

## Factsheet:

# Immunthrombozytopenie (ITP)

## Thrombozyten

Thrombozyten stellen neben Erythrozyten und Leukozyten den dritten Zelltyp im Blut dar. Sie entstehen im Knochenmark und gehen aus Vorläuferzellen, den Megakaryozyten, hervor. Im Rahmen der Blutgerinnung nehmen Thrombozyten eine lebensnotwendige Rolle ein. Ihre normale Konzentration liegt bei 150.000 bis 400.000 Zellen/ $\mu$ l Blut.<sup>1</sup>

## Immunthrombozytopenie

Bei der Immunthrombozytopenie (ITP, Morbus Werlhof) handelt es sich um eine immunologisch vermittelte, isolierte Thrombozytopenie. Ausgelöst wird diese durch die Bildung von Antikörpern gegen die körpereigenen Thrombozyten (Autoimmunerkrankung).<sup>2</sup> Pathophysiologisch ist die ITP charakterisiert durch einen vermehrten Thrombozytenabbau, vermutlich in Kombination mit einer insuffizienten Thrombozytopoese.<sup>2</sup> Durch den Mangel an Thrombozyten kommt es zu einer verstärkten Blutungsneigung.<sup>2</sup> Die Prävalenz liegt bei ca. 20 chronischen ITP-Patienten pro 100.000 Einwohner.<sup>2</sup> Mit einer jährlichen Erkrankungsrate von etwa 2 bis 4 Personen pro 100.000 Einwohner zählt die ITP zu den selteneren Erkrankungen.<sup>2</sup> Man unterscheidet die primäre ITP, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, die durch Arzneimittel oder andere Grunderkrankungen ausgelöst werden.<sup>2</sup> Bei etwa 60% bis 80% der Patienten sind Antikörper gegen Thrombozyten nachweisbar.<sup>3</sup> Die ITP kann anhand ihrer Dauer in drei Stadien eingeteilt werden: eine akute/neu diagnostizierte Phase (bis zu drei Monate nach Diagnosestellung), eine persistierende Phase (zwischen 3 und 12 Monate nach Diagnosestellung) sowie eine chronische Phase (über 12 Monate nach Diagnosestellung).<sup>2</sup>

## Symptome

Symptome der ITP umfassen Petechien, verstärkte Blutungen bei geringen Verletzungen, Hämatomneigung schon bei kleinen Traumen, Nasen- oder Mundschleimhautblutungen, verstärkte Menstruationsblutung, urogenitale Blutungen sowie Anämie durch chronischen Blutverlust und sekundären Eisenmangel.<sup>2</sup> Blutungen im Gehirn sind seltener, aber lebensbedrohlich.<sup>2</sup> Bei Thrombozytenwerten unter 10.000/ $\mu$ l besteht die Gefahr spontaner Blutungen.<sup>4,5</sup> Weitere mit ITP assoziierte Symptome umfassen emotionaler Stress, Fatigue und eine verminderte Libido, die die Lebensqualität der Patienten zusätzlich mindert.<sup>6</sup>

## Diagnostik<sup>2</sup>

Die Diagnostik der ITP umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutbild, Blutausstrich, Gerinnung, Blutgruppe und irreguläre Autoantikörper sowie ggf. eine Knochenmarkdiagnostik. Oft ist die ITP ein Zufallsbefund bei einer Blutuntersuchung aus anderen Gründen und dient zudem als Ausschlussdiagnose.

## Therapieindikation<sup>2</sup>

Die Indikation zur Therapie der chronischen ITP orientiert sich primär an der Blutungsneigung und nicht an der Thrombozytenzahl:

- WHO Grad II – IV (mittelschwere/schwere) Blutungen:  
Therapieindikation, bei Grad II ggf. „Watch-and-Wait“-Strategie
- WHO Grad 0 – I (keine/leichte Blutungen):  
Unabhängig von der Schwere der ITP besteht keine zwingende Therapieindikation, meistens wird allerdings eine Therapie durchgeführt; ebenso kann eine „Watch-and-Wait“-Strategie verfolgt werden.

