

27. Oktober 2015

Eltrombopag – eine neue Behandlungsoption für schwere Aplastische Anämie

Eltrombopag (Revolade®) hat kürzlich in der Europäischen Union eine Zulassung zur Therapie erwachsener Patienten mit erworbener schwerer Aplastischer Anämie (AA) erhalten. Indiziert ist der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (TPO-RA) bei Patienten, die entweder gegenüber einer vorangegangenen Therapie mit Immunsuppressiva refraktär sind, oder stark vorbehandelt und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Eltrombopag ist der einzige Vertreter aus dieser Wirkstoffklasse mit einer Zulassung in dieser Indikation.

Die erworbene Aplastische Anämie ist eine seltene, lebensbedrohliche Störung der Hämatopoese, an der in Deutschland pro Jahr etwa 2-3 von 1 Million Menschen neu erkranken. Charakteristisch sind Anämie, Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie infolge einer Knochenmarksinsuffizienz. Das klinische Bild ist variabel. Im Vordergrund stehen Anämie mit Schwäche, Atemnot und Müdigkeit sowie eine verminderte Immunabwehr mit erhöhtem Infektionsrisiko einschließlich Sepsis. Eine Thrombozytopenie äußert sich als Blutgerinnungsstörungen mit Hämatomen und spontanen, auch inneren Blutungen.

Manche Patienten sind sehr schwer erkrankt, erläuterte Prof. Tim Brümmendorf, Aachen. Eine schwere AA (SAA) liegt vor, wenn 2 von 3 der folgenden Kriterien erfüllt sind: neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 20 \times 10^9/l$ und/oder Retikulozyten $< 20 \times 10^9/l$.

Die SAA ist immer eine Indikation für eine Therapie. Für jüngere Patienten ist eine allogene Stammzelltransplantation die bevorzugte Therapieoption. Ältere Patienten oder Patienten, für die eine Transplantation nicht in Frage kommt, erhalten eine immunsuppressive Kombinationstherapie gemäß Leitlinie. Etwa ein Drittel spricht allerdings auf die Immunsuppression nicht an und verstirbt innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung an einer Infektion oder Blutung.

Als Supportivtherapie benötigen viele Patienten regelmäßig Transfusionen von Thrombozyten- und/oder Erythrozytenkonzentraten, was langfristig zu Sensibilisierung und Eisenüberladung führen kann. Für diese intensiv vorbehandelten SAA-Patienten ist Eltrombopag eine Chance auf eine effektive Therapie mit weniger belastenden Bluttransfusionen.

Eltrombopag ist ein oral einzunehmendes „small molecule“. Der TPO-RA interagiert mit der Transmembrandomäne des menschlichen TPO-Rezeptors und setzt eine Signalkaskade in Gang, welche die Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten aus den Knochenmarksvorläuferzellen induziert, erklärte Prof. Hubert Schrezenmeier, Ulm.

Die Zulassung von Eltrombopag zur Behandlung der SAA basiert auf den Ergebnissen einer entscheidenden offenen Phase-II-Studie (1) und zweier unterstützender Phase-II-Studien (2, 3).

Ziel der einarmigen Hauptstudie war es laut Schrezenmeier ursprünglich, eine fehlende Wirksamkeit von Eltrombopag bei SAA zu belegen. Doch 17 von 43 Patienten (40%) der mit Eltrombopag behandelten Patienten, die auf eine immunsuppressive Behandlung nicht ausreichend angesprochen hatten, erreichten ein hämatologisches Ansprechen. Ein Großteil dieser Responder erreichte eine Unabhängigkeit von Thrombozyten- und/oder Erythrozytentransfusionen oder zumindest eine Reduktion.

Eltromopag wies ein günstiges Toxizitätsprofil auf. Wie in den größeren Studien bei der Immunthrombozytopenie (ITP) zeigten sich trotz höherer Dosierung bei SAA keine dosislimitierenden Toxizitäten mit Ausnahme eines reversiblen Anstiegs der Transaminasen.

Die Studien wurden vom National Heart, Lung and Blood Institute und den National Institutes of Health (NIH) durchgeführt.

Quelle: Zulassungs-Presskonferenz „Revolade® (Eltrombopag): Eine neue Behandlungsoption für schwere Aplastische Anämie“, Frankfurt am Main, 15.09.2015; Veranstalter: Novartis Oncology

Literatur:

(1) NCT00922883 / ELT112523.

(2) ELT116826.

(3) ELT116643.