



UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

## **Secondlinetherapie bei ITP**

Zuerst Rituximab - Thrombopoetinagonisten

C. von Auer

# Secondlinetherapie

These:

**Medikamentöse Therapie vor der  
operativen Therapie.**

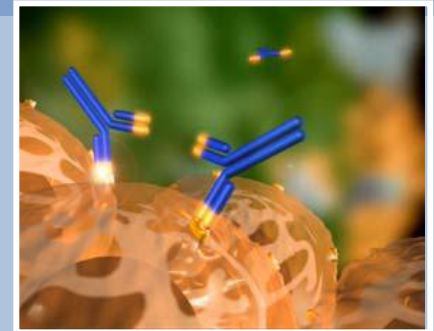
?

# Neue Therapieoptionen bei ITP

- **Gegen B-Zellen gerichtete Therapie**  
Erfolgreicher Einsatz von Rituximab bei ITP
- **Steigerung der Thrombozytenproduktion**  
Thrombopoetinagonisten  
2/09 Zulassung von Romiplostim durch EU- Kommission
  - Erwachsene
  - Splenektomierte Patienten mit chronischer ITP
  - Refraktär gegenüber anderen Therapien (z.B. Kortikosteroide, IVIg)
  - Nicht splenektomierte Patienten mit OP- Kontraindikation

# Rituximab (MabThera®)

- Chimärer monoklonaler anti-CD20 Antikörper
- Zulassung: B- NHL, rheumatoide Arthritis, CLL
- Wirkung: Depletion von CD20<sup>+</sup> B- Zellen für 6 Monate
- Bei ITP: Reduktion der Thrombozyten- Autoantikörper, Anstieg der Thrombozytenzahl<sup>1</sup>



1. Cooper N et al. **The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura.** *Br J Haematol* 2004;125(2);232-9

# Rituximab (MabThera®)

## Literatur:

- Review: Off- label use in ITP:
  - 19 Studien mit **313 Patienten** (50% splenektomiert)
  - 62,5% Anstieg der Thrombozytenzahl >50000/ $\mu$ l, 40% CR
  - Anstieg im Median nach 5,5 Wochen
  - Dauer des Anstiegs im Median 10,5 Monate
  - Ansprechen >5 Jahre bei 15-20%

Arnold DM et al. **Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Ann Intern Med* 2007;146(1);25-33.

# Rituximab (MabThera®)

## Literatur:

- Off- label use vor Splenektomie:
  - Prospektive Single- Arm Studie aus Frankreich
  - **60 Patienten** mit ITP > 6 Monate
  - Kein Ansprechen auf bisherige Therapien (Thrombozyten < 30000 / $\mu$ l)
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/Woche für 4 Wochen
  - Follow- up für 2 Jahre
  
- 40% der Patienten mit Thrombozyten > 50000/ $\mu$ l nach 1 Jahr
- 33,3% der Patienten mit Thrombozyten > 50000/ $\mu$ l nach 2 Jahren

Godeau B et al. **Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study.** *Blood* 2008;112(4);999-1004.

# Rituximab (MabThera®)

## Literatur:

- Firstline ITP- Therapie:
  - Randomisierte Studie mit **101 Patienten**
  - Dexamethason **vs** Dexamethason + Rituximab
  - Thrombozyten >50000/ $\mu$ l nach 6 Monaten:

Dex 36%

Dex + R 63% ( $p = 0,004$ )

Dauer des Anstiegs im Median 18 Monate

Zaja F et al. **Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia.** *Blood*, prepublished online Feb.3, 2010.

# Rituximab (MabThera®)

## Literatur:

- Nebenwirkungen: Infektionen
  - 306 ITP-Patienten: 7 Patienten (2,3%) mit Infektionen<sup>1</sup>
  - 520 RA-Patienten: 5,2 Infektionen /100 Pat. Jahre vs 3,7 in Kontrollgr.<sup>2</sup>
  - 161 RA- Patienten: 5% Infektionen vs 2,5% in Kontrollgruppe<sup>3</sup>
  - 167 NHL- Patienten: Erhaltungstherapie, 9% vs 2,4% Infektionen<sup>4</sup>
  - 57 Patienten mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie<sup>5</sup>
  
- Langzeitbeobachtung erforderlich

1. Arnold DM et al. *Ann Intern Med* 2007;146(1);25-33
2. Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2006;54(9);2793-806
3. Edwards JC et al. *N Engl J Med* 2004;350(25);2572-81
4. van Oers MH et al. *Blood* 2006;108(10);3295-301
5. Carson KR et al. *Blood* 2009;113(20):4834-40

