hos patienter med kronisk/persistent ITP och nydiagnostiserad ITP vid vecka 4 efter sista läkemedel administrering var $38 \times 10^9/L$ och $54 \times 10^9/L$. Median trombocytantal hos patienter med kronisk/persistent ITP och nydiagnostiserad ITP efter 6 månader var $104 \times 10^9/L$ och $124 \times 10^9/L$ (se tabell I).

Tabell I Resultatet som studie 1 kom fram till, där fullständigt svar motsvarar trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/L$ och partiellt svar motsvara trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$. MTA - Median trombocytantal.

	fullständigt svar vid 6 månader	partiellt svar vid 6 månader	MTA vid vecka 4	MTA vid 6 månader
Alla ITP typer	48%	24%	-	-
Kroniskt ITP	39%	28%	$38 \times 10^9/L$	$104 \times 10^9/L$
nydiagnostiserad ITP	89%	0%	$54 \times 10^9/L$	$124 \times 10^9/L$

Resultat i studien visade att effektivitet av rituximab är signifikant bättre hos patienter med nydiagnostiserad ITP än hos patienter med kronisk/persistent ITP. Men även bättre hos patienter som hade mindre antal föregående ITP terapier. Effektiviteten av rituximab hos patienter med splenektomi eller icke splenektomi har inte visat något

statistiskt signifikant skillnad ($P < 0,05$). Man kan se ett tydligt fortsatt svar under en lång period i mer än 6 månader, då de flesta patienter hade trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ under hela perioden.

Sammanfattningsvis visade resultatet av analysen god effektivitet av rituximab bland patienter med ITP, men mest effektivt hos patienter med nydiagnostiserad ITP och hos patienter med mindre antal förbehandlingar. Rituximab tycks vara ett bra alternativ behandling för patienter med mindre antal förbehandlingar samt för patienter med nydiagnostiserad ITP.

Studie 2: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy (26).

Syftet

Syftet med studie 2 som är en öppen klinisk fas III studie var att bevisa effektivitet och säkerhet av anti-CD20-antikropp rituximab för behandling mot kronisk ITP hos japanska patienter.

Bakgrund

Denna studie genomfördes vid Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) Scientific Research Project i Japan.

Tjugosex patienter uppfyllde inklusionskriterier och deltog i studie 2, och jämfördes med placebo grupp i en tidigare klinisk studie (28). Patienter var över 20 år med 39,7 år i median ålder och diagnostiserade med kronisk refraktär ITP minst 12 månader före inskrivningen av denna studie. Tjugotre patienter var kvinnor. Patienter hade median ITP duration 5,9 år och hade median trombocytantal $22 \times 10^9/L$, patienter med tidigare steroid behandling, splenektomi eller TPO-RA men med otillräckligt svar inkluderades. Fyra patienter hade genomfört splenektomi. Studien bestod av 4 veckor screening, 4 veckor behandling och 20 veckor uppföljning. Patienter fick administrera rituximab dos 375 mg/m^2 en gång i veckan i 4 veckor.

Den primära slutpunkten för studie 2 var andel patienter i procent som kunde nå trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ i vecka 24 efter första administrering av läkemedlet. Den sekundära slutpunkten var andel patienter i procent som kunde nå trombocytantal ≥ 100

x 10⁹/L och utan blödningsymptom i vecka 24, andelen patienter i procent som kunde nå trombocytantal $\geq 30 \times 10^9/L$ och \geq två gånger högre än utgångsvärdet samt inga blödningsymptom i vecka 24. Signifikansnivån var tvåsidiga 5% för alla tester.

Resultat

Andel patienter som nådde trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ i vecka 24 var 30,8%, men bara 0–2% i placebo gruppen (se tabell II). Andelen patienter som nådde trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/L$ och hade ingen blödningsymptom i vecka 24 var 15,4% (se tabell II).

Andelen patienter som nådde trombocytantal $\geq 30 \times 10^9/L$ och \geq två gånger högre än utgångsvärdet samt ingen blödningsymptom i vecka 24 var 26,9%.

