

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Neue Aspekte zur Behandlung und Pathogenese der Immunthrombozytopenie“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Depré  
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 23.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONSPROMOTION</b>	<b>Seite 1 - 23</b>
1.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	Seite 1
1.2. ABSTRACT DEUTSCH.....	Seite 3
1.3. ABSTRACT ENGLISCH.....	Seite 4
1.4. EINLEITUNG,.....	Seite 6
1.5. PATIENTEN UND METHODIK.....	Seite 7
Publikation 1.....	Seite 7
Publikation 2.....	Seite 8
Publikation 3.....	Seite 9
Publikation 4.....	Seite 9
1.6. ERGEBNISSE.....	Seite 9
Publikation 1.....	Seite 9
Publikation 2.....	Seite 10
Publikation 3.....	Seite 11
Publikation 4.....	Seite 13
1.7. DISKUSSION .....	Seite 15
1.8. LITERATURVERZEICHNIS .....	Seite 23
<b>2. ANTEILSERKLÄRUNG / EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>Seite 30 - 31</b>
<b>3. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>Seite 32 - 58</b>
3.1. Publikation 1.....	Seite 32
3.2. Publikation 2.....	Seite 39
3.3. Publikation 3.....	Seite 46
3.4. Publikation 4.....	Seite 52
<b>4. LEBENS LAUF</b>	<b>Seite 59 - 61</b>
<b>5. KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>Seite 62</b>
<b>6. DANKSAGUNG</b>	<b>Seite 63</b>

# 1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

## 1.1. Abkürzungsverzeichnis

Terminus (alphabetisch)	Abkürzung
autoimmunhämolytische Anämie	AIHA
anti-doppelsträngige DNA	Anti-dsDNA
Antinukleäre Autoantikörper	ANA
direkter Coombs Test	DAT
freies Triiodthyronin	fT3
freies Thyroxin	fT4
Immunthrombozytopenie	ITP
Interleukin 1	IL 1
intravenöse Immunglobuline	IVIG
monoclonal antibody immobilization of platelet antigens	MAIPA
rheumatoide Faktoren	RF
Systemischer Lupus Erythematoses	SLE
Splenektomie	Splx
Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist	TPO-RA
Thrombopoietinrezeptor	c-MPL
Thyreotropin	TSH

## 1.1. Abstract (deutsch)

### Einleitung

Diese Promotionsarbeit umfasst vier in internationalen Fachzeitschriften publizierte Arbeiten, die sich mit der Therapie, den Nebenwirkungen und der Pathogenese der Immunthrombozytopenie befassen.

Die Immunthrombozytopenie ist eine Autoimmunerkrankung mit vorübergehender oder persistierender isolierter Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9/l$ . Die Erkrankung wird in eine primäre Form ohne ursächliche Auslöser und eine sekundäre Form unterteilt. Zu den Auslösern der sekundären Immunthrombozytopenie zählen z.B. Infektionen, Malignome, Medikamente und systemische Autoimmunerkrankungen. Es wird angenommen, dass etwa 80% der Patienten an der primären Form leiden. Autoantikörper vermittelter Thrombozytenabbau und eine verringerte Thrombozytopenie führen bei den betroffenen Patienten zur Thrombozytopenie. Klinisch kann sich die Erkrankung in Form einer kutanen bzw. mukokutanen Blutungsneigung (z.B. Petechien, Ecchymosis, Hämatome, Epistaxis, Hypermenorrhoe) und selten im Rahmen von inneren Blutung (z.B. intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung) manifestieren. Ob und mit welcher Therapie ein Patient mit Immunthrombozytopenie behandelt werden muss, ist abhängig von vielen Faktoren, z.B. Blutungsneigung, Thrombozytenzahl, Alter, Beruf und Komorbiditäten. Die Auswahl einer geeigneten Therapie bleibt trotz neuer Therapieoptionen in vielen Fällen fraglich.

### Methodik

Für die hier präsentierten Studien wurden die Daten von 400 Patienten (143 Männer und 257 Frauen) mit einem mittleren Alter von 50,5 Jahren (Spannweite 3 – 101 Jahre), die die aktuellen Diagnosekriterien der Immunthrombozytopenie erfüllten retrospektiv untersucht. Alle Patienten wurden an der *Charité – Campus Virchow Klinikum* am Institut für Transfusionsmedizin von einem Arzt zwischen 1996 und 2016 ambulant behandelt. Zur Patientenerfassung erfolgte die Auswertung der Krankenakten aller der im o.g. Zeitraum behandelten Patienten. Die betreffenden Patientendaten wurden mittels *Microsoft Excel (Windows)* tabellarisch erfasst und analysiert.

### Schlussfolgerung

Die Anzahl der Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie ist geringer als bisher angenommen. Zudem muss man annehmen, dass die Immunthrombozytopenie selbst, ursächlich für die Entwicklung sekundärer Erkrankungen sein kann.

Obwohl die Zahl der möglichen Therapieoptionen zur Behandlung der Immunthrombozytopenie stetig wächst, und inzwischen verschiedene Leitlinien zur Behandlung verfügbar sind, bleibt die Therapieentscheidung in vielen Fällen eine Herausforderung. Zudem kann die Mehrzahl der heute zur Verfügung stehenden Therapien mit intolerablen oder sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen. Darüber hinaus ist es nicht vorherzusehen, ob und welche Therapie für den einzelnen Patienten effektiv ist. Schlussendlich gibt es bis heute für die Immunthrombozytopenie sowie auch für andere Autoimmunerkrankungen keine spezifische kurative Therapie.

## **1.2. Abstract (englisch)**

### Introduction

This thesis includes four papers published in international scientific journals. It is dealing with therapy, adverse reactions and pathogenesis of immune thrombocytopenia.

Immune thrombocytopenia is an autoimmune disease characterized by isolated transient or persisting thrombocytopenia with platelet counts  $< 100 \times 10^9/l$ . The disease can be classified into a primary and a secondary form. The triggers of secondary immune thrombocytopenia may include infections, malignancies, drugs and systemic autoimmune diseases. It is believed that approximately 80% of the patients suffer from primary immune thrombocytopenia. Antibody mediated platelet destruction as well as impaired platelet production are the mechanisms leading to thrombocytopenia. Low platelet counts may result in cutaneous or mucocutaneous bleeding (eg. petechiae, ecchymosis, hematoma, epistaxis, hypermenorrhea) or in rare cases also in internal bleeding (eg. intracranial bleeding, gastrointestinal bleeding). Whether a patient requires therapy and which therapy is preferable depends on many aspects, e.g. bleeding propensity, platelet count, age, profession/lifestyle, comorbidities and many more. Despite the availability of new treatment options it remains frequently questionable in many cases how to treat patients.

### Methods:

In the presented studies the data of 400 patients (143 men and 257 women) with an average age of 50.5 years (range 3–101 years), which fulfilled the current diagnostic criteria of immune thrombocytopenia, were analyzed. All patients were treated at the *Charité - Campus Virchow Klinikum* at the Institute for Transfusion Medicine by one physician between 1996 and 2016 on an outpatient basis. All medical charts, of the

patients treated in the aforementioned period were analyzed and tabulated using *Microsoft Excel (Windows)*.

