

# Eltrombopag in the treatment of aplastic anemia in Croatia - a CROHEM study

---

**Pulanić, Dražen; Ranković, Ena; Krečak, Ivan; Blaslov, Viktor; Vodanović, Marijo; Gverić-Krečak, Velka; Jakić-Bubalo, Marinka; Desnica, Lana; Perić, Zinaida; Valković, Toni; ...**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2020, 142, 372 - 372**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

<https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-55>

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:624379>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*


[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





# Eltrombopag u liječenju aplastične anemije u Hrvatskoj – KROHEM-ova studija

## Eltrombopag in the treatment of aplastic anemia in Croatia – a CROHEM study

Dražen Pulanić<sup>1,2</sup> , Ena Ranković<sup>1</sup>, Ivan Krečak<sup>3</sup>, Viktor Blaslov<sup>4</sup>, Marijo Vodanović<sup>1</sup>, Ana Boban<sup>1,2</sup>, Velka Gverić-Krečak<sup>3</sup>, Marinka Jakić-Bubalo<sup>4</sup>, Lana Desnica<sup>1</sup>, Zinaida Perić<sup>1,2</sup>, Toni Valković<sup>5</sup>, Ranka Serventi-Seiwerth<sup>1</sup>, Silva Zupančić Šalek<sup>1,6</sup>, Igor Aurer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup>Odjel za hematologiju, Opća bolnica Šibenik

<sup>4</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Split

<sup>5</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>6</sup>Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

### Deskriptori

APLASTIČNA ANEMIA – farmakoterapija;  
TROMBOPOETINSKI RECEPTORI – agonisti;  
BENZOATI – doziranje, terapijska uporaba;  
HIDRAZINI – doziranje, terapijska uporaba;  
PIRAZOLI – doziranje, terapijska uporaba;  
ISHOD LIJEČENJA; HRVATSKA

### Descriptors

ANEMIA, APLASTIC – drug therapy;  
RECEPTORS, THROMBOPOIETIN – agonists;  
BENZOATES – administration and dosage,  
therapeutic use; HYDRAZINES – administration  
and dosage, therapeutic use; PYRAZOLES  
– administration and dosage, therapeutic use;  
TREATMENT OUTCOME; CROATIA

**SAŽETAK.** *Cilj istraživanja:* Cilj je ovog rada prikaz prvih hrvatskih iskustava pri primjeni eltrombopaga (peroralnog agonista trombopoetinskih receptora), nove opcije u liječenju aplastične anemije (AA). *Ispitanici i metode:* U ovu retrospektivnu analizu uključeni su odrasli bolesnici sa stečenom AA, liječeni eltrombopagom u hrvatskim hematološkim centrima. *Rezultati:* Od 2015. do 2019. eltrombopagom je liječeno 13-ero bolesnika s AA (9 žena (69%), medijan dobi 59 (26 – 79) godina): 6-ero ih je imalo tešku aplastičnu anemiju, 6-ero vrlo tešku, a 1 paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju s fenotipom teške AA. Svi su primili eltrombopag nakon prethodne, najmanje jedne linije terapije, i to ili kao monoterapiju ili u kombinaciji s ciklosporinom s niskom dozom metilprednizolona ili bez nje. Hematološki odgovor postiglo je 7-ero (54%) bolesnika: kompletnu remisiju njih četvero, parcijalnu remisiju dvoje, minimalan odgovor jedna bolesnica, a 6-ero (46%) bolesnika bilo je refrakturno. Medijan trajanja primjene eltrombopaga bio je 4 mjeseca (1,5 – 40 mjeseci). Primijenjena srednja doza eltrombopaga bila je 150 mg na dan, a opisane nuspojave bile su u skladu s poznatim podatcima o sigurnosti lijeka. Medijan praćenja iznosio je 16 (2 – 48) mjeseci, a u tom je razdoblju 69% bolesnika i dalje živo. U bolesnice, koja je postigla minimalan odgovor, nakon 8 mjeseci liječenja nastao je relaps AA i razvila se nova citogenska promjena (trisomija 8). Četiri su bolesnika umrla 7 (1 – 12) mjeseci poslije prekida terapije eltrombopagom, i to zbog komorbiditeta i infekcija. *Zaključak:* Prikazani podatci iz rutinskoga kliničkog rada hrvatskih hematoloških centara potvrđuju da je eltrombopag zanimljiva nova opcija liječenja odraslih bolesnika sa stečenom teškom AA, posebno onih koji su refrakturni na prethodnu imunosupresivnu terapiju i/ili nisu prikladni za transplantaciju alogeničnih krvotvornih matičnih stanica.

