

## Özgün Çalışma

Steroide Dirençli İmmün Trombositopeni Tedavisinde Eltrombopag Etkinliği:  
Retrospektif Tek Merkez DeneyimiEfficacy of Eltrombopag in the Treatment of Steroid Resistant Immune  
Thrombocytopenia: A Retrospective Single Center Experience

Jale Yıldız, Merve Aksu Söyler, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Bahar Uncu Ulu, Mehmet Bakırtaş,  
Derya Şahin, Hikmetullah Batği, Alparslan Merdin, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar,  
Mehmet Sinan Dal, Fevzi Altuntaş

University of Health Sciences, Dr.A.Y.Ankara Oncology Research and Education Hospital,  
Department of Hematology, Ankara/Turkey

## ABSTRACT

**Introduction:** Immune thrombocytopenia (ITP), which is also used as idiopathic thrombocytopenic purpura, is a clinical condition that can progress with severe thrombocytopenia and life-threatening bleeding. Thrombopoetin receptor analogues such as romiplostim and eltrombopag, which have been used in the last 10 years, are new agents with proven efficacy. Our aim in this study is to evaluate the efficacy and toxicity of eltrombopag in steroid resistant ITP patients with real life data.

**Methods:** This study was conducted with a retrospective evaluation of patients treated with a diagnosis of ITP between January 2012 and September 2020. Patients under 18 years of age and using eltrombopag for non-ITP indications were excluded from the study.

**Results:** The median age of 31 patients included in our study was 60 (25-87). Eighteen (58.0%) of these patients were women. The number of patients with at least one comorbidity was 19 (61.2%). All of the patients had received glucocorticosteroid treatment in the first line for ITP treatment. Splenectomy was applied as a second line treatment to 16 (51.6%) of these patients who were resistant to steroid treatment. Before eltrombopag, the median platelet value was  $11 \times 10^9/L$  ( $1 \times 10^9/L$  -  $46 \times 10^9/L$ ), while 24 (77.4%) patients responded to the treatment. In patients with a response, the median day 17 (day 3-57) thrombocyte count increased over  $50 \times 10^9/L$ . Sixteen of these patients (51.6%) had a response of 50 mg/day, seven (22.5%) 25 mg/day, and one (3.2%) patient 75 mg/day eltrombopag treatment. Two (6.4%) patients had an increase in grade 1 liver function tests. There was no patient who could not continue or interrupted the treatment due to side effects.

**Discussion and conclusion:** It has been observed that eltrombopag treatment is an effective and safe option even in the group of patients who have previously received multiple-line therapy in ITP treatment.

**Keywords:** ITP, eltrombopag, thrombopoetin receptor analogues, splenectomy

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur. Birinci basamakta kullanılan tedavilere yanıtız hastalarda son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları romiplostim ve eltrombopag etkinliği kanıtlanmış yeni ajanlardır. Bu çalışmadaki amacımız steroide dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

**Yöntem ve gereçler:** Bu çalışma Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. 18 yaş altı ve ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steroid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına

(%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. Eltrombopag öncesinde ortanca trombosit değeri  $11 \times 10^9/L$  ( $1 \times 10^9/L$  -  $46 \times 10^9/L$ ) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görülmüştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortanca 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı  $50 \times 10^9$  üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti. İki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüştü. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

**Tartışma ve Sonuç:** Eltrombopagin ITP tedavisi için daha önce çoklu basamak tedavi almış olan hasta grubunda bile etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** ITP, eltrombopag, trombopoetin reseptör analogları, splenektomi

## Giriş

İdiopatik trombositopenik purpura olarak da adlandırılan immün trombositopeni (ITP), megakaryositlere karşı B-lenfosit ve T-lenfositlerin oto-antikor aracılı reaksiyonu ile ortaya çıkan, derin trombositopeni ve hayatı tehdit edici kanamalarla seyredabilen bir klinik tablodur (1,2). ITP tedavisindeki temel amaç, mümkün olan en az tedavi ilişkili yan etkiyle trombosit sayısını güvenli aralığa yükselterek kanamayı engellemektir (3-5).