*Conclusion:*

The incidence of primary immune thrombocytopenia is less common than has been suggested. Furthermore, there is evidence that immune thrombocytopenia itself might be responsible for the development of secondary diseases.

The number of treatment options for ITP is still growing and various reviews and guidelines on the management of immune thrombocytopenia are available. Nevertheless, treatment decisions remain challenging in many cases. In addition, the majority of available therapies may result in intolerable or even life-threatening adverse reactions. It is also not predictable which therapy is effective for each individual patient. Similar to other autoimmune diseases, there is still no specific or invariably curative therapy for immune thrombocytopenia.

### 1.3. Einleitung

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Erkrankung, die mit einer vorübergehenden oder persistierenden isolierten Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9/l$  einhergeht [1]. Die Erkrankung tritt mit einer Inzidenz von ca. 3/100.000 bei erwachsenen Personen pro Jahr auf [2,3,4]. Sie wird in eine primäre Form und eine sekundäre Form unterteilt. Bei einer primären ITP lassen sich keine Ursachen für das Auftreten der Erkrankung feststellen. Bei einer sekundären ITP kann eine oder mehrere Begleiterkrankungen/Ursachen nachgewiesen werden [1, 5-9]. Zu bekannten Auslösern einer sekundären ITP zählen z.B. Infektionen, Malignome, Medikamente, andere systemische Autoimmunerkrankungen und Lebererkrankungen [1, 5-9]. Die ITP kann anhand ihrer Dauer in drei Klassen unterteilt werden: die neu diagnostizierte ITP ( $< 3$  Monate), die persistierende (3–12 Monate) und die chronische ITP ( $> 12$  Monate) [1, 10-12]. Die Hauptmechanismen die zur Entstehung der ITP führen, sind ein durch Autoantikörper vermittelter Thrombozytenabbau des retikuloendothelialen Systems in Milz und Leber, sowie eine verringerte Thrombozytopoese [8,9]. Die daraus resultierenden Symptome sind häufig Folge der dekompensierten primären Hämostase und treten in der Regel erst bei Patienten mit Thrombozytenzahlen  $< 20 - 30 \times 10^9/l$  auf [10–13]. Die klinischen Symptome der ITP sind eine kutane „bzw. mukokutane“ Blutungsneigung (z.B. Petechien, Ecchymosis, Hämatome, Epistaxis). Innere Blutungen (z.B. intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung, Hämaturie) werden in der Regel nur bei Patienten mit Thrombozytenzahlen  $< 5 \times 10^9/l$ , oder bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. Trauma, medizinische Intervention/Operation, hohes Lebensalter) beobachtet und treten bei ca. 2 –3% der Patienten auf [13-18]. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt keine Blutungsneigung und hat ein geringes Blutungsrisiko (Thrombozytenzahlen  $\geq 20 - 30 \times 10^9/l$ ). Diese Patienten benötigen in der Regel keine Therapie und können nach dem Konzept „watch and wait“ betreut werden [10-12, 19-28]. Hinzu kommt, dass bei ca. einem bis zwei Dritteln der Patienten sich die ITP innerhalb eines Jahres spontan und ohne Therapie zurückbildet [29, 30]. Ob und mit welcher Therapie ein Patient behandelt werden muss, ist abhängig von vielen Aspekten (z.B. Blutungsneigung, Thrombozytenzahl, Alter, Beruf, Komorbiditäten) [18,31,32]. Eine Therapieentscheidung sollte sich an dem klinischen Beschwerdebild und dem individuellen Blutungsrisiko eines jedes Patienten orientieren und weniger an den gemessenen Thrombozytenzahlen.

Als erste Therapie der ITP wurde bereits vor fast 100 Jahren die Splenektomie (Splx) etabliert [33]. Seit 1951 sind Cortison [34], bzw. später auch modifizierte und weniger toxische Steroide verfügbar [35]. Seit den 1960er Jahren werden weitere immunsuppressive Medikamente, einschließlich Azathioprin, Cyclophosphamid, Vincristin und Vinblastin verwendet [19]. Ein neues Zeitalter in der Behandlung der ITP begann 1981 mit der Beobachtung, dass intravenöse Immunglobuline (IVIg) zu einem unerwarteten Anstieg der Thrombozytenzahl bei Kindern mit ITP führte [36, 37]. Kurz darauf wurde mit anti-D eine vierte Alternative in die Liste der therapeutischen Optionen zur Behandlung der ITP aufgenommen [38]. In den späten 1990er Jahren wurden die Therapiemöglichkeiten durch die Einführung von Rituximab erweitert [39]. Seit der Jahrhundertwende werden die neuen Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA) praktisch unkontrolliert eingesetzt [40-42]. Trotz der Anzahl der Therapieoptionen und den Empfehlungen verschiedener Leitlinien zur Behandlung der ITP, bleibt die Therapieentscheidung in vielen Fällen eine Herausforderung [10-12, 20-28]. Zudem kann ein Großteil der Therapieoptionen intolerable oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen [10-12, 20-28]. Außerdem ist es nicht möglich vorherzusehen, welche Therapie für den einzelnen Patienten effektiv ist. Eine spezifische und letztlich immer kurative Therapie steht bis heute für die ITP sowie für andere Autoimmunerkrankungen nicht zur Verfügung [43].

#### **1.4. Patienten und Methodik**

Für die hier präsentierten Studien wurden die Daten von 400 Patienten (143 Männer und 257 Frauen) mit einem mittleren Alter von 50,5 Jahren (Spannweite 3 – 101 Jahre), die die aktuellen Diagnosekriterien der ITP erfüllten [1], retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden an der *Charité – Campus Virchow Klinikum* am Institut für Transfusionsmedizin von einem Arzt zwischen 1996 und 2016 ambulant behandelt. Zur Patientenerfassung erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten aller der im o.g. Zeitraum behandelten Patienten. Die Patientendaten wurden mittels *Microsoft Excel (Windows)* tabellarisch erfasst und analysiert.

##### **Publikation 1**

Die Daten von 386 Patienten (132 ♂, 254 ♀, Alter: 3-101 Jahre, im Durchschnitt: 51 Jahre) konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Alle Krankenakten wurden retrospektiv auf mögliche sekundäre Ursachen der ITP analysiert. Die serologische

Untersuchung auf erythrozytäre Antikörper wurde bei allen Patienten mittels Standard-Gel-Technik durchgeführt. Der Nachweis von "echten" erythrozytären Autoantikörpern wurde durch Testung des Eluats bestätigt [44]. Die Konzentrationen von IgG, IgA und IgM im Serum wurde bei 160 Patienten mittels „Rate Nephelometrie“ (*Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland*) und ELISA (*IMTEC Immundiagnostika, Berlin, Deutschland*) gemessen. Auf eine Bestimmung der Immunglobuline im Serum wurde bei Patienten, die vor kurzem mit IVIG therapiert wurden, verzichtet. Die Thrombozyten, wenn in ausreichendem Umfang vorhanden, wurden durch die indirekte bzw. direkte monoklonale antikörperspezifische Immobilisierung des Thrombozytenantigenassays (MAIPA) untersucht [45]. Freies Triiodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4) und Thyreotropin (TSH) wurden bei Patienten ohne Substitutionstherapie oder thyreostatische Therapie gemessen. Wenn klinisch indiziert, wurden zusätzlich Parameter, z.B. Antinukleäre Autoantikörper (ANA), rheumatoide Faktoren (RF), anti-doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA) und Hepatitis-Antikörper bestimmt. Eine Assoziation zwischen der ITP und möglichen sekundären Ursachen wurde nur hergestellt, wenn beides zeitgleich vorlag und/oder deren Assoziation bekannt ist wie beispielsweise bei Malignomen oder anderen systemischen Autoimmunerkrankungen.

