

De STIP studie: een studie naar het afbouwen van romiplostim (Nplate)– Nederlandse samenvatting

Versie: juni 2025, door V. Nelson

1. Achtergrond en doel

Patiënten met immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP) hebben een tekort aan bloedplaatjes ($< 100 \times 10^9/L$), wat kan leiden tot klachten als bloedingen, blauwe plekken en vermoeidheid. ITP ontstaat doordat het afweersysteem overactief is en de eigen bloedplaatjes aanvalt (een auto-immuunziekte). De eerste behandeling die wordt gegeven voor ITP zijn ontstekingsremmers (prednison, dexamethason en/of intraveneuze immunoglobulinen) om het afweersysteem rustiger te krijgen. Wanneer deze behandeling niet of onvoldoende werkt, is een tweede behandeling nodig. Een van de opties voor een tweede behandeling zijn trombopoietine (TPO) receptor agonisten. TPO-receptor agonisten zorgen ervoor dat er meer bloedplaatjes worden aangemaakt in het beenmerg. Dit komt doordat het medicijn bindt aan de TPO-receptor op de megakaryocyten in het beenmerg, dit zijn grote cellen die nieuwe bloedplaatjes aanmaken. Er zijn verschillende typen TPO-receptor agonisten, maar in deze studie kijken we alleen naar romiplostim (ook wel Nplate genoemd).

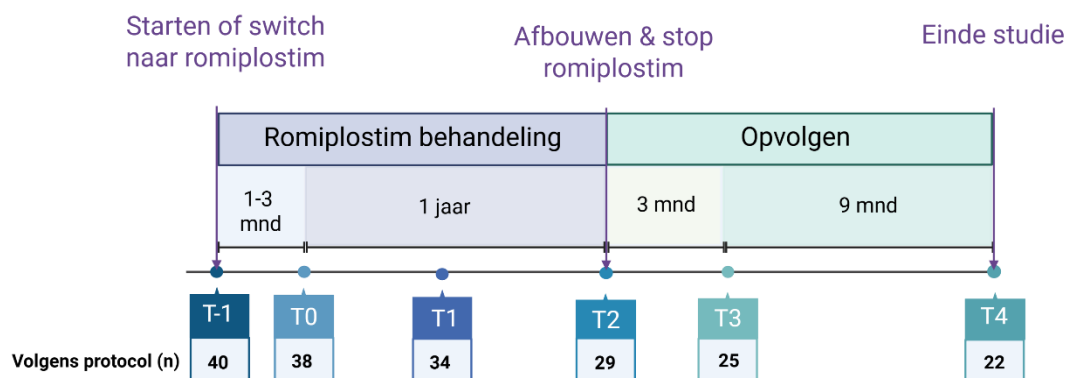
Romiplostim werd lange tijd gezien als een medicijn dat alleen de symptomen van de ITP verminderde (de bloedingen en lage bloedplaatjesaantallen), maar niet de oorzaak van ITP aanpakte (het overactieve afweersysteem). Daarom werd er eerder gedacht dat je de behandeling niet kan stoppen. Sinds een aantal jaar weten we echter dat er een groep patiënten is waarbij je romiplostim wel kan stoppen zonder dat de ITP terugkomt. Dit noem je een remissie. Hierbij hebben we nog veel vragen, zoals:

1. Hoeveel patiënten kunnen stoppen met romiplostim zonder dat ITP terugkomt?
2. Is het stoppen en afbouwen veilig?
3. Welke patiënten hebben een grotere kans om succesvol te kunnen stoppen met romiplostim?
4. Wordt het afweersysteem minder actief?
5. Zien we veranderingen in de afbraakplek en/of -snelheid van de bloedplaatjes?

De STIP studie heeft als doel om deze vragen te beantwoorden.