Tedaviye ihtiyaç duyan, ancak trombosit transfüzyonu gerektiren ciddi kanaması olmayan ITP'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler önerilmektedir. Kısa süreli glukokortikoid tedavisi genellikle güvenli ve iyi tolere edilebilir bir seçenekken; yüksek doz glukokortikosteroid (pulse) ise biraz daha fazla yan etki profiline sahiptir. İntravenöz immünglobulin (IVIg) de birinci basamakta bir tedavi seçeneği olmakla birlikte steroid toksisitelerini tolere edemeyen veya daha hızlı trombosit sayısı artışına ihtiyaç duyulan, aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda kullanılmaktadır (6-8). ITP tedavisinde kullanılan ajanlardan biri olan Anti-D immün globulin (RhoGAM), Rh grubu sisteminin D antijenine yönelik bir immün globulindir. Makrofajların Fc reseptörlerini anti-D kaplı eritrositler ile doyurarak trombosit sayısını artırdığı düşünülmektedir (9).

Birinci basamakta kullanılan bu tedavilere yanıtız hastalarda ise splenektomi, rituksimab, immüsupresif tedaviler yanında son 10 yıldır kullanılmaya başlanan trombopoetin reseptör analogları da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (10-12). Rompilostim ve eltrombopag bu grupta yer alan etkinliği

kanıtlanmış yeni ajanlardır. Altı aydan uzun süredir tedavi görmekte olan ITP hastalarının %80'inde trombosit sayısını  $50 \times 10^9$  seviyesinin üzerine çıkarabildiği faz çalışmalarında gösterilmiştir (13-17).

Bu çalışmadaki amacımız steroide dirençli ITP hastalarında eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışması Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2012 – Eylül 2020 tarihleri arasında ITP tanısı ile tedavi edilen hastaların dosya verilerinin değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Çalışma öncesinde lokal etik kurul onayı alınmıştır.

ITP tanısı ile tedavi edilen, 18 yaş üstü, eltrombopag tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmişken, 18 yaş altı, ITP dışı endikasyonla eltrombopag kullanan ve tıbbi bilgileri eksik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Primer ITP, Uluslararası Konsensus Raporu'nda kabul edilen şekliyle; trombositopeni nedeni olabilecek herhangi bir hastalık olmaksızın görülen izole trombositopeni ( $<100 \times 10^9/L$ ) olarak tanımlanmıştır (18).

Çalışmaya uygun olan hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi demografik özellikleri ile eltrombopag öncesi ITP için uygulanan tedaviler, eltrombopag başlangıç tarihi, tedavi başlangıcındaki trombosit değeri, eltrombopag kullanım dozu, eltrombopag tedavisine yanıt durumu, tedavi yanıt zamanı ve eltrombopag ilişkili yan etkiler kayıt altına alınmıştır.

Tablo 1: Hasta özellikleri

	N:31	%
Yaş	60 (25-87)	
Ortanca(en az-en çok)		
Cinsiyet		
Kadın	18	58.0
Erkek	13	41.9
Komorbid hastalık		
Var	19	61.2
Yok	12	38.7
Tedavi öncesi trombosit sayısı	11x10 <sup>9</sup> /L (1 - Ortanca (en az-en çok) 46x10 <sup>9</sup> /L)	
Eltrombopag öncesi tedavi basamakları		
1	2	6.4
2	11	35.4
3	14	45.1
4	3	9.6
5	1	3.2
Splenektomi		
Var	16	51.6
yok	15	48.3

Çalışmanın birincil sonlanım noktası eltrombopag ile elde edilen yanıt oranını belirlemektir. Eltrobopag tedavisi sonrasında trombosit sayısının 50x10<sup>9</sup> ve üzerine yükselmesi tedavi yanıtı olarak tanımlandı. Çalışmamızın ikincil sonlanım noktaları ise eltrombopag tedavisine yanıt zamanı ve tedavi ilişkili yan etkileri araştırmaktır.

Yan etki derecelendirmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events sistemi kullanılmıştır (19).

Hasta ile demografik ve tedavi ilişkili bilgiler manuel hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik hasta kayıtları incelenerek elde edildi. Elde edilen veriler SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı aracılığıyla analiz edildi. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal verilerin dağılımı ortalama ± standart sapma (SS) olarak rapor edildi, normal olmayan dağılıma sahip ve parametrik olmayan veriler veriler medyan (ortanca) olarak rapor edildi.