# Thrombopoetin Rezeptor Agonisten

## Neu: ITP- Pathomechanismus

### Submaximale Thrombozytenbildung

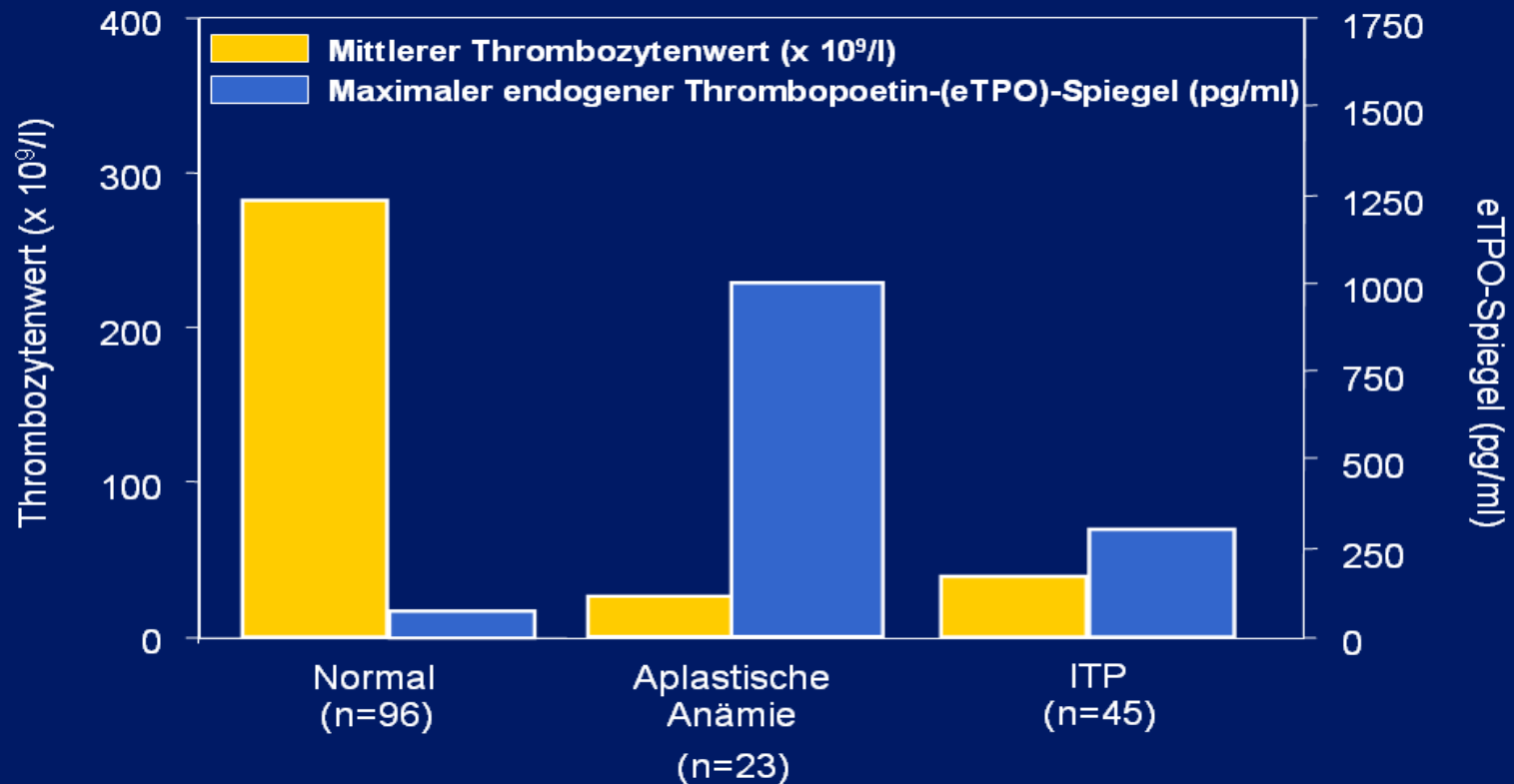
- In vitro: Autoantikörper hemmen Megakaryozyten
- Thrombozytenbildung normal oder vermindert
- TPO-Konzentrationen bei 75% im Normalbereich

