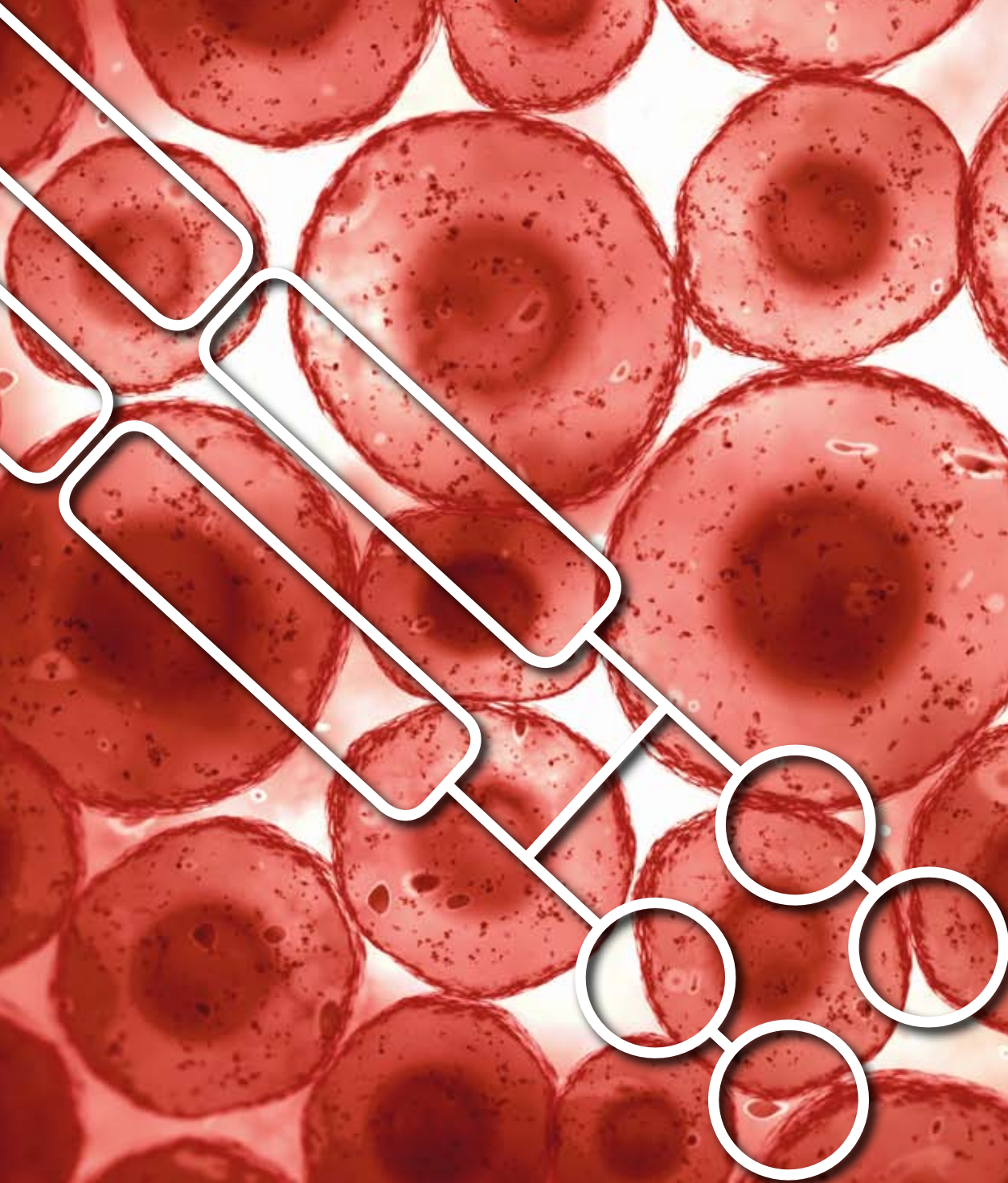


ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Antihämorrhagika

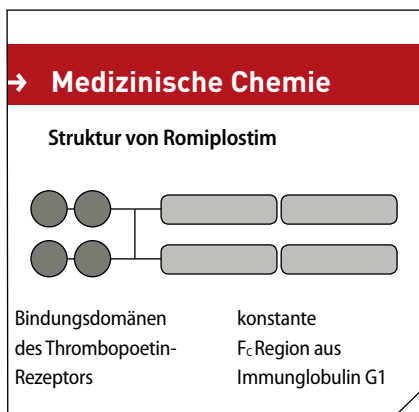
Der Wirkstoff Romiplostim



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.