## Therapie<sup>2</sup>

In der Erstlinientherapie wird eine Behandlung mit Kortikosteroiden angestrebt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Immunglobuline führen meistens zu einem raschen Anstieg der Thrombozytenzahlen, diese fallen aber in der Regel schnell wieder auf das Ausgangsniveau zurück.<sup>2</sup> Dauerhafte Remission werden durch Immunglobulin-Gabe selten erreicht; dadurch beschränkt sich die Anwendung auf Notfallsituationen (Blutungen, nicht-aufschiebbare Operationen). Mit dem Update der DGHO-Leitlinien Anfang des Jahres 2018 werden Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA) wie Eltrombopag als Behandlungsoption in der 2nd Line empfohlen. In umfangreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei vielen Patienten mit chronischer ITP die Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich steigern lässt, wenn sie mit TPO-RA behandelt werden.<sup>2</sup> Aspekte wie Lebensqualität der Patienten und Vermeidung von Nebenwirkungen treten bei der 2nd Line Therapieoption – im Gegensatz zur Erstlinientherapie - vermehrt in den Vordergrund. Mit zunehmender Krankheitsdauer sollte der potenzielle Nutzen einer Therapie gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden.<sup>2</sup> Die Splenektomie als Behandlungsoption ist vor diesem Aspekt in den Hintergrund gerückt.

Im Januar 2016 erfolgte eine Zulassungserweiterung für Eltrombopag bei chronischer ITP. Eine Splenektomie ist demnach keine Voraussetzung mehr für die Behandlung mit dem Thrombopoetinrezeptor-Agonisten.<sup>7</sup>

# Klinische Studien zu Eltrombopag (Revolade®) bei Immunthrombozytopenie (ITP)

## Eltrombopag bei ITP

Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag bei ITP wurde unter anderem in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie RAISE (Randomised placebo controlled ITP Study with Eltrombopag) untersucht:<sup>8</sup>

An der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nahmen insgesamt 197 Patienten teil. Ein Einschlusskriterium waren Thrombozytenwerte unter 30.000/ $\mu$ l. Die Studienteilnehmer wurden 2:1 randomisiert in eine Eltrombopag- und Placebo-Gruppe eingeteilt. Die Startdosis in der Eltrombopag-Gruppe (n = 135) betrug 50 mg täglich. Das Ansprechen auf die Therapie wurde definiert als Thrombozytenzahlen zwischen 50.000 und 400.000/ $\mu$ l ohne Notfallbehandlung. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Auftreten von Blutungen, die mittlere Thrombozytenzahl sowie die maximale Dauer des Ansprechens.

Die Teilnehmer wiesen vor Studienbeginn mittlere Thrombozytenzahlen von 16.000/ $\mu$ l auf. Unter Eltrombopag konnte ab Tag 15 bis zum Studienende ein mittlerer Anstieg auf 53.000/ $\mu$ l bis 73.500/ $\mu$ l beobachtet werden. Die Thrombozytenzahlen in der Placebo-Gruppe betrugen über die gesamte Studiendauer zwischen 17.500 und 23.000/ $\mu$ l. 79% der Patienten der Eltrombopag-Gruppe sprachen im Studienzeitraum mindestens einmal auf die Therapie an, im Gegensatz zu 28% in der Placebo-Gruppe. Patienten im Eltrombopag-Arm wiesen ab Tag 15 eine knapp 50%ige Reduktion klinisch relevanter Blutungen auf – ein Wert, der über den gesamten Behandlungszeitraum konstant blieb.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in der RAISE-Studie unter der Therapie mit Eltrombopag mit dem Placebo-Arm vergleichbar. Die beobachteten Leberwertveränderungen waren meist leicht (Grad 1-2) und reversibel. Bei 2% der mit Eltrombopag behandelten Patienten traten thromboembolische Ereignisse auf, im Vergleich zu 0% im Placebo-Arm.