Tabell II Resultatet som studie 2 kom fram till. TA - andel patienter med trombocytantal. MTA - median trombocytantal.

	TA $\geq 50 \times 10^9/L$ vid vecka 24	TA $\geq 100 \times 10^9/L$ vid vecka 24	MTA vid vecka 4	MTA vid vecka 24
Rituximab	30,8%	15,4%	40 x 10 ⁹ /L	110 x 10 ⁹ /L
Placebo	0–2%	0%	-	-

Median trombocytantal vid vecka 4 efter sista läkemedel administrering var ca 40 x 10⁹/L. Median trombocytantal vid vecka 24 var ca 110 x 10⁹/L (se tabell II).

Patienter som fick den högre svarsfrekvensen i studie var de med kortare ITP duration (mediandurationen för patienterna var 5,9 år), patienter som hade genomgått splenektomi och patienter som inte haft TPO-RA tidigare. Median trombocytantalet ökade signifikant jämfört med start värdet vid varje tidpunkt från vecka 1 till vecka 24. Rituximab visade effekt under längre tid efter sista administreringen, då den verkade under hela perioden av 24 veckor, trombocytantalet vid alla tidpunkter under perioden översteg 30 x 10⁹/L. Tre allvarliga biverkningar inträffades hos tre patienter, hypermenorre hos den ena och virusinfektion hos de två andra. Dessa biverkningar kunde inte uteslutas ha ett samband med rituximab behandlingen. Sammanfattningsvis visade rituximab en väl, meningsfull och en klinisk betydande effekt hos japanska patienter med kronisk ITP men det behöver mer data som undersöker säkerheten av behandlingen.

Studie 3 A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia (24).

Syftet

Syftet med studie 3 är att undersöka eltrombopag effektivitet och säkerhet med användning av en lägre dos än det normala som brukar användas i Europa och USA pga interetniska farmakokinetiska skillnaderna, där den vanliga låga dosen är 25mg och max-dosen är 75mg. Istället börjar man med 12,5mg som låg dos och 50mg som max dos.

Bakgrund

Studie 3 är sponsrad av *GlaxoSmithKline* (GSK) som tillverkar eltrombopag, och är en dubbelblind placebokontrollerad fas som randomiserade 23 patienter, 15 patienter fick eltrombopag och 8 fick placebo. Patienter var över 20 år med medianålder som var 60 år. Alla patienter hade trombocytantal $<30 \times 10^9/L$ vid studiestarten och hade tidigare ineffektiva ITP behandlingar. Patienter kunde fortsätta med annan ITP behandling som glukokortikosteroider om doserna var stabila i 4 veckor eller längre före randomiseringen. Sjuutio procent Av de 23 patienter genomgått splenektomi. Femton av patienter var kvinnor, 8 av de var i eltrombopag gruppen. Exklusionskriterier var att patienter har tecken på HIV, HBV, HCV, något allvarligt medicinskt tillstånd, blodsjukdom (förutom ITP eller trombocyt- aggregations-avvikelse), tidigare arteriell eller venös trombos eller maligna sjukdomar. Studien bestod av dubbelblind fas i 6 veckors utvärdering (behandling med antingen eltrombopag eller placebo), och sen en open-label fas i 20 veckor för eltrombopag gruppen (fortsatt eltrombopagsadministrering i ytterligare 20 veckor) och 26 veckor för placebo gruppen (eltrombopagsadministrering började från och med vecka 7 och fortsatte i 26 veckor för placebo gruppen). Patienter utvärderades varje vecka i 4 veckor efter behandlingskomplettering med avseende på eltrombopag effektivitet och säkerhet. I dubbelblinda fasen administrerades alla patienter antingen 12,5mg eltrombopag eller motsvarande placebo varje dag. Eltrombopag ökade i dosen i vecka 3 om patienternas trombocytantal var $<100 \times 10^9/L$ tills vecka 6.

