

# Nye behandlingsmuligheder ved primær immun trombocytopeni

Sif Gudbrandsdottir<sup>1</sup>, Henrik Frederiksen<sup>2</sup>, Henrik Sverre Birgens<sup>3</sup>, Claus Henrik Nielsen<sup>1</sup>, Ove Juul Nielsen<sup>4</sup>, Jesper Stentoft<sup>5</sup> & Hans Carl Hasselbalch<sup>6</sup>

Inden for de seneste år er der opnået betydelige landvindinger i vores viden om de patogenetiske mekanismer, som er ansvarlige for udviklingen af primær immun trombocytopeni (ITP) – tidligere benævnt idiopatisk trombocytopenisk purpura [1]. Tilsvarende er nye behandlingsmuligheder tilkommet. I artiklen »Primær immun trombocytopeni. Patofysiologi« blev der givet en oversigt over vores nuværende viden om patogenesen for ITP. I det følgende afsnit beskrives de nye behandlingsmuligheder med særlig vægt på de nyeste biologiske lægemidler.

## BEHANDLING

Primær immun trombocytopeni er hos voksne som regel en kronisk lidelse. Asymptomatiske patienter med trombocytaltal  $>30$  mia./l kræver oftest ingen behandling. Ved behandlingskrævende sygdom er førstevalget glukokortikoider. Ved manglende effekt heraf har splenektomi længe været det traditionelle andetvalg. Tredjelinjefarmaka inkluderer cytostatika og andre immunosuppressiva [2, 3]. Repertoiret af tredjelinjefarmaka er senest blevet udvidet med biologiske lægemidler som rituximab, der er et monoklonalt anti-CD20 kimært antistof, og trombopoietinreceptor-agonisterne romiplostim og eltrombopag. Disse stoffers ultimative placering i behandlingshierarkiet er ikke afklaret, men forventes yderligere belyst i pågående og fremtidige kliniske studier (se Figur 1 i artiklen »Patofysiologien ved primær immun trombocytopeni« Ugeskr Læger 2011;173:274-7).

### Glukokortikoider

Glukokortikoider har en velkendt immunmodulerende effekt, og prednisolon 1-2 mg/kg i 2-4 uger er et anerkendt førstevalg i behandling af ITP. Der findes i flere studier responsrater på 50-80%, og behandlingen er vel tålt. Dog er der en vis population af primært glukokortikoidrefraktære patienter, ligesom der ses tilbagefald hos flertallet af responderende patienter. Længerevarende steroidbehandling medfører øget risiko for bivirkninger i form af diabetes, osteoporose, hypertension og psykiske symptomer [2, 3]. Af disse grunde er det af interesse at optimere steroidbehandlingen. Man har i flere studier undersøgt

effekten af højdosisdexametason – 40 mg pr. dag givet i kure af fire dages varighed med 14-28 dages mellemrum – og der er fundet responsrater på op til 85%. Studier, i hvilke man sammenligner kontinuerlig administration af prednisolon med højdosis dexametason i pulskure, er undervejs [4, 5].

### Immunoglobuliner

Intravenøs immunoglobulin (IVIG) har været brugt i behandlingen af ITP i årtier [6], men virkningsmekanismen er ikke fuldt afklaret. Effekten indtræder hurtigt med stigning i trombocytaltallet i løbet af timer. Responsraten er i størrelsesordenen 80% inden for de første fire dages behandling, men trombocytaltallet vil hos næsten alle falde til udgangsværdien efter ca. tre uger. Traditionelt har denne behandling derfor især været anvendt ved behov for hurtig trombocytaltalsstigning – f.eks. forud for kirurgi.

### Splenektomi

Destruktion af blodplader foregår primært i milten, hvorfor splenektomi medfører en umiddelbar stigning i trombocytaltallet hos mange patienter. Derudover er der i milten formentlig en betydelig T- og B-celle-interaktion, hvilket fører til dannelse af autoantistoffer. Splenektomi hæmmer denne interaktion. Vedvarende remissioner efter splenektomi ses hos 60-70% af patienterne [7]. Risikoen for fatalt forløbende pneumokoksepsis hos splenektomerede er estimeret til 0,7/1.000 patientår [8].

### Anden immunosuppressiv behandling

En række immunosuppressiva har fundet plads i behandlingen af refraktære ITP-tilfælde. Der foreligger ingen »guldstandard« for rækkefølgen af behandlingstiltag, da data stammer fra små og ukontrollerede studier [9].

