

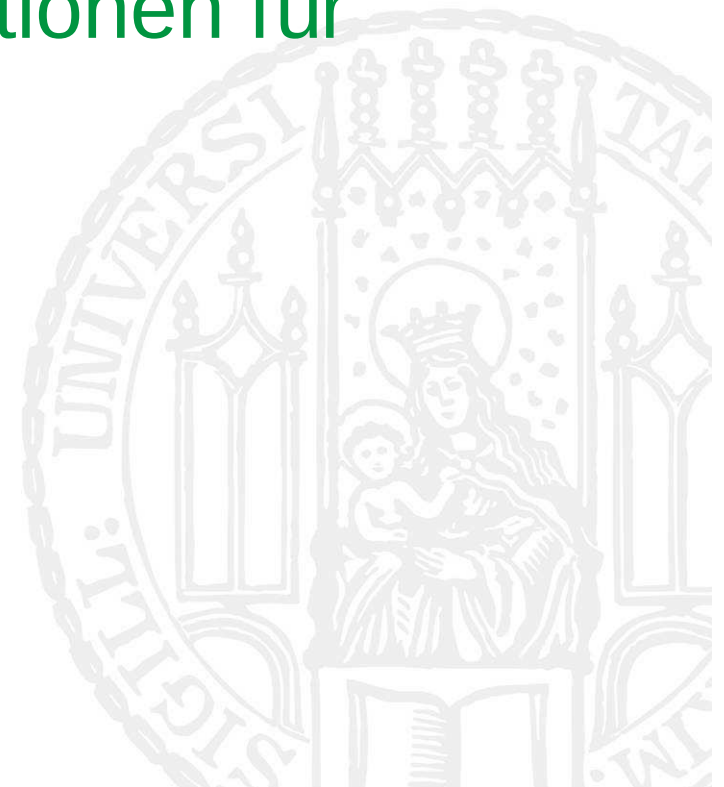


Thrombozyten im Fokus:

Gezielte neue Therapieoptionen für chronische ITP

Helmut Ostermann

30.10.2009





Medizinische Klinik III – Hämatologie / Onkologie



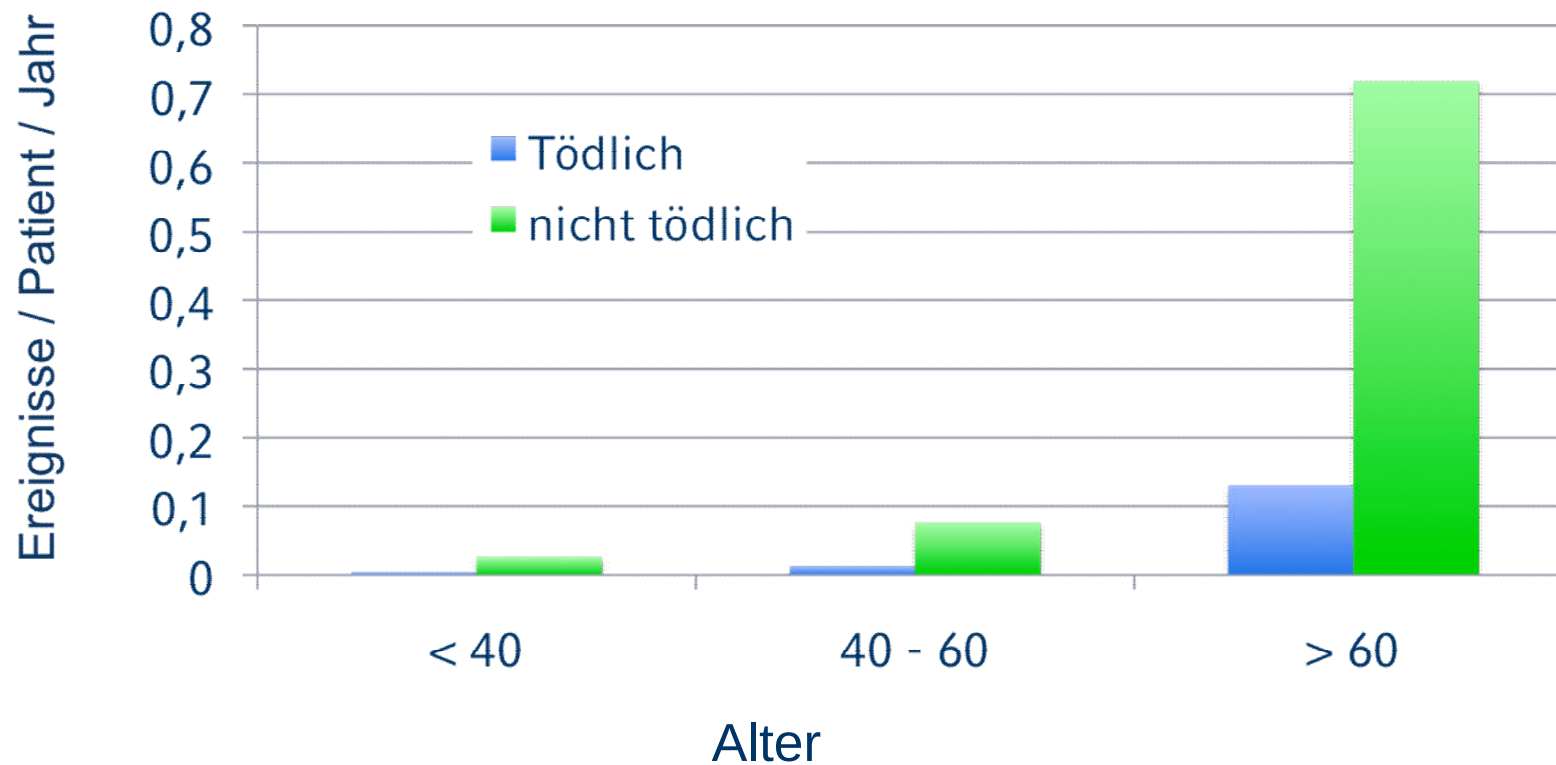
Warum brauchen wir neue Therapieansätze der ITP?

- Unbefriedigende Standardtherapie
- Refraktäre Patienten
- Neue Erkenntnisse zum Pathomechanismus
- → neue Therapieoptionen

ITP - Pathogenese

- Autoimmunerkrankung
- Antikörper gegen Thrombozyten bei ca. 60-80% der Patienten nachweisbar
- Gebundene und freie Antikörper
- Zielantigene:
 - GP Ib/IX
 - GP IIb/IIIa
- Verstärkter Abbau der Thrombozyten
- Akute ITP
- Chronische ITP

ITP: Schwere und tödliche Blutungsereignisse in Abhängigkeit vom Alter



ITP - Klinik

- Petechien
- Hämatome
- Epistaxis
- Menorrhagie
- Zerebrale Blutung
- Verstärkte Blutung nach operativen Eingriffen

Petechien & Purpura



Thrombozytopenie - Blutungsgefahr

- Spontane schwere Blutungen $< 10.000/\mu\text{l}$
- Petechien $< 20.000/\mu\text{l}$
- Normale Blutstillung anzunehmen
 $> 50.000 - 80.000 /\mu\text{l}$