### Konventionelle Therapieoptionen:

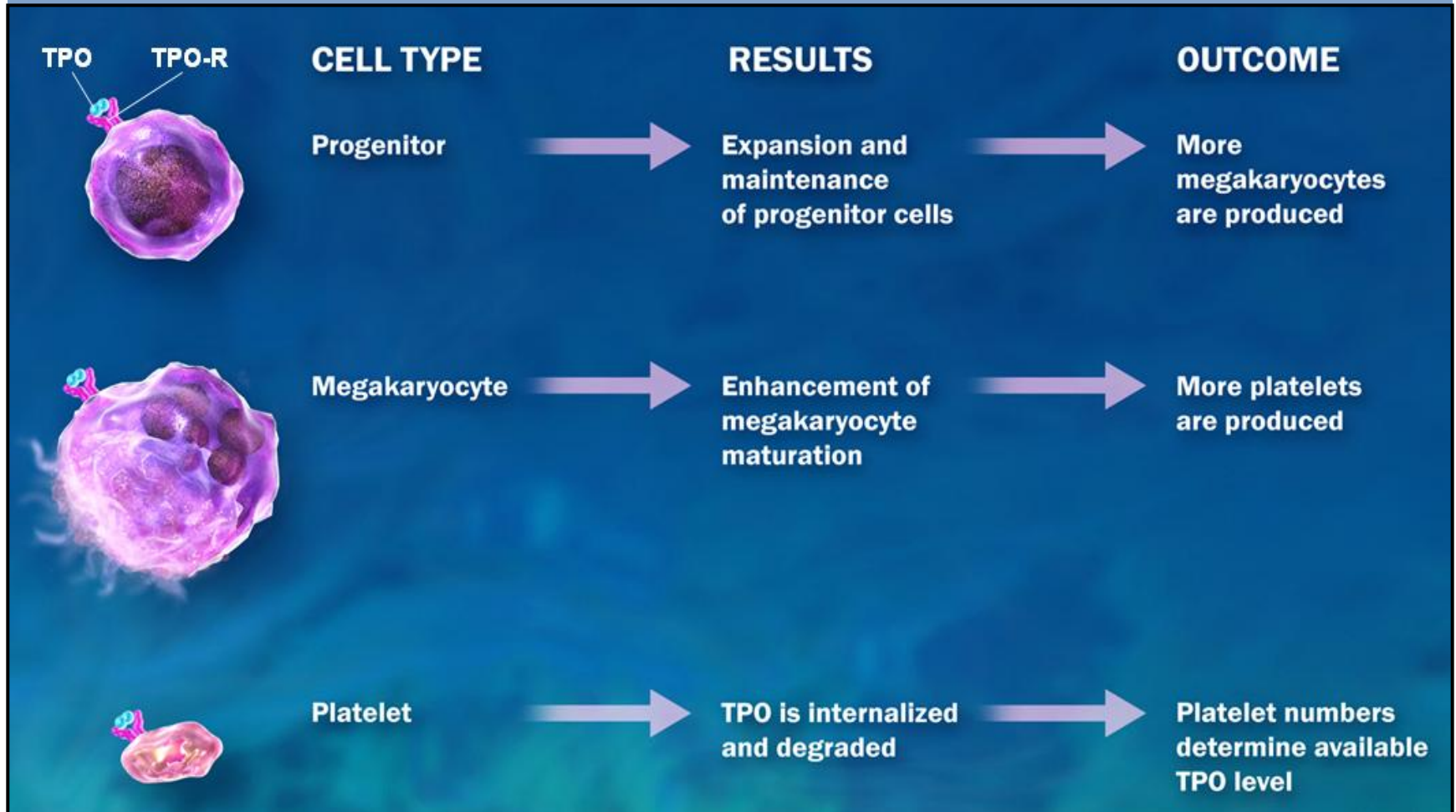
- vermindern Thrombozyten- Abbau
- keine Auswirkungen auf Thrombozyten- Bildung

# Thrombopoetin Rezeptor Agonisten

## Relative Thrombopoetin-Defizienz bei ITP



# Thrombopoetin- Bindung



# Thrombopoetin Rezeptor Agonisten

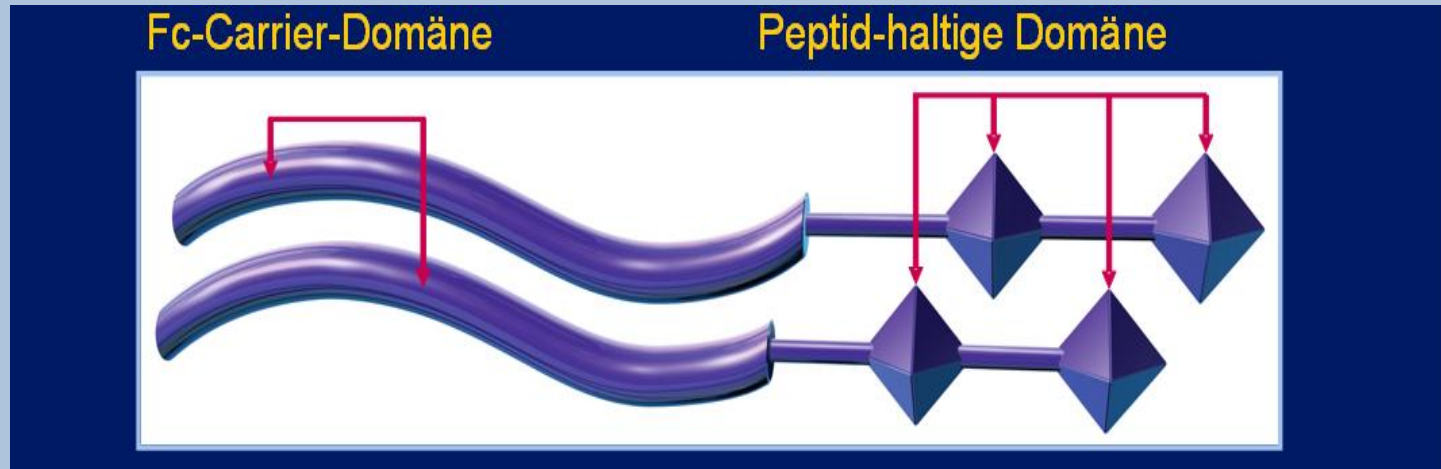
## Ziel:

- Aktivierung des Thrombopoetin Rezeptors
- Keine strukturelle Identität mit endogenem Thrombopoetin

**Romiplostim** (Nplate<sup>®</sup>, Amgen)

**Eltrombopag** (Promacta/USA, Revolade/GB, GlaxoSmithKline)

# Romiplostim



- „Peptibody“ mit Peptid- und Antikörperanteil
- Initialdosis 1 µg/kg KG, Steigerung bis auf 10 µg/kg KG
- 1 x/ Woche subcutan
- Ansprechen: nach 5 Tagen - 1 Woche, in Einzelfällen mehrere Wochen

# Romiplostim

## Bindung an Thrombopoetin- Rezeptor

- Signal Transduktion (JAK 2, STAT 5)
- Erneuerung von Vorläuferzellen
- Differenzierung von Megakaryozyten
- Thrombozytenbildung