**SUMMARY.** *Aim:* The aim of this study was to present the first Croatian experience with eltrombopag (a peroral thrombopoietin receptor agonist) as the novel treatment option for aplastic anemia (AA). *Patients and Methods:* This was a retrospective analysis on the use of eltrombopag for adult patients with acquired AA among Croatian hematology centers. *Results:* Between 2015 and 2019, thirteen adult patients (nine female (69%), median age 59 (26-79) years) with acquired AA were treated with eltrombopag: six of them had severe AA, six very severe AA, and one had paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with severe AA phenotype. All patients received eltrombopag after at least one previous line of treatment, either as a monotherapy or in combination with cyclosporine +/- low dose methylprednisolone. Hematological response was achieved in seven (54%) patients: complete remission in four, partial remission in two, and minimal response in one patient, while six (46%) patients were refractory. Median duration of eltrombopag administration was four (1,5-40) months. Median dose of eltrombopag was 150 mg per day and adverse events were consistent with the known safety data of the drug. Sixty-nine percent of the patients were still alive at a median follow up of 16 (2-48) months. One patient who achieved minimal response relapsed after eight months of treatment and developed new cytogenetic change (trisomy 8). Four patients died, seven (1-12) months after discontinuation of eltrombopag therapy, due to comorbidities and infections. *Conclusion:* Presented data from Croatian hematology centers in the real-world setting confirm that eltrombopag is an interesting new modality to treat adult patients with acquired severe AA, especially for those who are refractory to prior immunosuppressive therapy and/or unsuitable for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.,  
<https://orcid.org/0000-0002-1177-8921>

Odjel za hemostazu i trombozu  
te benigne bolesti krvotvornog sustava,  
Zavod za hematologiju,  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb;  
e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 3. srpnja 2020.,  
prihvaćeno 12. listopada 2020.

Aplastična anemija (skr. AA) bolest je koja zahvaća multipotentne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži, zbog čega nastaje hipocelularna ili acelularna koštana srž, što rezultira pancitopenijom u perifernoj krvi.<sup>1-4</sup> Riječ je o rijetkoj bolesti s incidencijom od 2 do 5 oboljelih na milijun osoba na godinu.<sup>1-4</sup> Većinom je AA stečena bolest, dok rijetko nastaje kao posljedica nasljednog poremećaja poput Fanconijeve anemije. Stečena AA najčešće je idiopatska, no može biti i sekundarna, uzrokovana virusnim infekcijama, lijekovima, metaboličkim ili autoimunskim poremećajima. U patofiziologiji stečene AA najvažniji su autoreaktivni T-limfociti, aktivirani toksičnom noksom, koji zatim suprimiraju ili uništavaju ishodišne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži.<sup>1-4</sup> Klinički simptomi AA posljedica su citopenije periferne krvi. Uz blaže do izražene simptome hemoragijske dijateze zbog trombocitopenije prisutni su i simptomi anemije (umor, slabost, blijeda koža, zaduha...) i/ili neutropenije (ponavljane infekcije). *Teška* AA definira se hipocelularnošću koštane srži (celularnost manja od 25% ili celularnost od 25 do 50% s manje od 30% krvotvornih stanica u biop-tatu koštane srži) i citopenijom u perifernoj krvi s barem dva od ova tri obilježja: a) manje od  $20 \times 10^9/L$  retikulocita, b) manje od  $0,5 \times 10^9/L$  neutrofilnih granulocita i c) manje od  $20 \times 10^9/L$  trombocita. *Vrlo teška* AA ima manje od  $0,2 \times 10^9/L$  neutrofilnih granulocita, uz ostale kriterije kao i *teška* AA. *Neteška* AA ne ispunjava kriterije ni za *tešku* niti za *vrlo tešku* aplastičnu anemiju uz hipocelularnost koštane srži.<sup>1-4</sup>