- Prednison
 - Dosis 1 mg/kg
 - Dauer: ca. 14 Tage, dann langsame Reduktion
 - 50 mg – 1 Woche
 - 25 mg – 1 Woche
 - Dann 5 mg / Woche
 - Cave: Pneumocystis carinii
 - Ansprechrate ca. 30%
- Alternativ Dexamethason Stosstherapie 40 mg 5 Tage

Splenektomie

Kojouri, Blood 2004

- 47 Berichte, 2623 Erwachsene Patienten
- Komplette Remission: 66%
- Partielle Remission: 22%
- Rezidivrate 15%, 33 Monate
- Letalität
 - Laparotomie 1%
 - Laparoskopie 0,2%
- Sepsis 0,7%
- Thrombose 1%

■ Immunglobuline

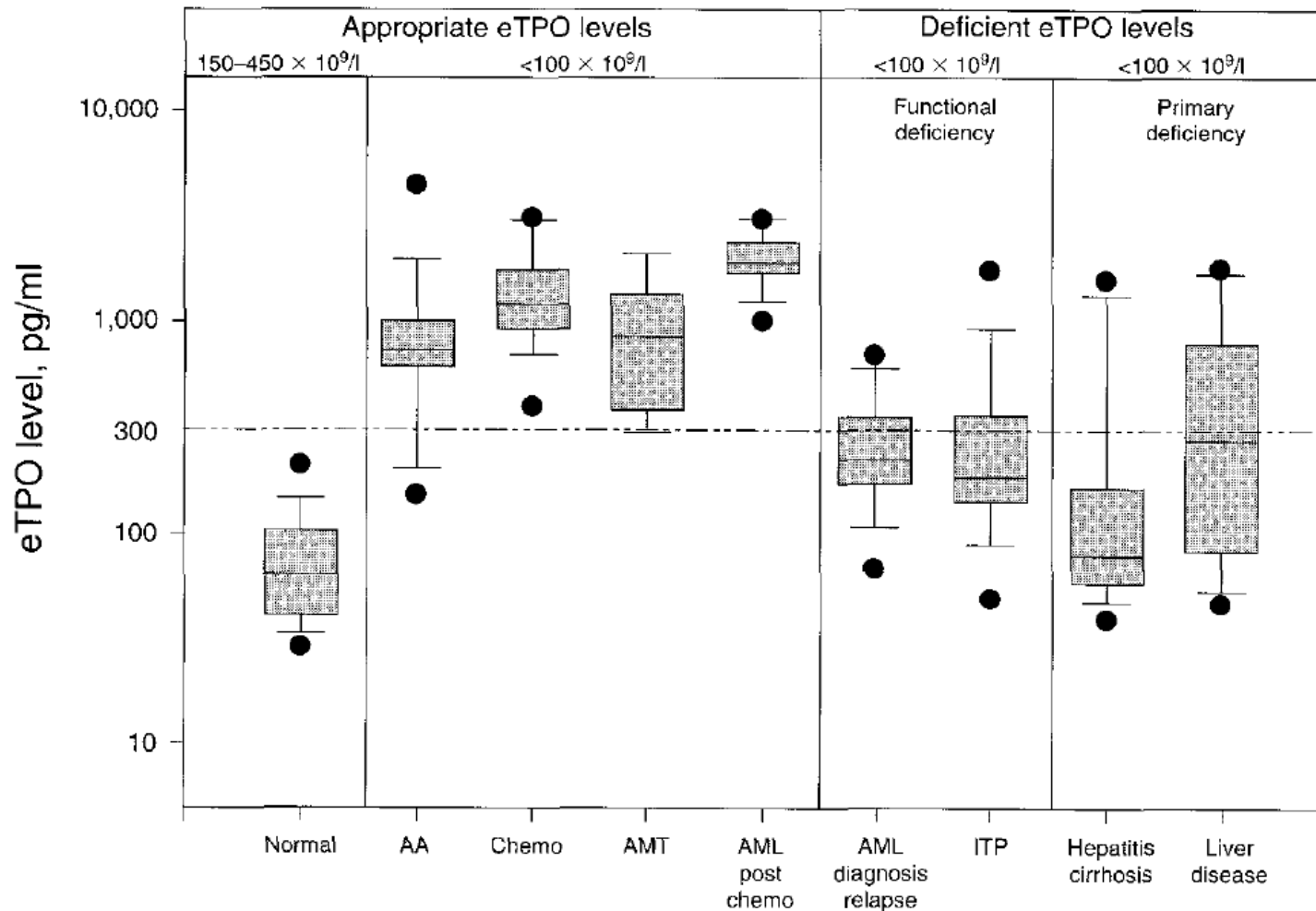
- Wirkmechanismus: RES Blockade
- Vorteil: rascher (2-4 Tage) Anstieg der Thrombozytenzahlen, z.B. vor Splenektomie
- Nachteil: keine dauerhaften Remissionen
- Dosis: 1g / kg an ein oder zwei Tagen

Rituximab

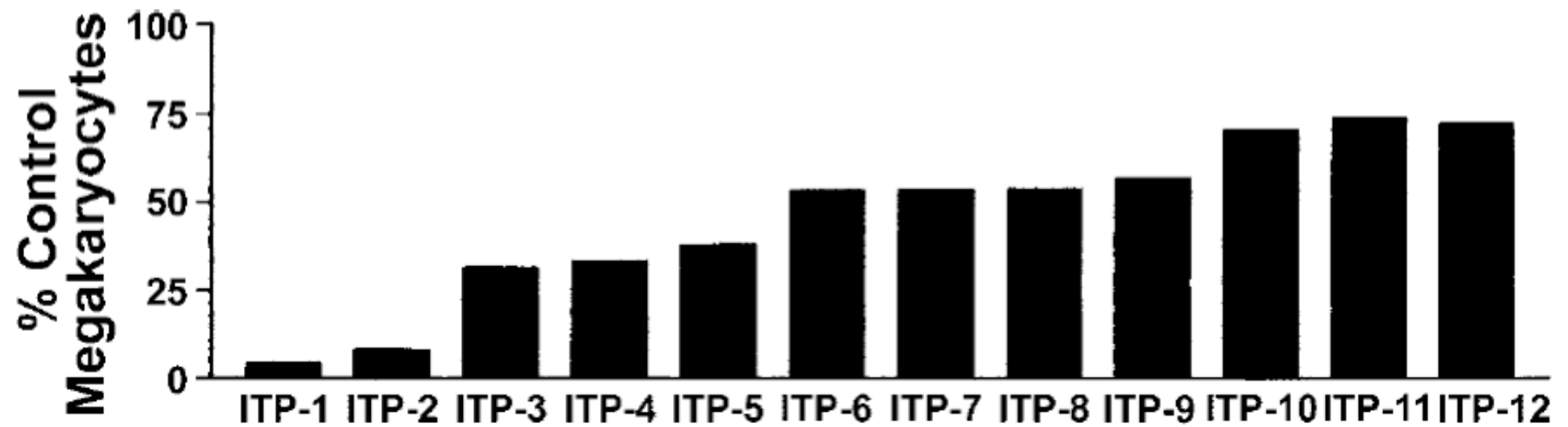
- Gesamtansprechen >50.000 / μ l 62,5%
 - CR (>150.000 / μ l) 46,3%
 - PR (50.000 – 150.000 / μ l) 24%
- Zeit bis Ansprechen 5,5 Wochen
- Dauer Ansprechen 10,5 Monate
- Nebenwirkungen
 - Grade 3-4 10/306
 - Todesfälle 9/306