Primär slutpunkt för 6 veckors utvärdering var andelen patienter som svarade på eltrombopag i jämförelse med placebo (svaret definierades som trombocytantal mellan

50–400 x 10⁹/L). Sekundär slutpunkt för 6 veckors utvärdering var median trombocytantal och förekomst av blödningsymptom.

Primär slutpunkt för 6 månaders utvärdering var andelen patienter som svarade på $\geq 75\%$ av sex besök. Sekundär slutpunkt var median trombocytantal, andelen patienter som visade svar vid varje besök, maximala mediantiden för kontinuerligt svar, median kumulativ varaktighet för svar, förekomst av blödningsymptom.

Resultat

Sex veckor dubbel-blind-fas resultat: Andelen patienter som svarade vid vecka 6 i eltrombopag gruppen var 60% (9/15) i jämförelse med placebo gruppen som var 0% (se tabell III).

Tabell III Resultatet som studie 3 kom fram till efter 6 veckor av behandlingsstarten.

TA - andel patienter med trombocytantal. MTA - median trombocyt antal.

	TA 50–400 x 10 ⁹ /L	MTA
Eltrombopag	60%	$\geq 50 \times 10^9/L$
Placebo	0%	$\leq 30 \times 10^9/L$

Median trombocytantal översteg 50 x 10⁹/L vid vecka 6 i eltrombopag gruppen, medan i placebo gruppen median trombocytantal var under 30 x 10⁹/L (se tabell III).

Blödningsymptom minskade i eltrombopag gruppen från 33% vid studiestarten till 14% vid vecka 6, medan i placebo gruppen ändrades inte nivån av blödning symptom under hela 6 veckor.

Sex månaders open-label fas: Andelen patienter som svarade på $\geq 75\%$ av totalt sex besök var 44%. Median trombocytantal ökade från 17 x 10⁹/L vid studiestarten till över 50 x 10⁹/L vid vecka 5, och återstod vara $\geq 50 \times 10^9/L$ till vecka 26. Trombocytantalet minskade tillbaka till värdet vid studiestarten två veckor efter behandlingskomplettering. Maximala mediantiden för kontinuerligt svar var 7,1 veckor, och median kumulativ varaktighet för svar var 12,4 veckor.

Blödningsymptom vid studiestarten var 48% (11/23) men minskade till 27% (6/22) efter 2 veckors behandling och återstod vara under värdet vid studiestarten under hela 6 månaders perioden. Blödningsymptom översteg nivån vid studiestarten efter 4 veckors av behandlings komplettering. Majoriteten av biverkningar var milda till måttliga i

svårighetsgraden, och den mest rapporterade biverkning var inflammation i näsa och svalg.

Slutligen konstateras att för kronisk ITP japanska patienter att börja med låg dos av eltrombopag är lika effektiv som att börja med hög dos eltrombopag 50mg/dag, och anledning till detta är farmakokinetiska skillnaderna mellan olika etnicitet. Eltrombopag ökar trombocytantal hos patienter samt reducerar risken för blödningsymptom. Eltrombopag effekt verkar inte mer än två veckor efter behandlingen avslutas då minskar trombocytantalet samt ökar risken för blödningsymptom igen. Effekten nås igen i samband med inledning av terapin igen.

Studie 4 Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (25)

Ändrad fältkod

Syftet

Syftet med studie 4 är att undersöka effektivitet, säkerhet och tolerabilitet av 50mg eltrombopag en gång dagligen i jämförelse med placebo grupp hos patienter med kronisk ITP under 6 veckors period. Samt att undersöka effektivitet av en ökad dos av eltrombopag till 75mg.

