



Immunthrombozytopenie (ITP) bei Kindern

Erkrankung, Diagnose und Therapie

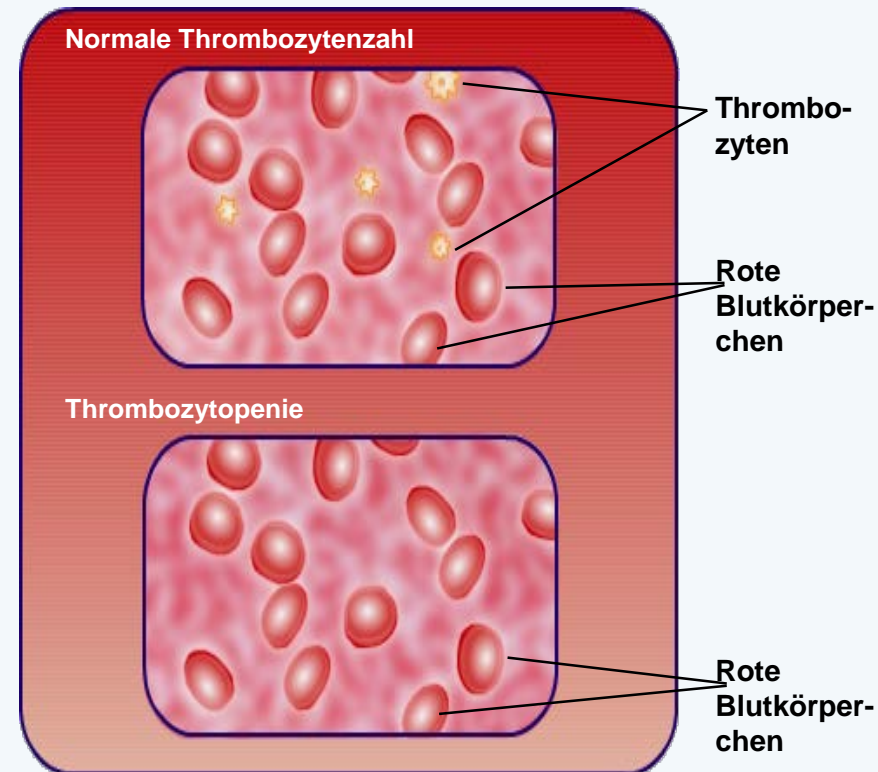
Prof. Dr. med. Bernd Gruhn
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena

Agenda

1. Definition und Epidemiologie
2. Ätiologie und Pathophysiologie
3. Anzeichen und Symptome der ITP
4. Diagnose
5. Prognose
6. Auswirkungen der ITP
7. Überblick über die ITP-Behandlung
8. Rolle von Thrombopoetin (TPO)
9. Eltrombopag klinisches Studienprogramm
10. PETIT und PETIT2
11. Wie wird Eltrombopag verabreicht?
12. Zusammenfassung

ITP Erkrankung

- Immunvermittelte erworbene Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern¹
- Kennzeichen sind:
 - Eine niedrige Thrombozytenzahl (< 100 x 10⁹/l, vorübergehend oder beständig)¹
 - Ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund eines gestörten Gerinnungsmechanismus
 - Eine Thrombozytopenie kann sekundär zu anderen Erkrankungen auftreten, z.B. Lupus, Leukämie, HIV, HCV³



HCV: Hepatitis C Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus

1. Rodeghiero F, 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. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504–22

3. Cines D, Blanchette V. Immune thrombocytopenic purpura N Engl J Med 2002; 346: 995-1008

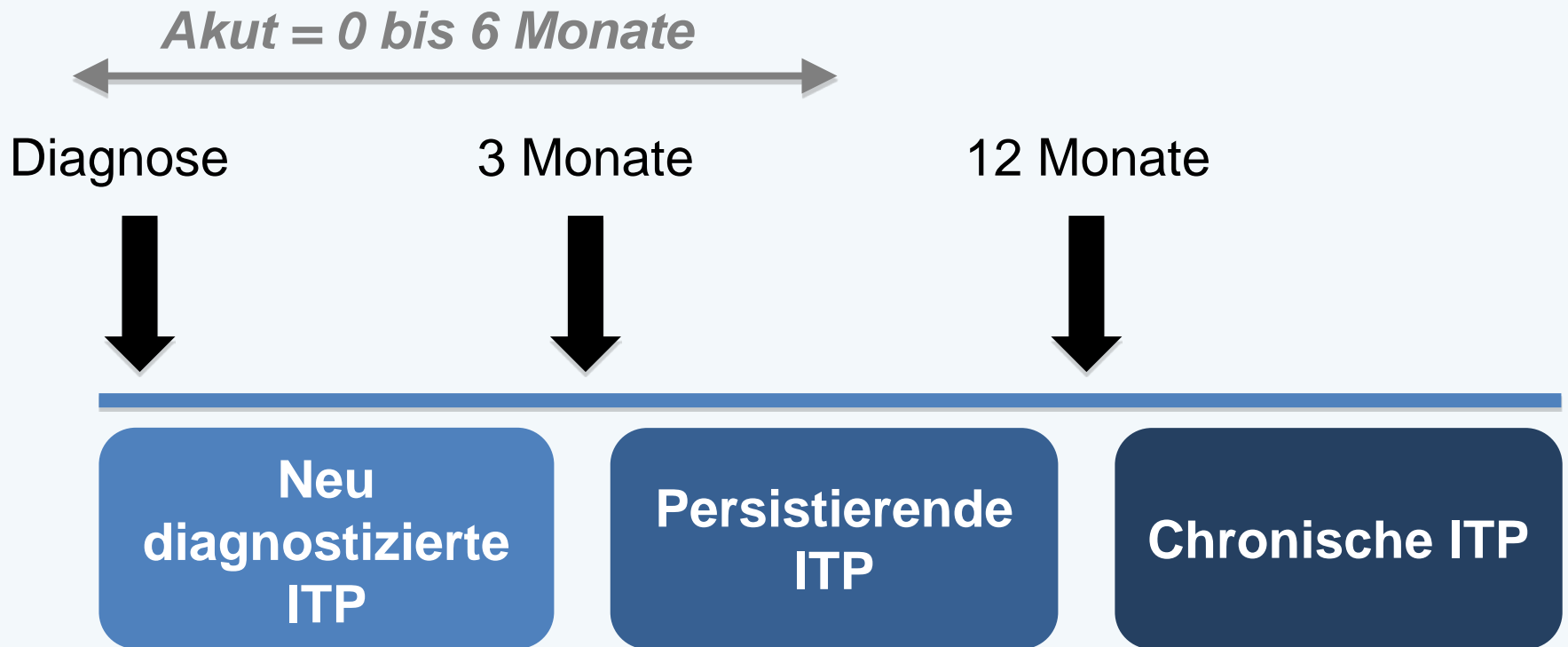
Prävalenz und Inzidenz

- ITP ist eine seltene Krankheit¹
 - Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 0,2 - 0,4 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz bei 0,9 - 2,6 pro 10.000¹
 - Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die ITP-Inzidenz 0,2 - 0,7 Neuerkrankungen pro 10.000/Jahr und die Prävalenz 0,4 - 0,5 pro 10.000
 - Die Prävalenz ist bei Kindern deutlich geringer als bei Erwachsenen, weil die pädiatrische ITP seltener chronisch wird
 - Bei der pädiatrischen ITP sind Jungen häufiger als Mädchen betroffen
 - Die ITP-Inzidenz ist bei Kindern im Frühjahr bis um das Doppelte höher als im Sommer. Als Grund vermutet man, dass im Winter Infekte, die eine ITP auslösen können, häufiger sind.
 - Chronische ITP (> 12 Monate andauernd) tritt bei 20 - 30 % der Kinder mit akuter ITP auf^{1,2}

1. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie- itp/@@view/html/index.html>, zuletzt aufgerufen am 01.03.2018

2. Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 2000; 83: 220–2

ITP-Klassifizierung



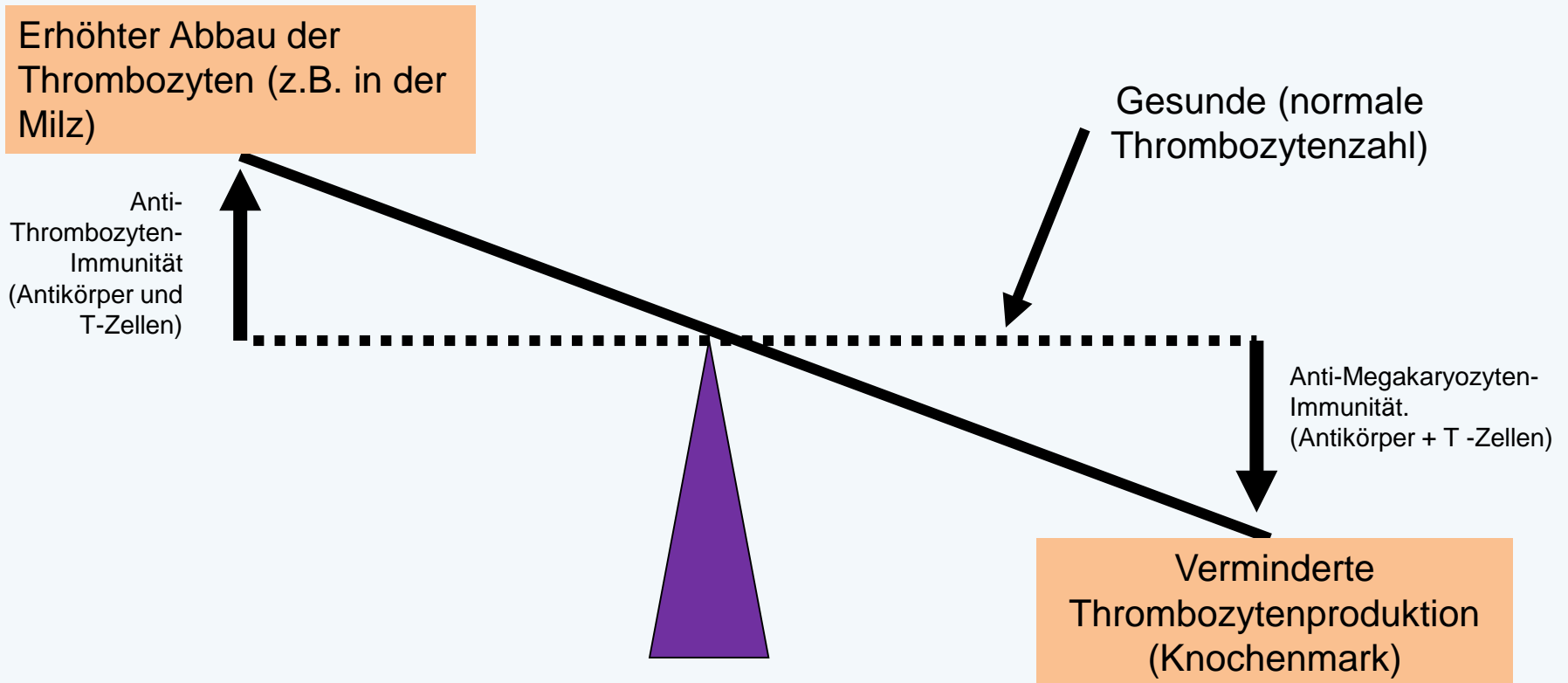
Ursachen der ITP

- Unterschieden wird bei der ITP eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, bei denen die Immunthrombozytopenie durch Medikamente oder andere Erkrankungen ausgelöst wird
- Ca. 80% der ITP sind primär, 20% sind sekundär
- Der Name Immunthrombozytopenie hat nach internationaler Übereinkunft den Begriff “Idiopathische Thrombozytopenische Purpura” abgelöst, seit die ITP nicht mehr als idiopathisch (griech. *ídios páthos* = Erkrankung ohne fassbare Ursache) bezeichnet werden kann aufgrund der Erkenntnisse zur ursächlichen Dysregulation des Immunsystems

Pathogenese

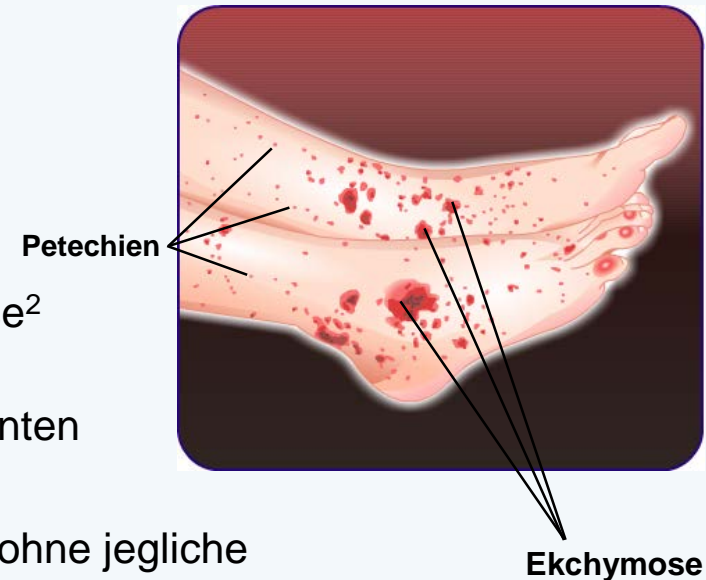
Autoantikörper	T-Lymphozyten	Thrombozytopenese
<ul style="list-style-type: none">• induzieren einen vermehrten Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber• schädigen Thrombozyten direkt• stören die Thrombozytenfunktion	<ul style="list-style-type: none">• TREG ↓ -> Immundysregulation• Direkte Schädigung von Thrombozyten durch T-Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none">• Megakaryopoese ↓• Thrombopoietin ↓

ITP: Ursachen des Thrombozytenmangels



Das klinische Bild der ITP ist unterschiedlich

- Je nach Schwere der Thrombozytopenie variiert das klinische Erscheinungsbild der ITP¹
 - Die meisten Patienten klagen eventuell über Müdigkeit und bekommen schnell Blutergüsse¹
 - Wenn die Thrombozytenzahl weiter sinkt, werden die Symptome stärker, darunter:¹
 - Rötlich-violette Hautläsionen
 - Hauteinblutungen
 - Epistaxis
 - Zahnfleischbluten oder gastrointestinale Blutungen
 - Hämaturie oder Menorrhagie
 - Erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse²
- Bei der neu-diagnostizierten ITP haben 10 % aller pädiatrischen und 20 – 30 % aller Erwachsenen Patienten gar keine Blutungssymptome
- Bei der chronischen ITP liegt der Anteil der Patienten ohne jegliche Blutungssymptome bei 30 – 40 %