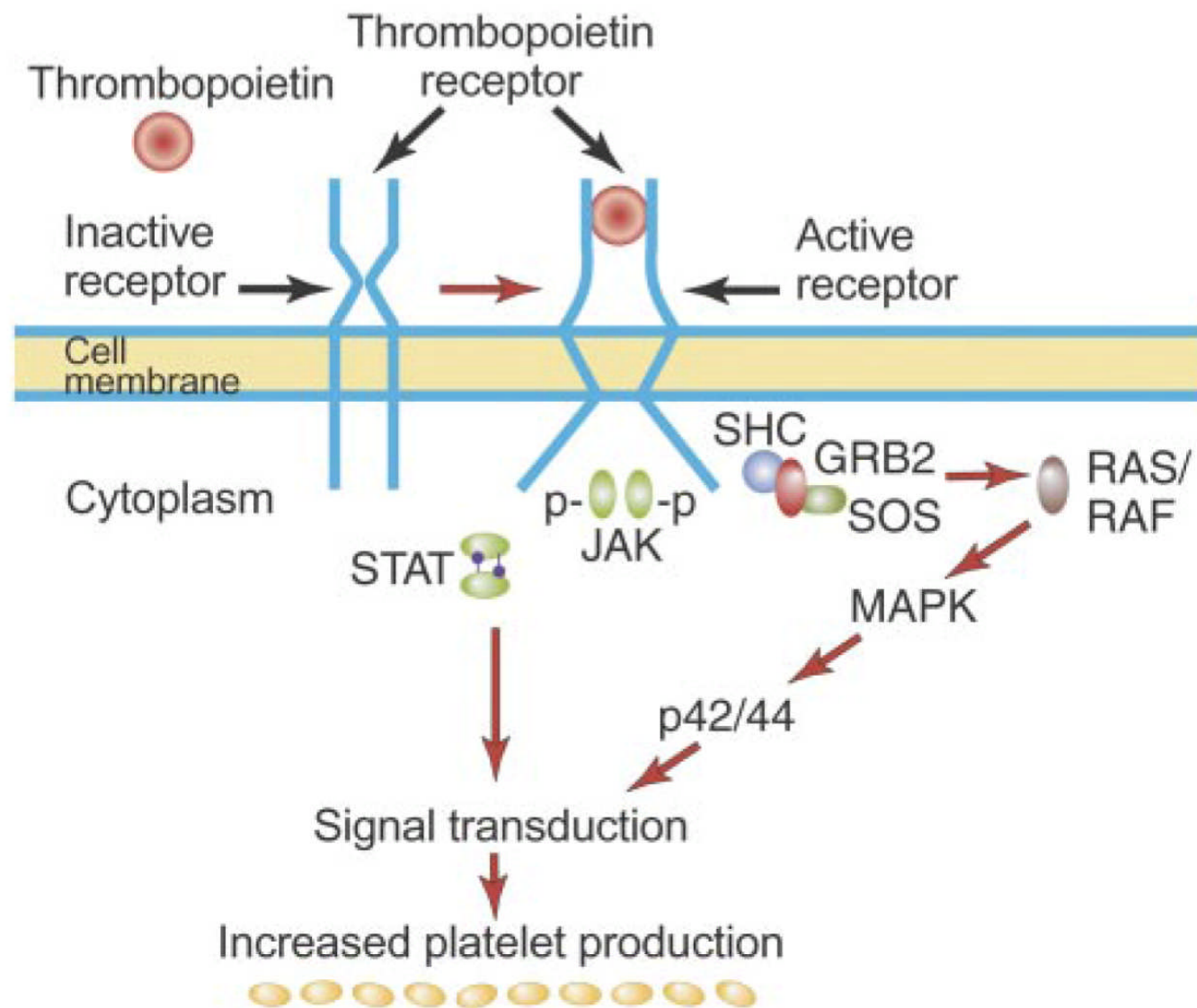
Ist Immunsuppression bei der ITP **DAS** Therapieprinzip?

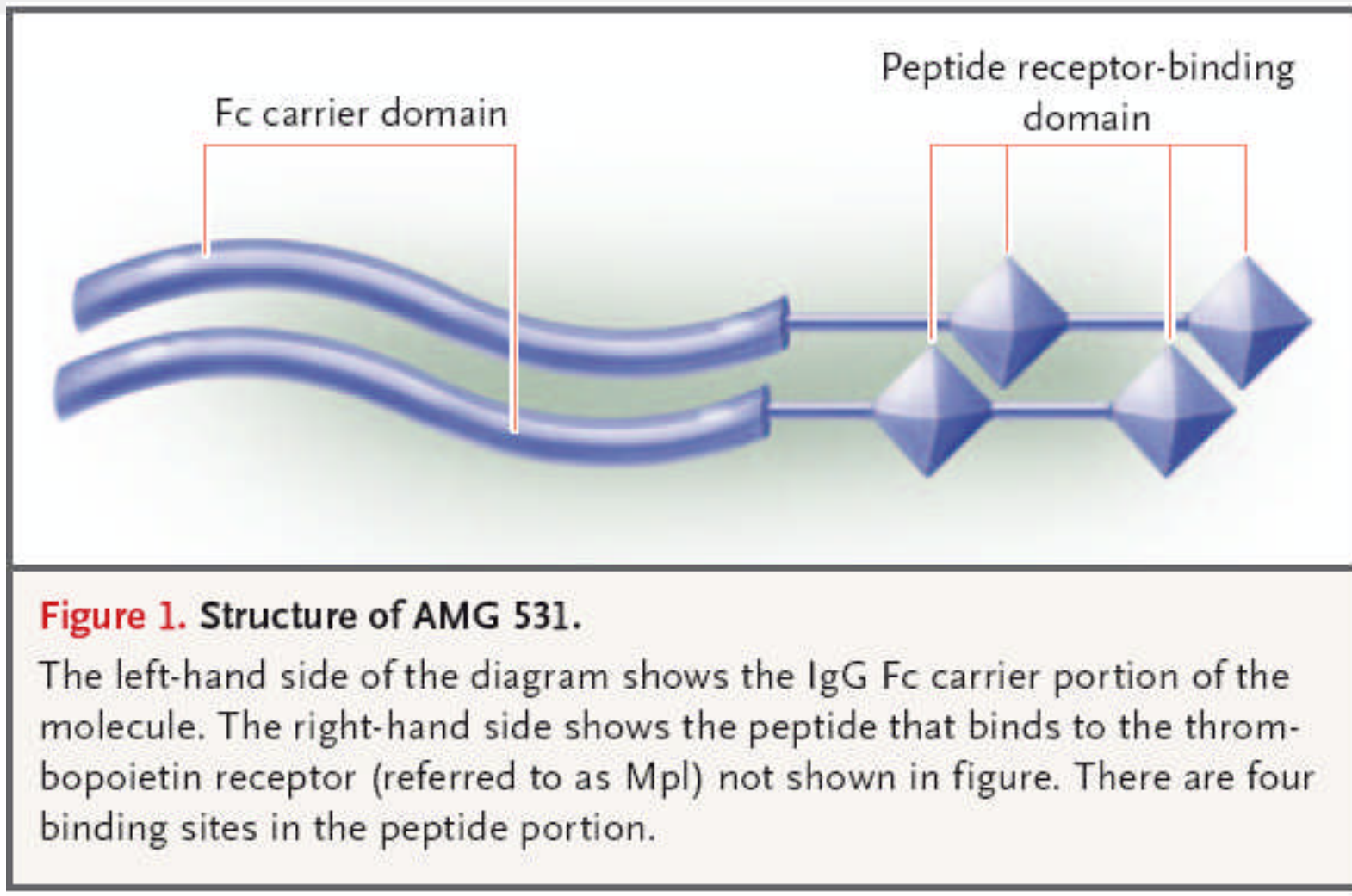
Relative Thrombopoetin-Defizienz bei ITP Nichols Stem Cells 1998