### **Publikation 2**

Die Daten von 19 Patienten (10 ♀, 9 ♂) wurden in dieser Studie eingeschlossen. Bei allen diesen Patienten war eine Akutbehandlung aufgrund von Blutungen und/oder einem erhöhten Blutungsrisiko zwischen Juli 2015 und April 2016 indiziert. Eine Einteilung des Schweregrades der Blutungen erfolgte wie von Rodeghiero et. al. beschrieben [14]. Alle Patienten erhielten gewichtsadaptiert hochdosierte IVIG in Dosen von 0,8 – 1,2 g/kg/Körpergewicht innerhalb von 2 – 3 h. Die Thrombozytenzahlen wurden unmittelbar vor, nach und nach Verfügbarkeit in Intervallen von 1, 2, 3, 4, 8-12 und 16-24 h nach Infusion gemessen. Die Messungen wurden nach venöser Blutentnahme mit einem Sysmex (*NX9000; Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland*) Blutanalysator vorgenommen. Ein Therapieerfolg wurde definiert als ein Anstieg der Thrombozytenzahlen auf  $\geq 30 \times 10^9/l$  oder auf das Zweifache des Ausgangswertes innerhalb der ersten 24 h nach IVIG Infusion. Der Two-tailed t-Test und der nichtparametrische Two-tailed Wilcoxon-Test wurden verwendet, um die Werte der Thrombozytenzahlen vor und nach der Behandlung mit IVIG zu vergleichen.

### **Publikation 3**

Die Daten von 65 Patienten (25 ♂, 40 ♀, Alter 18 – 87 Jahre, im Durchschnitt 55 Jahre) wurden in dieser Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden zwischen Juli 2007 und Mai 2015 mit TPO-RA behandelt. Die Therapie mit TPO-RA wurde nur begonnen, wenn die Patienten therapierefraktär oder der Therapieeffekt vorangegangener Therapien nicht ausreichend war. Zu den vorangegangenen Therapien zählten Kortikosteroide und/oder andere Immunsuppressiva, IVIG, Anti-D und/oder Splx. Die Patienten wurden mit Eltrombopag (25 – 100 mg / Tag) per os oder Romiplostim subkutan (1 – 10 µg/kg/Körpergewicht alle 6 bis 10 Tage) behandelt. Als erfolgreiche Therapieantwort wurde eine kompensierte primäre Hämostase und eine Erhöhung der Thrombozyten auf  $\geq 50 \times 10^9/l$  während des Behandlungszeitraumes definiert.

### **Publikation 4**

Die Daten von 32 unserer Patienten, die zwischen Mai 2007 und Juli 2016 sequenziell mit beiden verfügbaren TPO-RA behandelt wurden, wurden in dieser Studie eingeschlossen. Die Therapie mit TPO-RA wurde nur begonnen, wenn die Patienten therapierefraktär oder der Therapieeffekt der vorangegangenen Therapien nicht ausreichend war. Zu den vorangegangenen Therapien zählten Kortikosteroide und/oder andere Immunsuppressiva, IVIG, Anti-D und/oder Splx. Die Patienten wurden mit Eltrombopag (25-100 mg/Tag) per os oder Romiplostim subkutan (1 - 10 µg/kg alle 6 bis 10 Tage) behandelt. Als erfolgreiche Therapieantwort wurde eine kompensierte primäre Hämostase und ein Anstieg der Thrombozyten auf  $\geq 50 \times 10^9/l$  während des Behandlungszeitraumes definiert. Für Vergleichszwecke wurde eine computergestützte Literaturrecherche in *PubMed* zur Identifizierung aller in englischer Sprache verfügbaren Berichte über eine sequenzielle Behandlung mit TPO-RA durchgeführt und diese zusammengefasst.

## **1.5. Ergebnisse**

### **Publikation 1**

Nach zuletzt definierten Kriterien [1,5-7,10] zeigten sich bei mindestens 222 (58%) der 386 untersuchten Patienten mögliche Ursachen für eine sekundäre ITP. Die am

häufigsten festgestellte Ursache war die Autoimmunisierung gegen Erythrozyten. Bei 49 von 386 Patienten (13%), war der direkte Coombs Test (DAT) positiv. Weitere häufige Erkrankungen waren ein Antikörper Mangel bei 40 von 160 Patienten (25%), Erkrankungen der Schilddrüse bei 41 von 386 Patienten (11%) und Infektionen bei 30 von 386 Patienten (8%). Weniger häufige mögliche Ursachen waren solide und hämatologische Malignome, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen und verschiedene andere Krankheiten. Eine detaillierte Auflistung der Ursachen für eine sekundäre ITP ist der Originalarbeit aufgeführt (*siehe original Publikation 1, Tab. 1, 2, 3*).

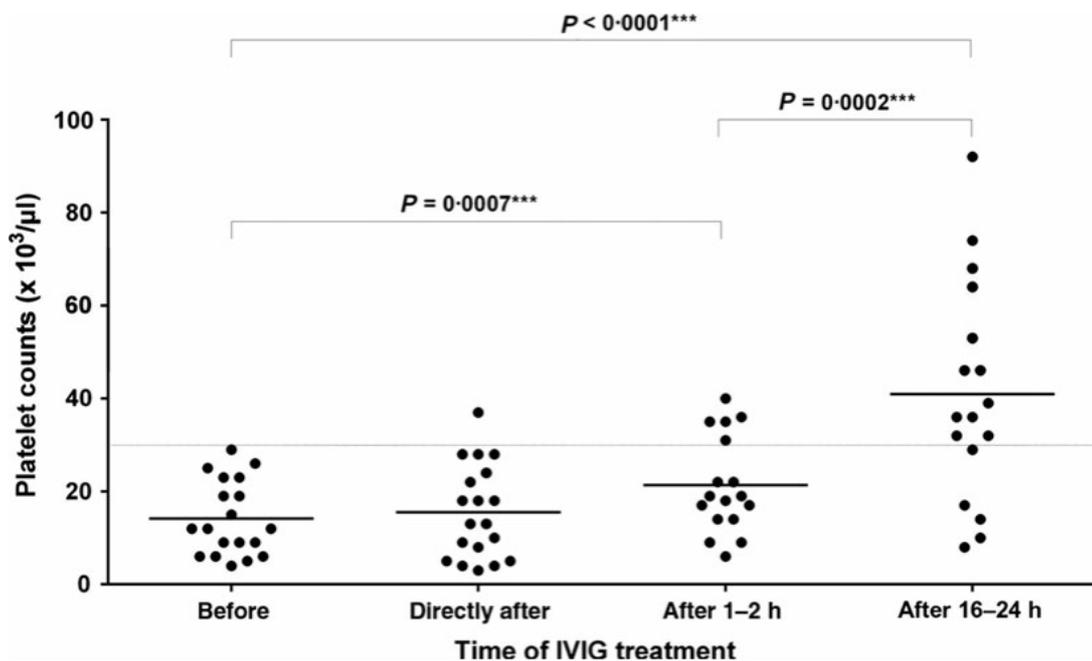
Die Feststellung von assoziierten Erkrankungen/Ursachen war häufig bei der ersten Untersuchung nicht möglich. Oft waren diese asymptomatisch und/oder ohne klinische Bedeutung. Zudem entwickelten einige Patienten erst im Verlauf Symptome bzw. neue Erkrankungen. Beispielsweise entwickelten nur 17 von 49 (35%) Patienten mit erythrozytären Autoantikörpern eine nachweisbare Hämolyse und nur 4 von 40 (10%) der Patienten mit Antikörpermangel zeigten eine klinische Disposition für rezidivierende Infektionen, welche eine Immunglobulinsubstitution erforderlich machten. Besonders auffällig war, dass es keine klare zeitliche Abfolge zwischen dem Auftreten der ITP und dem Auftreten weiterer Ursachen gab. In einigen Fällen wurde zuerst die Diagnose der ITP gestellt, in anderen Fällen wurden assoziierte Erkrankungen/Ursachen bereits vor der ITP diagnostiziert. Beispielsweise wurde bei 4 von 6 Patienten mit ITP zuerst Brustkrebs diagnostiziert und später die ITP, bei 2 weiteren Patienten war es umgekehrt. Ähnliches konnten wir bei 4 von 10 Patienten mit hämatologischen Malignomen beobachten welche erst eine ITP entwickelten und später das Malignom. Ebenso entwickelten 3 von 5 Patienten mit Multipler Sklerose eine ITP und 2 Patienten mit ITP entwickelten eine Multiple Sklerose erst während der weiteren klinischen Beobachtung.