# Romiplostim

## Studien:

Phase I: Thrombozytenanstieg abhängig von Dosis <sup>1</sup>

Phase II: Zielwert in 12 von 16 Patienten erreicht <sup>1</sup>

Phase III: Vor Splenektomie (n=62), nach Splenektomie (n=63) <sup>2</sup>

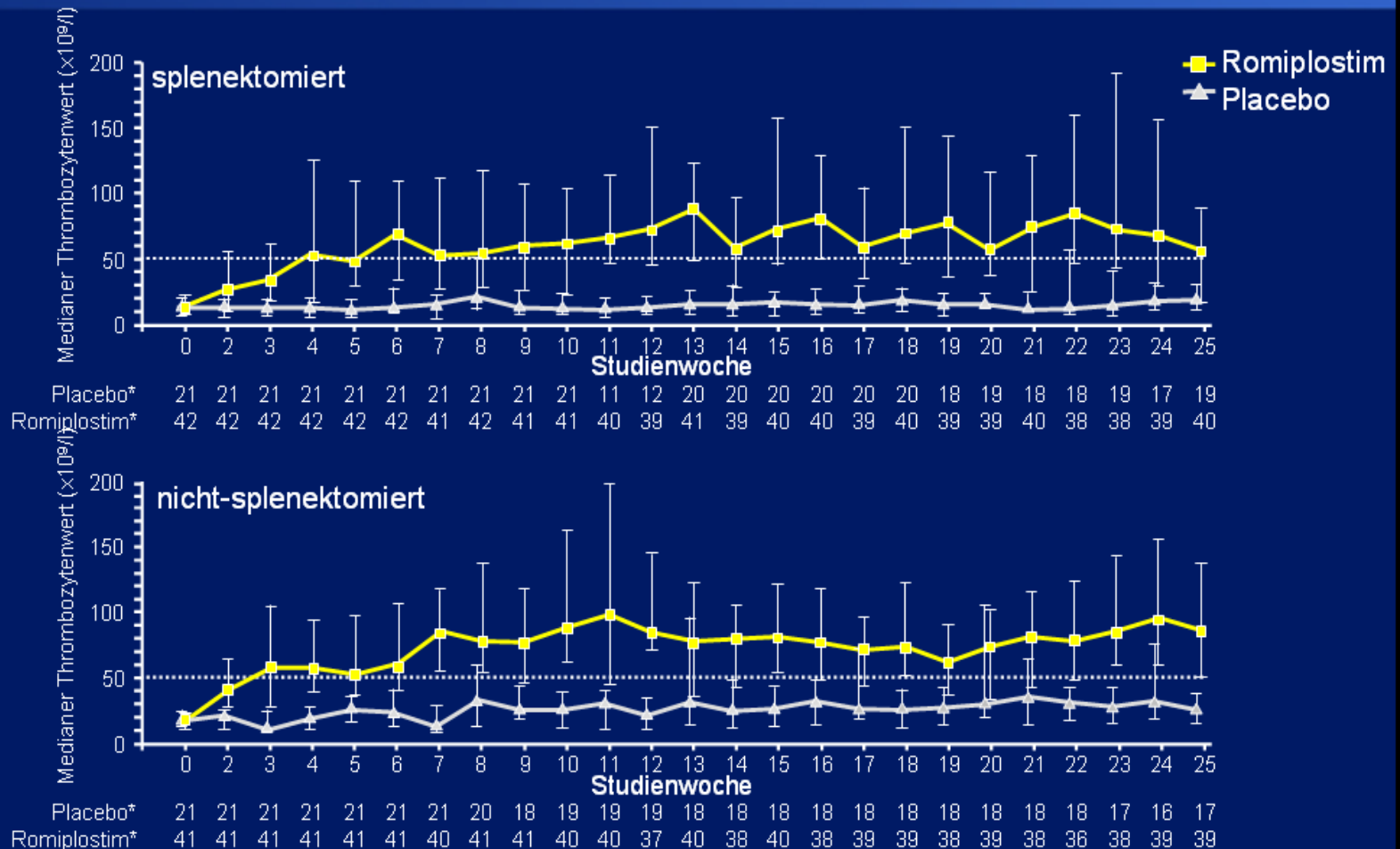
Ansprechen: Thr.  $>50000/\mu\text{l}$  für  $>4$  Wochen

79% nach Splenektomie

88% vor Splenektomie

1. Bussel JB et al. *N Engl J Med* 2006;355(16);1672-81
2. Kuter DJ et al. *Lancet* 2008;371(9610);395-403

# Anstieg der Thrombozyten unter Romiplostim



\*Auswertbare Patienten (n)

# Romiplostim

## Studien:

### Follow-up, open-label extension study (5 Jahre)

- **Zwischenauswertung:**
  - 291 Patienten (Mai 2009)
  - Behandlungsdauer im Median 48 Wochen ( 1-244 Wochen)
  - Dosierung im Median 4 µg/kg KG
  - 94% erreichten Thrombozyten >50000/µl mindestens einmal
  - >50% erreichten Zielwert bei 95% der BB- Kontrollen
  - 78% konnten weitere ITP- Medikation reduzieren oder beenden
  - 9 Patienten mit vermehrtem Retikulin im KM
  - 2 Patient mit transientem Ak gegen Romiplostim, nicht gegen TPO

Bussel JB et al. **Long –term efficacy and safety of Romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: 5-year update from an open-label extension study.** *Blood* 2009;114(22);Abstract 681.