CD34+ + ITP Plasma McMillan et al, Blood 2004







Romiplostim – Gesamtansprechen ≥ 4 Wochen $> 50.000/\mu\text{l}$

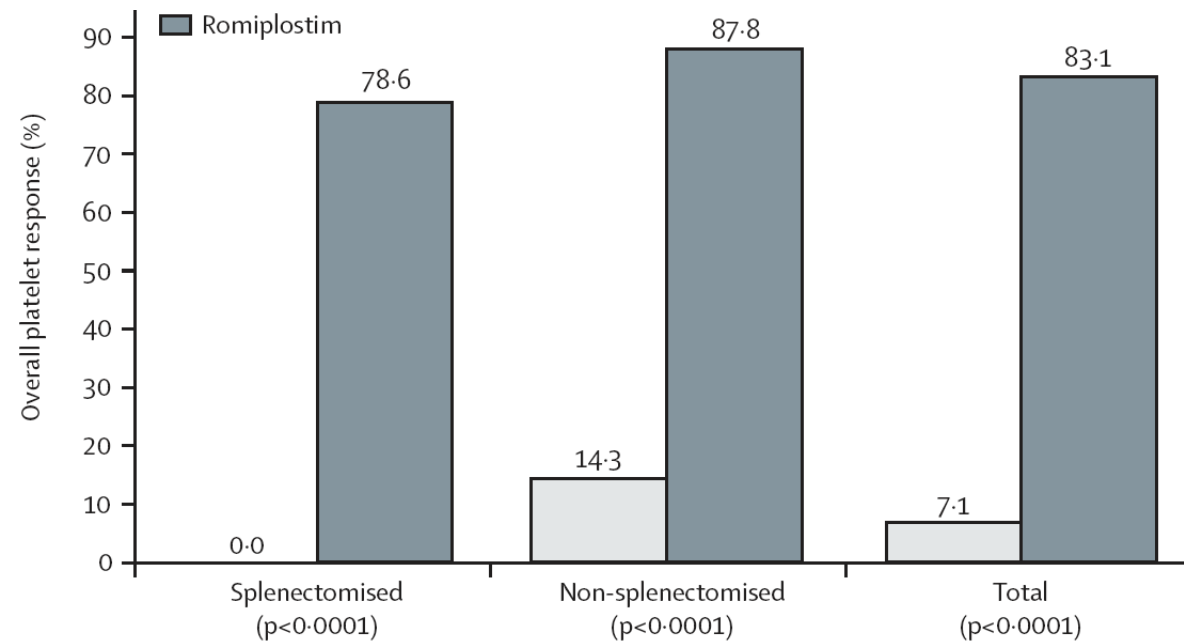
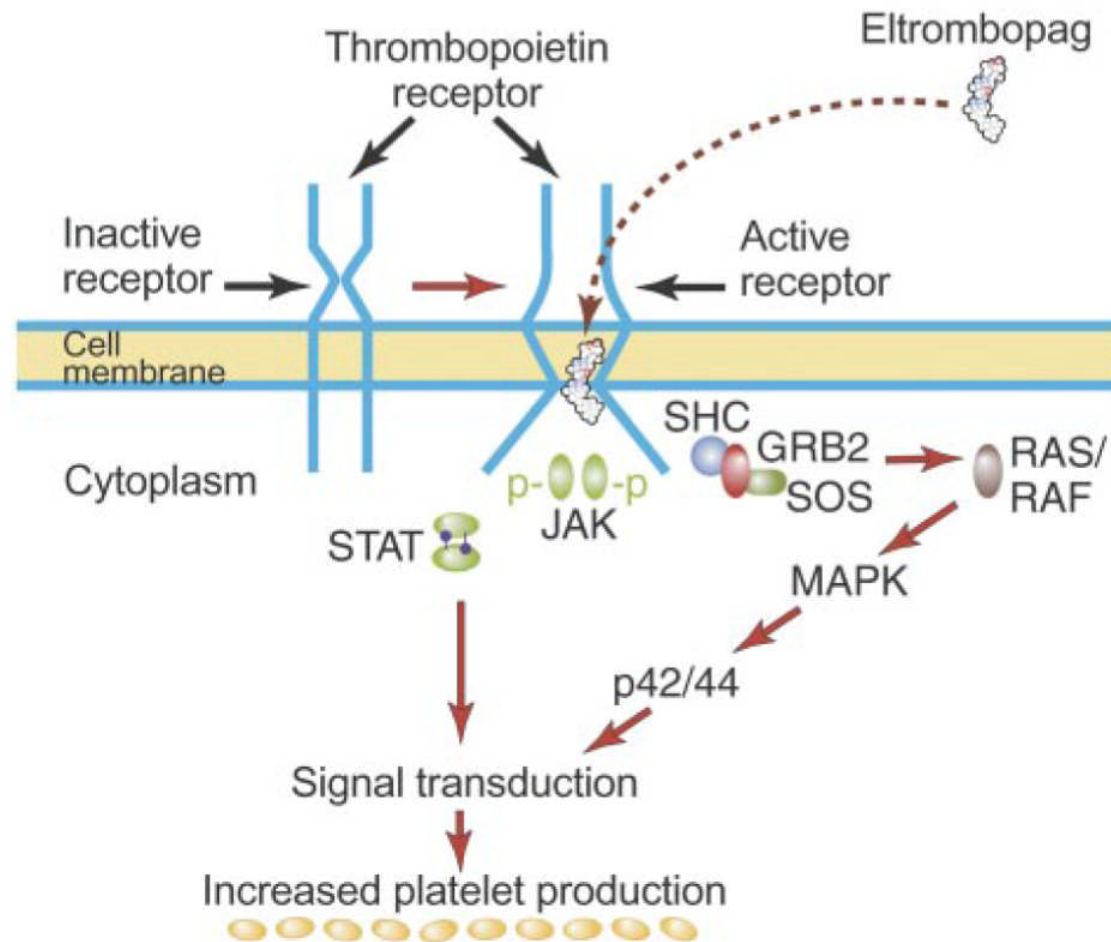