Strategija liječenja AA ovisi o težini bolesti i dobi bolesnika. Također, potrebno je liječiti potencijalno reverzibilni uzrok aplazije u sekundarnoj stečenoj AA. Za sve bolesnike važna je potporna terapija (transfuzijsko liječenje, profilaksa i liječenje infekcija).<sup>1-4</sup> Najučinkovitija metoda liječenja *teške* i *vrlo teške* AA jest transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica (skr. aloTKMS). AloTKMS od srodnog donora s identičnim HLA-om prva je linija liječenja AA u bolesnika mlađih od 40 godina,<sup>1-4</sup> a, prema nekim radovima, i onih do 50 godina.<sup>5,6</sup> Za starije bolesnike aloTKMS metoda je izbora nakon neuspjeha liječenja imunosupresivnom terapijom (ako su podobni za takav način liječenja).<sup>1-4</sup> U starijih bolesnika i onih koji nisu kandidati za aloTKMS ili nemaju odgovarajućeg donora primjenjuje se imunosupresivna terapija (skr. IST) kombinacijom antitimocitnoga globulina (skr. ATG) i ciklosporina (skr. CSP).<sup>1-4</sup> Terapijski odgovor na standardni IST kreće se između 60 do 70%, međutim, u oko 35% bolesnika koji su inicijalno odgovorili na IST dolazi do povrata bolesti.<sup>1-4</sup> Stari bolesnici s teškim komorbiditetima nisu podobni za agresivnu terapiju (ni za aloTKMS niti za intenzivan IST), nego mogu imati zadovoljavajuću kvalitetu života samo uz potpurnu terapiju.

Nova terapijska opcija pri liječenju AA jest eltrombopag, oralni agonist trombopoetinskog receptora, inicijalno odobren za liječenje imunosne trombocitopenije (skr. ITP). Novija su istraživanja pokazala da je učinkovit i u liječenju *teške* AA.<sup>7-8</sup> Eltrombopag potiče krvotvorni odgovor u sve tri loze u bolesnika s refraktornom *teškom* AA.<sup>7</sup> Veže se za trombopoetinski receptor c-MPL, izražen na krvotvornim matičnim stanicama, dovodeći do njihove proliferacije i ekspanzije, a možda ima i imunomodulatorne učinke. Rezultati kliničke studije faze II u bolesnika s refraktornom *teškom* AA pokazali su odgovor u 40% bolesnika na monoterapiju eltrombopagom,<sup>7-8</sup> što je dovelo do odobrenja tog lijeka za liječenje relapsno refraktorne *teške* AA u SAD-u (engl. *Food and Drug Administration* – skr. FDA) i Europi (engl. *European Medicines Agency* – skr. EMA).<sup>9</sup> Dodavanje eltrombopaga standardnom IST-u u prvoj liniji liječenja *teške* AA povezano je s višom stopom hematološkog odgovora nakon šest mjeseci u usporedbi s povijesnim kontrolama.<sup>10</sup> Eltrombopag je, prema sažetku opisa svojstava lijeka odobrenom od EMA-e, indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom *teškom* AA koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica,<sup>9</sup> dok je američka FDA proširila indikaciju za eltrombopag i za prvu liniju liječenja *teške* AA u kombinaciji sa standardnim IST-om u odraslih bolesnika, kao i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine ili starijih.<sup>11</sup> U ovom radu prikazujemo prve rezultate primjene eltrombopaga u Hrvatskoj pri liječenju odraslih bolesnika s aplastičnom anemijom.