*Azathioprin* hæmmer DNA-syntesen og dermed proliferationen af immunsystemets celler. Bivirkninger omfatter bl.a. knoglemarvsdepression [9].

*Cyclofosfamid* er et alkylende cytostatikum. Den alvorligste bivirkning er knoglemarvsdepression og efter års behandling risiko for udvikling af myelodysplasi eller akut leukæmi.

*Cyclosporin A* hæmmer produktion af interleukin-

## STATUSARTIKEL

1) Afsnit 7521, Institut for Inflammationsforskning, Finsenscenter, Rigshospitalet, 2) Medicinsk Afdeling/Hæmatologisk Sektion, Vejle Sygehus, 3) Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital, 4) Hæmatologisk Afdeling L4242, Rigshospitalet, 5) Medicinsk Center, Hæmatologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital, og 6) Onkologisk/Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus

2 og funktionen af effektor-T-celler. Der er en betydelig nefrotoksicitet.

*Danazol* er et syntetisk antiandrogen, som også har en immunmodulerende effekt. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men det drejer sig formentlig om hæmning af immunresponsen på T-celle-niveau. Bivirkningerne er beskedne. Vigtigst er leverpåvirkning og en beskedne risiko for virilisering.

*Mycophenolate mofetil* er et immunsuppressivum på linje med azathioprin og cyclosporin [10]. Bivirkninger inkluderer mulig påvirkning af knoglemarvsfunktionen.

*Vinkristin/Vinblastin* er mitosehæmmende cytostatika med en oftest forbigående effekt. De hyppigste bivirkninger er perifer neuropati og obstipation.

*Dapsone* er et sulfalignende antibiotikum.

Virkningsmekanismen ved ITP er ukendt. Det er foreslået, at effekten udøves ved øget destruktion af erythrocytter og derved en blokade af det retikuloen-

doteliale system. Bivirkninger er udslæt, risiko for hæmolytisk anæmi samt jernophobning efter længerevarende behandling.

### Rituximab

Rituximab er et monoklonalt antistof, der er rettet mod CD20, som udtrykkes på overfladen af præ-B-celler og modne B-celler. Rituximab inducerer komplement-medieret lyses og antistofmedieret cellulær cytotoxicitet [11, 12]. Efter intravenøs indgift af antistoffet ses op mod 90% reduktion i antallet af CD20+ -B-celler i blod, lymfeknuder og knoglemarv [3, 11].

Rationalet for at introducere rituximab i behandlingen af ITP er, at de B-celler, som hos en del af ITP-patienterne producerer autoreaktive antitrombocyt-antistoffer, vil blive depleterede, og at rekruttering af autoantistofproducerende plasmaceller derved afbrydes [3, 11]. Endvidere forhindres B-celle-medieret antigenpræsentation. Rituximab-behandling medfører en signifikant stigning i trombocytallet til > 50 mia./l hos op mod to tredjedele af patienterne [12, 13]. Den optimale dosering af rituximab i behandlingen af ITP er ikke kendt, men sædvanligvis gives 375 mg/m<sup>2</sup> intravenøst en gang ugentligt i fire uger.

*Arnold et al* udgav i 2007 en systematisk oversigt over rituximabs sikkerhed og effekt i behandlingen af ITP [14]. Nitten studier med i alt 313 patienter blev inkluderet i effektanalysen, og der fandtes samlet en effekt hos 62% af patienterne. I alt 29 studier med 306 patienter inkluderedes i toksicitetsanalysen, og præparatet var vel tålt. Ingen af de foreliggende undersøgelser var placebokontrollerede, og ni af de 19 studier blev udelukkende publiceret som abstrakter [14].

Yderligere og især kontrollerede studier er nødvendige for at få endeligt afklaret, om rituximab kan reducere antallet af splenektomier, der foretages som led i behandlingen af ITP [13].

### Trombopoiesestimulerende stoffer

På trods af det lave trombocytalt findes hos ITP-patienter normale eller lave niveauer af trombopoietin (TPO) [15].