# Eltrombopag

- Niedriges Molekulargewicht, orale Bioverfügbarkeit
- Bindung an TPO- Rezeptor
- Dosierung: 30-75mg/d
- Phase II: nach 6 Wochen 75mg/d, 81% der Pat mit Zielwert
- Phase III Studien (n=110+197), Langzeitbeobachtung (n=207)
- Signifikantes Ansprechen (Thr. + Blutungsereignisse)
- AE: Transaminasen- Anstieg, Katarakt

Bussel JB et al. Lancet 2009;373(9664);641-8

Bussel JB et al. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(111);3432

# Romiplostim - Eltrombopag

	Romiplostim	Eltrombopag
Bindungsstelle am TPO- Rezeptor	Cytokin Rezeptor homologes Mudul	Transmebrane Domäne
Verdrängung von endogenem TPO	Ja	Nein
Dosierung	1 x/ Woche	täglich
Applikation	subkutan	per os
Nebenwirkung	Retikulinvermehrung im KM	Leberenzymanstieg

# Literatur: Bisherige Leitlinien

## 1996

American Society of Hematology, ITP Practice Guideline Panel

Firstline: Splenektomie bei

- Blutung (Epistaxis, Menorrhagie) und
- Thrombozyten  $< 30\ 000/\mu\text{l}$  nach 4-6 Wochen Therapie

Secondline: IVIg, Kortikosteroide, akzessorische Splenektomie

## 2003

British Committee for Standards in Haematology

Secondline: Splenektomie, Methylprednisolon, Cyclophosphamid, IVIg

Thirdline: Campath, Rituximab

# Literatur: Neue Leitlinien

## Eur J Haematol. 2009

*Rodeghiero F et al.* **Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective.**

Secondline: Splenektomie, ggf. Rituximab oder Romiplostim

## Blood. 2010

*Provan D et al.* **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.**

Secondline:

Medikamentöse Therapie

Splenektomie frühestens 6 Monate nach ED

- Entscheidung der Patienten
- Begleiterkrankungen
- Spontane Verbesserung und späte Remissionen nach 6-12 Monaten möglich

# DGHO- Leitlinie

## Therapieoptionen der Sekundärtherapie:

- Splenektomie nach 6 Monaten
  - **Empfehlungsgrad A**
  
- Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>)
  - Bei Z.n. Splenektomie
  - Bei Kontraindikation für Splenektomie
  - **Empfehlungsgrad A**

„ Bei Patienten mit niedrigen Thrombozyten, die aber keine Blutungszeichen haben, kann die medikamentöse Sekundärtherapie vor einen operativen Eingriff gestellt werden.“

# DGHO- Leitlinie

## Therapieoptionen der Sekundärtherapie:

Weitere nicht invasive Möglichkeiten:

- Dexamethason 40mg/d für 4 Tage (Empfehlungsgrad B)
- **Rituximab** (Cave: off label use, Kostenübernahme?)
- Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, MMF, Danazol, Kombinationschemotherapie
- Reihenfolge ist mit Blick auf Nutzen und NW individuell abzuwägen

# Splenektomie

## ■ PRO

- Einmalige Therapie
- Hohe Ansprechrate
- Frühzeitiges Ansprechen
- Langzeitdaten
- Kosten

## ■ CONTRA

- Irreversibler Eingriff
- Kontraindikationen
- Operationsrisiko
- Post- OP Komplikationen
- Späte Spontanremissionen
- 1/3 Rezidive
- Lebenslanges Infektionsrisiko
- Patientenwille

# Medikamentöse Therapie

## ■ PRO

- Relativ gutes Ansprechen
- Nicht invasive Therapie
- Kombinationsmöglichkeiten
- Reversibilität
- Patientenwille

## ■ CONTRA

- Wiederholte / kontinuierliche Therapie
- Rezidivrate
- Keine Langzeitdaten
- NW mit unklaren Spätfolgen
- Höhere Kosten
- Zulassung

# ASH- Homepage: ITP Update 3/10

## Zeitpunkt der Splenektomie derzeit kontrovers Datenlage unzureichend

### Neue upfront Therapie- Konzepte:

- Frühe aggressive immunsuppressive Therapie erfolgreicher?
- Neue Therapiemöglichkeiten: Thrombopoetinagonisten

### Empfehlung zur Splenektomie:

- 3 Monate nach Versagen der Primärtherapie **ODER**
- Als letzte Therapieoption

<b>Therapie</b>	<b>Splenektomie</b>	<b>Rituximab</b>	<b>Romiplostim</b>
<b>Ansprechrate</b>	80%	60% 40% CR	88% o. Splenek 79% n. Splenek
<b>Dauer</b>	5-10 Jahre bei 2/3 der Patienten	3-5 Jahre bei 15-20%	bisher 5 Jahre bei > 50%
<b>NW</b>	Mortalität 1% Komplikationen 12.9% (Blutung, Infektionen, OPSI, Thrombose)	Allerg.Reaktion Infektionen Hepatitis B Re. PML	KM- Retikulin Thrombosen
<b>Empfehlung</b>	Grad A	Grad B	Grad A
<b>Kosten</b>	1 x 7000 Euro	10000 Euro/ 4W	650 Euro/ W