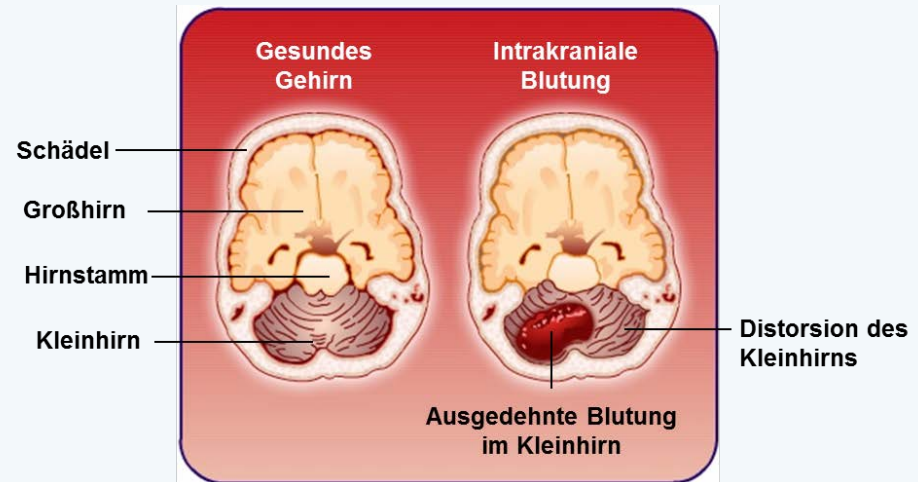


1. Cines D, McMillan R. *Annu Rev Med* 2005; **56**: 425–42

2. Sarpatwari A, et al. *Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica* 2010; **95**: 1167–75

Risiken der ITP: Hirnblutung

- In den ersten Tagen nach Diagnose kann es in 0,1 – 0,5 % der Fälle zu einer Hirnblutung kommen
- Verlauf bei Hirnblutung: in bis zu 25 % fatal
- Das Risiko einer Hirnblutung ist nicht in den ersten Tagen, sondern später am größten
- Zusätzliche Risikofaktoren: vermehrte körperliche Aktivität mit Traumata, eine Inflammationsreaktion oder vaskuläre Malformation
- Beste Prophylaxe: Information von Eltern /Patienten über Verhaltensmaßnahmen bei ITP:
 - Vermeiden von Traumata und Medikamenten, welche die Hämostase beeinträchtigen



Weitere ITP-Symptome: Fatigue

Studie	Art der Studie	Ergebniss
Mathias et al., 2008	Fokusgruppe 23 Patienten	14/15 (93 %) bezeichnen Fatigue als wichtiges Symptom; Nur 53 % nannten Blutungen/blaue Flecken
Sarapatwari et al., 2010	Survey 606 Erwachsenen/94 Kinder	12,5 % fehlen häufig bei der Arbeit/Schule aufgrund der Fatigue
Newton et al., 2011	Survey mit Nutzung der Fatigue Impact Scale (FIS) 585 US- Patienten 93 US-Patienten,	Signifikante Fatigue (FIS > 40) bei 22 % der US-Patienten und 39 % der UK-Patienten
Blatt et al., 2010	27 Kinder mit ITP	22% berichten von Fatigue

1. Mathias, S.D. et al.,(2008) Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. Health and Quality of Life Outcomes, 2008, 6, 13
2. Sarpatwari, A. et al., (2010) Health-related lifestyle in adults and children with primary immune thrombocytopenia (ITP). British Journal of Haematology, 2010, 151,189–191
3. Newton, J.L. et al., (2011) Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. European Journal of Haematology, 86, 420–429
4. Blatt, J., et al., . (2010) Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatric Hematology and Oncology, 27, 65–67

Weitere Symptome der ITP

- Durch immunsuppressive Therapien oder Splenektomie: erhöhtes Infektionsrisiko
 - Es wird vermutet, dass die ITP per se ein Infektionsrisiko darstellt
Hintergrund: Thrombozyten spielen nicht nur eine Rolle bei der Gerinnung, sondern auch bei der Infektabwehr
- Als Folge verstärkten Blutverlustes: Eisenmangelanämie
 - Eine mikrozytäre Eisenmangelanämie wäre mit einer ITP vereinbar, makrozytäre Anämien nicht



Leitlinien für die Diagnose von ITP

- ITP ist eine Ausschlussdiagnose¹
 - Für die Diagnose sind folgende Untersuchungen erforderlich:¹
 - Vorgeschichte des Patienten und Familienanamnese
 - Körperliche Untersuchung
 - Großes Blutbild
 - Peripherer Blutausstrich
 - Andere Laborwertuntersuchungen
- Die Ergebnisse weisen auf keine anderen Ursachen für Thrombozytopenie hin¹
- Es gibt keinen aussagekräftigen klinischen Test oder Labortest, der eine präzise Diagnose geben kann¹
 - Eine Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ wurde als Schwellenwert für die Diagnose festgelegt²

1. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168–86

2. Rodeghiero F, 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

Die Diagnose der ITP erfolgt primär durch Ausschlüsse

- Andere in Betracht zu ziehende mögliche Ursachen von Thrombozytopenie sind:
 - Lupus erythematosus, Infektion, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
 - Erbliche Thrombozytopenie: Absent-Radius-Syndrom, Radio-Ulnar-Synostose, congenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, MYH9-assoziierte Thrombozytopenie, Bernard-Soulier-Syndrom
 - Impfungen und Transfusionen
 - Medikation/Arzneimittel/Ernährung (z.B. thrombozytensenkende Behandlungen, Alkohol, Vitaminmangel, Chinin aus Tonic-Wasser)
 - Lebererkrankung
 - Sonstige Knochenmarkserkrankung/Leukämie

Diagnostische Tests: Erwachsene vs. Kinder

Erwachsene:

- Zu den grundlegenden Basis-Tests gehören:
 - *H. pylori*
 - HIV
 - HCV
- Baseline Ig-Spiegel (IgG, IgA und IgM) sollten ermittelt werden

Kinder:

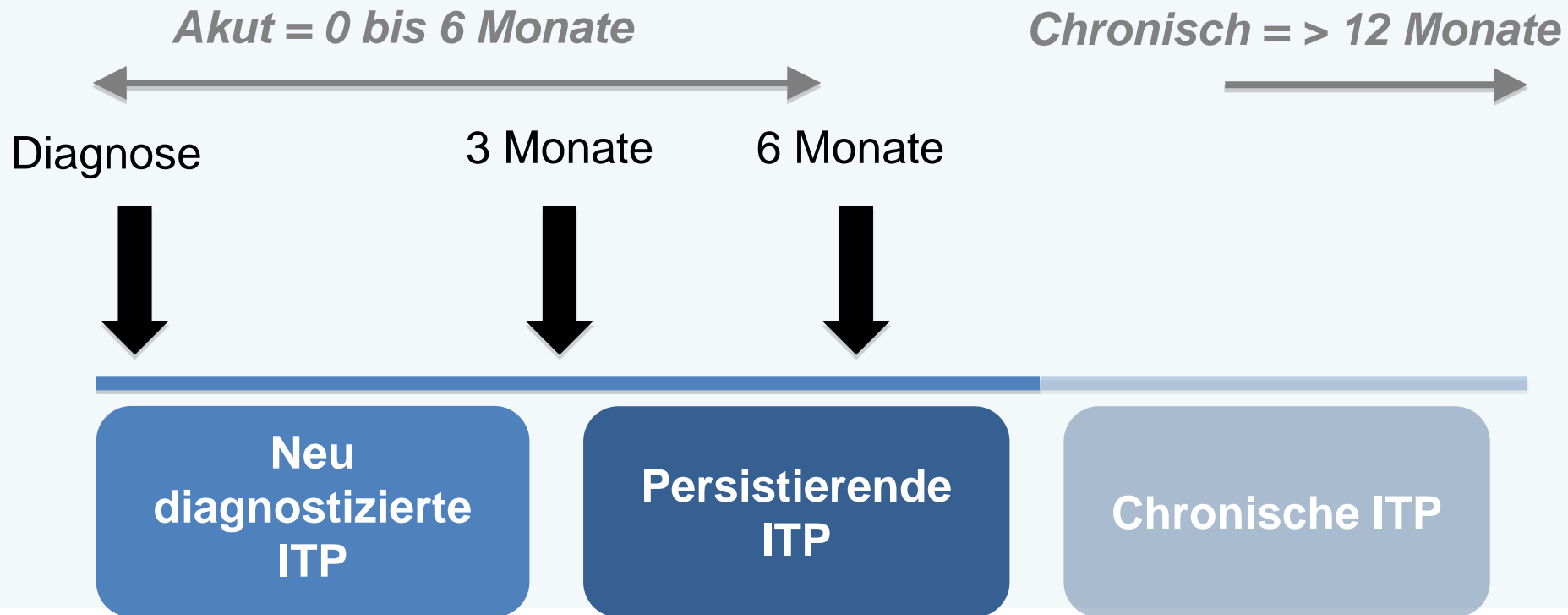
- Autoimmunkrankheiten, die mit Thrombozytopenie in Zusammenhang stehen (einschl. SLE, CVID und ALPS) sollten in Fällen mit multiplen Autoimmun-Zytopenien in Erwägung gezogen werden
- Eine HIV-Infektion sollte bei Kindern mit Risikofaktoren für die Erkrankung in Erwägung gezogen werden
- Die Baseline-Ig-Spiegel müssen in Fällen von persistierender oder chronischer ITP bedacht und ermittelt werden