Figure 4: Patients with overall platelet response

Eltor



Eltrombopag

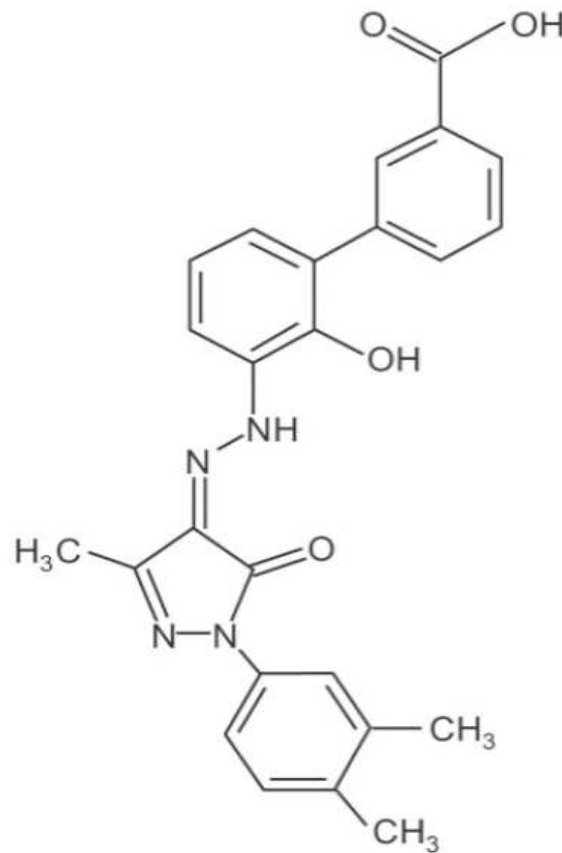
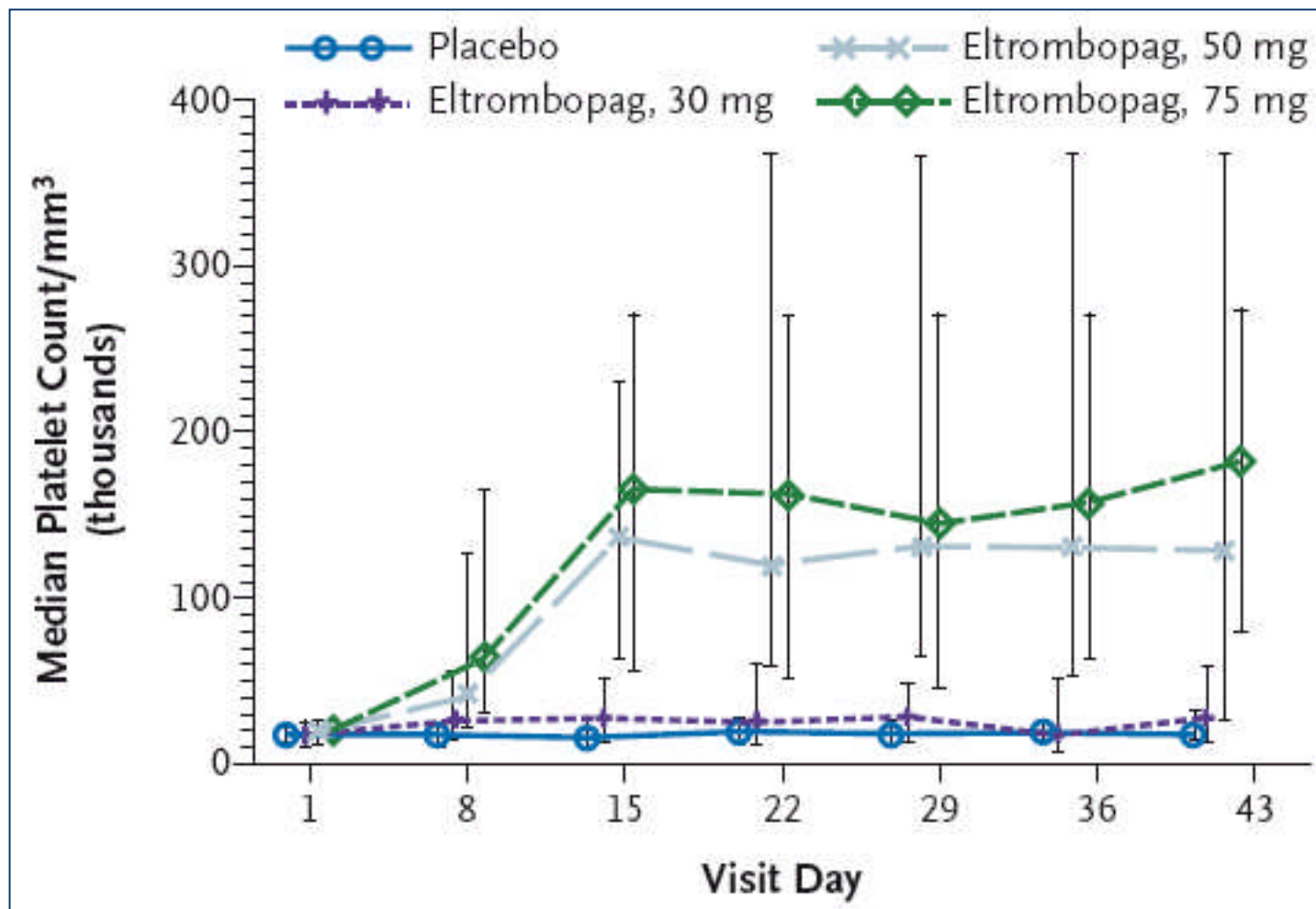


Figure 5. Structure of eltrombopag. Eltrombopag [3'-{N'-[1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydropyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid] has an acidic (COOH) group at one end, lipophilic (CH₃) groups at the other end, and a metal chelate group in the center, which create a potent, orally available TPO nonpeptide agonist. Illustration by Paulette Dennis.