## Materijal i metode

U sklopu aktivnosti Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (skr. KROHEM) provedena je retrospektivna analiza primjene eltrombopaga u liječenju bolesnika s aplastičnom anemijom u hrvatskim hematološkim centrima. Sudjelovala su četiri hematološka centra koja su bolesnike s AA liječili eltrombopagom: Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički bolnički centar Split, Klinički bolnički centar Rijeka i Opća bolnica Šibenik. Analizirani su samo bolesnici koji su primali terapiju eltrombopagom barem 6 tjedana. Kompletna remisija (KR) definirana je kao oporavak krvne slike s hemoglobinom  $> 100 \text{ g/L}$ , neutrofilima  $> 1,5 \times 10^9/L$  i trombocitima  $> 100 \times 10^9/L$ . Parcijalna remisija (PR) definirana je kao transfuzijska neovisnost s bilo kojim stupnjem poboljšanja krvne slike. Minimalan odgovor određen je kao poboljšanje u jednoj liniji ili više njih, bez ispunjavanja uvjeta PR-a, dok se izostanak odgovora odnosio na bolesnike koji nisu zadovoljavali nijedan od navedenih kriterija. Prisutnost klona paroksizmalne noćne hemoglobinurije (skr. PNH) detektirana

TABLICA 1. BOLESNICI SA STEČENOM AA KOJI SU U HRVATSKOJ LIJEČENI ELTROMBOPAGOM  
TABLE 1. PATIENTS WITH ACQUIRED AA TREATED WITH ELTROMBOPAG IN CROATIA

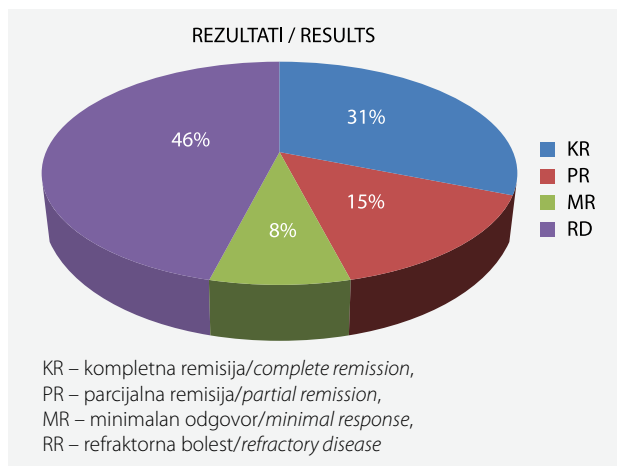
Karakteristike bolesnika/Patients' characteristics	N (%)
<b>Spol/Sex</b>	
Ženski/Female	9 (69%)
Muški/Male	4 (31%)
<b>Dob (medijan, raspon)/Age (median, range)</b>	59 (26 – 79)
<b>Dijagnoza/Diagnosis</b>	
Teška AA/Severe AA	6 (46%)
Vrlo teška AA/Very Severe AA	6 (46%)
PNH s fenotipom teške AA /PNH with very severe AA phenotype	1 (8%)
Prisutan klon PNH/PNH clone present	6 (46%)
Citogenske promjene/Cytogenetic changes	2 (15%)
Prethodne linije terapije (medijan, raspon) /Previous lines of treatment (median, range)	1 (1 – 4)
Vrijeme od dijagnoze do uvođenja eltrombopaga u mjesecima (medijan, raspon) /Time from diagnosis to eltrombopag treatment in months (median, range)	7 (2 – 276)
<b>Način primjene eltrombopaga/Eltrombopag administration</b>	
Monoterapija/Monotherapy	3 (23%)
uz CSP/with CSP	6 (46%)
uz steroid/with steroid	4 (31%)
Trajanje terapije eltrombopagom u mjesecima (medijan, raspon)/Duration of eltrombopag treatment in months (median, range)	4 (1,5 – 40)

CSP – ciklosporin/cyclosporine, AA – aplastična anemija/aplastic anemia, PNH – paroksizmalna noćna hemoglobinurija/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

je protočnom citometrijom. Dijagnoza AA postavljena je prema etabliranim dijagnostičkim kriterijima.<sup>2–4</sup> Podatci su analizirani deskriptivnim statističkim metodama i grafičkim prikazima.