### **Publikation 2**

Die Hochdosis IVIG Behandlung wurde von allen 19 Patienten ohne Nebenwirkungen toleriert. Sieben der eingeschlossenen Patienten hatten vor der Behandlung mit Hochdosis IVIG Schleimhaut-, Haut- und/oder Blutungen innerer Organe. Der Blutungsgrad der jeweiligen Patienten ist in der Originalarbeit aufgeführt (*siehe original Publikation 2, Tab. 1*). Neue Blutungszeichen traten bei keinem der Patienten nach IVIG Infusion auf. Darüber hinaus zeigten sich alle mukokutanen Blutungen nach Beurteilung

von 2 Ärzten binnen der ersten 12 h regredient. Vor der Behandlung war die mediane Thrombozytenzahl  $12 \times 10^9/l$  (Spannweite  $4 - 33 \times 10^9/l$ ) und stieg innerhalb der ersten 1 – 2 h nach Infusion auf  $19 \times 10^9/l$  ( $P_{T\text{-Test}} = 0,0004$  und  $P_{\text{Wilcoxon}} = 0,0005$ ). Innerhalb von 16 – 24 h nach Infusion stiegen die mediane Thrombozytenzahl auf  $37 \times 10^9/l$  ( $P_{T\text{-Test}} = 0,0002$  und  $P_{\text{Wilcoxon}} < 0,0001$ ). Bei mindestens 12 Patienten stiegen die Thrombozytenzahlen auf  $\geq 30 \times 10^9/l$  oder auf das Zweifache des Ausgangswertes innerhalb von 12 Stunden nach Infusion und bei mindestens 16 Patienten innerhalb von 24 Stunden an (siehe Abbildung 1). Bei diesen 16 Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der IVIG-Infusion eine Therapieantwort zeigten, wurde bei 7 Patienten ein Anstieg der Thrombozytenzahlen unmittelbar nach der IVIG-Anwendung beobachtet: bei weiteren 3 Patienten nach 1 h, bei zusätzlichen 2 Patienten nach 3h und nach 8 h, und nach 16-24 h bei weiteren 4 Patienten. Die restlichen 3 Patienten zeigten per definitionem keinen Therapieerfolg, da ihre Thrombozytenzahlen nicht auf  $\geq 30 \times 10^9/l$  oder auf das Zweifache des Ausgangswertes anstiegen.

Abbildung 1 (Originalabbildung: siehe Publikation 2, Fig. 1):



### **Publikation 3**

Insgesamt wurden 58 Patienten mit Eltrombopag und 32 Patienten mit Romiplostim behandelt. Initial wurde bei 55 Patienten Eltrombopag und bei 10 Patienten Romiplostim eingesetzt. Die mittlere Behandlungsdauer mit Eltrombopag betrug 14,7

Monate (Spannweite 1 – 75 Monate) und mit Romiplostim 16,8 Monate (Spannweite 1 – 60 Monate). Die Behandlung mit TPO-RA führte während des Beobachtungszeitraumes zu einer kompensierten primären Hämostase und einem Anstieg der Thrombozytenzahlen auf  $\geq 50 \times 10^9/l$  bei 36 von 58 Patienten (62%), die mit Eltrombopag und bei 24 von 32 Patienten (75%), die mit Romiplostim behandelt wurden. Während des Beobachtungszeitraumes entwickelten mehrere Patienten Nebenwirkungen und/oder die Therapie blieb ineffektiv trotz einer Dosisescalation bis auf 75 mg oder 100 mg Eltrombopag, oder auf 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Körpergewicht}$  Romiplostim. Bei 12 Patienten, die nach oben genannten Kriterien eine erfolgreiche Therapieantwort auf Eltrombopag zeigten, musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt werden (*siehe original Publikation Table 3*). Die Nebenwirkungen traten im Zeitraum von 4 Wochen bis 20 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Die Behandlung mit Romiplostim musste trotz Therapieerfolg bei 8 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen, welche im Zeitraum von 4 Wochen bis 66 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, umgestellt werden (*siehe original Publikation Table 3*). Elf weitere Patienten beendeten die Behandlung mit Eltrombopag aus anderen Gründen (Remission  $n = 4$ ; keine Verfügbarkeit des Medikamentes  $n = 3$ ; Ablehnung der Therapie durch den Patienten  $n = 3$ ; Schwangerschaft  $n = 1$ ). Bei 3 Patienten wurde die Behandlung mit Romiplostim aus ähnlichen Gründen eingestellt (keine Verfügbarkeit des Medikamentes  $n = 1$ ; Ablehnung der Therapie durch den Patienten  $n = 1$ ; Splenomegalie  $n = 1$ ). Insgesamt wurde die Therapie mit Eltrombopag während des Beobachtungszeitraumes bei 14 von 58 Patienten (24%) fortgesetzt. Die Therapie mit Romiplostim wurde während des Beobachtungszeitraumes bei 15 von 32 Patienten (47%) fortgesetzt.