Prognostische Faktoren

Eher selbstlimitierender Verlauf	Eher chronischer Verlauf	Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder, Jugendliche 	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene, insbes. > 60. LJ 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten < 20 - 30 x 10⁹/L • Multiple Hämatome • Schleimhautblutungen („Wet Purpura“) • Anamnestisch schwere Blutungen • Hämaturie • Fehlende Ansprache auf Steroide • Infektion, Fieber • Alter > 60 Jahre
<ul style="list-style-type: none"> • Beginn nach Infekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorausgehende Erkrankung eruierbar 	
<ul style="list-style-type: none"> • Plötzlicher Beginn, • klinisch ausgeprägte Blutungsneigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn, • geringe Blutungsneigung oder Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten 	

Krankheitsverlauf bei Kindern¹

- Bei ca. 70 % der Kinder geht die ITP innerhalb von 6 Monaten zurück²⁻⁴
- Zur typischen chronischen ITP kommt es bei 20 – 30 % der Kinder⁵
- Die Rate für spontane Remissionen bei Kindern sinkt, sobald die Erkrankung chronisch wird (Dauer > 12 Monate)²



1. Rodeghiero F, *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; 1. Neunert CE, *et al.* Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 2013; **121**: 4457–62
2. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; **43**: 691–702
3. Kuhne T, *et al.* Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; **358**: 2122–5
4. Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000; **83**: 220–2

Klinische Merkmale und Verlauf der ITP bei Kindern

Klinische Merkmale der ITP bei Kindern

Eine Krankheitsremission tritt typischerweise in den ersten 6–12 Monaten ein^{1,2}

Risikofaktoren für chronische ITP umfassen: weiblich, bei der Vorstellung bereits älter (> 10 oder 11 Jahre alt), keine vorangegangene Infektion oder Impfung, schleichender Beginn, hohe Thrombozytenzahl bei der Vorstellung ($\geq 20 \times 10^9/l$), vorhandene anti-nukleäre Antikörper und Behandlung mit Corticosteroiden und IVIg^{3,4}

Eine Infektion in der Vorgeschichte ist häufig bei pädiatrischer ITP (56 % der Patienten)⁵

Schwere Thrombozytopenie ist selten¹

Eine ausgedehnte Blutung ist ungewöhnlich

Die häufigsten Blutungen treten auf: in der Haut und Epistaxis (Nasenbluten)¹

Auswirkungen auf das soziale Leben, körperliche Aktivitäten und den Schulbesuch für Kinder und Ängste für die Eltern²

IVIg: intravenöses Immunglobulin

1. Neunert CE, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood 2013; 121: 4457–62

2. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? Br J Haematol 2014; 165: 756–67

3. Evim MS, et al. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. Turk J Haematol 2014; 31: 32–9

4. Heitink-Polle KM, et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. Blood 2014; 124: 3295–307

5. Kuhne T, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. J Pediatr 2003; 143: 605–8

Auswirkungen der ITP auf die Lebensqualität (LQ) bei Kindern

- Die Auswirkungen auf die LQ hängen vom Krankheitsverlauf ab¹
 - Signifikant stärkere Auswirkungen für Kinder mit chronischer Erkrankung
- Die Probleme unterscheiden sich für Eltern und Kinder:



Eltern:

- Ungewissheit über den klinischen Verlauf¹
- Angst vor Blutungen oder Verletzungen¹
- Angst davor, des Kindesmissbrauchs verdächtigt zu werden²



Kinder:

- Ängste in Verbindung mit den Krankenhausbesuchen und Blutabnahmen¹
- Nicht an Aktivitäten teilnehmen zu können¹

LQ: Lebensqualität

1. Heitink-Polle KM, et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. Haematologica 2014; 99: 1525–31

2. Mathias SD, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 13

Auswirkungen der ITP auf die Sportteilnahme

Hoch



RISIKO

Gering

- Viele Ärzte raten davon ab, an Sportarten mit mittlerem Risiko teilzunehmen (z.B. Fußball, Handball, Basketball) wenn die Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ liegt
- Die Teilnahme an Sportarten mit hohem Risiko wird nicht empfohlen
- Möglicherweise negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Kindes und des Gefühls der Normalität

Behandlungsleitlinien der ITP

- Die ITP ist in ihrer Schwere und ihrem klinischen Verlauf heterogen und das Ansprechen auf eine Therapie lässt sich nicht voraussagen¹
- Evidenzbasierte Behandlungsleitlinien und Konsensberichte in Bezug auf das Management von ITP wurden herausgegeben:
 - ASH-Leitlinien (2011)²
 - Internationaler Consensus-Report (2010)³
 - AMG-Leitlinie Deutschland⁴
 - DGHO-Leitlinie Deutschland⁵

ASH: American Society of Hematology (Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie)

1. Stasi R, Provan D. . Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504–22

2. Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190–207

3. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168–86

4. R. Dickerhoff, W. Eberl, Leitlinie „Immunthrombozytopenie (ITP) im Kindes- und Jugendalter“, 2011 AWMF online; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-001I_S2k_Immunthrombozytopenie_Kinder_Jugendliche_2011-08.pdf

5. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ityp/@_@view/html/index.html, Letzter Aufruf 25.02.2018

Überlegungen zum Management der ITP

- Neu diagnostizierte (akute) ITP benötigt eventuell keine Behandlung und es kann der Ansatz „Beobachtendes Abwarten“ gewählt werden^{1,2}
- Bei Kindern mit einem Blutungsrisiko muss eine Behandlung erwogen werden¹
- Entscheidende Faktoren für das Management:^{1,2}
 - Vorhandensein und Ausmaß einer aktiven Blutung
 - Auswirkungen auf den Alltag
 - Psychologische Auswirkungen
 - Bestehende zusätzliche Risikofaktoren für Blutungen
 - Toleranz von Nebenwirkungen

Das Behandlungsziel bei Kindern mit chronischer/persistierender ITP besteht darin, eine für die Hämostase erforderliche Thrombozytenzahl zu erzielen^{1,2}

1. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168–86

2. Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207

Management der ITP: besondere Aspekte bei Kindern

1

Wenn kleine Kinder mit Blutergüssen und Purpura vorgestellt werden, muss auch die Möglichkeit eines Missbrauchs bedacht werden¹

2

Obwohl eine MMR-Impfung in seltenen Fällen mit ITP in Zusammenhang gebracht wird, sollten nicht geimpfte oder nicht vollständig geschützte Kinder trotzdem den Impfstoff erhalten²

3

Beratung von Patientinnen, die ihre erste Menstruationsblutung bekommen sowie Auswirkungen auf Behandlungsentscheidungen²

4

Ab wann sollten Jugendliche wie Erwachsene behandelt werden?²

MMR: Masern-Mumps-Röteln

1. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–86

2. Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207

Notfallbehandlung

- Obgleich ausgedehnte Blutungen bei Kindern selten sind¹, kann es Fälle geben, in denen eine dringende Steigerung der Thrombozytenzahl nötig ist, um das Risiko einer schweren Blutung zu minimieren²
- Leitlinien empfehlen als eine Notfallbehandlung von schweren Blutungen:^{2,3}
 - IVIg allein oder in Kombination mit Corticosteroiden (z.B. Prednison)
 - Thrombozytentransfusion in Kombination mit intravenösen Corticosteroiden, Anti-D oder IVIg
 - In einigen Fällen kann eine Notfall-Splenektomie in Betracht gezogen werden