## Rezultati

Od ožujka 2015. godine do svibnja 2019. godine tri-naestero odraslih bolesnika (9 žena (69%), medijan dobi 59 (26 – 79) godina) sa stečenom AA liječeno je eltrombopagom u hrvatskim hematološkim centrima. Šestero ih je imalo tešku aplastičnu anemiju, 6-ero vrlo tešku, a 1 PNH s fenotipom teške AA (tablica 1.). U još 5-ero bolesnika metodom protočne citometrije detektiran je mali klon PNH (od 1 do 5%) prije započinjanja primjene eltrombopaga. Dvoje bolesnika imalo je citogenske promjene (jedan bolesnik duplikaciju 1q25, a jedna bolesnica nedostatak kromosoma X) prije po-



SLIKA 1. REZULTATI LIJEČENJA ELTROMBOPAGOM BOLESNIKA SA STEČENOM AA U HRVATSKIM HEMATOLOŠKIM CENTRIMA  
FIGURE 1. RESULTS OF ELTROMBOPAG TREATMENT OF PATIENTS WITH ACQUIRED AA IN CROATIAN HEMATOLOGY CENTERS

četka liječenja eltrombopagom. Svi su bolesnici primili eltrombopag nakon najmanje jedne prethodne linije terapije za AA (raspon od 1 do 4 prethodne linije terapije). Jedna bolesnica prethodno je liječena pomoću dva aloTKMS-a, 5-ero bolesnika prije eltrombopaga primilo je ATG s CSP-om, dok su ostali prije eltrombopaga liječeni različitim kombinacijama i linijama terapije (sedmero bolesnika CSP-om s metilprednizolonom, tri samo CSP-om, dva samo metilprednizolonom, a jedna je bolesnica primala danazol pa eritropoetin), uz transfuzijsku potporu. Medijan vremena od dijagnoze do uvođenja eltrombopaga u terapiju bio je 7 mjeseci (raspon 2 – 276 mjeseci) (tablica 1.).

Tri bolesnika primila su eltrombopag kao monoterapiju, 6-ero bolesnika liječeno je kombinacijom eltrombopaga i CSP-a, a 4 su bolesnika uz eltrombopag primala i niske doze metilprednizolona.

Hematološki odgovor postignut je u 7-ero (54%) bolesnika. Kompletnu remisiju postigla su 4 bolesnika, parcijalnu remisiju 2 bolesnika, minimalan odgovor jedna bolesnica, a njih 6-ero (46%) bilo je refraktorno na eltrombopag (slika 1.). Medijan trajanja primjene eltrombopaga bio je 4 mjeseca (1,5 – 40 mjeseci). Srednja doza eltrombopaga bila je 150 mg na dan. U dva bolesnika zabilježen je porast jetrenih transaminaza zbog čega je u jednog bolesnika prekinuto primanje eltrombopaga, a ujedno je bio i refraktoran na terapiju. U bolesnice, koja je inicijalno postigla minimalan odgovor, poslije 8 mjeseci liječenja razvio se relaps AA uz razvoj nove citogenske promjene (trisomija 8), nakon čega joj je prekinuto davanje eltrombopaga.

Nije uočen trend boljeg odgovora pojedinih podskupina bolesnika (podijeljenih prema kombinaciji lijekova, prema broju prethodnih linija terapije, s obzirom na prijašnju kombinaciju ATG-a i CSP-a ili onih s teškom AA u odnosu prema onima s vrlo teškom AA).



Nakon medijana praćenja od 16 (2 – 48) mjeseci 9-ero (69%) bolesnika i dalje je živo. Četiri su bolesnika umrla, tri s *teškom* AA i jedan s *vrlo teškom* AA, i to 7 (1 – 12) mjeseci poslije prekida terapije eltrombopagom, zbog komorbiditeta i infekcija.