Eltrombopag wurde bei 9 der 12 Patienten mit Nebenwirkungen und bei 11 der 22 therapierefraktären Patienten direkt durch Romiplostim ersetzt. Drei auf Eltrombopag therapierefraktäre Patienten erhielten Romiplostim erst nach Splx. Alle Patienten, die eine effektive Therapiereaktion auf Eltrombopag zeigten und die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wechselten, zeigten auch ein Therapieansprechen auf Romiplostim. Nur 6 der 11 auf Eltrombopag therapierefraktären Patienten zeigten ein Therapieansprechen nach dem Wechsel zu Romiplostim. Die 3 Patienten die nach Eltrombopagtherapie splenektomiert wurden, sprachen anschließend auf Romiplostim an. Einer dieser Patienten war vor Splx auch therapierefraktär auf Romiplostim und

sprach auf dieses erst nach der Splx an. Insgesamt war ein Therapiewechsel zu Romiplostim bei 19 (83%) von 23 Patienten effektiv. Während der weiteren Beobachtung entwickelten 5 der 19 Patienten mit Therapieerfolg Nebenwirkungen unter Romiplostim. Romiplostim wurde bei 4 Patienten durch Eltrombopag, aufgrund von Nebenwirkungen und bei einem therapierefraktären Patienten, ersetzt. Bei 3 Patienten war die Behandlung mit Eltrombopag effektiv, während der therapierefraktäre Patient ebenfalls auf Eltrombopag keinen Therapieerfolg zeigte.

Sieben Patienten waren bereits vor der Behandlung mit Eltrombopag splenektomiert. Bei 4 dieser Patienten war die Therapie effektiv. Zehn Patienten waren vor der Behandlung mit Romiplostim splenektomiert. Bei 6 dieser Patienten war die Therapie mit Romiplostim effektiv. Drei dieser splenektomierten Patienten waren therapierefraktär auf Eltrombopag vor Splx und zeigten einen Therapieerfolg auf Romiplostim nach Splx. Zusammenfassend konnte die Behandlung mit Eltrombopag und/oder Romiplostim während des gesamten Beobachtungszeitraumes nur bei in 29 (45%) von 65 Patienten fortgeführt werden.

#### **Publikation 4**

##### Ergebnisse der in unserer Klinik behandelten Patienten:

Insgesamt 89 Patienten (38 ♂, 51 ♀, Alter 14 – 87 Jahre, im Durchschnitt 54 Jahre) wurden zwischen Mai 2007 und Juli 2016 mit TPO-RA behandelt. Zweiunddreißig dieser Patienten wurden sequenziell mit beiden verfügbaren TPO-RA behandelt. Eltrombopag wurde in 28 Fällen durch Romiplostim ersetzt. Einer dieser Patienten wurde in der Vorgeschichte bereits mit Romiplostim behandelt. Romiplostim wurden in 8 Fällen durch Eltrombopag ersetzt. Drei dieser Patienten wurde in der Vorgeschichte bereits mit Eltrombopag behandelt.

Die Gründe für eine Therapieumstellung auf den alternativen TPO-RA waren in 21 Fällen ein ausbleibender Therapieerfolg, in 14 Fällen das Auftreten von Nebenwirkungen und in einem Fall der Wunsch des Patienten. Die Gründe für eine erneute Behandlung mit dem initialen TPO-RA waren Patientenwunsch, ein besser zu tolerierendes Nebenwirkungsprofil und initiale Therapierefraktärität auf beide TPO-RA.

##### Zusammenfassung aller publizierten Daten:

Unter Berücksichtigung aller veröffentlichten Fälle wurden insgesamt 162 Patienten sequenziell mit beiden TPO-RA behandelt [46-59]. Insgesamt sind 56 Umstellungen

von Eltrombopag auf Romiplostim und 106 von Romiplostim auf Eltrombopag beschrieben. Die Gründe für eine Therapieumstellung auf den alternativen TPO-RA waren in 92 Fällen das Ausbleiben eines Therapieerfolges (40 Eltrombopag, 52 Romiplostim), Thrombozytenzahlschwankungen in 17 Fällen (alle Romiplostim), Nebenwirkungen in 28 Fällen (16 Eltrombopag, 12 Romiplostim) und Patientenwunsch in 25 Fällen (alle Romiplostim). Von den 40 Patienten, welche therapierefraktär auf Eltrombopag waren, zeigten 29 (73%) eine effektive Therapieantwort auf Romiplostim. Von insgesamt 16 Patienten, welche die Eltrombopag Therapie aufgrund von Nebenwirkungen umstellen, zeigten 16 (100%) ein erfolgreiches Therapieansprechen auf Romiplostim. Im Vergleich dazu zeigten 30 (58%) von 52 therapierefraktären Romiplostimpatienten eine effektive Therapieantwort auf Eltrombopag. Zwölf (71%) der Patienten, die aufgrund von Thrombozytenzahlschwankungen, 11 (92%) der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen und alle 25 (100%) Patienten, die auf Grund des Patientenwunsches auf Eltrombopag umgestellt wurden, zeigten eine erfolgreiche Therapieantwort auf Eltrombopag. Insgesamt blieben 38 (23%) von 162 Patienten sowohl auf Eltrombopag als auch auf Romiplostim therapierefraktär. Nach Therapieumstellung auf Romiplostim sanken die Nebenwirkungen von 27 auf 9. Nach Therapieumstellung auf Eltrombopag nahmen die Nebenwirkungen von 12 auf 19 zu. Eine detaillierte tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aller publizierten Arbeiten [46-59] ist in der Originalarbeit aufgeführt (*siehe original Publikation 4, Table I, II*).

#### Neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen von TPO-RA:

In unserer Studienkohorte trat eine medikamentenassoziierte Makulopathie als neue, bislang unbekannte Nebenwirkungen bei 3 Patienten, und ein Multiorganversagen bei einem weiteren Patienten, während der Therapie mit Eltrombopag und/oder Romiplostim auf. Ein Patient beschrieb erstmalig eine Visusminderung ca. 4 Monate nach Behandlungsbeginn mit Eltrombopag. Nach Beendigung der Therapie waren die Beschwerden regredient, traten jedoch nach Reinitiierung des Medikamentes erneut auf. Es erfolgte die Therapieumstellung auf Romiplostim, in dessen Folge die Visusminderung binnen 2 Wochen aggravierte. Auch nach Therapiestop und erneuter Romiplostiminitiierung bestätigte sich die Beschwerdesymptomatik. Ein weiterer Patient beschrieb eine Visusminderung erstmalig 5 Monate nach Therapiebeginn mit Eltrombopag. Aufgrund anderer Nebenwirkungen wurde die Therapie zunächst zu Romiplostim gewechselt, worunter die Visusminderung weiter zunahm. In beiden Fällen

zeigten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung mit TPO-RA regredient. Der dritte Patient wurde 7 Monate mit Eltrombopag behandelt. Nach einem Therapiewechsel zu Romiplostim (low-dose 125 – 250 µg/week) aufgrund von medikamentenassoziierter Arthritis berichtete der Patient über Visusminderung, welche nach 20 Monaten Therapie auftraten. Alle 3 Patienten wurden ophthalmologisch untersucht und die Diagnose einer degenerativen Makulopathie gestellt.

Ein Patient entwickelte ein Multiorganversagen 2 Monate nach Therapiebeginn mit Romiplostim. Dieser Patient litt seit 1991 an ITP und wurde aufgrund ein akutes Nierenversagen, eines Myokardinfarktes (NSTEMI), einer Pneumonie und eines ischämischen Schlaganfalls intensiv behandelt. Die Romiplostimtherapie wurde sofort gestoppt und der Patient erholte sich im weiteren klinischen Verlauf.