Bisher war nur eine symptomatische Therapie der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura möglich, einer Autoimmunerkrankung, bei der die Patienten Antikörper gegen die eigenen Blutplättchen produzieren. Als Folge der verminderten Thrombozytenzahl treten vermehrt Blutergüsse und Blutungen auf. Für dauerhaften Nachschub an Thrombozyten könnte der Wirkstoff Romiplostim sorgen. Er stimuliert so genannte Thrombopoetin-Rezeptoren an der Oberfläche von Megakaryozyten im Knochenmark und regt diese Zellen an, neue Blutplättchen herzustellen.



→ **Historie:** Seit Mai 2009 ist mit Romiplostim* ein neues Orphan-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar, das zur Behandlung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP), einer seltenen Autoimmunerkrankung der Thrombozyten, eingesetzt wird. Die Zulassung durch die EU-Kommission erfolgte Anfang Februar 2009. Romiplostim ist ein neuartiges Fusionsprotein, das eine Steigerung der Thrombozytenzahl durch Aktivierung des Thrombopoetin-Rezeptors (TPO) im Knochenmark bewirkt. Dies steht im Gegensatz zu der herkömmlichen Therapie der ITP, bei der durch die Gabe von Glukokortikoiden oder Immunglobulinen der Abbau von Thrombozyten in der Milz reduziert wird.

Medizinische Chemie

Romiplostim greift in intrazelluläre Transkriptionsprozesse über den Signalweg des Thrombopoetin-Rezeptors ein. Es bindet an den Rezeptor, stimuliert diesen, regt die Bildung von Thrombozyten an und steigert so die Thrombozytenproduktion.

Der Wirkstoff Romiplostim ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie in *E. coli* hergestelltes Fc-Peptid-Fusionsprotein. Dessen Peptidbody-Molekül besteht aus einer humanen Immunglobulin-IgG1 Fc-Domäne, bei der jede Einzelketten-Untereinheit am C-Terminus kovalent an eine Peptidkette mit zwei Thrombopoetin-Rezeptor-bindenden Domänen gebunden ist. Romiplostim ist nicht strukturanalog zu endogenem Thrombopoetin. In präklinischen und klinischen Studien traten keine Kreuzreaktionen zwischen Antikörpern gegen Romiplostim und endogenem Thrombopoetin auf.

Klinische Pharmakologie

→ Serumkonzentration

Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Romiplostim ist nicht linear zur Dosis.



→ Fusionsprotein

Romiplostim ist ein Fusionsprotein aus einem Immunoglobulin-Anteil und einem Anteil, der den Thrombopoetin-Rezeptor bindet.

→ Thrombopoetin-Rezeptor

Der neue Arzneistoff wirkt über eine Stimulierung des Thrombopoetin-Rezeptors.



→ Dosierung

Das neue Medikament gegen ITP wird einmal wöchentlich angewandt.

Pharmakokinetik

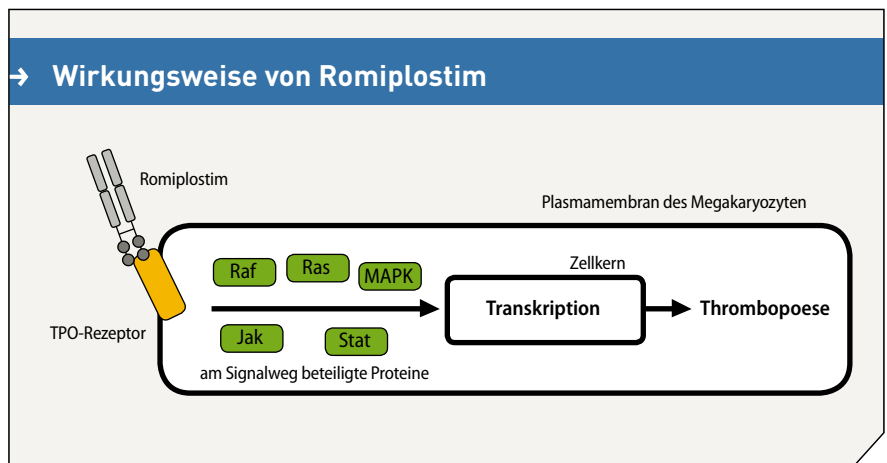
Romiplostim wird einmal wöchentlich in einer Dosierung von 3 bis 15 µg/kg Körpergewicht subkutan injiziert. Studien haben gezeigt, dass dabei maximale Serumkonzentrationen im Mittel nach 14 Stunden erreicht wurden. Die **Serumkonzentrationen** variierten innerhalb der Patientenpopulation und korrelierten nicht mit der angewendeten Dosis. Das Verteilungsvolumen von Romiplostim nach intravenöser Anwendung sank bei gesunden Probanden nicht linear, was mit der zielvermittelten Bindung von Romiplostim an Megakaryozyten und Thrombozyten übereinstimmt, welche bei Anwendung höherer Dosen gesättigt sein könnten. Die Eliminationshalbwertszeit von Romiplostim bei ITP-Patienten beträgt im Mittel 3,5 Tage.