### Rasprava

Eltrombopag je svakako zanimljiva nova terapijska opcija u liječenju AA. Prema sažetku opisa svojstava lijeka odobrenom od EMA-e, indiciran je u odraslih bolesnika sa stečenom *teškom* AA koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.<sup>9</sup> Američka FDA proširila je indicaciju za eltrombopag i za prvu liniju liječenja *teške* AA u kombinaciji sa standardnim IST-om u odraslih bolesnika, kao i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine ili starijih.<sup>11</sup> Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi eltrombopag se često primjenjuje i u drugim terapijskim linijama i kombinacijama liječenja.<sup>12,13</sup> Primjerice, u radu koji je opisao uporabu eltrombopaga u Europi izvan kliničkih studija, 71,1% bolesnika s AA primalo je lijek ili kao prvu liniju terapije ili kao dio kombinirane terapije s drugim lijekovima neovisno o broju terapijskih linija.<sup>13</sup> Doziranje eltrombopaga u AA drukčije je nego u ITP-u, s višom dnevnom dozom lijeka i duljim vremenom dokad trebamo procijeniti učinkovitost terapije u odnosu prema primjeni lijeka u ITP-u.<sup>9</sup> Liječenje ne smije počinjati u bolesnika s postojećim citogenetskim abnormalnostima na kromosomu 7. Liječenje eltrombopagom u AA u odraslih potrebno je započeti dozom od 50 mg jedanput na dan (za bolesnike azijskog podrijetla 25 mg/dan). Hematološki odgovor nalaže titraciju doze, do maksimalno 150 mg na dan.<sup>9</sup>

U objavljenim studijama navodi se apsolutni broj retikulocita prije započinjanja terapije eltrombopagom kao navješćivač (prediktor) odgovora na primanje lijeka,<sup>7,8</sup> dok dob, broj neutrofila, broj prijašnjih ciklusa imunosupresivne terapije, vrijeme od posljednjeg ciklusa imunosupresivne terapije, trajanje dijagnoze AA te primarno refraktorna bolest u odnosu prema relapsno refraktornoj bolesti nisu bili prediktori odgovora na primanje eltrombopaga,<sup>7,8</sup> kao ni razine trombopoetina.<sup>8</sup> U multivarijatnoj analizi studije uporabe eltrombopaga pri AA u stvarnom životu kombinacijska terapija eltrombopag + CSP + ATG bila je prediktor odgovora u odnosu prema monoterapiji eltrombopagom ( $p = 0,04$ ).<sup>13</sup>

U naših bolesnika s AA, koji su primili barem jednu prethodnu liniju terapije, peroralnim eltrombopagom postignut je odgovor u njih 54%. Bolesnici su eltrombopag općenito dobro podnosili. Kod jednoga je zabilježena hepatotoksičnost koja je dovela do prekida liječenja eltrombopagom, no taj je bolesnik bio i refrakto-

ran na terapiju. Nije zabilježen nijedan tromboembolijski incident. U jedne bolesnice, koja je inicijalno postigla minimalan odgovor, poslije 8 mjeseci liječenja nastala je nova citogenska promjena (trisomija 8) uz relaps AA, nakon čega joj je prekinuto davanje eltrombopaga.

Eltrombopag u liječenju AA terapijska je opcija koja obećava, no i dalje ostaju otvorena neka pitanja – optimalna uporaba lijeka, potreba za istodobnom imunosupresivnom terapijom, hoće li se rabiti i u sklopu aloTKMS-a, prediktori odgovora ili relapsa. U svijetu se provodi više kliničkih istraživanja koja bi mogla odgovoriti na neka od ovih pitanja.<sup>14</sup>