## **1.6. Diskussion**

Definitionsgemäß kann die ITP anhand von klinischen und laborchemischen Parametern in eine primäre (idiopathische) Form und eine sekundäre Form unterteilt werden. Während die primäre Form als eine isolierte Krankheit definiert ist, ist die sekundäre Form mit mindestens einer weiteren Ursache/Erkrankung assoziiert [1, 5-7, 9,10]. Im Allgemeinen wird angenommen, dass etwa 80% der ITP-Patienten an der primären Form der Erkrankung leiden. Zu den bekanntermaßen mit einer sekundären ITP assoziierten Erkrankungen gehören der systemische Lupus Erythematodes (SLE) (5%), Infektionen (z. B. Hepatitis C, HIV, Helicobacter pylori) (6%), Antiphospholipidsyndrom (2%), Lymphome (2%), Evans-Syndrom (2%) und Impfungen (1%) [8].

Unsere Untersuchungen zeigen, dass das Auftreten und/oder das Bestehen von Ursachen/Erkrankungen, welche einer sekundären ITP zu Grunde liegen, häufiger sind als bisher angenommen. Anfänglich wurde bei der Mehrheit der Patienten von einer primären ITP, im Sinne einer isolierten Erkrankung ausgegangen. Während der weiteren Beobachtung und Untersuchung zeigte oder entwickelte sich bei vielen dieser Patienten eine Ursache/Erkrankung, welche mit der ITP assoziiert ist. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Langzeitstudien gemacht [60-64]. Die Klassifizierung der ITP in eine primäre und sekundäre Erkrankung ist nach unserer Erfahrung häufig ungenau, da das aktuelle Verständnis von primärer und sekundärer ITP darauf beruht, dass eine sekundäre ITP auf Grund assoziierter Ursachen/Erkrankungen entsteht. Man muss annehmen, dass die ITP, zumindest in

einigen Fällen, ursächlich für die Entwicklung dieser assoziierten Erkrankungen ist. Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass die Manifestation der ITP in manchen Fällen viele Jahre und Monate dem Auftreten anderer Ursachen/Erkrankungen vorausgeht. In vielen Fällen ist es jedoch schwierig einen definitiven kausalen Zusammenhang herzustellen, da die Diagnose der ITP und das Auftreten, bzw. die Diagnose assoziierter Ursachen/Erkrankungen, zeitlich weit auseinanderliegen kann. Hinzu kommt, dass der Therapieeffekt auf die der ITP möglicherweise zugrundeliegenden Erkrankungen, nicht berücksichtigt wird (z.B. Autoimmunerkrankungen). Im Falle des Evans-Syndroms beispielsweise können beide Zytopenien (Anämie und Thrombozytopenie) zeitgleich auftreten. Die ITP kann der autoimmunen hämolytischen Anämie (AIHA) vorausgehen oder umgekehrt. Ist letzteres der Fall so beträgt das zeitliche Intervall zwischen den Manifestationen häufig mehrere Monate bis Jahre [65]. Die wahre Inzidenz dieser Assoziationen bleibt unklar, da die Mehrheit der betroffenen Patienten bereits eine Behandlung (z.B. Steroide) benötigt, was die Manifestation einer zweiten Zytopenie verhindern kann. Ähnlich ist es bei malignen Erkrankungen, welche ein Produkt von komplexen Prozessen sind, die mehrere Jahre andauern bis sich die Krankheit manifestiert. Hinzu kommt, dass Thrombozyten eine wichtige Rolle in der Entstehung von malignen Erkrankungen spielen [66,67]. Erst kürzlich konnten einige Onko- und Tumorsuppressorproteine, welche bei ITP exprimiert werden, identifiziert werden [68]. Durch diese Umstände ist es unmöglich den exakten Zeitpunkt zu bestimmen, wann der Primärtumor und wann erstmalig die Thrombozytopenie auftritt, sowie zu differenzieren welche Krankheit die tatsächliche primäre und welche die sekundäre ist. Es besteht kein Zweifel daran, dass Thrombozyten durch die Freisetzung von Chemokinen, Zytokinen und vielen anderen Mediatoren eine Schlüsselrolle in der Immunantwort spielen. Zudem ist bekannt, dass Thrombozyten mit verschiedensten Immunzellen interagieren [69-72]. Darüber hinaus haben wir kürzlich eine große Anzahl unterschiedlicher exprimierter Proteine bei ITP Patienten identifizieren können. Neben Onko- und Tumorsuppressorproteinen konnten auch mehrere spezifische Autoantikörper, welche bei anderen Autoimmunerkrankungen auftreten, nachgewiesen werden [73]. Folglich muss die ITP als primäre Erkrankung, für die Entwicklung anderer Krankheiten (einschließlich maligner Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen) in Betracht gezogen werden. Eine Reihe von klinischen Beobachtungen beschrieben eine Korrelation von Fatigue-Syndrom und Pseudoarthritis bei ITP Patienten mit niedrigen Plättchenzahlen [46,74-77]. Betroffene Patienten leiden

wiederholt unter Müdigkeit und/oder Gelenkschmerzen bei niedrigen Thrombozytenzahlen. Außerdem ist bekannt, dass Serotonin ein wichtiger Mediator in der Entstehung des Fatigue-Syndromes [78-81] und auch verschiedener Formen von immunvermittelten Arthritiden [82] ist und Thrombozyten die Hauptträger des Serotonins sind [83-85]. In einer Studie wurde gezeigt, dass neuropharmakologische Behandlung bei mindestens 5 ITP Patienten zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl führte [86]. Weitere Studien zeigten zudem einen Einfluss von Thrombozytenzahlen auf eine Reihe von Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise SLE, rheumatoide Arthritis, Sklerodermatitis und Multiple Sklerose [69, 87-89].

Es übersteigt den Rahmen dieser Studie die Biologie der Thrombozyten und deren Rolle in der Immunantwort darzustellen. Da Thrombozyten aber ein aktiver Teil des Immunsystems sind, muss die historische Betrachtung von Thrombozyten mit ihrer alleinigen Funktion als Teil der Hämostase überdacht werden [90, 91]. Was auch immer die primäre Erkrankung sein mag, es gibt genügend Beweise dafür, dass ein wechselseitiger Einfluss zwischen ITP und assoziierten Krankheiten besteht.