Bakgrund

Studie 4 är sponsrad av *GlaxoSmithKline* (GSK) och är en fas III, randomiserad, dubbel-blind och placebo kontrollerad studie. Hundrafjorton patienter med kronisk ITP från olika länder i världen (23 länder) randomiserades. inklusionskriterier var att patienter ska ha minst 6 månaders diagnos av ITP, över 18 år, har åtminstone haft en ITP behandling tidigare, har trombocytantal $\leq 30 \times 10^9/L$. patienter kunde fortsätta med annan ITP läkemedel som glukokortikosteroider, azatioprin, danazol, ciklosporin A och mykofenolat mofetil. Men doserna för dessa läkemedel behövde vara stabila åtminstone en månad innan början och under eltrombopag/placebo behandling. Andra nyare ITP läkemedel som tex. rituximab behövde vara kompletterade åtminstone 2 veckor innan behandling start. Median ålder för patienter var 48 år, 61% av totalt 114 patienter var kvinnor och 43 av de var i eltrombopag gruppen. Totalt 39% av alla deltagare genomgick splenektomi, och 31 av de var i eltrombopag gruppen.

Exklusionskriterier var tecken på HIV, HCV eller HBV. Hjärtsvikt, arytmier eller trombos under föregående år exkluderades också. Patienter som hade haft myokardiell infarkt under de senaste 3 månaderna exkluderades, men även gravida och ammande kvinnor. Patienter som inkluderades behövde ha en normal kreatinin och leverenzymkoncentrationer i blodet.

Trettioåttio patienter fick placebo och 76 patienter fick eltrombopag och började med dosen 50mg en gång dagligen i 6 veckor. Eltrombopag ökade i dosen till 75mg hos patienter som hade trombocytantal $\leq 50 \times 10^9/L$ i vecka 3.

Den primära slutpunkten var andelen patienter som svarade på behandlingen (svar definierades som patienter som nådde trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ vid vecka 6, patienter som avslutade behandlingen eftersom de nådde trombocytantal över $200 \times 10^9/L$)

Sekundära slutpunkter var median trombocytantal, chansen att svara under vecka 2–6, andelen patienter med trombocytantal $50 \times 10^9/L$ eller mer och minst två gånger baslinjemängden, förekomst av blödning.

Effektivitet uppföljdes hos patienter i vecka 1, 2, 4 och 6 efter behandlingsperioden, samt varje vecka under behandlingsperioden av 6 veckor. Signifikansnivån var tvåsidig 5% för alla tester.

Resultat

Andelen patienter som nådde trombocytantal $\geq 50 \times 10^9/L$ vid vecka 6 i eltrombopaggruppen var 59%, medan 16% i placebogruppen (se tabell IV). Chansen att patienter i eltrombopaggruppen svarade under vecka 2–6 var statistiskt signifikant större än hos placebogruppen, andelen patienter med trombocytantal $50 \times 10^9/L$ eller mer och minst två gånger baslinjemängden blev 58% i eltrombopaggruppen och 14% i placebogruppen. Median trombocytantal hos eltrombopaggruppen i slutet av vecka 6 (dag 43) var $\geq 50 \times 10^9/L$ (se tabell IV).

Tabell IV visar resultatet som studie 4 kom fram till efter 6 veckor av behandlingsstarten.

TA - andel patienter med trombocytantal. MTA - median trombocytantal.

	TA $\geq 50 \times 10^9/L$	MTA
Eltrombopag	59%	$\geq 50 \times 10^9/L$.
Placebo	16%	$\leq 30 \times 10^9/L$

Patienter som hade blödningssymptom vid dag 43 var statistiskt signifikant högre i placebo gruppen än eltrombopag gruppen, 39% hade blödningssymptom i eltrombopag medan 60% i placebo gruppen.

Inom två veckor efter behandlingens avslut återgick trombocytantalerna till värdet vid studiestarten, samt andelen patienter med blödningssymptom ökade i antal i jämförelse med hur många det var under behandlingsperioden.

Andelen patienter som fick en eller mer biverkningar under behandlingsperioden var 59% i eltrombopag gruppen och 37% i placebo gruppen. Biverkningar som rapporterades i eltrombopag gruppen men inte i placebo gruppen var illamående och kräkningar.