### Bulgular

Merkezimizde eltrombopag tedavisi verilmiş olan 57 hastadan 26'sı ITP dışı endikasyonla

eltrombopag almış olduğu ya da pediatrik grupta olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil edilen 31 hastanın ortanca yaşı 60'dı (25-87). Bu hastaların 18'i (%58.0) kadındı. En az bir komorbiditesi olan hasta sayısı 19'du (%61.2). En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (n:10, %32.2) ve Diabetes Mellitus (n:8, %25.8) iken, iki (%6.4) hastanın eşlik eden malignitesi mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

Hastaların tamamı ITP tedavisi için birinci sırada glukokortikosteroid tedavisi almıştı. Steroid tedavisine dirençli olan bu hastaların 16'sına (%51.6) ikinci sıra tedavi olarak splenektomi uygulanmıştı. İleri yaş, eşlik eden hastalık, cerrahi mortalite riskinin yüksek olması ve hastanın kabul etmemesi gibi nedenlerle 15 (%48.3) hastaya splenektomi yapılmamıştı. Steroid ve/veya splenektomiye dirençli olan bu hastalarda eltrombopag öncesinde kullanılan diğer tedaviler; sekiz (%25.8) hastada vinkristin, üç (%9.6) hastada azatiopurin ve iki (%6.4) hastada ise rituksimabdı. Yirmi üç (%74.1) hastanın klinik seyrinde cerrahi öncesinde trombosit sayısını yükseltmek ya da kanama kontrolü gibi nedenlerle IVIG tedavisi verildiği görüldü.

Eltrombopag öncesinde ortanca trombosit değeri 11x10<sup>9</sup>/L (1x10<sup>9</sup>/L - 46x10<sup>9</sup>/L) iken 24 (%77.4) hastada tedaviye yanıt görül-müştü. Yanıt elde edilen hastalarda ortanca 17.günde (3-57.gün) trombosit sayısı 50x10<sup>9</sup> üzerine çıkmıştı. Bu hastaların 16'sında (%51.6) 50 mg/gün, yedisinde (%22.5) 25 mg/gün, ve bir (%3.2) hastada ise 75 mg/gün eltrombopag tedavisi ile yanıt elde edilmişti.

Eltrombopag tedavisi alan hastaların hiçbirinde kanama nedeniyle ölüm gerçekleşmemişti. Yan etkilere bakıldığında iki (%6.4) hastada grade 1 karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yaşanmıştı. Yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen ya da tedaviye ara veren hastamız ise yoktu.

### Tartışma

Bu çalışmamızda ITP'li hastalarda eltrombopag kullanımının etkililiğini ve güvenliğini gerçek yaşam verileriyle

retrospektif olarak değerlendirdik. Steroid, IVIG, splenektomi, immunsupresif ajanlar ve rituksimab gibi yoğun tedavilere yanıt alınamayan ITP'li hasta grubumuzda eltrombopag ile %77 oranında yanıt elde edildiği görülmüş olup doz kısıtlayıcı ya da tedavi sonlandırılmasına neden olabilecek yan etki gözlenmemiştir.

ITP tedavisinde eltrombopag tedavisinin kanama riski ve trombosit sayısı üzerine olan etkisini araştıran ilk faz 3 randomize çalışma 2009 yılında yayınlanmıştır. Toplam 23 farklı ülkeden 110 hastanın dahil edildiği bu çalışmada eltrombopag kolunda plasebo koluna göre anlamlı olarak daha fazla hastada yanıt elde edildiği görülmüştür ( $p < 0.0001$ ). Grad 3-4 yan etki sıklığı ise plasebo ve eltrombopag kollarında benzer bulunmuştur (20). 2011 yılında yayınlanan, benzer dizayna sahip pivotal RAISE çalışmasında ise eltrombopag grubundaki 135 hastanın %79'unda yanıt elde edilmişken bu oran plasebo grubunda %28'di (17). Yan etki olarak da hastaların %7'sinde aminotransferaz düzeylerinde orta derecede yükselme gözlenmiştir. Bu çalışmada bildirilen gerek yanıt oranı, gerekse ilaç ilişkili karaciğer toksisitesi çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla çok benzerdir.