In ihrer Funktion der primären Hämostase sind Thrombozyten dafür verantwortlich, die durch Verletzung der Gefäßwand oder des Endothels entstandene Blutung zu stoppen. Unter physiologischen Bedingungen werden ca.  $1 \times 10^{11}$  Thrombozyten pro Tag in die Zirkulation eines Erwachsenen entlassen. Diese Zahl kann beispielsweise nach Traumata mit Blutverlust und erhöhtem Thrombozytenverbrauch um das 10-fache ansteigen [92]. ITP Patienten haben in Abhängigkeit von Thrombozytenzahlen und Begleiterkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko [2-5]. Basierend auf Langzeitbeobachtungsstudien haben ITP Patienten mit Thrombozytenzahlen  $\geq 20 - 30 \times 10^9/l$  eine kompensierte primäre Hämostase [10-13]. Obwohl dieser Wert um das 5 bis 10-fache niedriger ist als der Normwert, sind diese Thrombozytenzahlen in der Regel ausreichend, um Blutungen unter physiologischen Bedingungen zu verhindern [13, 93]. Treten Blutungen bei ITP Patienten auf, so können diese durch ein rasches Anheben der Thrombozytenzahl beendet werden. Auch heute steht, abgesehen von Thrombozytentransfusionen, noch keine Therapie zur Verfügung, die die Anzahl an zirkulierenden Thrombozyten abrupt erhöht [24, 94]. Die am schnellsten wirksame Behandlung bei ITP Patienten mit Blutungen sind hochdosierte IVIG. Diese sind nachgewiesenermaßen der Behandlung mit "Megadose" Methylprednisolon (30 mg/kg oder 1 g/d für 3 Tage) überlegen [98-100]. Die Anzahl der mit hochdosierten IVIG

behandelten Patienten nimmt stetig zu [98-100], dennoch sind die Mechanismen, welche schlussendlich zum Anstieg der Thrombozytenzahlen führen, nicht abschließend geklärt [101]. Etwa 70 – 80% aller ITP Patienten zeigen auf hochdosierte IVIG eine Therapieansprechen im Sinne einer Zunahme der Thrombozytenzahlen von  $\geq 30 - 50\%$  innerhalb von einer Woche nach Applikation [98]. Ungewiss bleibt, welche Patienten auf die Behandlung ansprechen, wie lange die Therapieantwort anhalten wird und wie schnell mit einer tatsächlichen Therapieantwort zu rechnen ist. Letzteres ist vor allem bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko und/oder aktiver Blutung entscheidend. Aus eigener Erfahrung und gemäß der Empfehlung verschiedener Guidelines und Studien sollte eine akute Behandlung von ITP Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen mit hochdosierten IVIG (0,8 – 1,2 g/kg/Körpergewicht innerhalb von 2 – 3 h) und/oder "Megadose" Methylprednisolon (30 mg/kg oder 1 g/d für 3 Tage) und ggf. ergänzender Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erfolgen [11, 19, 21]. In unserer Studie wurde die bislang unbekannte Thrombozytenkinetik während der ersten 12 Stunden nach Infusion von hochdosierten IVIG bei ITP Patienten mit hohem Blutungsrisiko und/oder Blutungen untersucht. Eine Zunahme der Thrombozytenzahlen wurde bei 7 (37%), 10 (53%), 12 (63%) und 16 (84%) Patienten jeweils direkt nach und innerhalb von 1, 8 und 24 h nach IVIG-Infusion beobachtet. Drei Patienten blieben definitionsgemäß ohne adäquate Therapieantwort (Anstieg der Thrombozytenzahlen auf  $\geq 30 \times 10^9/l$  oder auf das Zweifache des Ausgangswertes innerhalb der ersten 24 h nach IVIG Infusion). Alle sieben Patienten die zum Zeitpunkt der IVIG Administration Blutungssymptome aufwiesen, zeigten keine neuen Blutungszeichen und/oder regrediente mukokutane Blutungen binnen der ersten 12 h nach Applikation. Diese Beobachtung war unabhängig von den gemessenen Thrombozytenzahlen. Wir vermuten, dass ein zunächst ausbleibender Thrombozytenanstieg kurz nach IVIG Infusion durch einen erhöhten Verbrauch von Thrombozyten bei dekompensierter primärer Hämostase maskiert ist und somit nicht messbar sein kann. Diese These wird unterstützt durch eine Studie mit dem Ergebnis, dass Blutungen vor Hochdosis IVIG Applikation einen Einfluss auf die therapeutische Wirkung haben [102]. Hier zeigten Patienten mit „dry purpura“ eine bessere Therapieantwort, im Sinne eines Anstiegs der Thrombozytenzahlen, als Patienten mit „wet purpura“ [103]. Schlussendlich haben Patienten mit schwerer ITP häufig Makro- und/oder Mikroblutungen, sodass der gesteigerte Thrombozytenverbrauch dazu führt, dass ITP Patienten mit Blutungssymptomatik mehr Thrombozyten brauchen, um die

primäre Hämostase zu kompensieren. Der genaue Zeitpunkt des Wirkungseintritts der hochdosierten IVIG und die exakten Thrombozytenzahlen bleiben dementsprechend spekulativ, da die Anzahl verbrauchter Thrombozyten nicht messbar ist. Zusammenfassend scheinen hochdosierte IVIG wirksamer zu sein als bisher vermutet. Das der Therapieeffekt der IVIG alleinig auf die Hemmung der Phagozytose des retikulohistiozytären Systems zurückzuführen ist, scheint unwahrscheinlich. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass Immunglobuline möglicherweise auch die Thrombozytensynthese steigern [104]. In der Theorie kann ein plötzlicher autologer Thrombozytenanstieg nur durch Megakaryozytenruptur erklärt werden. In aktuellen Studien zeigte sich, dass Interleukin 1 (IL-1) im Mausmodell eine Megakaryozytenruptur induzieren und somit einen Thrombozytenanstieg in der Zirkulation bewirken konnte [104-107]. Die Hypothese wird durch die Feststellung unterstützt, dass hochdosierte IVIG in der Lage ist eine schnelle Freisetzung von IL-1 Rezeptor Agonisten zu stimulieren [105, 107].

Während des letzten Jahrzehnts haben die TPO-RA (Romiplostim und Eltrombopag) die Behandlungsstrategien der ITP entscheidend geprägt und verändert. Einige randomisierte und kontrollierte Studien haben gezeigt, dass TPO-RA in der Behandlung von ITP nicht nur wirksam, sondern auch nebenwirkungsarm sind [108-115]. In diesen Studien sprachen 65 – 92% der Patienten auf eine Therapie mit Romiplostim und 57 – 88% der Patienten auf eine Therapie mit Eltrombopag an [108-115]. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer, beispielsweise Kopfschmerzen, Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien und gastrointestinale Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen, beispielsweise thromboembolische Ereignisse, Knochenmarksfibrose oder myeloproliferative Erkrankungen, traten mit einer Häufigkeit von 0% – 15% auf. Drei Langzeitstudien (2-5 Jahre) zeigten, dass 3 – 4% der Romiplostim Patienten und 13% der Eltrombopag Patienten die jeweilige Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beenden mussten [112, 114, 115]. Darüber hinaus zeigte ein indirekter Vergleich von Patienten welche TPO-RA für 24 – 26 Wochen erhalten haben eine anhaltende Therapieantwort von 42% für Eltrombopag und von 49% für Romiplostim [116]. Eine weitere Studie zeigte, dass die Anzahl der Patienten die eine Knochenmarksfibrose entwickelten (20 – 31%) höher zu sein scheint als initial vermutet [117,118]. Im Vergleich zu den genannten Studien zeigen unsere Ergebnisse aus der klinischen Praxis Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und