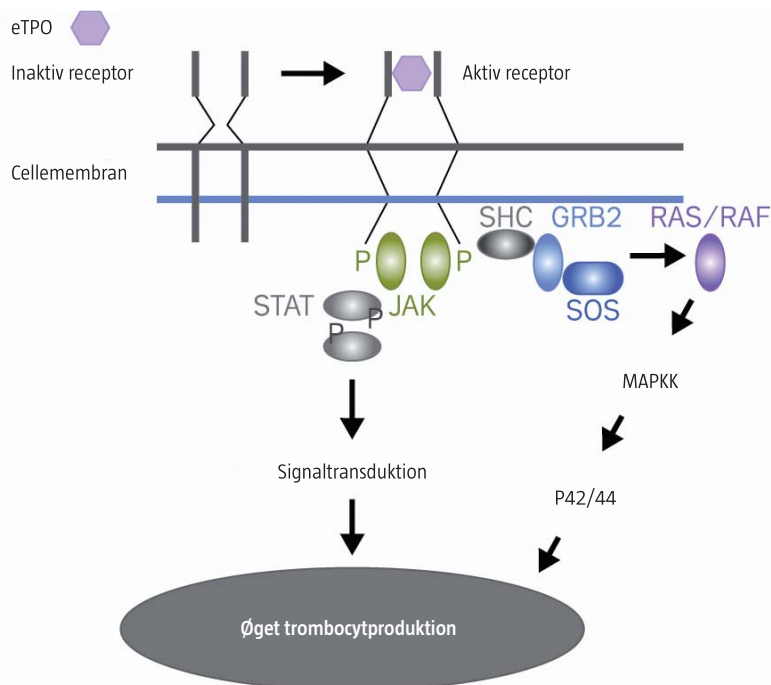
Rationalet bag brugen af TPO-lignende stoffer er at øge trombopoiesen og derved kunne tilbyde patienterne et alternativ til konventionel immunmodulerende behandling [3, 11].

To præparater har gennemgået klinisk kontrollerede undersøgelser – romiplostim og eltrombopag. Begge aktiverer samme intracellulære signalveje og stimulerer trombopoiesen (Figur 1). Der er ingen væsentlige forskelle i bivirkningsprofiler mellem de to præparater, som begge er veltolererede [15, 16].

FIGUR 1

Trombopoietin binder til en trombopoietinreceptor på overfladen af megakaryocytter og trombocytter. Signaltransduktion via JAK 2- og STAT 5-kinase-pathways medfører øget proliferation og differentiering af megakaryocytter samt øget pladeproduktion.

Kilde: Tilpasset med tilladelse fra: Kuter DJ. New drugs for familiar therapeutic targets: thrombopoietin receptor agonists and immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2008;80:9-18.



eTPO = endogen trombopoietin; GRB2 = *growth factor receptor-bound protein 2*; JAK = Janus-kinase; MAPKK = mitogenaktiveret proteinkinase-kinase; P = fosfatgruppe; P42/44 = p42/44-mitogenaktiveret proteinkinase; RAS/RAF = RAF-protoonkogen serin/threonin-proteinkinase aktiveret ved binding til en Ras-GTPase; SHC = *Src homologous and collagen protein*; SOS = *son of sevenless-protein*; STAT = *signal transduction and transcription protein*.

Romiplostim består af et peptid, der er bundet til et Fc carrier-domæne og aktiverer den humane TPO-receptor på megakaryocytter og trombocytter [16, 17]. Romiplostim gives som subkutan injektion i individuelt justerede doser fra 1 til 10 mikrogram/kg en gang ugentligt. I et klinisk kontrolleret studie, der inkluderede 125 patienter, fandtes hos 49% af patienterne et varigt respons, defineret som trombocyt-tal > 50 mia./l i minimum seks uger uden behov for anden ITP-behandling. Der observeredes et bedre respons blandt ikkesplenektomerede patienter (61%) [16]. Alle patienter, der modtog romiplostim, og 95% af patienterne i placebogruppen, oplevede bivirkninger i mild til moderat grad, eksempelvis hovedpine, træthed og artralgi. En patient, der ved inklusion i studiet havde en øget mængde retikulin i knoglemarven, udviklede yderligere progression af »retikulinfibrosen« efter syv ugers behandling med romiplostim. Fjorten uger efter seponering af romiplostim var retikulinfibrosen tilbage til udgangsværdien [16].

