

14. Juni 2019

Immunthrombozytopenie: Behandlungsfreie Remission wird ein neues Behandlungsziel

Der Thrombopoetinrezeptor-Agonist **Eltrombopag (Revolade®)** wird zur Behandlung von Patienten mit Immunthrombozytopenie (chronische immun (idiopathische)-thrombozytopenische Purpura, ITP) eingesetzt, die gegenüber anderen Therapien wie Kortikosteroiden und Immunglobulinen refraktär sind. Im Rahmen eines Satellitensymposiums von Novartis beim EHA-Kongress 2019 wurde der aktuelle Therapiealgorithmus bei der ITP vorgestellt und diskutiert, wie sich der Behandlungsstandard in Zukunft weiterentwickeln wird. Die Experten waren sich einig, dass der Trend hin zu einem Absetzen von Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RAs) bei Patienten geht, die ein stabiles Ansprechen auf die Medikation erreicht haben. Auch bei der schweren aplastischen Anämie gibt es Hinweise auf einen therapeutischen Paradigmenwechsel.

Wie Prof. Dr. Francesco Zaja, Udine, Italien, in Amsterdam berichtete, sind beide zugelassenen Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (neben Eltrombopag auch Romiplostim) indiziert bei Patienten, die seit mind. einem Jahr – im Fall von Eltrombopag sogar bereits 6 Monate – nach Diagnosestellung an primärer ITP leiden und gegenüber anderen Behandlungen refraktär sind. Mit TPO-RAs könnten bei der ITP Kurzzeitanworten von 70-80% und Langzeitanworten von 70% erreicht werden, so Zaja. Nicht final beantwortet ist allerdings die Frage, ob die Thrombozytenzahl wieder abfällt, wenn man die Behandlung mit TPO-RAs zeitlich begrenzt. Laut Zaja gibt es Hinweise aus verschiedenen kleineren Studien, dass unter Eltrombopag bei über 50% der Patienten eine Langzeitremission eintritt und bei einem Teil der Patienten die Remission erhalten bleibt, auch wenn die Medikation abgesetzt wird. So habe etwa eine kleinere prospektive Studie mit 15 ITP-Patienten ergeben, dass bei 33% der Patienten eine Remission nach Absetzen von Eltrombopag dokumentiert wurde. Eine weitere Studie bei 32 Patienten erbrachte ein ähnliches Ergebnis (Remission nach Absetzen bei 31% der Patienten).

Aus diesen Daten ist laut Zaja das **Konzept der behandlungsfreien Remission (TFR)** entstanden, das besagt, dass der Patient keine aktive ITP-Therapie mehr benötigt und ein geringes Risiko für spätere Blutungen besteht. Die TFR sei allerdings nicht gleichzusetzen mit einer Thrombozytopenie-freien Remission. Die Vorteile einer TFR lägen laut Zaja auf der Hand: reduzierte Toxizität, reduzierte Kosten und eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität.

Laut Zaja testet die prospektive einarmige Phase-II-Studie ESTIT bei 53 Patienten mit neu diagnostizierter oder bestehender ITP, die nach fehlgeschlagener Erstlinienbehandlung mit Eltrombopag behandelt wurden, derzeit die Möglichkeit des Absetzens nach Erreichen eines Ansprechens auf den TPO-RA. Patienten, die nach 24 Wochen eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR) erreichen, reduzieren die Dosis des TPO-RAs und setzen ihn schließlich ganz ab. Primärer Studienendpunkt ist die TFR. Die Patientenrekrutierung war im Mai 2018 abgeschlossen und es wurden laut Zaja Ansprechraten von 67% mit 33% CR erreicht. Die Rückfallrate lag, ähnlich wie in früheren Untersuchungen, bei etwa 50%. 29% der Responder und 18% aller Patienten erreichten eine TFR.

In einem **Experten-Konsensusmeeting**, bei dem neben Studiendaten auch Real-World-Erfahrungen bewertet wurden, wurde definiert, welche Patienten für ein Absetzen eine TPO-RAs am besten in Frage kommen. Laut Zaja sind dies Patienten, die unter der Medikation ein stabile Thrombozytenzahl von $> 50 \times 10^9/l$ erreichen und in den letzten 6 Monaten keine Blutungsereignisse hatten. Gute Kandidaten zum Absetzen sind vor allem jüngere

Patienten ohne Komorbiditäten, die noch nicht so lange an ITP leiden und gut auf den TPO-RA angesprochen haben. Die Reduktion der TPO-RA-Dosis und das Absetzen der Medikation sollten demnach nicht weitergeführt werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $30 \times 10^9/l$ absinkt oder wenn die Patienten eine schlechtere Lebensqualität haben, vor allem bedingt durch Angst vor dem Rückfall oder Fatigue. Zaja stellte klar, dass es trotz dieser Empfehlungen **nach wie vor keine gesicherten Prädiktoren für eine erfolgreiche TFR** gibt.

Derzeit rekrutiert die offene prospektive **Phase-II-Studie TAPER** erwachsene ITP-Patienten, die gegenüber der Erstlinientherapie mit Kortikosteroiden refraktär sind oder ein Rezidiv erlitten haben. Auch in dieser Studie mit geplanten 101 Patienten erhalten die Patienten zunächst Eltrombopag. Bei Patienten mit einem kompletten Ansprechen über 2 Monate wird die Dosis dann reduziert und schließlich die Therapie mit TPO-RA gestoppt. Patienten, die nach einem Jahr eine dauerhafte Remission haben, werden für weitere 12 Monate nachbeobachtet. Von der Studie verspricht man sich Ergebnisse dazu, wie viele Patienten bei einem frühen Einsatz von Eltrombopag den TPO-RA absetzen können sowie Erkenntnisse zu immunmodulatorischen Effekten von Eltrombopag und deren Auswirkungen auf das klinische Ansprechen.

Auch bei der **schweren aplastischen Anämie (SAA)** deutet sich ein therapeutischer Paradigmenwechsel unter Beteiligung von TPO-RAs an, wie Prof. Dr. Régis Peffault de Latour, Paris, Frankreich, berichtete. Die Stammzelltransplantation bleibe zwar weiterhin der Behandlungsstandard für Patienten mit SAA, die einen HLA-identischen Familienspender haben. Für andere Patienten legen vorliegende Daten nahe, dass Eltrombopag zusammen mit einer Immunsuppression Eingang in die Erstlinienbehandlung der SAA finden könnte. Mit der Kombination konnten laut Peffault de Latour höhere Ansprechraten als mit der immunsuppressiven Therapie (IST) alleine erzielt werden bei einem Sicherheitsprofil, das mit dem von Eltrombopag und IST konsistent war. Derzeit wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination in der Phase-III-Studie RACE weiter evaluiert. Erste Daten sollen beim ASH-Meeting 2019 vorgestellt werden.

CS

Quelle: Satellitensymposium von Novartis im Rahmen „Optimizing outcomes in SAA and ITP: changing treatment paradigms with TOP-RAs im Rahmen des 24. Kongress der European Hematology Association vom 13.-16. Juni 2019 in Amsterdam