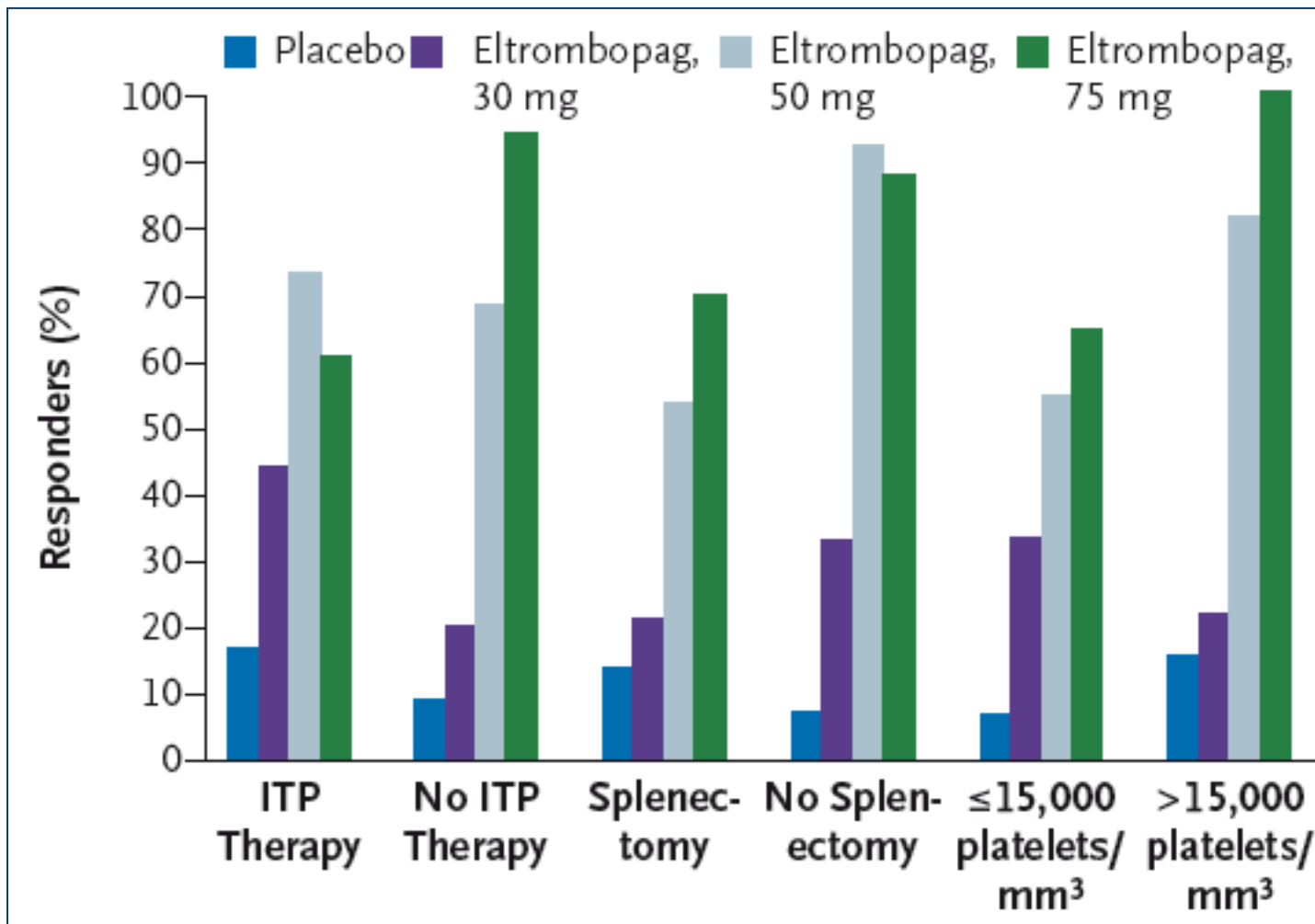
Eltrombopag Chronische ITP, NEJM 2007

- Rezidiv nach oder refraktär auf eine Standardtherapie
- Thrombozyten < 30.000 /ul
- Dosisfindungsstudie
 - Randomisiert, Plazebokontrolliert, Doppelblind
 - 30, 50, 75 mg oder Plazebo für 6 Wochen
 - Primärer Endpunkt > 50.000 Thrombozyten Tag 43

Eltrombopag NEJM 2007

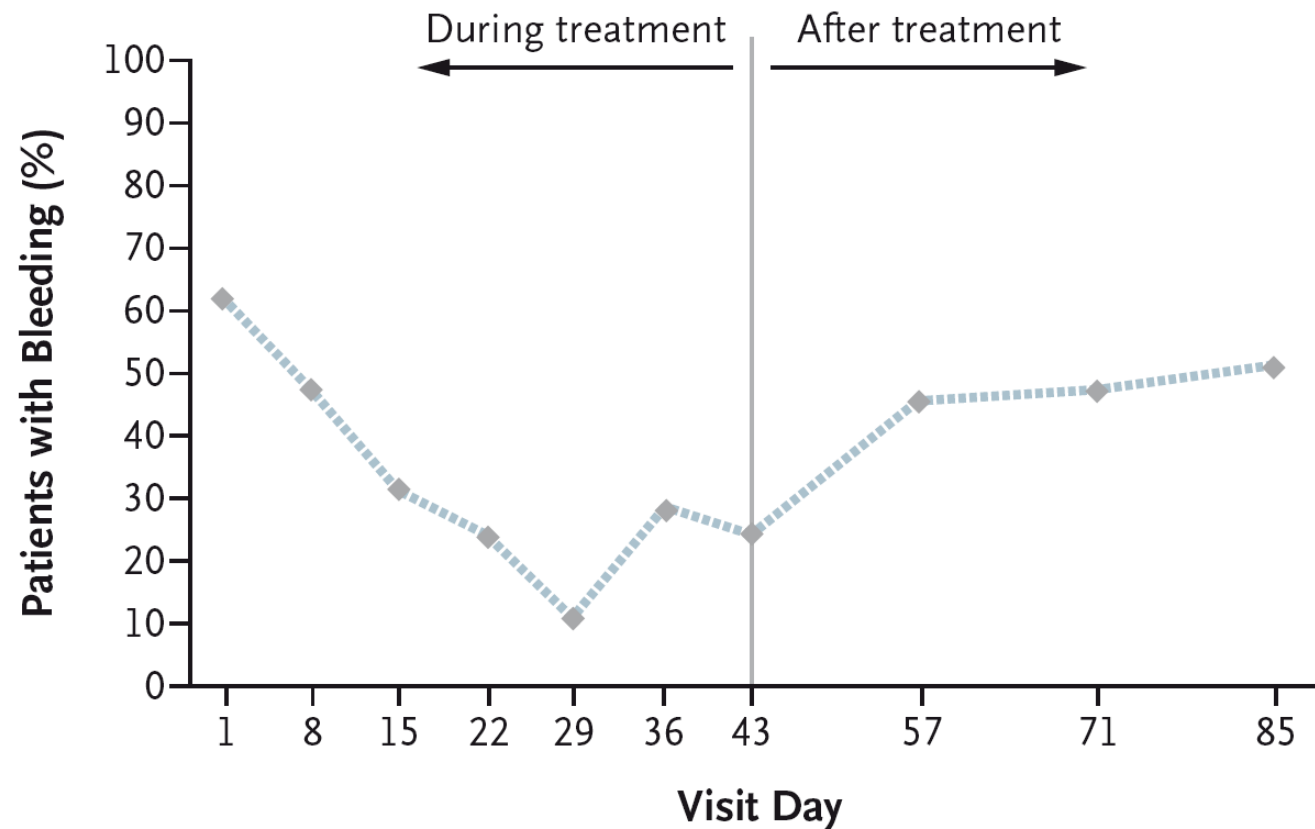


Eltrombopag NEJM 2007



Eltrombopag Blutungen

C Eltrombopag, 50 mg



Event	Placebo (N=29)	Eltrombopag		
		30 mg (N=30)	50 mg (N=30)	75 mg (N=28)
Total*	17 (59)	14 (47)	14 (47)	17 (61)
Total grade 3 or 4 events†	4 (14)	2 (7)	4 (13)	3 (11)
Headache	6 (21)	4 (13)	3 (10)	6 (21)
Aspartate aminotransferase elevation	—	1 (3)	—	2 (7)
Constipation	2 (7)	1 (3)	—	2 (7)
Fatigue	5 (17)	—	1 (3)	2 (7)
Rash	1 (3)	1 (3)	—	2 (7)
Anemia	2 (7)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
Diarrhea	2 (7)	—	—	1 (4)
Peripheral edema	2 (7)	—	1 (3)	1 (4)
Taste disturbance	2 (7)	—	—	1 (4)
Abdominal distention	2 (7)	1 (3)	—	—
Arthralgia	3 (10)	1 (3)	—	—
Epistaxis	—	4 (13)	—	—
Hemorrhoids	2 (7)	—	—	—
Pain in extremity	1 (3)	2 (7)	—	—