Die Ausscheidung von Serum-Romiplostim hängt zum Teil von der Anzahl der Thrombopoetin-Rezeptoren auf den Thrombozyten ab. Als Ergebnis für eine angewendete Dosis weisen Patienten mit hohen Thrombozytenzahlen dementsprechend niedrige Serumkonzentrationen auf und umgekehrt. In einer anderen klinischen ITP-Studie konnte nach sechs angewendeten Dosen von Romiplostim (3 µg/kg), verabreicht jeweils einmal pro Woche, anhand der Serumkonzentration keine Akkumulation des Wirkstoffs festgestellt werden.

Pharmakodynamik

Pathophysiologisch liegt bei einer ITP eine drastische Reduzierung der Thrombozytenzahl im Blut des Patienten vor, deren Ursache in einer Antikörperbildung gegen die eigenen Thrombozyten liegt. Durch die antikörperbedingte Markierung der Blutplättchen bei einer Therapie mit dem **Fusionsprotein** Romiplostim werden diese von Makrophagen erkannt, angegriffen und zerstört. Ziel der Therapie mit Romiplostim ist es, durch den Eingriff in die Thrombozytenproduktion deren Zahl zu erhöhen. Romiplostim wirkt dabei als Agonist am **Thrombopoetin-Rezeptor** und führt über eine Signaltransduktionskaskade zu einer Veränderung der Genexpression, welche in einer verstärkten Proliferation von Thrombozyten resultiert.

Abbildung



Dosierung

Romiplostim ist als Injektionslösung auf dem Markt und sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion unter der Anleitung eines erfahrenen Hämatologen angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 µg/kg Körpergewicht. Die einmal wöchentliche Dosis sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg erhöht werden, bis eine Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ erreicht ist.

Eine wöchentliche Bestimmung der Anzahl an Thrombozyten sollte so lange erfolgen, bis eine stabile Zahl ($\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens vier Wochen ohne Dosisanpassung) erreicht wird. Steigt die Thrombozytenzahl zu stark an, muss der Arzt die Behandlung un-

terbrechen. Die maximale Dosis beträgt 10 µg/kg Körpergewicht pro Woche. Wenn nach einer vierwöchigen Behandlung mit dieser Dosis die Blutplättchenzahl noch immer nicht ausreichend hoch ist, wird empfohlen, die Therapie mit Romiplostim abzubrechen.

Gegenanzeigen

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sollte Romiplostim nur vorsichtig zum Einsatz kommen. Wegen nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ist Romiplostim nicht zugelassen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Obwohl keine Unterschiede bezüglich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei älteren Patienten beobachtet wurden und keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich ist, ist aufgrund der bisher geringen Fallzahl älterer Patienten innerhalb klinischer Prüfungen Vorsicht geboten. Weiterhin ist auf mögliche Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff, sonstige Bestandteile oder insbesondere gegen aus *E. coli* stammende Proteine zu achten.

Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Romiplostim treten sehr häufig Kopfschmerzen auf. Auch gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Knochen- und Muskelschmerzen sind häufig zu beobachten. Einige Patienten reagieren mit Hautveränderungen an der Injektionsstelle. Weiterhin können Knochenmarkstörungen in Form einer Vermehrung von Fasern im Knochenmark (Retikulin) auftreten.