2. Opzet van de studie

Aan de STIP studie deden 40 patiënten met ITP mee. Om deel te mogen nemen moesten deelnemers minimaal 3 maanden ITP hebben en in ieder geval al 1 behandeling hebben geprobeerd met onvoldoende reactie. Figuur 1 laat de tijdlijn van de studie zien. Bij de start van de studie werd er gestart met romiplostim, deze behandeling werd 1 jaar gegeven. Na 1 jaar behandeling werd de romiplostim afgebouwd in 6 weken en gestopt. Hierna werden deelnemers nog 1 jaar gevolgd om te kijken of de ITP terugkwam. Niet alle deelnemers hebben het studie protocol gevolgd tot het einde, dit komt vanwege verschillende redenen. In Figuur 1 kan je zien hoeveel patiënten er op welk tijdstip nog in de studie zaten.



Figuur 1: Tijdlijn STIP studie

De belangrijkste uitkomst is hoeveel patiënten een remissie hebben op 1 jaar na het stoppen van romiplostim (T4). Een remissie betekent dat je geen klachten meer hebt van de ITP:

	Bloedplaatjes aantal (x 10 ⁹ /L)	Bloedingssymptomen	Medicatie nodig voor ITP?
Remissie (Geen klachten ITP)	> 30 EN	Nee EN	Nee

Tabel 1: definitie remissie

Wanneer een deelnemer niet aan alle drie de criteria voldeed, dan noemde we dit een terugval.

3. Belangrijkste resultaten

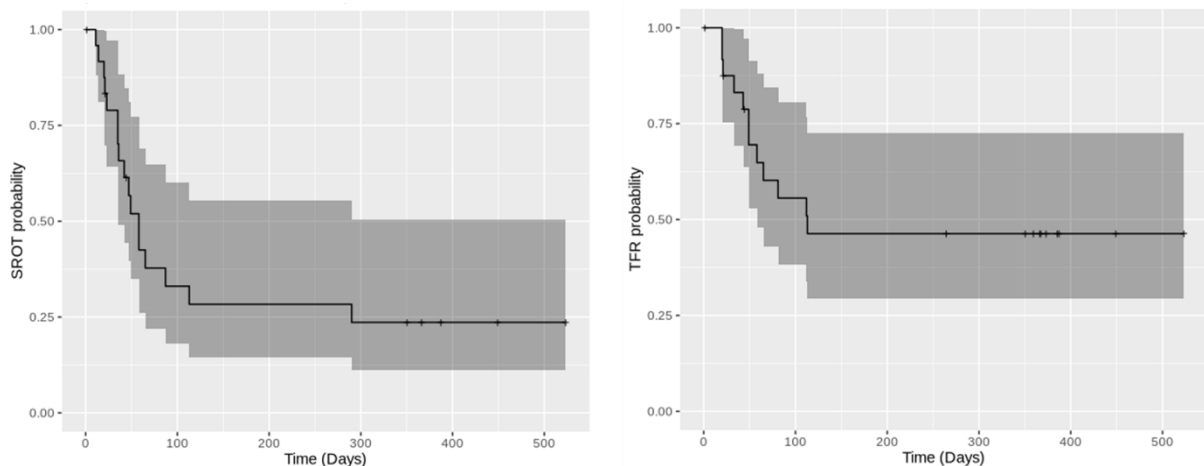
In tabel 2 vind je de kenmerken van de 40 deelnemers bij de start van de studie:

Vrouw	26 (65%)
Leeftijd in jaren	49 (18-80)
Duur ITP bij start studie	
> 1 jaar	30 (75%)
Eerdere behandelingen	
2 of meer	16 (40%)
Welke behandelingen?	
Prednison/dexamethason	39 (97.5%)
IVIG	16 (40%)
Rituximab	13 (32,5%)
TPO-RA < 3 maanden	7 (17.5%)

