

Thrombopoietin-Rezeptoragonisten

Peter Keller

Die Behandlung der primären Immunthrombozytopenie (ITP) basierte in der Vergangenheit ausschliesslich auf einer Hemmung des vermehrten Thrombozytenabbaus durch immunsuppressive Medikamente. Mit der Markteinführung von Romiplostim und Eltrombopag im Jahr 2010 haben sich die Behandlungsstrategien erweitert. Durch die Steigerung der Thrombozytenproduktion wurde es möglich, den erhöhten Thrombozytenverbrauch zu kompensieren und dadurch die Thrombozytopenie zu beheben.

Thrombopoietin und Thrombopoietin-Rezeptoragonisten

Die Blutbildung beginnt mit der hämatopoietischen Stammzelle und führt über verschiedene Differenzierungs- und Proliferationsschritte zu den einzelnen Blutzellreihen. Die Thrombozytenproduktion wird dabei durch den Wachstumsfaktor Thrombopoietin (TPO) kontrolliert, welcher an den spezifischen Thrombopoietinrezeptor auf den Megakaryozyten bindet und dadurch die Plättchenproduktion stimuliert. Frühere Versuche mit rekombinantem TPO führten zu hemmenden Autoantikörpern und in der Folge persistierender Thrombozytopenie bis zur Knochenmarksaplasie. Mit den neuen TPO-Rezeptoragonisten (TPO-RA) können diese schweren Komplikationen vermieden werden. Romiplostim ist ein künstlicher Peptidkörper ohne Sequenzhomologie zum TPO und stimuliert den TPO-Rezeptor über die physiologische TPO-Bindungsstelle. Eltrombopag ist ein kleines Molekül, das den TPO-Rezeptor transmembranär bindet und stimuliert.

Wirksamkeit

Romiplostim und Eltrombopag (Tab. 1 ) wurden primär für erwachsene, schwer therapierefraktäre Patienten mit chronischer ITP entwickelt. Für beide Medikamente existieren plazebokontrollierte Studien mit bis zu 6-monatiger Behandlung sowie nicht-randomisierte Langzeitdaten über mehr als drei Jahre. Untersucht wurden Patienten mit Thrombozyten $<30 \times 10^9/l$. Für Romiplostim betrug das Gesamtansprechen (Thrombozyten $>50 \times 10^9/l$ in >4 von 24 Studienwochen) 79% bei splenektomierten und 88% bei nicht-splenektomierten Patienten [1]. Bei 52% der Romiplostim-behandelten Patienten konnte eine begleitende ITP-Therapie abgesetzt werden. Eine Notfalltherapie war bei 22% der Romiplostim- und bei 60% der Plazebo-behandelten Patienten

notwendig. Mittelschwere bis schwere Blutungen wurden bei 15% der Romiplostim- und bei 34% der Plazebo-behandelten Patienten beobachtet. Die Blutungsinzidenz nahm im Verlauf der Behandlung ab und betrug nach 12 Monaten $<6\%$ [2]. Auch bei langfristiger Behandlung fand sich kein Abfall des Therapieansprechens [3]. Für Eltrombopag waren die Resultate sehr ähnlich [4, 5]. Obwohl die Studienendpunkte unterschiedlich sind, darf von einer gleichwertigen Wirksamkeit der beiden Substanzen ausgegangen werden. TPO-RA wirken nur so lange, wie sie verabreicht werden. Eine anhaltende Remission nach Absetzen der Therapie ist eine Seltenheit. Der Wirkungseintritt wird in der Regel nach 7 bis 14 Tagen beobachtet. Die Datenlage für die pädiatrische ITP ist noch spärlich. Eine erste randomisierte Studie mit Romiplostim ergab eine hervorragende Ansprechrate von 88% [6].

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Sowohl Romiplostim wie Eltrombopag werden gut vertragen. Höhergradige Nebenwirkungen sind selten. Im Vordergrund stehen muskuloskeletale Schmerzen, Abdominalbeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen oder Hautsymptome. Mit Eltrombopag kann eine reversible Erhöhung der ALT, AST oder des Bilirubins beobachtet werden.

Mit beiden Substanzen wurden wenige Fälle einer Retikulinfaser Vermehrung im Knochenmark beobachtet, wobei es sich um ein physiologisches Phänomen im Rahmen der Megakaryozytenstimulation handeln könnte. Nach Absetzen der Therapie war die Faservermehrung mehrheitlich regredient. Eine Weiterentwicklung in eine symptomatische Myelofibrose wurde nie beobachtet. Falls die Thrombozyten sehr rasch ansteigen, könnte es zur gesteigerten Thromboseneigung kommen. In den randomisierten Studien wurde dies aber nicht bestätigt. Trotzdem sind überschüssige Thrombozytenverläufe nach Möglichkeit zu vermeiden.

Praktische Aspekte und Kosten

TPO-Rezeptoragonisten können zu einem überschießenden Thrombozytenanstieg führen. Die Thrombozytenzahlen sind deshalb wöchentlich zu kontrollieren. Bei Werten über $200 \times 10^9/l$ ist die Dosis zu reduzieren, bei Werten über $400 \times 10^9/l$ die Therapie zu pausieren. Romiplostim wird einmal pro Woche subkutan verabreicht. Die Anfangsdosis beträgt $1 \mu\text{g/kg KG/Woche}$.

Tabelle 1. In der Schweiz zugelassene TPO-Rezeptoragonisten.