Long Term Results of Eltrombopag

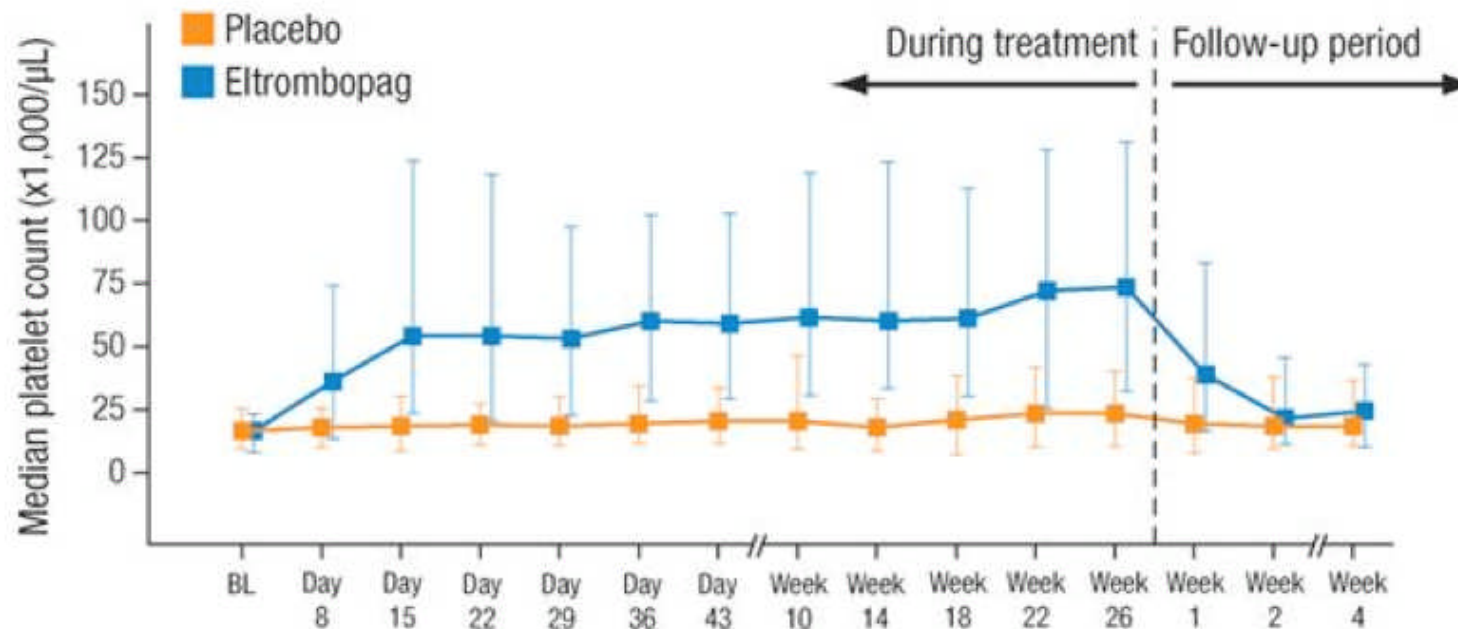
- **EXTEND open label extension study to controlled trials after washout period of 4 weeks**
- Dose titrated (25 - 75 mg) to maintain platelet count 50.000 - 200.000/ μ l
- 89 patients
- Median treatment duration 151 days
- 73% achieved platelet count $> 50.000/\mu$ l
- 32% drug related event, 20% headache

Oral Eltrombopag for the Long-Term Treatment of Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RAISE)

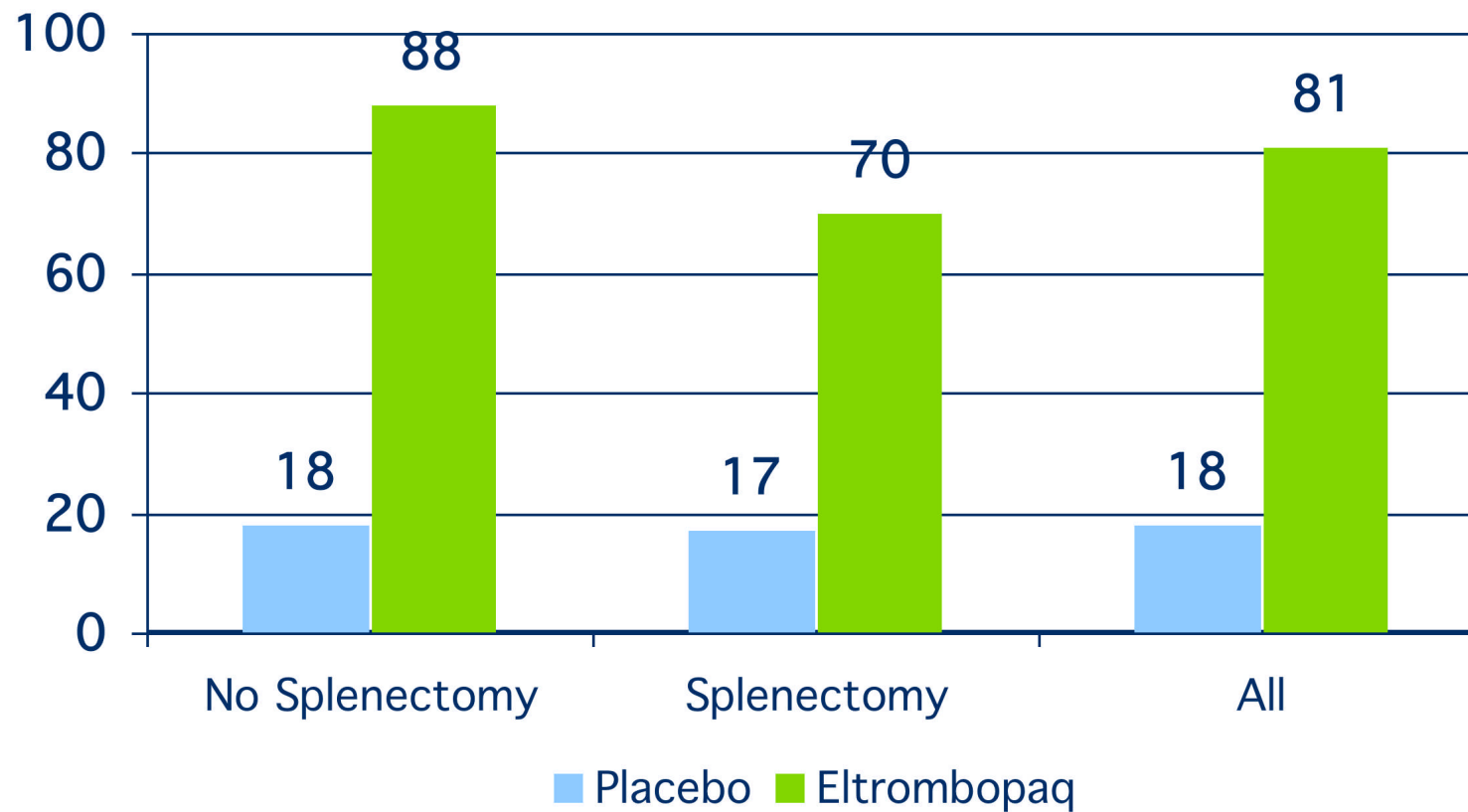
#400 G Cheng Hongkon

- **6-month, randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, phase III study**
- previously treated adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with platelet counts $<30,000/\mu\text{L}$
- Dose adjustment 25 to 75mg
- Primary endpoint: odds of responding ($>50.000 / \mu\text{l}$)
- 197 patients
- Odds ratio achieving $> 50.000/\mu\text{l}$: 8.2, $p < 0.001$
- Overall incidence of AE similar (87% vs 92%)
- Steroid associated AE less in Eltrombopag
- Hepatobiliary lab abnormalities more likely in Eltrombopag (13% vs 7%)