IVIg: intravenöses Immunglobulin

1. Neunert CE, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood 2013; 121: 4457–62

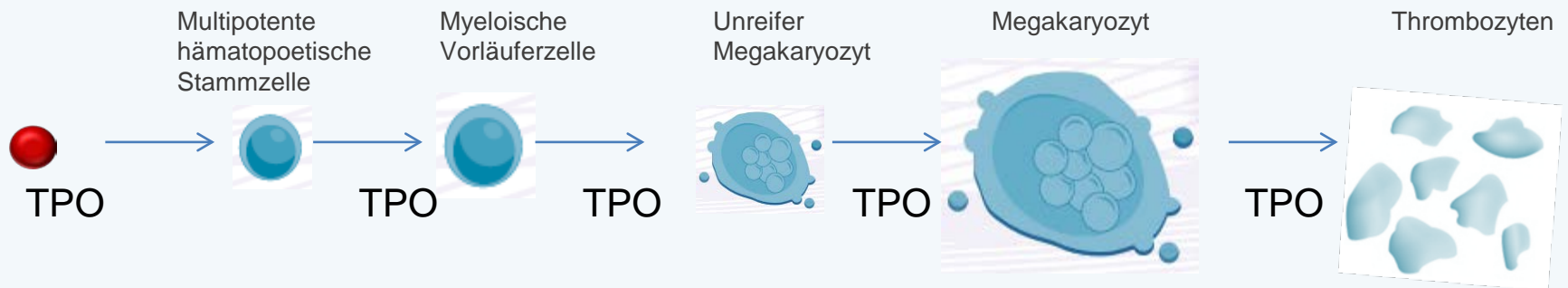
2. Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168–86

3. Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207

Thrombozytenproduktion: Rolle von TPO

TPO: Potenter endogener hämatopoetischer Wachstumsfaktor

- Spielt eine wesentliche Rolle bei der Thrombozytenproduktion^{1–3}
- Wird primär konstitutiv in der Leber gebildet¹
- Beeinflusst die Proliferation/Differenzierung der Megakaryozyten²
- Steuert die Thrombozytenproduktion via TPO-R⁴
- TPO-RA : Klasse therapeutischer Wirkstoffe, die an den TPO-R binden und ihn aktivieren und die Thrombozytenproduktion stimulieren⁵



TPO: Thrombopoetin; TPO-R: Thrombopoetin-Rezeptor; TPO-RA: TPO-Rezeptor Agonisten

1. Kuter D, Begley C. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. Blood 2002; 100: 3457–69

2. Kaushansky K. Thrombopoietin. N Engl J Med 1998; 339: 746–54

3. Wolber E, Jelkman W. Thrombopoietin: the novel hepatic hormone News Physiol Sci 2002; 17: 6–10

4. Kuter DJ New thrombopoietic growth factors. Blood. 2007 Jun 1;109(11):4607-16. Epub 2007 Feb 8

5. Fachinformation Eltrombopag

Eltrombopag - Zusammenfassung der klinischen Studien an pädiatrischen Patienten

Studie	Beschreibung
PETIT ¹ NCT00908037	Phase-II-Studie Abgeschlossen
PETIT2 ² NCT01520909	Phase-III-Studie Abgeschlossen
NCT02201290 ³	Phase-III-Studie zur langfristigen Sicherheit Laufend
NCT01880047 ⁴	Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von <i>Eltrombopag</i> bei ansteigenden Dosierungen (Erwachsene und Kinder ≥ 12 Jahre) Laufend
NCT01957176 ⁵	Phase-IV-Rollover-Studie (Erwachsene und Kinder ≥ 1 Jahr) Laufend

1. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015 e315–25

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58

3. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201290> [Zugegriffen Mai 2017]

4. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01880047> [Zugegriffen Mai 2017]

5. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957176> [Zugegriffen Mai 2017]

PETIT und PETIT2

- Eltrombopag in **PE**diatric patients with **T**hrombocytopenia from **ITP**
(Eltrombopag bei pädiatrischen Patienten mit Thrombozytopenie durch ITP)
- **PETIT**, NCT00908037 und **PETIT2**, NCTNCT01520909
- Die Zulassungen in den USA und der EU für Eltrombopag zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr mit chronischer ITP basierten auf den Daten aus den Studien PETIT und PETIT2^{1,2}
- PETIT: Phase-II-Studie zur Dosis-Ermittlung und Erstellung eines vorläufigen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Eltrombopag bei Kindern mit chronischer ITP¹
- PETIT2: Phase-III-Studie zur Bestätigung der Ergebnisse aus PETIT²

Beide Studien bestanden aus drei Kohorten, in denen die Kinder nach Alter eingeteilt wurden:^{1,2}

Kohorte 1: Alter 12-17, Kohorte 2: Alter 6-11, Kohorte 3: Alter 1-5

RCT: randomised controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

1. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58

PETIT und PETIT2: Überblick des Studiendesigns

PETIT ¹	PETIT2 ²
Phase II	Phase III
Endpunkte Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit	Endpunkte Wirksamkeit und Sicherheit
Wichtigste Einschlusskriterien Patienten zwischen 1 und 17 Jahren mit chronischer ITP seit ≥ 6 Monaten	Wichtigste Einschlusskriterien Patienten zwischen 1 und 17 Jahren mit chronischer ITP seit > 12 Monaten
Primäres Ergebnis Der Anteil der Kinder, die mindestens einmal zwischen den Tagen 8 und 43 während der randomisierten Phase eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten	Primäres Ergebnis Der Anteil der Kinder, die mindestens 6 Wochen lang zwischen Woche 5 und Woche 12 der DBP eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten

DBP: doppelblinde Phase

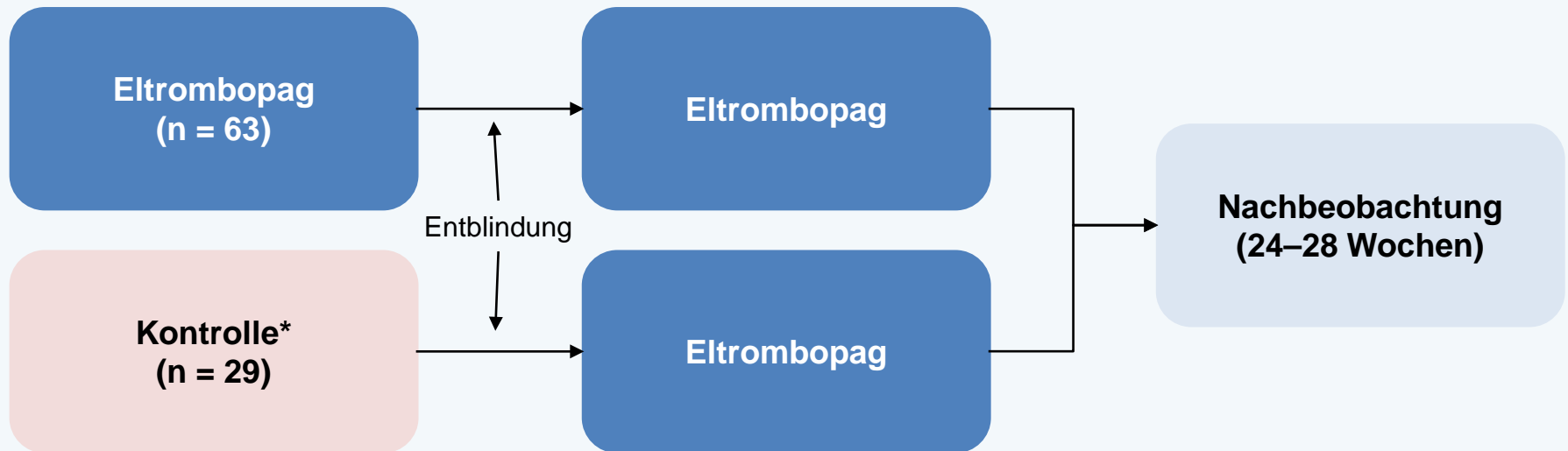
1. Bussell JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58