Wechselwirkungen

Über Interaktionen mit anderen Arzneistoffen ist noch wenig bekannt, da bisher keine umfangreichen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden. Generell gilt, dass nach Absetzen von Romiplostim ein erneutes Auftreten einer Thrombozytopenie wahrscheinlich ist und daher ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Dies gilt vor allem dann, wenn Romiplostim bei gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregations-Hemmern abgesetzt wird. Eine engmaschige Überwachung der Patienten nach Absetzen von Romiplostim ist daher erforderlich.

Arzneimittel für die ITP-Behandlung, die in klinischen Studien in Kombination mit Romiplostim eingesetzt wurden, umfassten Kortikosteroide, das Testosteronderivat Danazol und/oder das Immunsuppressivum Azathioprin, intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Anti-D-Immunglobuline.

Wird Romiplostim mit anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung kombiniert, sollten die Thrombozytenzahlen überwacht werden, um zu verhindern, dass diese außerhalb des empfohlenen Bereiches liegen. Kortikosteroide, Danazol und Azathioprin können gegebenenfalls bei gleichzeitiger Anwendung von Romiplostim reduziert oder abgesetzt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte Romiplostim nur dann zum Einsatz kommen, wenn dies zwingend erforderlich ist, da derzeit keine klinischen Daten zur Exposition von Romiplostim bei Schwangeren vorliegen. Mittels tierexperimenteller Reproduktionstoxizitätsstudien konnte jedoch eine erhöhte fetale Thrombozytenzahl bei Ratten gezeigt werden. Es ist außerdem wahrscheinlich, dass Romiplostim in die Muttermilch übertritt, so dass ein Risiko für das gestillte Kind deshalb nicht ausgeschlossen werden kann.

Klinik

Diagnostik

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zur Bildung von Antikörpern gegen die eigenen Thrombozyten kommt. Man unterscheidet zwei Formen:

- die akute Immun-Thrombozytopenie, von der vor allem Kinder betroffen sind
- die chronische Immun-Thrombozytopenie, auch Morbus Werlhof genannt, von der vor allem Erwachsene betroffen sind.

→ Gegenanzeigen

Romiplostim darf bei Kindern und Jugendlichen nicht und bei älteren Patienten sowie Leber- und Niereninsuffizienz nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

→ Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung treten unter einer Therapie mit Romiplostim Kopfschmerzen auf.

→ Wechselwirkungen

Systematische Interaktionsstudien von Romiplostim mit anderen Arzneistoffen liegen noch nicht vor.



→ Schwangerschaft

In Schwangerschaft und Stillzeit darf die neue Substanz nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

→ ITP

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura tritt in akuter sowie chronischer Form auf.

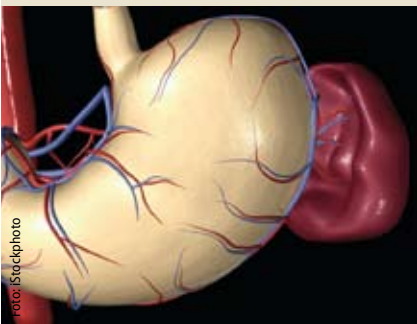
→ Ursache

Die Ursache der ITP ist noch weitgehend ungeklärt.



→ Glukokortikoide

Bisher waren Glukokortikoide und Immunglobuline Mittel der Wahl zur Behandlung einer ITP.



Bei beiden Formen ist aufgrund des Autoimmunprozesses die Lebensdauer der Thrombozyten verkürzt. Der akuten Immunthrombozytopenie, die bei Kindern beiderlei Geschlechts gleich häufig auftritt, gehen oft respiratorische oder gastrointestinale Infektionen voraus. Bei der chronischen Verlaufsform, von der vor allem Frauen betroffen sind, wird oft eine Infektion des Magens, verursacht durch *Helicobacter pylori*, beobachtet. Allerdings trifft dies nicht für alle Krankheitsfälle zu, so dass die genaue **Ursache** der Erkrankung noch nicht geklärt ist.

Diskutiert werden in diesem Zusammenhang u. a. andere Infektionserreger, bestimmte Medikamente (etwa Heparinen, Sulfonamiden, Chinin und Chinidin, Salicylaten), bösartige Lymphome, HIV oder andere Autoimmunkrankheiten. Die Antikörperbildung gegen die eigenen Thrombozyten führt zu einer Markierung der Blutplättchen. Daraufhin werden Immunzellen, vor allem Makrophagen, in der Milz aktiviert und zerstören die Blutplättchen. Als Folge des erhöhten Thrombozytenverlustes kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen.