Sammanfattningsvis visade eltrombopag goda resultat och effektivitet samt väl tolererad hos patienter. Eltrombopag gruppen hade nästan samma biverkningar hos placebo gruppen förutom illamående och kräkningar.

DISKUSSION

Enligt undersökningar som genomfördes på rituximab effektivitet i studie 1 och 2 så visade resultatet bra effektivitet samt varaktighet av effekten. Både studie 1 och 2 visade lika resultat när det gäller varaktighet av effektiviteten som fortsatte till över 6 månader. Tjugoåtta procent av patienter med kronisk ITP kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ i studie 1 och 30,8% i studie 2 vid vecka 24 (tabell V). Rituximab gav lika median trombocytantal vid sista administrering i båda studie 1 och 2 ($39 \times 10^9/L$ respektive $40 \times 10^9/L$). Skillnaden mellan studie 1 och 2 är antalet deltagare som var 114 patienter i studie 1 men bara 26 patienter i studie 2, ändå visar deras resultat stora likheter (tabell V).

Tabell V Sammanfattning av de 4 studier som inkluderades i detta studie. R – Rituximab, P – Placebo, E- Eltrombopag, MTA - Median trombocytantal. * Andelen patienter som nådde trombocyt antal över $50 \times 10^9/L$ vid vecka 24 i studie 1 och 2, andelen patienter som nådde trombocyt antal över $50 \times 10^9/L$ vid vecka 6 i studie 3 och 4.

Studie	Behandling	Deltagare	MTA före behandling	Varaktighet av behandling	Varaktighet av uppföljning (efter behandlings avslutning)	MTA vid sista LM administrering	Andelen patienter som nådde trombocyt antal över $50 \times 10^9/L$ *	Hur långt verkade LM efter behandlings avbrytning
1 (24)	R Ingen P	114	$14,5 \times 10^9/L$	4 veckor	3,5 år (i denna studie redovisas bara 6 månaders resultat / 24 veckor)	$38 \times 10^9/L$	28%	Över 6 månader
2 (23)	R vs P	26 R P från annan studie	$\leq 30 \times 10^9/L$	4 veckor	6 månader / 24 veckor	$\approx 40 \times 10^9/L$	30,8%	Över 6 månader
3 (21)	E vs P	23 totalt 15 E 8 P	$< 30 \times 10^9/L$	6 veckor	4 veckor	$\approx 65 \times 10^9/L$	60%	2 veckor
4 (22)	E vs P	76 E 38 P	$\leq 30 \times 10^9/L$	6 veckor	6 veckor	$\approx 50 \times 10^9/L$	59%	2 veckor

I studie 3 och 4 som undersöker eltrombopag effektivitet beräknades andelen patienter som nådde trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ vid vecka 6, alltså precis efter behandlingsavbrytning, andelen blev till 60% och 59% som är ganska mycket högre än patienter som behandlades med rituximab (tabell V). Skillnaden mellan studie 3 och 4 var att i studie 3 valdes att börja behandla patienter med låg dos eltrombopag som är 12,5mg /dag och en max dos av 50 mg/dag, medan i studie 4 behandlades patienter med 50mg/dag och en max dos av 75mg/dag. Ändå visade resultatet av median trombocytantal vid sista läkemedel administreringen högre i studie 3 än i studie 4 som är lite förvirrande (tabell V). Detta innebär att börja med låg dos eltrombopag gav bra effektivitet på trombocytantalet. Det kan antagligen bero på skillnader i farmakokinetik mellan olika etniciteter, men det kan inte bekräftas då det behövs mer RCT studier som undersöker skillnaden i effektivitet med dos justering på olika etniciteter. I en studie (22) som publicerades år 2013 visade att östasiatiska hade den största inverkan på eltrombopag-exponeringen med en lägre initial dos i jämförelse med icke östasiatiska.