	Romiplostim (Nplate®)	Eltrombopag (Revolade®)
Wirkstoff	Rekombinanter Peptidkörper	Kleines, synthetisches Molekül
Verabreichungsmodus	1× wöchentlich subkutan	1× täglich peroral
Dosierung	1 µg/kg KG/Woche (bis 10 µg/kg KG/Woche)	50 mg/Tag (25–75 mg/Tag)
Indikation	Erwachsene mit chronischer ITP Erhöhtes Blutungsrisiko infolge schwerer Thrombozytopenie	
	Therapierefraktär nach Splenektomie Kontraindikation für Splenektomie	Therapierefraktär mit oder ohne Splenektomie
Besonderheiten	Wöchentliche Verabreichung durch Fachperson	Keine Milchprodukte, Antazida oder Mineralstoffe 4 h vor/nach Einnahme Dosisreduktion von Rosuvastatin

Eltrombopag wird täglich als Tablette eingenommen mit einer Startdosis von 50 mg/Tag. Bei ungenügendem Ansprechen kann Eltrombopag bis 75 mg/Tag und Romiplostim schrittweise bis 10 µg/kg KG/Woche gesteigert werden. Romiplostim muss vor der Verabreichung resuspendiert werden, weshalb die Verabreichung vorzugsweise durch eine Fachperson erfolgt. In ausgewählten Fällen ist auch eine Patienten-Selbstinjektion möglich. Eltrombopag wird bei gleichzeitiger Einnahme von polyvalenten Kationen als Komplex ausgeschieden. Deshalb dürfen vier Stunden vor und nach Eltrombopag keine Antazida, kalziumhaltigen Nahrungsmittel (Milchprodukte) oder Mineralstoffpräparate eingenommen werden. Aufgrund des steigenden Rosuvastatin-Spiegels bei gleichzeitiger Einnahme von Eltrombopag ist die Rosuvastatin-Dosis zu halbieren.

Von Swissmedic wird sowohl vom behandelnden Arzt wie vom Patienten ein spezieller Wissensnachweis vor Therapie mit TPO-RA gefordert. Das Studium einer entsprechenden Informationsbroschüre ist vom Arzt und vom Patienten schriftlich zu bestätigen.

TPO-RA sind kostspielig. Eine Jahresbehandlung mit Eltrombopag (50 mg/d) kostet 42 500 CHF, eine Therapie mit Romiplostim (75 kg Körpergewicht, 3 µg/kg/Wo) 52 000 CHF. Bei höheren Dosen sind die Kosten noch wesentlich höher.

Indikationen zur Anwendung von TPO-RA

TPO-RA sind ausschliesslich für erwachsene Patienten mit therapierefraktärer, chronischer Immuntrombozytopenie zugelassen, bei welchen eine erhöhte Blutungsneigung infolge einer ausgeprägten Thrombozytopenie vorliegt. Bei nicht-splenektomierten Patienten darf Romiplostim nur verschrieben werden, falls die Splenektomie kontraindiziert ist.

Die Wahl der geeigneten Therapie nach Versagen von Kortikosteroiden bei refraktärer oder chronischer ITP wurde durch das Aufkommen der TPO-RA nicht weniger anspruchsvoll. Viele Faktoren sind dabei zu berücksichtigen, wie das Ausmass der Blutungsneigung, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Lebensstil, Beeinträchtigung

der Lebensqualität durch die Thrombozytopenie oder persönliche Präferenzen. Die Splenektomie ist mit über 65% dauerhaftem Ansprechen nach wie vor die effizienteste Behandlung. Der anti-CD20-Antikörper Rituximab (Mabthera®) verspricht eine langfristige Heilung in 20% der Fälle, ist aber komplikationsärmer als die Splenektomie. Splenektomie und Rituximab sind darum vor allem bei milder Blutungsneigung einer teuren Dauertherapie mit TPO-RA vorzuziehen. Andererseits versprechen die neuen Präparate bei anhaltender schwerer Blutung eine rasche Behebung der Gefahr. Sinnvollerweise werden langfristige Therapiekonzepte in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Hämatologen festgelegt, wobei die regelmässige Therapieüberwachung dann wieder dem Allgemeinmediziner oder Internisten übergeben werden kann.

Ausblick

Neue Indikationen für TPO-RA werden zurzeit in klinischen Studien untersucht. Die Anwendung von Eltrombopag bei Hepatitis-C-assoziiierter Thrombozytopenie ist vielversprechend [7]. Bei myelodysplastischen Syndromen wurde in präliminären Studien ein Anstieg von Blasten und seltene Fälle von akuter Leukämie beobachtet [8, 9]. Eine Anwendung von TPO-RA bei MDS ist darum ausserhalb von klinischen Studien kontraindiziert. Ein grosses Anwendungsgebiet könnte sich schliesslich mit der Chemotherapie-assoziierten Thrombozytopenie eröffnen, falls Studien zeigen, dass sich klinisch harte Endpunkte wie Blutungsneigung, Transfusionsbedarf oder Überleben positiv beeinflussen lassen.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Keller
Oberarzt
Universitätsklinik für Hämatologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
peter.keller@insel.ch

Ausgewählte Literatur

- Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395–403.
- Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8:1372–82.
- Bussell JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113:2161–71.
- Bussell 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;373:641–8.
- Cheng G, Mansoor NS, Marcher C, et al. Eltrombopag for the management of chronic immune thrombocytopenia: a 6-month, randomised, phase III study (RAISE). *Lancet*. 2011;377:393–402.
- Bussell JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118:28–36.
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357:2227–36.
- Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010;28:437–44.
- Fachinformation Nplate. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. 2011.