Die Diagnosestellung der ITP erfolgt meist aufgrund von Blutungen in der Haut, Petechien genannt, die an Flohstiche erinnern. Diese finden sich am gesamten Körper, vor allem an den Beinen, sowie an den Schleimhäuten und dabei vor allem im Rachenbereich. Weiterhin kommt es häufig zu Nasen- und Zahnfleischbluten sowie einer verlängerten Regelblutung. Bedrohlich wird die Erkrankung, wenn Gehirnblutungen oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt auftreten. Klinische Erscheinungen treten in der Regel bei Thrombozytenzahlen von unter 30 000/μl auf, bei Werten unterhalb von 10 000/μl muss mit einem lebensbedrohlichen Verlauf gerechnet werden. Gesunde Menschen haben eine Thrombozytenzahl von 150 000 bis 350 000/μl.

Therapie

Die klassische Therapie der ITP beruht auf einer initialen Verabreichung von **Glukokortikoiden**. Bei Therapieversagen kann als weitere Möglichkeit eine Immunglobulintherapie eingesetzt werden, welche sich in der Kinderheilkunde als Therapie der ersten Wahl durchgesetzt hat. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die intravenöse Gabe von Anti-D-Immunglobulin dar, welche bezüglich der Ansprechrate und der Dauer des Anstiegs der Thrombozytenzahl im Vergleich zur Therapie mit polyvalenten Immunglobulinen deutlich besser wirkt.

Bei schweren und anhaltenden Blutungen, die nicht durch eine medikamentöse Therapie in den Griff zu bekommen sind, besteht als letztes Mittel der Wahl die Möglichkeit der Splenektomie, um das Hauptabbauorgan der Thrombozyten sowie den häufigsten Ursprung der Immunfehlfunktion zu entfernen.

Eine eindeutige Identifikation der Milz als Ursprungsherd ist jedoch in jedem Fall mittels Szintigramm durchzuführen, um andere Lymphknoten als Lokalisation auszuschließen.

Bei schweren Blutungskomplikationen kommt die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Frage. Dabei ist jedoch mit Vorsicht zu verfahren, da diese Thrombozytengabe die Bildung von Autoantikörpern zusätzlich stimulieren könnte und sich dadurch der Krankheitsverlauf eventuell sogar verschlechtert. In schwersten Fällen besteht die Möglichkeit, Zytostatika zu verabreichen, um die körpereigenen Abwehrsysteme zu unterdrücken.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass große intraindividuelle Unterschiede im Ansprechen der Patienten auf verschiedene Therapiestrategien bestehen. Um eine individuelle ideale Behandlungsmethode zu ermitteln, ist es zwingend erforderlich, ein Monitoring der Thrombozytenzahlen über den gesamten Therapieverlauf durchzuführen, um bei Unwirksamkeit eines verabreichten Medikaments rechtzeitig einen alternativen Behandlungsplan zu erarbeiten. Dies ist insbesondere deshalb nötig, weil die Nebenwirkungen der angewendeten Medikamente teilweise so stark sind, dass sie den Heilungsverlauf negativ beeinflussen könnten.

Die Palette der klassischen Behandlungsmöglichkeiten der ITP wird durch das neuartige Therapiekonzept von Thrombopoetinanaloge, wie Romiplostim oder Eltrombopag, entscheidend erweitert. Romiplostim wurde in Studien von den Probanden insgesamt gut vertragen und führte zu einer Steigerung der Anzahl der Thrombozyten. Viele Patienten, die unter ITP leiden, konnten durch die Behandlung mit Romiplostim

andere Medikamente mit deutlich stärkeren Nebenwirkungen reduzieren oder sogar ganz absetzen. Die Stimulation der Plättchenproduktion durch Romiplostim könnte zudem vor allem eine neue Therapiemöglichkeit für solche Patienten sein, die auf die konventionelle Therapie nicht reagieren oder diese nicht vertragen.

Klinische Studien

Als prinzipielle Therapie-Alternative der ITP wurde die Thrombopoese-Stimulation im Knochenmark durch ein anderes Thrombopoese-stimulierendes Therapeutikum (Eltrombopag) in einer Studie im Jahr 2007 gezeigt.