# Danke für die Aufmerksamkeit!



# Secondline Therapie der ITP

## Individuelle Entscheidung des Behandlers

- Blutungsanamnese
- Begleiterkrankungen
- Erwartungen des Patienten
- Compliance

## Modalitäten

- Einmalige Therapie
- Kontinuierliche Therapie

# Splenektomie

## Kontraindikationen für Splenektomie:

- Diabetes Mellitus
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- COPD
- Alter >70 Jahre

Schoonen WM et al. EHA 2009: # 0244

Literaturrecherche und Datenanalyse (United Kingdom General Practice Research Database)

# Compliance

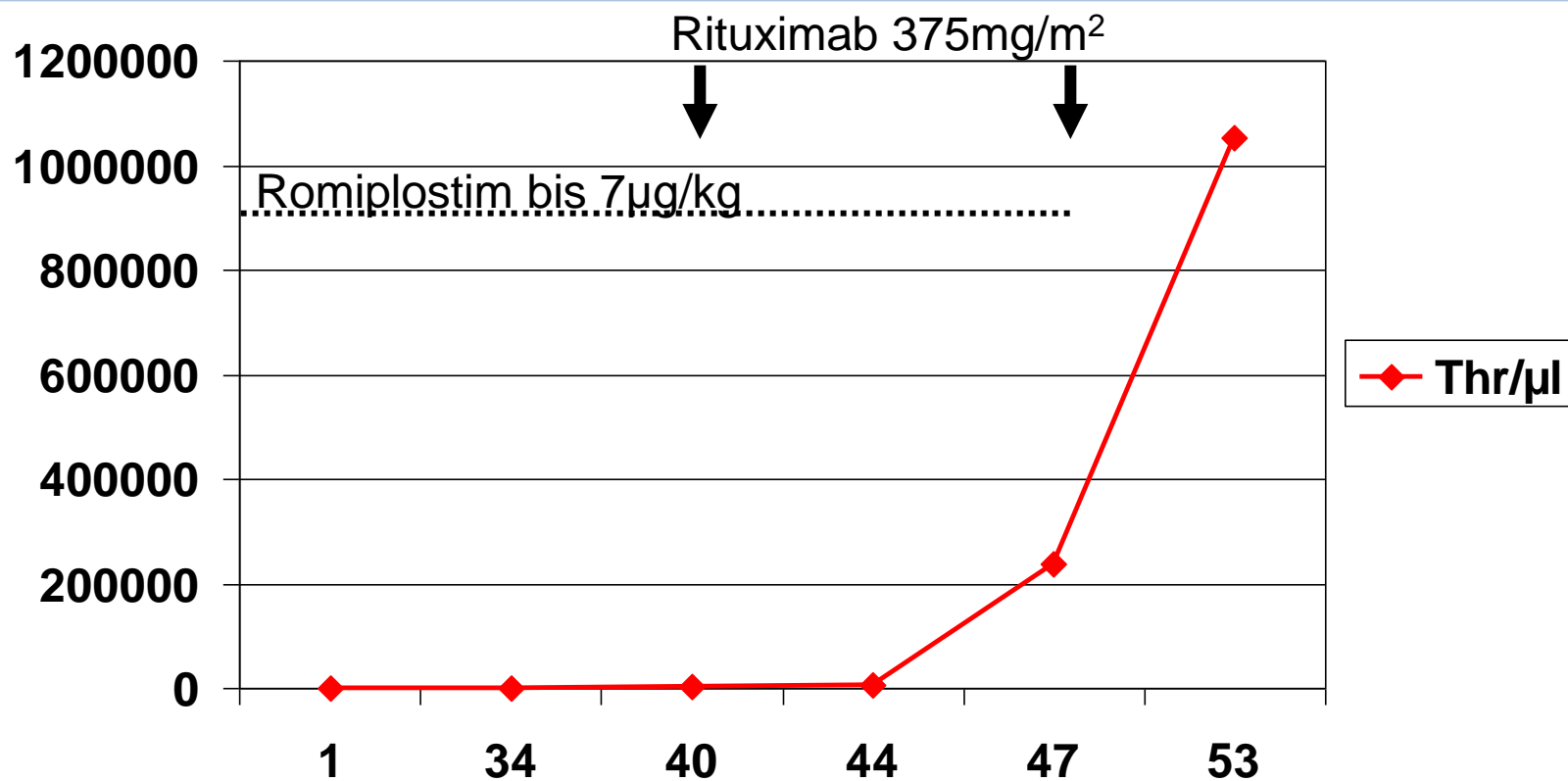
## Wurden die ASH- Guidelines in Deutschland umgesetzt?

- Retrospektive Studie in Selbsthilfegruppen (2004-2005)
- Auswertung von 85 Fragebögen
- Dauer der ITP im Median 5,2 Jahre
- 75% mit Thrombozyten  $< 20000/\mu\text{l}$ 
  - 96% mit Glukokortikoiden behandelt
  - 75% unzufrieden wegen NW
  - 75% ohne Splenektomie (ASH Guideline nicht umgesetzt)
  - 46% benutzten homöopathische Mittel

Nur wenige Pat. erhielten empfohlene second/thirdline Therapien

Matzdorff A. et al. **Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients` s persepective.** *European J Haematology*, 2007;78(381-388).