Rituximab administrerades få gånger (totalt 4 doser i 4 veckor) i jämförelse med eltrombopag (en dos varje dag i 6 veckor), rituximab gav patienter inte höga median trombocytantal efter sista administrering eftersom dess effekt verkar som bäst vid och efter 6 månader. Rituximab kunde ge fortsatt effektivitet i över 6 månader hos 28% i studie 1 och 30,8% i studie 2 av patienter med kroniskt ITP (tabell V). I jämförelse med eltrombopag som gav patienter högt trombocytantal efter sista administrering samt snabb effekt på trombocytantal som fortsatt under hela behandlingsperioden, men kunde inte fortsätta i effekt i mer än 2 veckor efter behandlings avbrytning i båda studie 3 och 4, då sjönk trombocytantalet till värdet vid studiestarten igen.

Enligt studie 1 och 2 gav rituximab bättre effektivitet hos patienter med kortare ITP duration eller det s.k. nydiagnostiserad ITP, men sämre effekt hos patienter med längre ITP duration s.k. kroniskt ITP.

Fördelar med rituximab är att det behövs få antal doser i jämförelse med eltrombopag och som kan fortsätta i effekt i över 6 månader, men dess effektivitet mot kroniskt ITP är inte lika starkt som eltrombopag som gav hög trombocytantal direkt hos patienter. Nackdelen med eltrombopag är att dess effekt upphör 2 veckor efter behandlings avbrytning som betyder att patienter måste fortsätta med behandlings administrering för att upprätthålla ett normalt trombocytantal. Administrering av eltrombopag i form av

tablett är mer bekvämt och lättare än administrering av rituximab som ske genom infusion, detta kan vara en fördel för vissa patienter.

Number needed to treat, NNT-talet kan beräknas genom $1/\text{absoluta riskreduktionen (ARR)}$. Andelen patienter som nådde trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ i studie 1 och 2 var 28% och 30,8% och detta kan beräknas till medelvärdet 29,4%. I studie 1 fanns ingen placebo grupp och i studie 2 hade placebo grupp men bara 0–2 som kunde nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$. förutsatt att utan ITP behandling kommer ingen av patienter att nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ och att andelen är noll, då kan vi beräkna NNT-talet som följande $1 / (0,294 - 0) = 3,4$; som kan tolkas till att ca 3–4 patienter med kroniskt ITP behöver behandlas med rituximab tills att en patient kan nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$.

I studie 3 och 4 andelen patienter som behandlades med eltrombopag och nådde trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ var 60% och 59% och kan beräknas till medelvärdet 59,5%. Men i placebo gruppen var 0% i studie 3 och 16% i studie 4. Andelen patienter i studie 4 och som var i placebo gruppen förklaras till att patienter kunde fortsätta med andra ITP läkemedel som glukokortikosteroider, men förutsatt som förut att utan ITP behandling ingen av patienter kommer nå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$ då kan NNT-talet beräknas som följande $1 / (0,595 - 0) = 1,7$; alltså om ca 1-2 patienter behandlas med eltrombopag istället för placebo kommer en av patienter att uppnå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$.

NNT-talet visar att det behövs mer antal patienter att behandlas med rituximab för att bara en skall kunna uppnå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$, men färre antal patienter behövs att behandla med eltrombopag för att en patient skall kunna uppnå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$. Detta betyder att eltrombopag är mer effektiv än rituximab och att större chans för patienter som behandlas med eltrombopag att uppnå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$.

Studie 3 och 4 är sponsrade av tillverkaren GSK medan studie 1 och 2 är inte sponsrade av tillverkaren något som kan påverka resultatet av den här litteraturstudien, då det visade sig bättre effektivitet med eltrombopag i studie 3 och 4 än rituximab i studie 1 och 2.

I en meta analys som publicerades år 2018 (29) och som inkluderade totalt 12 RCT studier undersökte effektivitet samt skillnader mellan TPO-RA och rituximab hos patienter med persistent/kronisk ITP. Deras resultat tydde på användning av TPO-RA är den lämpligaste första handsval efter förstahandsbehandlingen för patienter med persistent/kronisk ITP snarare än rituximab. I en annan meta analys publicerades år 2020 (30) och som undersöker andra linjens behandlingar mot persistent ITP indikerar att romiplostim och eltrombopag har den bästa effekten samt säkerhet i kort sikt i jämförelse med andra behandlingar som rituximab.