Studiendesign

Teil 1: 13-wöchige DBP
2:1 Randomisierung
nach Alter stratifiziert

Teil 2: 24-wöchige OLP



*Patienten durften in beiden Armen weiterhin eine stabile ITP-Erhaltungstherapie verwenden (einschließlich aber nicht ausschließlich intravenöses Immunglobulin [IVIg], Corticosteroide, Azathioprin, Danazol, Ciclosporin, Dapsone, Vincristin/Vinblastin und Mycophenolat- Mofetil), je nach lokaler ITP-Behandlungspraxis

DBP: doppelblinde Phase; OLP: Open-Label-Phase

Grainger JD, et al. *Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.* Lancet 2015; 386: 1649–58

Baselinemerkmale der randomisierten Population

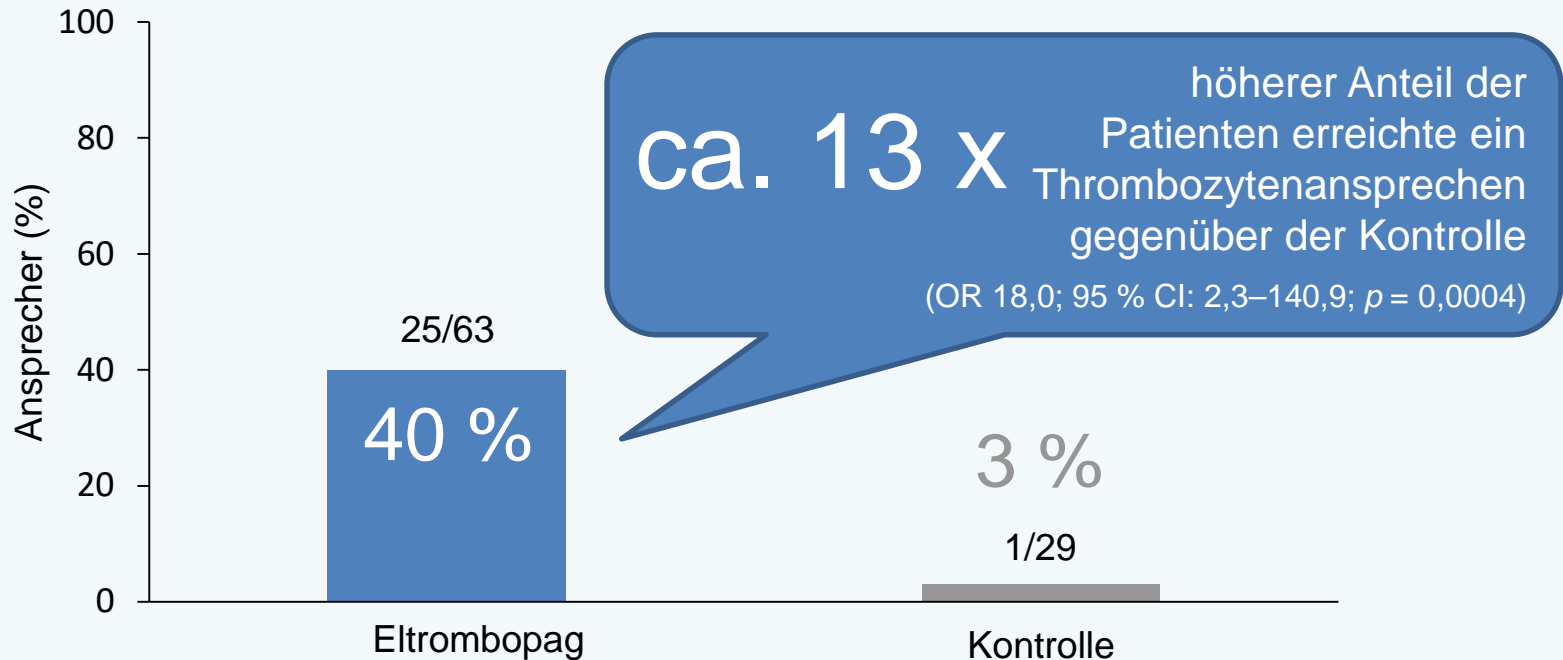
	Eltrombopag (n = 63)	Kontrolle (n = 29)
Alter, Jahre	9,4	9,8
Geschlecht Männlich	33 (52 %)	15 (52 %)
Gewicht, kg	41,0	42,7
Zeit seit der ITP-Diagnose in Monaten	41	53
Verwendete ITP-Medikation bei der Baseline	13 (21 %)	1 (3,4 %)
Vorherige ITP-Medikation		
Jede	60 (95 %)	28 (97 %)
≥ 2	46 (73 %)	26 (90 %)
Splenektomie	4 (6 %)	0
Thrombozyten $\leq 15 \times 10^9/l$	38 (60 %)	19 (66 %)
Ethnische Herkunft		
Ostasiatisch*	20 (32 %)	10 (34 %)
Sonstige†	43 (68 %)	19 (66 %)

Daten sind Mittelwerte oder n (%); *einschließlich japanische, ostasiatische oder südostasiatische Herkunft; †einschließlich Weiße (arabische, nordafrikanische und europäische Herkunft), Afroamerikaner (n = 1) und gemischte Ethnizität (n = 1)

Tabelle übernommen von Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 1649–58

Erreichen primärer Endpunkt

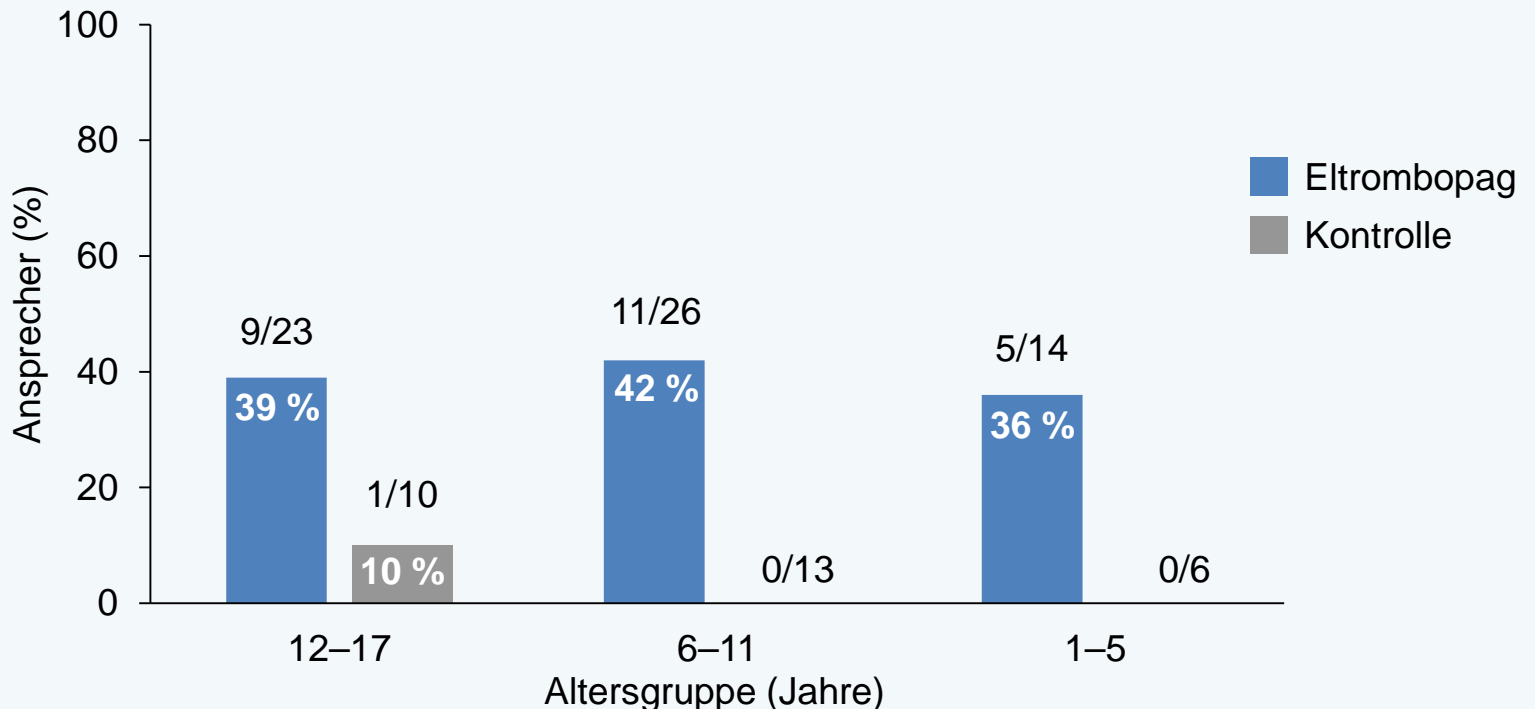
Primäres Ergebnis: Der Anteil der Kinder, die zwischen Woche 5 und Woche 12 mindestens 6 Wochen lang eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten



Ein **anhaltendes Thrombozytenansprechen** wurde von 40 % der Kinder unter Eltrombopag erzielt

Erreichen des sekundären Endpunktes

Der Anteil der Kinder, die mindestens einmal zwischen den Tagen 8 und 43 während der randomisierten Phase eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten



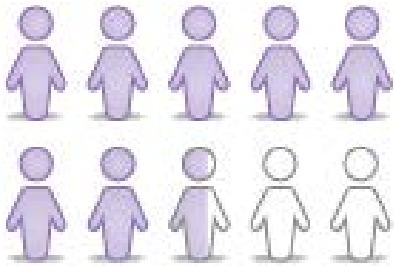
Das Thrombozytenansprechen mit Eltrombopag war über alle Altersgruppen hinweg konsistent

Erreichen des sekundären Endpunktes

Sekundärer Endpunkt (Open-Label-Teil der Studie): Ansprechen an einem Zeitpunkt der Studie (Thrombozytenzahlen über 50.000 / μ l)

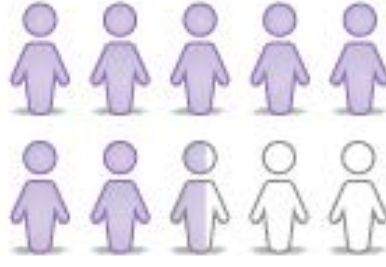
**Alter 12-17 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

Eltrombopag: **77 %**



**Alter 6-11 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

Eltrombopag: **76 %**



**Alter 1-5 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

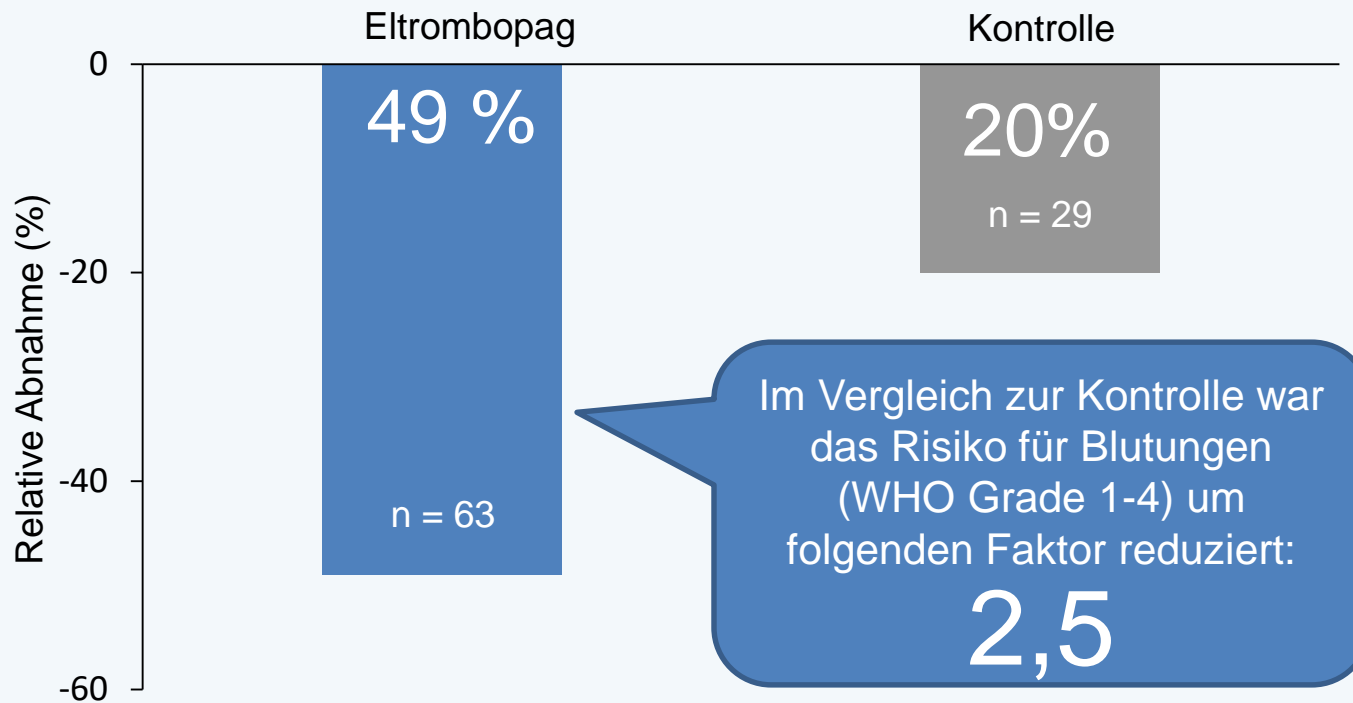
Eltrombopag: **95 %**



Bei Kindern mit chronischer ITP wurde ein stabiles Thrombozytenansprechen nach der Behandlung mit Eltrombopag beobachtet

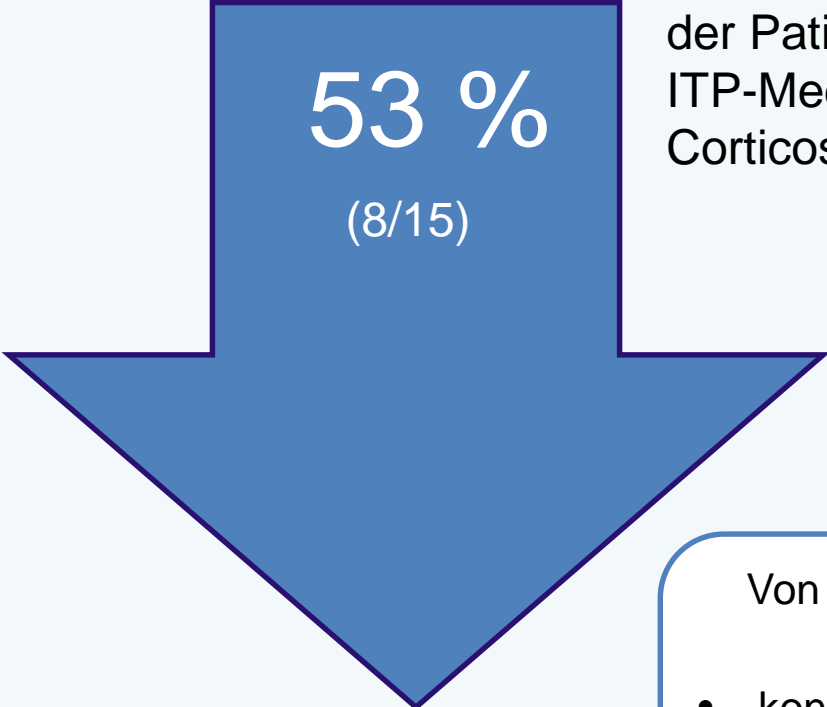
Die Behandlung mit Eltrombopag senkte die Blutungsinzidenz

