

Nieuwe ontwikkelingen.

Deze maand heeft professor Roger Schutgens een overzichtsartikel gepubliceerd over de behandeling van chronische ITP. Hij bespreekt hierin de laatste stand van zaken in de wereldliteratuur. Zijn belangrijkste conclusie is dat met name uitgekende combinaties van nieuwe én bestaande therapieën erg effectief zijn bij de eerstelijnsbehandeling van chronische ITP.

De prikkelende stelling in de titel van zijn artikel “time for change” moet ook gezien worden als petitie gericht aan alle betrokkenen: ITP-patiënten, maar in de eerste plaats alle professionals die betrokken zijn de behandeling van ITP.

Vertaling artikel:

First-line Therapy for Immune Thrombocytopenia: Time for Change.

Roger E. G. Schutgens. *Hemasphere*. 2022 Oct; 6(10): e783.

In afgelopen jaren is er belangrijke voortgang geboekt bij de behandeling van chronische immuunthrombocytopenie (ITP). Met name de introductie van TPO-receptoragonisten (TPO-RA's) en nieuwe immuunmodulerende geneesmiddelen hebben veel impact gehad. Deze ontwikkelingen bieden artsen en patiënten meer mogelijkheden om geïndividualiseerde therapieën aan te bieden. Combinaties van 3 soorten TPO-RA's, rituximab, splenectomie, mycofenolaatmofetil (MMF) en een breed scala aan nieuwere geneesmiddelen die zich in fase 2 en fase 3 onderzoeken bevinden, waaronder BTK-remmers, fostamatinib, FcRn-remmers en complementremmers zijn effectief gebleken. Vaak ook effectiever dan monotherapie met slechts één van deze middelen.^(1, 2)

Ondanks deze vooruitgang is de eerstelijnsbehandeling van ITP nog niet veranderd. De huidige consensus en richtlijnen bevelen monotherapie met corticosteroïden aan voor eerstelijnsbehandeling van ITP.⁽³⁾ Dit in weerwil van de slechts matige duurzame en volledige respons op lange termijn (complete remissie, CR) van slechts 20% tot 50%.^(4,5) Dat de aanpassing van eerstelijns therapie moeizaam verloopt is goed samengevat in een recente publicatie door Gómez-Almaguer et al.⁽⁵⁾

Een van de kwesties betreft de keuze van het soort steroïde middel dat wordt voorgeschreven. Een recente meta-analyse toonde aan dat dexamethason dezelfde algemene responspercentages heeft als prednison, maar op de langere termijn (na 12 maanden) wel effectiever is dan prednison, zonder dat er extra bijwerkingen zijn.⁽⁶⁾

De combinatie van corticosteroïden met rituximab leidde tot een significant hogere respons na 6 maanden in vergelijking met alleen corticosteroïden (58%–76% versus 36%).⁽⁵⁾ Dit gold zowel voor een normale dosering als voor een lage dosering van rituximab. Dat de combinatie van rituximab en dexamethason effectief bleek bij het handhaven van een langdurige respons werd verder bevestigd in een meta-analyse.⁽⁶⁾ De bijwerkingen bleken hierbij over het algemeen licht en vergelijkbaar tussen de 2 groepen, zonder toename van infecties in de rituximab-groep.⁽⁷⁾ Toevoeging van eltrombopag aan dexamethason leidde tot een aanhoudende CR van 57%.⁽⁸⁾ Een drievoudige combinatietherapie van dexamethason, eltrombopag en rituximab resulteerde in een CR-percentage van 79% na 2 jaar, zij het met de kanttekening dat het aantal patiënten in dit onderzoek erg klein was (en de resultaten mogelijk statistisch niet significant zijn).⁽⁹⁾

De combinatie van all-trans-retinoïnezuur (een afgeleide van vitamine A, ATRA) met dexamethason had na 6 maanden een CR-percentage van 68% versus 41% in vergelijking met

alleen dexamethason, zonder significante bijwerkingen.⁽¹⁰⁾ Toevoeging van MMF aan dexamethason resulteerde in CR-percentages van 78% versus 56 % bij monotherapie met alleen dexamethason na 2 jaar.⁽¹¹⁾ In de laatste FLIGHT-studie werden geen verschillen in bijwerkingen gemeld.⁽¹¹⁾

Bovenbeschreven bevindingen tonen aan dat het tijd is om de eerstelijns therapie van ITP te herzien. Net als bij tweedelijns therapie is de voorkeursbehandeling voor acute ITP er een die kan worden geïndividualiseerd. Elke behandeling heeft zijn bijwerkingen, de een meer dan de ander, wat de reden kan zijn dat artsen terughoudend zijn om hun huidige praktijk te veranderen. Echter, het voorkomen dat patiënten chronische ITP ontwikkelen is een kans die niet gemist mag worden. Het beschikbaar komen van nieuwe immunosuppressieve therapieën en combinatietherapieën kunnen hierbij een belangrijke rol gaan spelen.

Referenties:

- 1 Bussel JB, Garcia C. ITP: diagnosis including secondary ITP, and selection of second line treatment. *Haematologica*. 2022.
- 2 Zhou H, Fan J, He J, Hu S. Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2022;101:953–961.
- 3 Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829–3866.
- 4 Wei Y, Ji X Bin, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127:296–302.
- 5 Gómez-Almaguer D, Rojas-Guerrero EA, Gómez-De León A, et al. Alternatives for managing patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a narrative review. *Expert Rev Hematol*. 2022;15:493–501.
- 6 Xiao Q, Lin B, Wang H, Zhan W, Chen P. The efficacy of high-dose dexamethasone vs. other treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Front Med*. 2021;8:656792.
- 7 Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:1976–1981.
- 8 Zhang L, Zhang M, Du X, Cheng Y, Cheng G. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;189:369–378.
- 9 Gómez-Almaguer D, Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, et al. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2019;184:288–290.
- 10 Huang QS, Liu Y, Wang JB, et al. All-trans retinoic acid plus high-dose dexamethasone as first-line treatment for patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8: e688–e699.
- 11 Bradbury CA, Hill Q, Greenwood R. Mycophenolate mofetil for immune thrombocytopenia. Reply. *N Engl J Med*. 2021;385:2201–2202.