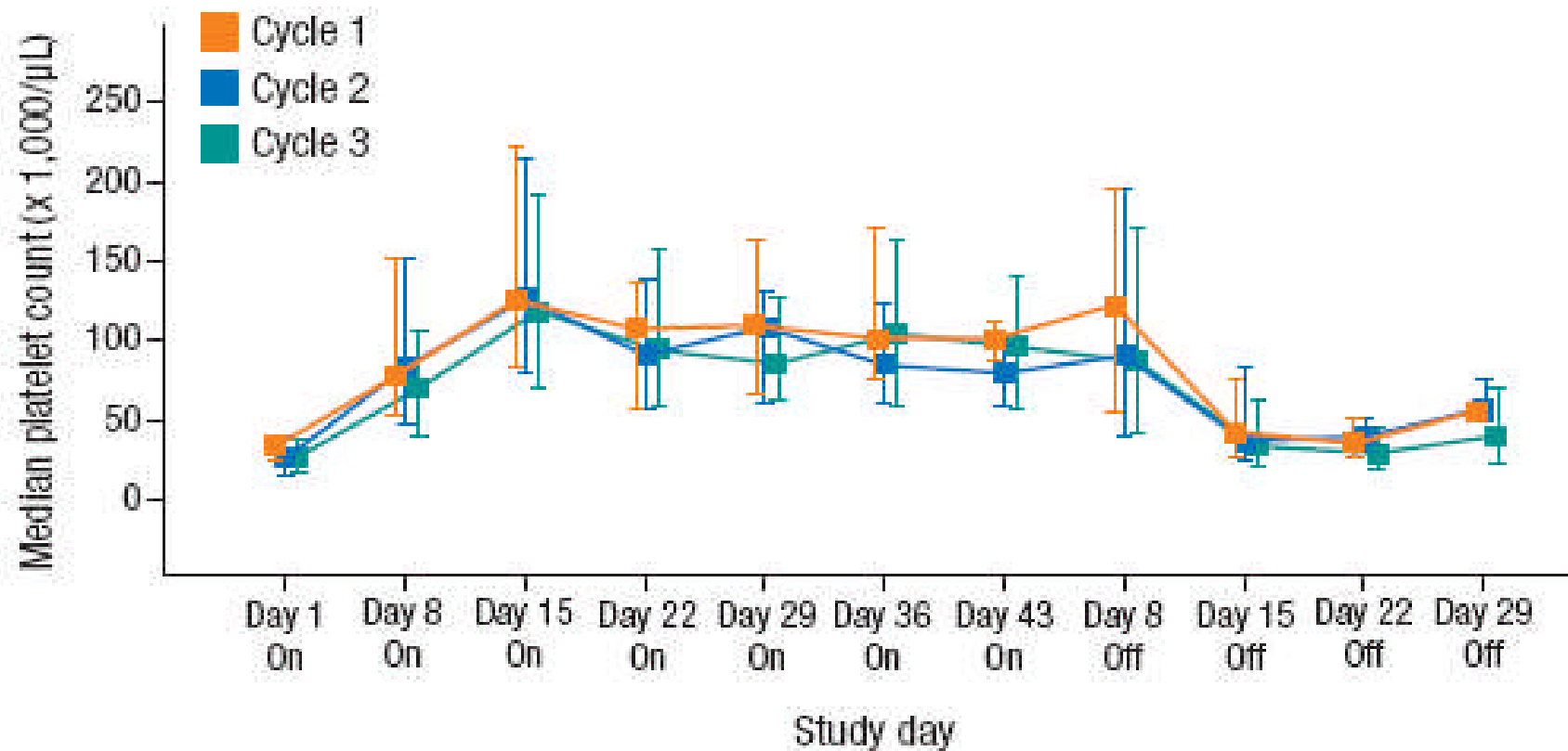
Oral Eltrombopag for the Long-Term Treatment of Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RAISE)



RAISE Studie: Gesamtansprechen [%]



REPEAT: Gleichbleibender Anstieg der Thrombozytenzahlen über 3 Zyklen



- Erschöpfung
- Blutungsepisoden
 - Angst vor Blutungsereignissen
 - Gefühl der Peinlichkeit
- Schmerzen (Migräne, Gelenkschmerzen)
- Angst und Depression
- Beschränkungen der täglichen körperlichen Aktivitäten
- Behandlung der Nebenwirkungen
- ➔ Keine ITP-Therapie hat zuvor eine Verbesserung der HRQoL gezeigt, ungeachtet der Verbesserung der Thrombozytenzahlen.

* Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HRQoL- Domäne oder Komponenten-Score	Assoziationskoeffizient (95% CI)	Statistische Signifikanz
SF-36v2		
Vitalität	1,90 (0,36 – 3,45)	✓
Körperliche Funktionsfähigkeit	2,07 (0,98 – 3,16)	✓
Körperliche Schmerzen	1,71 (0,16 – 3,25)	✓
Allgemeiner Gesundheitszustand	1,48 (0,22 – 2,74)	✓
Soziale Funktionsfähigkeit	2,35 (0,26 – 4,44)	✓
Emotionale Rollenfunktion	2,38 (0,65 – 4,10)	✓
Psychisches Wohlbefinden	1,47 (0,19 – 2,76)	✓
Körperliche Rollenfunktion	2,58 (1,13 – 4,02)	✓
Zusammenfassung der psychischen Komponenten	0,95 (0,07 – 1,82)	✓
Zusammenfassung der körperlichen Komponenten	0,75 (0,31 – 1,19)	✓
FACIT-Fatigue	1,43 (0,78 – 2,07)	✓
FACT-Th (6 Punkte)	0,99 (0,62 – 1,37)	✓

→ Erhöhte Thrombozytenzahlen sind signifikant mit folgenden Verbesserungen verbunden

- 8 SF-36-Domäne,
- 2 zusammenfassende Scores,
- FACIT-Fatigue und
- FACT-Th

→ Erhöhte Thrombozytenzahlen waren meistens mit einer Vesserung der körperlichen Rollenfunktion verbunden.

Fazit

- ITP ist eine chronische Erkrankung
- Oft unzureichende Therapieoptionen bei chronischer ITP
- Paradigmenwechsel in der Pathophysiologie
- Neue Therapieoptionen !