# Romiplostim und Rituximab



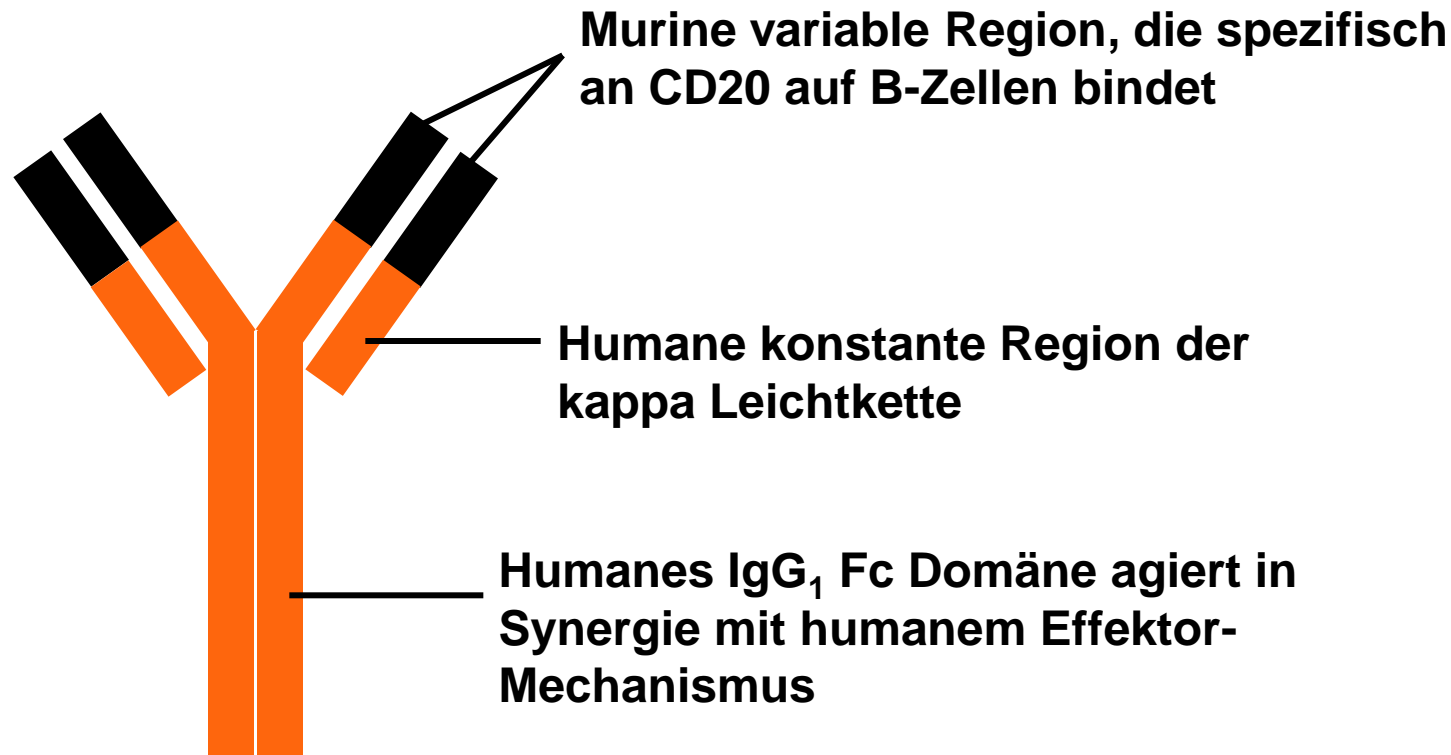
# Rituximab (MabThera®)

## Literatur:

- Nebenwirkungen: PML
  - Progressive multifokale Leukenzephalopathie
  - Seltene, progressive, demyelinisierende Erkrankung des ZNS
  - Verlauf meist tödlich oder mit schweren Behinderungen
  - Aktivierung des JC- Virus
  - Keinerlei Behandlungsmöglichkeiten
  - HIV, Immunsuppression, Transplantation, Autoimmunerkrankungen
  - R könnte ein unabhängiger RF für PML sein
  - FDA- Warnung, Rote Hand Brief für RA