Die Langzeitwirkung des neuen Plättchenwachstumsfaktors **Romiplostim** wurde in klinischen Studien (unterstützt vom Romiplostim-Hersteller Amgen) nachgewiesen und 2008 im Fachmagazin Lancet veröffentlicht. An zwei parallelen für Romiplostim und Placebo randomisierte Studien hatten 62 Patienten mit Milz sowie 63 Patienten, deren Milz entfernt worden war, teilgenommen. Alle Patienten litten an ITP, wobei die Zahl ihrer Thrombozyten unter $30\,000/\text{mm}^3$ lag. Über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten die Patienten wöchentliche subkutane Romiplostim- bzw. Placebo-Injektionen. Die Dosierung wurde auf das Ziel ausgerichtet, Thrombozytenzahlen zwischen $50\,000/\text{mm}^3$ und $200\,000/\text{mm}^3$ zu erreichen, wobei ansteigende Thrombozytenzahlen von über $50\,000/\text{mm}^3$ als positive Reaktion auf Romiplostim bewertet wurden.

Innerhalb von zwei bis drei Wochen kam es bei der Hälfte der Patienten in der Romiplostim-Gruppe zu Steigerungen der Thrombozytenzahlen. Bei diesen Patienten war zudem eine anhaltende Zunahme der Thrombozytenzahlen signifikant häufiger als bei Patienten der Placebo-Gruppe (38 Prozent vs. Null Prozent für splenektomierte Patienten, und 61 Prozent vs. fünf Prozent für nicht splenektomierte Patienten).

Nur bei wenigen Patienten der Romiplostim-Gruppe zeigten sich nach der Absetzung des Medikamentes anhaltende Thrombozyten-Reaktionen. Die Nebenwirkungsrate war in der Romiplostim- und Placebo-Gruppe ähnlich. Antikörper gegen Romiplostim wurden nicht festgestellt. Insgesamt wurde Romiplostim gut vertragen und führte zu einer Steigerung der Anzahl der Thrombozyten bei Patienten mit ITP. In den placebokontrollierten Studien wurden bezüglich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Pharmazeutische Technologie

Romiplostim wird mittels **rekombinanter DNA-Technologie** in Escherichia coli (E. coli) hergestellt. Das Protein wird als Pulver geliefert und nach Rekonstitution in 0,5 ml Wasser ($500\ \mu\text{g}/\text{ml}$) als Injektionslösung einmal wöchentlich subkutan angewendet. Da die zu verabreichenden Mengen sehr gering sein können, sollten Spritzen mit einer Skalierung von 0,01 ml verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung wurde bei Kühlschranktemperatur für 24 Stunden nachgewiesen, wenn sie vor Licht geschützt und in der Original-Durchstechflasche aufbewahrt wurde. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. +

* Romiplostim – Fertigarzneimittelname Nplate® (Amgen)

Korrespondierender Autor: Apotheker Dr. Sebastian Günther | Fachbereich Veterinärmedizin | Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin | Kontakt: guenther.sebastian@vetmed.fu-berlin.de

→ Online punkten

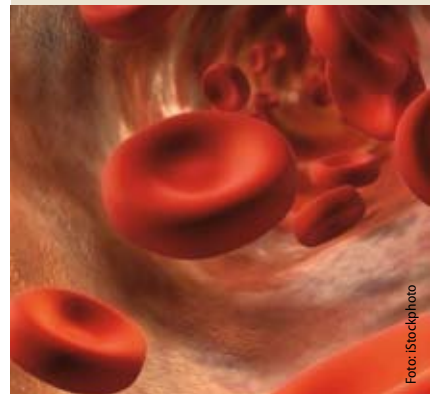
Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Bitte beachten Sie dabei, dass die Reihenfolge der Fragen online individuell zusammengestellt ist und von der gedruckten Version abweicht. Die Teilnahme an der Fortbildung ist nur online möglich. Genauere Hinweise zur Teilnahme finden Sie auf Seite 50.

→ Klinische Studien

Das prinzipielle Wirkprinzip einer Stimulation der Thrombopoese wurde durch eine andere Substanz, Eltrombopag, bereits gezeigt.

→ Romiplostim

Die Wirksamkeit von Romiplostim wurde in zwei Zulassungsstudien gezeigt.



→ Rekombinante Technologie

Romiplostim ist ein rekombinant hergestellter Arzneistoff, der in Escherichia coli exprimiert wird.