Eltrombopag er en nonpeptid trombopoietinreceptor-agonist. Eltrombopag administreres oralt dagligt. I et klinisk kontrolleret studie inkluderede man 117 patienter. Patienterne blev randomiseret til placebo eller 30 mg, 50 mg eller 75 mg eltrombopag dagligt. Trombocyt-tal > 50 mia./l efter seks ugers behandling blev opnået hos henholdsvis 11% i placebo-gruppen og henholdsvis 28% (30 mg), 70% (50 mg) og 81% (75 mg) i de tre eltrombopaggrupper. To uger efter behandlingsophør var det mediane trombocyt-tal for alle fire grupper faldet til udgangsværdien. Bivirkningerne var milde til moderate, og der var ikke signifikant forskel grupperne imellem [15].

### Primær immun trombocytopeni og graviditet

Der foreligger ingen kontrollerede, randomiserede undersøgelser af behandling af ITP under graviditet. Et retrospektivt studie af 92 kvinder med 119 graviditeter viste, at 31% havde behov for behandling i gestationsperioden [18]. Grundet risiko for udviklingsanomalier og abnorm fødselsvægt ved behandling med prednisolon [19] anbefales initialbehandling med intravenøst administreret immunoglobulin og eventuelt splenektomi i andet trimester [20].

### KONKLUSION

Prednisolon er stadig førstevalgsbehandling til patienter med ITP. Studier af højdosisdexametason i korte kure versus kontinuerlig prednisolon vil afklare dexametasons endelige placering i behandlingsspektret.

Rituximab har vist sig lovende i behandlingen af steroidrefraktær ITP. Desværre er de fleste studier ukontrollerede, små og af varierende kvalitet. Herhjemme og i udlandet pågår prospektive studier,



### FAKTABOKS

Den kliniske blødningstendens er den vigtigste indikation for behandling.

Asymptomatiske patienter med trombocyt-tal > 30 × 10<sup>9</sup>/l skal ikke behandles

Hos asymptomatiske patienter med meget lavt trombocyt-tal (< 20 × 10<sup>9</sup>/l) skal blødningsrisikoen afvejes over for behandlingernes langtidsbivirkninger.

Førstevalgsbehandling er prednisolon. Højdosisdexametason i korte kure er under vurdering i prospektive studier.

Splenektomi er den klassiske andetvalgsbehandling og medfører 60% varige responser. Indgrebet medfører en lav, men livslang risiko for livstruende infektioner.

Rituximab kan give langtidsresponser ved refraktær primær immun trombocytopeni (ITP). Kombinationsbehandling med dexametason + rituximab som førstevalgsbehandling udforskes i øjeblikket prospektivt.

Trombopoietinanalogerne romiplostim og eltrombopag giver høje responsrater ved refraktær ITP ved beskedent toksicitet. Varigt respons kræver vedvarende behandling.

Bivirkningerne ved langtidsbehandling med trombopoietinanaloger er ikke kendte.

hvor man vurderer, om kombinationsbehandling med dexametason samt rituximab er monoterapi med dexametason overlegen som førstelinjebehandling af nydiagnosticerede ITP-patienter. Aktuelt er det for tidligt at konkludere, om rituximab vil få en definitiv plads som splenektomibesparende terapi.

De nyeste skud på stammen i behandling af ITP er trombopoietinreceptor-agonisterne romiplostim og eltrombopag. Initiale studier viser god effekt og tolerabilitet af disse stoffer, som kan vise sig at have en plads i behandlingen af refraktære ITP-patienter. Disse præparater er dyre og skal gives kontinuerligt, idet trombocyt-tallet typisk falder til udgangsniveauerne 1-2 uger efter endt behandling. Bivirkningerne ved langtidsbehandling med trombopoiesestimulerende stoffer er ikke kendte.

**KORRESPONDANCE:** Sif Gudbrandsdottir, Institut for Inflammationsforskning, Finsenscenter, Rigshospitalet, 2200 København N.

E-mail: sif.gudbrandsdottir@gmail.com

**ANTAGET:** 11. januar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 19. april 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Henrik Frederiksen er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline, Jesper Stentoft er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline, Ove Juul Nielsen er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline & Hans Hasselbalch er medlem af Advisory Board for GlaxoSmithKline og Amgen.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### LITTERATUR

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
2. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66 (2 Suppl 2):S4-S10.
3. Andemariam B, Busse J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:427-31.
4. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7.