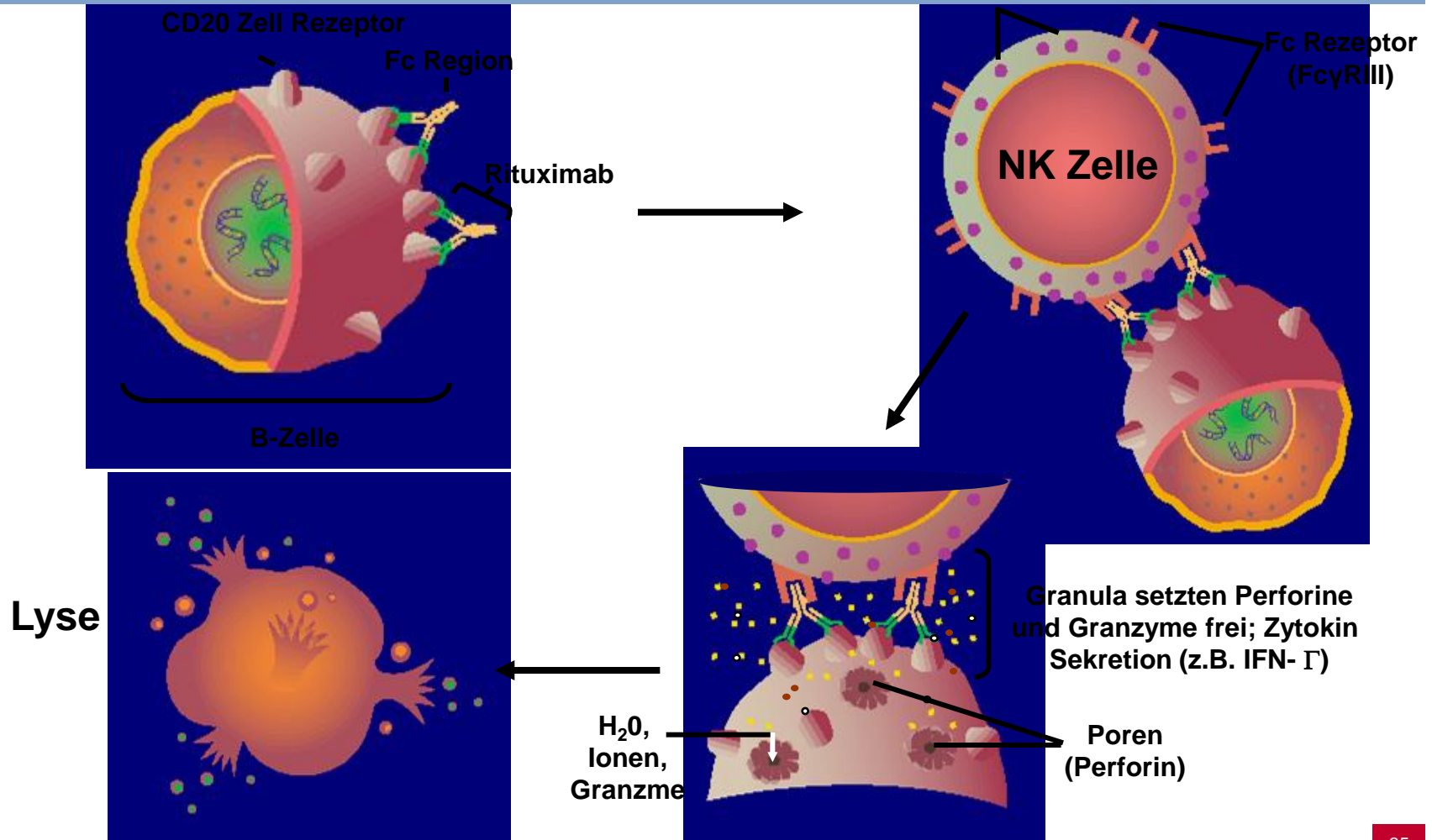
Carson KR et al. **PML following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project.** *Blood* 2009;113(20):4834-40

# Rituximab (MabThera®)



**Chimäres IgG<sub>1</sub>**

# Antikörper-abhängige Zytotoxizität



# Rituximab (MabThera®)

## ITP

- Randomisierte klinische Studien fehlen für Secondlinetherapie
- Keine Zulassung
- Dennoch häufiger Einsatz
  - Wirksamkeit
  - Sicherheitsprofil

## Pro

Geringes NW- Profil  
Kein Operationsrisiko  
Reversibilität

## Contra

Tendenziell niedrigere Ansprechrate  
Passagerer Effekt/ hohe Rezidivrate  
Off label use

# Romiplostim

- Phase III Studie
- Splenektomierte Patienten (n=63):
  - Thrombos  $>50000/\mu\text{l}$  für 6 Wochen nach 6 Monaten in 38% der Pat
  - Plazebo 0%
- Nicht splenektomierte Patienten (n=62):
  - Thrombos  $>50000/\mu\text{l}$  für 6 Wochen nach 6 Monaten in 61% der Pat
  - Plazebo 5%
- AE:
  - 3 TE- Ereignisse (1 Plazebo, 2 Romiplostim)
  - KM- Retikulin (1 Romiplostim), reversibel

Kuter DJ et al. **Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial.** *Lancet* 2008;371(9610);395-403

# Indikation zur Secondlinetherapie

- Kein Ansprechen auf Steroide  
(nur kurzzeitiger oder kein Anstieg über 30 000 Thr/ $\mu$ l)
- Steroid- Dosis über der Cushing-Schwelle
- Mehr als ein Rezidiv nach zunächst erfolgreicher Primärtherapie.

**Ziel:** Ausreichender Anstieg der Thrombozyten in haemostatische Bereiche

# Versagen der Erstlinientherapie

- Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen und die persistierend bluten, können innerhalb 1 bis 3 Wochen splenektomiert werden.
- Bei Patienten mit niedrigen Thrombozyten, die aber keine Blutungszeichen haben, kann die medikamentöse Sekundärtherapie vor einen operativen Eingriff gestellt werden.
- Es gibt keine Daten, die das operative gegenüber dem nicht-operativen Vorgehen bei dieser nicht-blutenden Patientengruppe fordern lassen.
- Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapieverfahren müssen im Einzelfall abgewogen werden.