Relative Abnahme der Patienten mit jeglichem Blutungsereignis (WHO Grade 1-4) in Woche 12 gegenüber der Baseline



Eltrombopag-Behandlung senkte die relative Inzidenz von Blutungen (WHO Grade 1 – 4) um 49 % von der Baseline bis Woche 12 (71,4 % bei der Baseline und 36,5 % in Woche 12)

Reduktion von Begleitmedikation



53 %
(8/15)

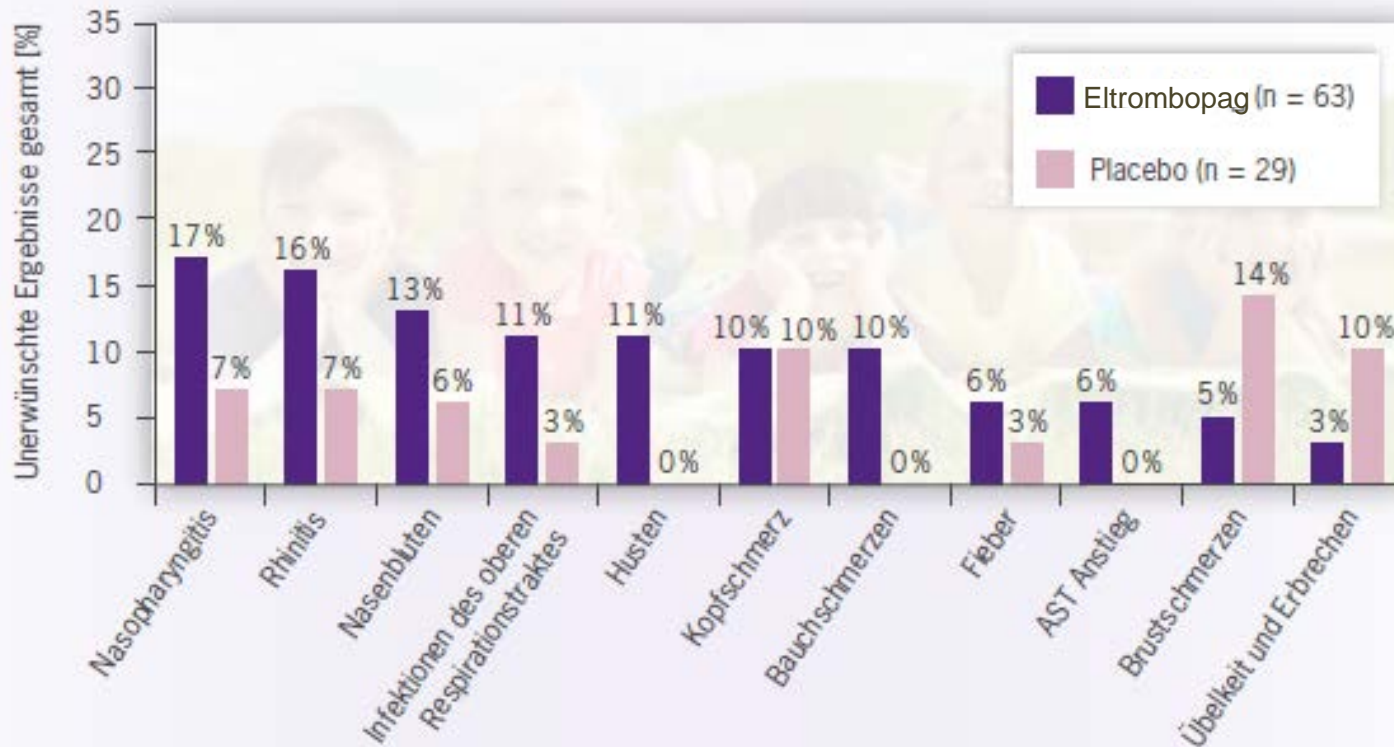
der Patienten konnten ihre begleitenden ITP-Medikamente, in erster Linie Corticosteroide, reduzieren oder absetzen

Von den 15 Patienten, die bei der Baseline der OLP begleitende Medikamente nahmen:

- konnten 7 ihre Medikamente dauerhaft absetzen
- und ein Patient konnte die Dosis des Medikaments anhaltend reduzieren, ohne Verwendung von Bedarfsmedikamenten

Sicherheit PETIT2-Studie

Unerwünschte Ereignisse (Doppel-Blind-Phase) bei $\geq 5\%$ der Patienten



PETIT2: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Es wurden keine thromboembolischen Ereignisse oder Malignitäten berichtet
- Katarakt trat bei 2 Patienten auf, die Eltrombopag erhielten; beide hatten auch Corticosteroide genommen und einer hatte bereits einen bestehenden Katarakt
- Hepatobiliäre Laborbefunde waren überwiegend leicht, reversibel und wurden nicht von Anzeichen für eine eingeschränkte Leberfunktion begleitet

Eltrombopag wurde von Kindern im allgemeinen gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert

Eltrombopag – Einnahme

- **Eltrombopag kann generell vor, während oder auch nach einer Mahlzeit eingenommen werden**
 - Zu beachten ist allerdings: Eltrombopag bildet Komplexe mit polyvalenten Kationen wie Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink
 - Um eine signifikante Reduktion der Resorption von Eltrombopag zu vermeiden, sollte 4 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Eltrombopag folgendes vermieden werden:
 - Speisen, Getränke oder Arzneimittel mit einem hohen Calciumgehalt*
 - Mineralstoffhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherte Speisen, d. h. Speisen, denen Calcium, Eisen, Magnesium, Aluminium, Selen oder Zink zugesetzt wurde



* Hoher Calciumgehalt bedeutet Nahrungsmittel, Getränke oder Arzneimittel, die 50 mg Calcium oder mehr enthalten
+ Die 50 mg-Tablette ist hier stellvertretend für die individuelle Dosierung abgebildet

Zusammenfassung-1

- ITP ist eine **immunvermittelte erworbene** Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern
 - Charakterisiert durch eine niedrige Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$)
 - Verursacht durch eine verminderte Thrombozytenproduktion und einen erhöhten Untergang von Thrombozyten
- ITP tritt **bei Kindern selten** auf und geht häufig spontan zurück
 - Allerdings kann die Erkrankung bei 20-30 % der Patienten chronisch werden
- Schwere Blutungen/Hämorrhagien treten bei Kindern nur selten auf, aber die Erkrankung kann Auswirkungen auf die LQ haben
- Sofern keine Blutung auftritt, ist „Beobachtendes Abwarten“ ein häufiger Behandlungsansatz bei neu diagnostizierten Kindern mit ITP
- Andere Erstlinientherapien umfassen Steroide und IVIg

Zusammenfassung-2

- In den Studien PETIT und PETIT2 hat sich die Behandlung mit Eltrombopag als effektiv für die Steigerung der Thrombozytenzahlen bei Kindern mit chronischer/persistierender ITP erwiesen^{1,2}
- Ein klinischer Nutzen wurde anhand einer Reduzierung von Blutungen und begleitenden Medikamenten gegenüber der Baseline demonstriert^{1,2}
- In beiden Studien war das Ansprechen auf Eltrombopag über alle Altersgruppen hinweg vergleichbar^{1,2}
- Eltrombopag wurde von Kindern gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert^{1,2}
- Eltrombopag ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer immun (idiopathischer)- thrombozytopenischer Purpura (ITP) im Alter von 1 Jahr und älter indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline)

Eltrombopag ist der einzige orale TPO-R-Agonist, der für die Anwendung bei Kindern mit chronischer ITP zugelassen ist und eine wirksame, gut verträgliche und nicht-immunsuppressive therapeutische Option für diese Population bietet

TPO-R: Thrombopoetin-Rezeptor

1. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58