ITP tedavisinde uzun dönemde eltrombopag etkinliğini ve yan etkilerini değerlendiren en kapsamlı çalışmalardan biri yaklaşık 300 kronik ITP hastasını içeren EXTEND çalışmasıdır (14). Bu çalışmada eltrombopag tedavisi ile splenektomize hastalarda %80, splenektomi yapılmayanlarda ise %88 oranında hastada en az bir kez trombosit

sayısının  $50 \times 10^9/L$  üzerine çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın güvenlik sonuçlarındaysa hastaların %13'ünde en az bir yan etki görüldüğü, %4'ünde trombo-embolik olay, %2'sinde ise karaciğer testlerinde yükselme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen yanıt oranları EXTEND çalışmasındakine oldukça benzer-ken tedavi ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki yan etkilerin kayıt altına alınmamış olması ve etnik farklılıkların yan etki sıklığındaki bu farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde, Ege Bölgesi'nde sekiz farklı merkeze ait 40 hastalık eltrombopag deneyiminde toplam yanıt oranı %87 olarak bildirilmiştir (21). Ciddi yan etki olarak ise bir hastada venöz sinüs trombozu, diğer bir hastada ise kesin olarak tedavi ilişkili olmayan akut myokard enfarktüsü sonrasında ölüm geliştiği raporlanmıştır. Yanıt oranı çalışmamızdakine göre biraz daha iyi görünmekle birlikte bu çalışmada da eltrombopag ilişkili yan etki sıklığı çalışmamızdakine benzerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif ve hasta sayısının az olmasıydı. Özellikle ilaç ilişkili yan etkilerin kayıt altına alınmasındaki yetersizlik tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da önemli olumsuz özelliklerden biriydi. Hasta sayısının az olması da eltrombopag yanıtı ile ilişkili olabilecek faktörlerin araştırılmasını engellemiştir.

Sonuç olarak ITP tedavisinde daha önce çoklu basamak tedavi almış hasta grubunda bile eltrombopag tedavisinin etkin ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

#### REFERANSLAR

1. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006; 133(4): 364-374.
2. 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.
3. Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44: 12-23.

4. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006; 64: 356-63.
5. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106: 2244-51.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829-3866.
7. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force.

- Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4): 574-596.
8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.
  9. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanisms of action. *Semin Hematol.* 1998; 35(1 Suppl 1): 14-22.
  10. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia [published correction appears in *Br J Haematol.* 2017 May;177(4):661]. *Br J Haematol.* 2017;177(1):39-54.
  11. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;188(3):450-459.
  12. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol.* 2017; 106(4): 508-516.
  13. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1889-99.
  14. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013;121:537-45.
  15. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011; 118:4338-45.
  16. Gonzalez-Lopez TJ, Alvarez-Roman MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97:297-302.
  17. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2011 Jan 29; 377(9763): 382]. *Lancet.* 2011; 377(9763): 393-402.
  18. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-186.
  19. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (Accessed on March 09, 2018).
  20. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9664):641-648.
  21. Özdemirkiran F, Payzın B, Kiper HD, et al. Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: The Aegean Region of Turkey Experience. *Turk J Haematol.* 2015;32(4):323-328.

Corresponding author e-mail: dr.jalevardi@hotmail.com

Orcid ID:

Jale Yıldız 0000-0002-8235-1570

Merve Aksu Söyler 0000-0002-9342-144X

Tuğçe Nur Yiğenoğlu 0000-0001-9962-8882

Bahar Uncu Ulu 0000-0002-6230-9519

Mehmet Bakırtaş 0000-0003-3216-482X

Derya Şahin 0000-0002-0945-8398n

Hikmetullah Batgi 0000-0002-5993-1403

Alparslan Merdin 0000-0003-1689-630X

Dicle İskender 0000-0002-6062-6422

Merih Kızıl Çakar 0000-0003-0978-0923

Mehmet Sinan Dal 0000-0002-5994-2735

Fevzi Altuntaş 0000-0001-6872-3780

Doi: 10.5505/aot.2021.50103