Tabel 2: Kenmerken van 40 deelnemers bij start studie

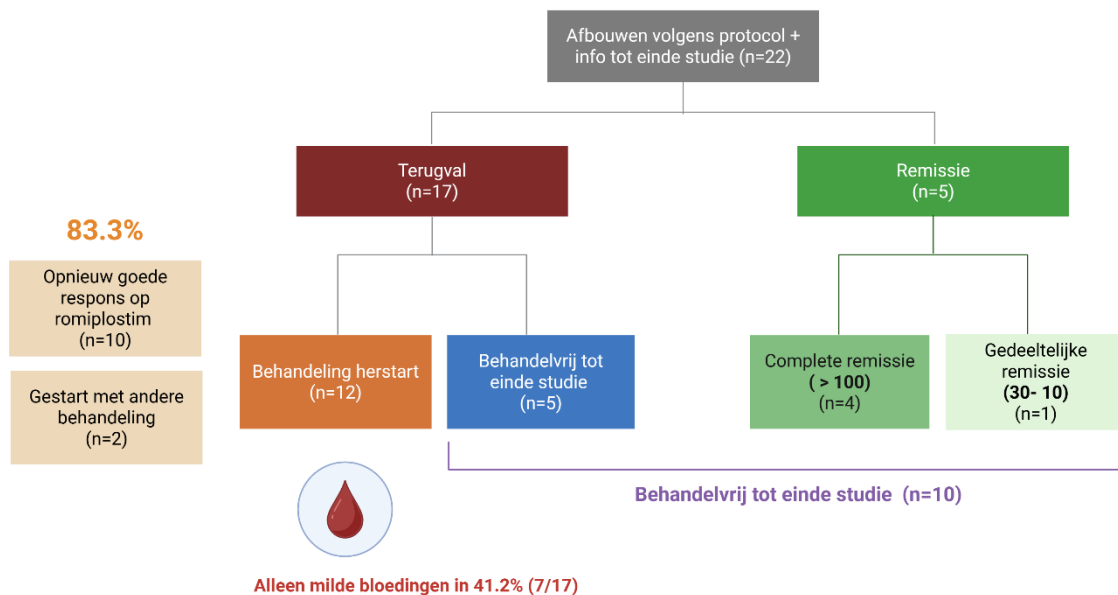
1. Hoeveel patiënten kunnen stoppen met romiplostim zonder dat ITP terugkomt?

De kans op het hebben van een remissie 1 jaar na het stoppen van romiplostim is 23,6% (zie Figuur 2). De kans dat deelnemers het hele jaar na het stoppen van romiplostim geen behandeling nodig hadden was nog hoger, 46,3% (zie Figuur 2). Dit komt doordat er in de studie een groep patiënten was die een of meerdere keren bloedplaatjesaantallen hadden lager dan $30 \times 10^9/L$ na het stoppen, maar die niet opnieuw zijn gestart met een behandeling. In Figuur 3 zie je de absolute aantallen patiënten met een remissie, met een terugval en die geen behandeling kregen tot het einde van de studie.



Figuur 2: Kaplan-Meier* grafieken van remissie (SROT) en behandelvrij (TFR)

*De Kaplan-Meier methode helpt bij het schatten van kans op remissie of behandelvrij zijn over tijd door data van uitvalmomenten te analyseren.



Figuur 3: Frequentie van de uitkomsten (remissie/terugval/behandelvrij) aan het einde van de studie (1 jaar na het stoppen van romiplostim).

2. Is het stoppen en afbouwen veilig?

Van de patiënten die terugvielen zijn er 12/17 (70,6%) opnieuw gestart met romiplostim. Hiervan hadden 10 van de 12 patiënten weer opnieuw een goede respons op romiplostim (zie Figuur 3). De andere 2 patiënten zijn gestart met een andere behandeling. Er werden alleen milde bloedingen (blauwe plekken/ slijmvliesbloedingen die na start behandeling weer verdwenen, WHO graad I) geobserveerd tijdens de afbouwfase in 7/17 patiënten (41,2%, zie Figuur 3). Concluderend lijkt het afbouwen relatief veilig te zijn, indien de bloedplaatjesaantallen goed worden gemonitord (in de studie werd elke week de bloedplaatjesaantallen gecontroleerd voor 6 weken en daarna naar eigen inzicht).