5. Cheng Y, Wong RS, Soo YO et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
6. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apher Sci* 2003;28:249-255.
7. Vianelli N, Galli M, de VA, Interemesoli T et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-7.
8. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med* 1995;122:187-8.
9. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425-42.
10. Provan D, Moss AJ, Newland AC et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81:19-25.
11. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66 (2 Suppl 2):S11-S21.
12. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125:232-9.
13. Godeau B, Porcher R, Fain O et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004.
14. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
15. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.
16. Kuter DJ, Bussel 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.
17. Emmons RV, Reid DM, Cohen RL et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;87:4068-71.
18. Webert KE, Mittal R, Sigouin C et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.
19. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002;75:426-33.
20. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574-80.

## Patofysiologien ved primær immun trombocytopeni

Sif Gudbrandsdottir<sup>1</sup>, Henrik Frederiksen<sup>2</sup>, Henrik Sverre Birgens<sup>3</sup>, Claus Henrik Nielsen<sup>1</sup>, Ove Juul Nielsen<sup>4</sup>, Jesper Stentoft<sup>5</sup> & Hans Carl Hasselbalch<sup>6</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Afsnit 7521, Institut for Inflammationsforskning, Finsenscenter, Rigshospitalet,  
2) Medicinsk Afdeling/Hæmatologisk Sektion, Vejle Sygehus,  
3) Hæmatologisk Afdeling L,  
Herlev Hospital,  
4) Hæmatologisk Afdeling L4242, Rigshospitalet,  
5) Medicinsk Center, Hæmatologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital, og  
6) Onkologisk/Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus

Primær immun trombocytopeni (ITP) – tidligere benævnt idiopatisk trombocytopenisk purpura [1] – er en autoimmun sygdom, der er karakteriseret ved nedsat trombocytantal uden kendt udløsende årsag. Ofte er trombocytallet på diagnosetidspunktet under 30 mia/l og ledsaget af hud- og/eller slimhindeblødninger, hvorimod livstruende blødninger er sjældne [2]. Incidensen blandt voksne i Danmark er estimeret til 3,2 pr. 100.000 pr. år [3].

Den udløsende årsag til udvikling af ITP er ikke kendt, men de seneste års forskning har vist, at flere immunologiske mekanismer gør sig gældende. I det følgende gives en oversigt over vores nuværende viden om ITP's patogenese. I vores artikel »Nye behandlingsmuligheder ved primær immun trombocytopeni« (Ugeskr Læger 2011;173:271-4) gives en gennemgang af behandlingsmuligheder med særlig vægt på de nyeste biologiske lægemidler.

### PATOGENESE

Patofysiologien ved ITP er karakteriseret ved immunmediert øget destruktion kombineret med utilstrækkelig produktion af trombocytter. Ætiologi(erne) er derimod ukendt(e). Øget trombocytdestruktion har længe været beskrevet som en vigtig del af patogeneesen til ITP. De tilgrundliggende mekanismer involverer både et B-celle- og et T-celle-respons med produktion af autoantistoffer, proliferation af autoreaktive T-celler og hæmmet produktion af regulatoriske T-celler (Tregs) (Figur 1) [4, 5].

Inden for de seneste år er det blevet klart, at også en hæmmet produktion af trombocytter i knoglemarven spiller en væsentlig rolle i ITP's patogenese. I studier har man fundet morfologiske ændringer af megakaryocytterne hos ITP-patienter og et nedsat eller normalt niveau af hormonet trombopoietin (TPO), som er en vækstfaktor, der stimulerer megakaryocytopoiesen og binder til receptorer på megakaryocytter og trombocytter (Figur 1) [6]. Dette har været banebrydende for forståelsen af ITP og dannet baggrund for udvikling af helt nye behandlinger.

I det følgende beskrives autoantistoffer, T-celle-responser og den hæmmede trombopoiesen, som alle er komponenter i det dysregulerede immunrespons, der ses ved ITP. Årtiers forskning har ikke kunnet vise, i hvilken gren af immunsystemet denne dysregulation initieres.

### Autoantistoffer

Autoantistoffer rettet mod trombocytter har gennem mange år været en kendt og velbeskrevet mekanisme til trombocytdestruktionen ved ITP. En subpopulation af B-celle-kloner producerer autoantistoffer, der er rettet mod glykoproteiner (GP) på trombocytens overflade, blandt andet GPIIb-IIIa, GPIb-IX og GPIa-IIa. Efter opsonisering med autoantistoffer fagocytteres trombocytten af makrofager i milt og lever (Figur 1 (1)).

Det er muligt at påvise autoantistoffer mod glykoproteiner på trombocytens overflade hos 50-60%