Zur Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit wurden Patienten in die Langzeit-studie EXTEND (Eltrombopag eXTENDed Dosing) aufgenommen.<sup>9</sup> Die Studie startete 2006, eine erste Zwischenauswertung mit 302 Patienten wurde 2013 durchgeführt. Bei der 21. Tagung der European Hematology Association (EHA) im Jahr 2016 wurden Ergebnisse der finalen Auswertung der Studie vom Juli 2015 vorgestellt. Bis zum Ende der Studie 2015 lagen Langzeitdaten bis zu 8,8 Jahren vor.

Als Studienziele wurden definiert:<sup>9</sup>

- Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit
- Beständigkeit erhöhter Thrombozytenzahlen unter Therapie
- Inzidenz und Schwere von Blutungen (WHO-Skala für Blutungsereignisse)



## Eltrombopag bei Kindern mit ITP

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eltrombopag bei Kindern wurde unter anderem in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersucht, PETIT-1 (Phase-II)<sup>10</sup> und PETIT-2 (Phase-III)<sup>11</sup>.

In die Phase-II-Studie PETIT-1 wurden 67 vorbehandelte ITP-Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren aufgenommen, deren Erkrankung mindestens seit 6 Monaten bestand. Das Ansprechen in der Studie war definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  – zumindest einmal zwischen Tag 8 und 43. Es sprachen signifikant mehr Patienten der Eltrombopag-Gruppe auf die Therapie an (62%, n = 28) als solche, die nur Placebo bekamen (32%, n = 7, p=0,011).

Nebenwirkungen, die häufiger unter Eltrombopag auftraten als in der Placebo-Gruppe, waren unter anderem Infektionen der oberen Atemwege (25% vs. 10%), Durchfall (16% vs. 5%), und Halsschmerzen (11% vs. 5%).<sup>10</sup> Diese waren mit einem guten Nebenwirkungsmanagement gut handhabbar.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie<sup>11</sup> (PETIT-2) wurden 92 ITP-Patienten aufgenommen. Davon erhielten 63 Patienten Eltrombopag und 29 Placebo. Das Ansprechen war definiert als das Erreichen von Thrombozytenzahlen  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  für  $\geq 6$  Wochen zwischen Woche 5 und 12 ohne zusätzliche Notfall-ITP-Medikation. Während unter der Therapie mit Eltrombopag 40% der Patienten ansprachen, waren es unter Placebo im Vergleich nur 3% (p=0,0004).<sup>11</sup>

Nebenwirkungen, die in der PETIT-2-Studie häufiger unter Eltrombopag auftraten als in der Placebo-Gruppe, waren unter anderem Nasopharyngitis (17% vs. 7%), Schnupfen (16% vs. 7%), Husten (11% vs. 0%) und Infektionen der oberen Atemwege (11% vs. 3%).<sup>11</sup>

## Referenzen

- <sup>1</sup> Ayhan A, Bozdogan G, Taskiran C et al.: The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103(3):902-905.
- <sup>2</sup> Matzdorff A, Eberl W, Kiefel V et al.: DGHO Leitlinien Immunthrombozytopenie. Stand: Januar 2018. Online verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@\\_view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@_view/html/index.html). Letzter Zugriff am 14. Dezember 2018.
- <sup>3</sup> Grodzicky T, Bussel JB, Elkon KB: Anti-platelet antibodies associated with the Canale-Smith syndrome bind to the same platelet glycoprotein complexes as those of idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Clin Exp Immunol* 2002; 127(2):289-292.
- <sup>4</sup> Mayo Clinic: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Online verfügbar unter: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/idiopathic-thrombocytopenic-purpura/home/ovc20201208>. Letzter Aufruf am 18. September 2017.
- <sup>5</sup> Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al.: Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104(9):2623-2634.
- <sup>6</sup> Mathias, Susan D et al.: Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and quality of life outcomes* 6.1 (2008): 1.
- <sup>7</sup> Fachinformation Revolade®.
- <sup>8</sup> Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763):393-402.
- <sup>9</sup> Saleh MN, Bussel JB, Cheng G et al.: Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP): results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121:537-545.
- <sup>10</sup> Bussel BJ, Cheng G, Saleh MN et al.: Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2:e315-25.
- <sup>11</sup> Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al.: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:1649-1658.