SLUTSATS

Sammanfattningsvis visade resultatet att både rituximab och eltrombopag fungerade mot kronisk ITP men användning av eltrombopag som är en TPO-RA gav bättre effektivitet, högre trombocytantal hos större andel av patienter samt snabbare svar. Efter beräkning av NNT-talet visade också att det behövs högre antal patienter att behandlas med rituximab i jämförelse med eltrombopag (3,4 jämfört med 1,7) för att en patient skall kunna uppnå trombocytantal över $50 \times 10^9/L$. Eltrombopag fungerade bäst för patienter med längre ITP duration s.k. kronisk ITP i jämförelse med rituximab som fungerade bäst för patienter med kortare ITP duration s.k. nydiagnostiserad ITP.

TACK

Detta är mitt eget arbete som ingår i utbildningen farmaceutprogrammet och omfattar 10 veckors arbete under vårterminen 2023. Jag skulle vilja tacka min handledare Kristina som var till stor hjälp samt super stöd vid behov under skrivning av detta arbete. En väldigt duktigt samt super lätt kontaktbar som gjorde att skrivning av detta arbete gick väldigt smidigt.

Rewa Shakra

Kalmar 2023-04-10

REFERENSER

1. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):195–8.
2. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011 Jul 1;25(4):155–67.
3. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int.* 2006;10(S2):S2–4.
4. Sharda A, Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Research.* 2018 Feb 28;7:236.
5. Gremmel T, Iii ALF, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Apr;42(03):191–204.
6. Trombocytopeni [Internet]. *Internetmedicin.* [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/trombocytopeni/>
7. Platelet Disorders - Thrombocytopenia | NHLBI, NIH [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health/thrombocytopenia>
8. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jan 1;28(1):79–87.
9. Immunologisk trombocytopeni (ITP) [Internet]. *NetdoktorPro.se.* [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.netdoktorpro.se/hematologi/medicinska-oversikter/immunologisk-trombocytopeni-ity/>
10. Cooper N, Ghanima WK. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945–55.
11. Sun S, Urbanus RT, ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JWM, et al. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells.* 2021 Dec;10(12):3386.
12. Primär immunologisk trombocytopeni, nydiagnostiserad (ITP) [Internet]. *Internetmedicin.* [cited 2022 Oct 3]. Available from: <https://admin.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/idiopatisk-immun-trombocytopen-purpura-ity-kronisk/>
13. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017 Apr;17(4):233–47.
14. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018 Mar 15;131(11):1172–82.
15. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2829–35.
16. Förskriva utanför godkänd indikation [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://regionuppsala.se/samverkanswebben/for->

vardgivare/kunskapsstod/lakemedel/forskrivarstod/licenser-extempore-och-off-label/off-label-forskrivning/

17. MabThera - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20130208000060#pharmacodynamic>
18. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1112–23.
19. Thrombopoietin - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 May 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com.proxy.lnu.se/topics/neuroscience/thrombopoietin>
20. Nplate - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090911000088#pharmacodynamic>
21. Revolade - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20090111000017#dosage>
22. Gibiansky E, Zhang J, Williams D, Wang Z, Ouellet D. Population Pharmacokinetics of Eltrombopag in Healthy Subjects and Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(6):842–56.
23. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. *Drugs*. 2021;81(11):1285–305.
24. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):799–806.
25. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):641–8.
26. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. 2015 Dec 1;102(6):654–61.
27. Červínek L, Černá O, Čaniga M, Konířová E, Hluší A, Šimkovič M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*. 2012 Nov 1;96(5):594–9.
28. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395–403.

29. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019 Nov 17;30(8):946–56.
30. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;188(3):450–9.