3. Welke patiënten hebben een grotere kans om succesvol te kunnen stoppen met romiplostim?

Patiënten met een remissie waren gemiddeld gezien jonger, hadden hogere bloedplaatjesaantallen en een lagere stabiele dosering tijdens de romiplostim behandeling in vergelijking met patiënten met een terugval (zie Tabel 3).

	Remissie (n=5)	Terugval, geen behandeling (n=5)	Terugval, wel behandeling (n= 12)
Leeftijd (in jaren)	25 (19-65)	57 (28-75)	56 (21-80)
Duur ITP bij start studie (in maanden)	132.4 (2.8 – 455.1)	16.7 (3.8 – 97.0)	53.6 (9.2 – 166.6)
Bloedplaatjes aantallen tijdens romiplostim ($\times 10^9/L$)	332,5 (143-341.5)	123 (78-217)	81,5 (37-241)
Stabiele romiplostim dosering ($\mu g/kg$)	1,0 (0,5- 2,0)	3,0 (1,2 – 5,0)	5,0 (0,5 – 9,0)

Tabel 3: Kenmerken van de patiënten in de verschillende uitkomst-groepen.

In de tabel worden de mediane waarden en de variatie genoemd.

4. Wordt het afweersysteem minder actief?

Bij de start van de studie had 35% (14/40) van de patiënten antistoffen tegen bloedplaatjes. Acht van deze veertien patiënten volgde het studieprotocol tot het einde. Van deze patiënten zagen we bij sommigen (5/8) een duidelijke daling van de antistoffen (zie Tabel 4). Deze daling zagen we zowel bij patiënten met een remissie als bij een terugval (zie Tabel 4). Aan het einde van de studie werden er wel nog antistoffen gevonden bij deze patiënten (zie Tabel 4).

	Remissie (n=5)	Terugval, geen behandeling (n=5)	Terugval, wel behandeling (n= 12)
Antistoffen bij begin van studie (n,%)	3 (60%)	1 (20%)	4 (33.3%)
Een duidelijke daling ^b van antistoffen tijdens de studie (n,%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (16.7%)
Antistoffen bij einde van studie (n,%)	3 (60%)	1 (20%)	2 (16.7%)

Tabel 4. Anti-bloedplaatjes antistoffen resultaten

b. Duidelijke daling = daling van ≥ 0.10 OD waarde

5. Zien we veranderingen in de afbraakplek en/of -snelheid van de bloedplaatjes?

De ITP lever/miltscan onderzoekt waar en hoe snel bloedplaatjes worden afgebroken. Deze scan wordt meestal gebruikt om bij patiënten bij wie een miltverwijdering wordt overwogen te bepalen of de bloedplaatjes met name in de milt of in de lever worden afgebroken. In de STIP studie is de ITP lever/miltscan twee keer gedaan, de eerste keer binnen 4 maanden na start van romiplostim (T0) en de tweede keer na 1 jaar behandeling met romiplostim (T2). Deze uitkomsten vergelijken we met elkaar. Hierbij hebben we gezien dat in 61% (14/23 patiënten met data van beide scans) het afbraakpatroon verandert (zie Tabel 5). 3/5 (60%) van patiënten met een remissie had een milt patroon tegenover 3/13 (23%) patiënten met een terugval (zie Tabel 6). Bij 2/4 patiënten met een remissie en beschikbare data zien we een duidelijke daling van de afbraaksnelheid (zie Tabel 6). Dit betekent dat in deze patiënten de bloedplaatjes bij de start van het afbouwen minder snel werden afgebroken dan aan het begin van de studie.

T0 – Start romiplostim Scan 1		T2- na 1 jaar romiplostim Scan 2			
	Totaal scan 1	Milt	Gemixt	Lever	Onbekend
Milt	10	4	2	1	3
Gemixt	13	4	4	2	3
Lever	9	1	4	1	3
Onbekend	4	0	0	1	3
Totaal scan 2	36*	9	10	5	12

Tabel 5. ITP lever/miltscan afbraakpatronen resultaten van alle deelnemers*

De oranje vakjes zijn de patiënten met hetzelfde afbraakpatroon bij de eerste en de tweede scan.