Tijekom nedavnoga, virtualno održanog kongresa Europskog udruženja za transplantaciju krvi i koštane srži (engl. *European Society for Blood and Marrow Transplantation* – EBMT) nagrađen je rad Radne skupine za tešku aplastičnu anemiju EBMT-a o prospektivnoj multicentričnoj studiji faze III koja je uspoređivala učinak prethodno neliječenih bolesnika s *teškom* AA koji su primali konjski ATG + CSP + eltrombopag (96 bolesnika) u odnosu prema onima koji su primali konjski ATG + CSP (101 bolesnik). Primarni cilj studije bio je hematološki kompletan odgovor tri mjeseca poslije početka terapije, što je statistički značajno bolje postignuto u skupini koja je primala ATG + CSP + eltrombopag (21,9% naspram 9,9%;  $p = 0,012$ ). Sveukupan odgovor (koji je uključivao kompletan i parcijalan odgovor) bio je 59,4% u bolesnika koji su primali ATG + CSP + eltrombopag u odnosu prema 31,7% u onih koji su primali ATG + CSP. Nuspojave su bile podjednake u obje skupine bolesnika. Autori zaključuju da rezultati ove prospektivne studije faze III podupiru kombinaciju konjskog ATG-a, CSP-a i eltrombopaga kao sljedećeg standarda prve linije liječenja bolesnika s *teškom* i *vrlo teškom* AA koji nisu prikladni za aloTKMS.<sup>15</sup>

I dalje je potreban određen oprez zbog moguće klonske evolucije i transformacije u mijelodisplaziju uz primanje eltrombopaga. Incidencija klonskih poremećaja u objavljenim studijama iznosila je 19%, s pojavom displastičnih promjena u 5% bolesnika.<sup>16</sup>

Rezultati naše studije prikazuju prva iskustva liječenja AA eltrombopagom u Hrvatskoj u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Iako opisujemo relativno malen broj bolesnika, riječ je o svim odraslim bolesnicima u Hrvatskoj s tom rijetkom i *teškom* bolesti koji su liječeni novim modalitetom terapije u opisanom razdoblju. Potrebno je dulje praćenje ovih bolesnika, a podatci dobiveni liječenjem bolesnika u stvarnom životu izvan kliničkih ispitivanja dodatno će utvrditi poziciju eltrombopaga u liječenju bolesnika s AA.

### Izjava o sukobu interesa:

Autori izjavljuju da nisu ni u kakvom sukobu interesa. Pisanje ovog rada nije financijski potpomognuto.

## LITERATURA

1. *Bacigalupo A.* How I treat aplastic anaemia. *Blood* 2017;129(11):1428–36.
2. *Pulanić D, Desnica L.* Aplastična anemija – dijagnostika i liječenje te složene bolesti. *Medix* 2019;136/137:151–5.
3. *Pulanić D, Desnica L, Boban A i sur.* Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečene aplastične anemije u odraslih. *Bilten Krohema* 2020;12(1):42–7.
4. *Killick SB, Bown N, Cavenagh J i sur.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016;172(2):187–207.
5. *Meyers G, Maziarz RT.* Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(10):1479–88.
6. *Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, Passweg JR.* Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:178–9.
7. *Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B i sur.* Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014;123(12):1818–25.
8. *Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR i sur.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012;367(1):11–9.
9. *EMA.* Sažetak opisa svojstava lijeka Revolade (eltrombopag). Posljednji odobreni sažetak. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 28. 6. 2020.
10. *Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T i sur.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017;376(16):1540–50.
11. *FDA.* Odobrene indikacije za lijek Promacta (eltrombopag). Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022291s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022291s021lbl.pdf). Pristupljeno: 28. 6. 2020.
12. *Hwang Y-Y, Gill H, Chan T i sur.* Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology* 2018;23(7):399–404.
13. *Ecsedi M, Lengline É, Knol-Bout C i sur.* Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol* 2019;98(6):1341–50.
14. *Scheinberg P.* Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018(1):450–6.
15. *de Latour RP, Marsh J, Iacobelli S i sur.* Results of the EBMT SAAWP phase III prospective randomized multicenter RACE study of horse ATG and cyclosporin with or without eltrombopag in naïve SAA patients. EBMT 2020 46<sup>th</sup> Annual Meeting Congress Abstract – Van Bekkum Award. Dostupno na: <https://www.professionalabstracts.com/ebmt2020/iPlanner/#/presentation/776>. Pristupljeno: 7. 9. 2020.
16. *McCormack PL.* Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia. *Drugs* 2015;75(5):525–31.