*4 patiënten worden niet genoemd in de tabel gezien de eerste scan (T0) 4 maanden of meer na de start van romiplostim was.

ITP lever/miltscan Afbraakpatroon	Remissie (n=5)	Terugval, geen behandeling (n=4) 1 onbekend*	Terugval, wel behandeling (n=9) 3 onbekend*
Miltpatroon bij start afbouwen (scan 2, T2)	3 (60%)	1 (25%)	2 (22.2%)
Verandering van lever/gemixt patroon naar miltpatroon tijdens romiplostim	2 (40%)	1 (25%)	0 (0%)
ITP lever/miltscan Afbraaksnelheid	n=4 1 onbekend*	n=4 1 onbekend*	n=10 2 onbekend*
Normale afbraaksnelheid ^a bij start afbouwen (scan 2, T2)	3 (75%)	1 (25%)	0
Normale afbraaksnelheid ^a bij begin studie (scan 1, T0, <4 maanden na start romiplostim)	1 (25%)	1 (25%)	0
Duidelijke daling ^b in afbraaksnelheid	2 (50%)	0 (0%)	4 (40%)

Tabel 6. ITP lever/miltscan resultaten in de verschillende uitkomst-groepen.

*onbekend = patiënten waar er geen data van was.

a. Normale afbraaksnelheid = $\geq 62\%$ gelabelde bloedplaatjes in de circulatie op 48 uur na teruggeven.

b. Duidelijke daling = Verschil van $\geq 10\%$ gelabelde bloedplaatjes in de circulatie tussen scan 2 (T2) en scan 1 (T0)

4. Belangrijkste conclusies op een rijtje

1. De kans op remissie 1 jaar na het afbouwen van romiplostim was 23.6% in deze groep patiënten.
2. Het afbouwen van romiplostim is relatief veilig, indien er frequente controles van de bloedplaatjesaantallen worden gedaan.
3. Patiënten met een remissie in deze studie waren gemiddeld gezien jonger, hadden hogere bloedplaatjesaantallen en lagere doseringen tijdens romiplostim behandeling
4. De antistoffen tegen bloedplaatjes dalen in sommige patiënten, maar verdwijnen niet helemaal. Dit effect zien we bij zowel patiënten met een remissie als met een terugval.
5. Bij een groot deel van de patiënten (61%) in de studie verandert het afbraakpatroon tijdens romiplostim behandeling. We zien bij 50% (2/4) patiënten met een remissie een duidelijke daling van de afbraaksnelheid van bloedplaatjes.

5. Verdere stappen

De STIP studie heeft veel verschillende aspecten van het afbouwen van romiplostim onderzocht in een diverse groep patiënten met veelal chronische ITP (>1 jaar). Ook in andere studies zien we dat patiënten met hoge bloedplaatjesaantallen tijdens behandeling een hogere kans hebben op een remissie na het stoppen van een TPO-receptor agonist.

De STIP studie roept ook weer veel nieuwe vragen op, zoals of er verschillen zitten tussen romiplostim en andere TPO-receptor agonisten. Ook hebben we patiënten maar 1 jaar gevolgd na het stoppen en zou het interessant zijn om over een langere periode (5+ jaar) te kijken. We zien in de STIP studie aanwijzingen dat de afweerreactie veranderd (daling in antistoffen en afbraaksnelheid), maar dit zien we niet bij elke patiënt die romiplostim gebruikt. Meer onderzoek is nodig om beter te begrijpen wat de effecten van romiplostim op het afweersysteem zijn bij patiënten met ITP.

Meer lezen? Nelson VS, Amini SN, Netelenbos T, Kartachova MS, Schutgens REG, Visser O, et al. The 'Stop TPO-RA in ITP Patients' study: Clinical and immune modulatory effects of romiplostim tapering. *Br J Haematol.* 2025; 206(6): 1743–1753. <https://doi.org/10.1111/bjh.20100>