dem Auftreten von Nebenwirkungen während der Behandlung mit TPO-RA. Die Anzahl der Patienten die erfolgreich auf eine Therapie ansprechen ist niedriger und Nebenwirkungen treten häufiger auf als bisher angenommen. Die bisherigen kontrollierten Studien sind fokussiert auf die Thrombozytenzahlen und weniger auf das klinische Bild der behandelten Patienten. Im Gegensatz dazu ist der Fokus unsere Studie auf den klinischen Verlauf jedes Patienten vor, während und nach der Behandlung mit TPO-RA gerichtet. Folglich konnte das Auftreten einer Nebenwirkung während der Beobachtung genau der entsprechenden Therapie zugeordnet werden. Mit der Ausnahme von 2 Patienten, die myeloproliferative Krankheiten entwickelten, entwickelten sich alle weiteren Nebenwirkungen innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen nach Beendigung oder Ersatz des ursächlichen Arzneimittels zurück. Frühere Berichte über Nebenwirkungen bei ITP Patienten können leicht fehlinterpretiert werden, da Nebenwirkungen wie Fatigue-Syndrom oder Arthralgien überwiegend auftreten, wenn die Thrombozytenzahlen bei betroffenen Patienten auf  $< 50.000 /\mu\text{l}$  abnehmen [119-121]. In einigen Studien wurde die Korrelation zwischen Fatigue-Syndrom oder Arthralgien und Thrombozytenzahl nicht berücksichtigt [108-115]. Aufgrund unserer Ergebnisse bessern sich beide Symptome, wenn die Thrombozytenzahl spontan oder durch eine Therapie ansteigt. Nimmt man an, dass die in unserer Studie beobachteten Nebenwirkungen der tatsächlichen Rate von Nebenwirkungen entspricht, so führte die Behandlung mit TPO-RAs bei mindestens 33% der Patienten (19 von 58 Patienten), die Eltrombopag erhalten haben und bei mindestens 34% der Patienten (11 von 32 Patienten), die Romiplostim erhalten haben, zum Auftreten von Nebenwirkungen. Betrachtet man die Patienten, die auf eine Therapie mit TPO-RA ansprechen, so betrug die Rate der Nebenwirkungen 33% bei Eltrombopag (12 von 36 Patienten) und 32% bei Romiplostim (8 von 25 Patienten). Letztlich werden einige Patienten, die die Therapie tolerieren, im weiteren Verlauf Nebenwirkungen entwickeln. Darüber hinaus wurden in unserer Studienpopulation keine regelmäßigen Biopsien, um die Entwicklung einer Knochenmarkfibrose auszuschließen, wie empfohlen, durchgeführt [113, 115, 117]. Dementsprechend könnte die Inzidenz von Nebenwirkungen noch höher sein als von uns angenommen.

Beide verfügbaren TPO-RA (Eltrombopag und Romiplostim) stimulieren die Produktion von Thrombozyten. Romiplostim ist ein Peptidmolekül, welches an ein IgG-Fc-Fragment gebunden ist. Dieses Molekül bindet an die extrazelluläre Domäne des Thrombopoietinrezeptors (c-MPL). Eltrombopag hingegen ist ein kleines nicht-

Peptidmolekül, welches an den transmembranären Teil des c-MPL bindet. Beide Medikamente aktivieren intrazelluläre Signalwege (hauptsächlich MAP-Kinase und JAK-STAT), was zur gesteigerten Thrombozytensynthese führt [122]. Zunächst war es unklar, ob sie Kreuzresistenz und/oder Nebenwirkungen teilen. Im Laufe der Jahre, haben wir und andere beobachtet, dass der Wechsel von einem TPO-RA zum anderen eine hilfreiche Option sein kann [46-59]. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten die therapierefraktär auf einen TPO-RA sind, häufig auch auf die Therapie mit dem alternativen TPO-RA nicht ansprechen. Ob mehr therapierefraktäre Patienten auf einen Wechsel zu Romiplostim als zu Eltrombopag ansprechen bleibt spekulativ (73% vs. 58%). Romiplostim induzierte Knochenmarksfibrose könnte eine Erklärung für den beobachteten Unterschied in der Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit Romiplostim sein [47, 117, 118, 123]. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse eines Therapiewechsels von einem TPO-RA zum anderen, im Fall von Nebenwirkungen, ein erfolgreiches Therapieansprechen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (100% der Patienten von Eltrombopag auf Romiplostim vs. 92% der Patienten von Romiplostim auf Eltrombopag). Thrombozytenzahlschwankungen traten in der Summe bei Patienten, die mit Eltrombopag behandelt wurden seltener auf als bei Patienten die mit Romiplostim behandelt wurden. Der Grund für dieses Phänomen ist unklar. Es ist unwahrscheinlich, dass die Dosis oder der Administrationsweg entscheidend sind, da dieses Phänomen auch bei Patienten beobachtet wurde, die mit niedrigen Dosen von Romiplostim (< 0,5 µg/kg) behandelt wurden. Was auch immer der ursächliche Mechanismus sein mag, Thrombozytenzahlschwankungen bleiben unvorhersehbar und sollten stets berücksichtigt werden, sobald eine Therapie mit Romiplostim begonnen wird.

Die Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen nahm bei einem Therapiewechsel von Eltrombopag zu Romiplostim ab (27 auf 9 Patienten). Wohingegen ein umgekehrter Therapiewechsel mit einem Anstieg der Nebenwirkungen einherging (12 auf 19 Patienten). Dieser Unterschied kann auf die Struktur und Administrationsform der beiden Wirkstoffe zurückzuführen sein. Es muss berücksichtigt werden, dass nach unserer Erfahrung, einige Patienten die Therapie trotz Nebenwirkungen, wenn diese mild sind (z.B. leichte Arthritis), fortführen. Darüber hinaus bleibt eine gewisse Anzahl an Nebenwirkungen unbekannt und/oder wird fälschlicherweise anderen Ursachen zugeordnet.

Drei unserer Patienten entwickelten während der Behandlung mit TPO-RA eine

Visusminderung. Zunächst bestand der Verdacht einer altersbedingten Erscheinung. Im weiteren Verlauf wurde jedoch deutlich, dass es sich um eine medikamentenassoziierte Makulopathie durch Behandlung mit Eltrombopag und/oder Romiplostim handelte. Ob pathophysiologisch mikrothromboembolische Komplikationen eine Rolle spielen bleibt unklar. Ein anderer Patient entwickelte ein unerwartetes Multiorganversagen während der Behandlung mit Romiplostim. Erstaunlicherweise rekompensierte der Patient vollständig nach Absetzen der Therapie. Ein ähnlicher Fall ist während der Behandlung mit Eltrombopag beschrieben [124].

Basierend auf unseren Erfahrungen sind die derzeit verfügbaren TPO-RA weniger wirksam und weniger gut verträglich als bisher angenommen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass die Patienten die auf einen TPO-RA therapierefraktär sind, häufig auch auf die Behandlung mit dem alternativen TPO-RA nicht ansprechen. Nur 58-73% der Patienten sprachen auf die Therapie mit dem alternativen TPO-RA an, sodass die Frage bezüglich einer Kreuzresistenz letztendlich offenbleibt. Im Gegensatz dazu scheint ein Therapiewechsel zwischen den TPO-RA aufgrund von Nebenwirkungen eine vielversprechende Option zu sein. Dennoch ist eine kontinuierliche Überwachung während der Therapie mit TPO-RA dringend notwendig, da die Behandlung mit TPO-RA nachgewiesenermaßen mit neuen bislang unbekanntem oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen kann und Langzeitdaten weiterhin nicht verfügbar sind. Da eine Behandlung mit TPO-RA, sowie alle anderen verfügbaren Therapien, ITP Patienten nicht heilen kann, sollte der Fokus auf der Entwicklung von spezifischeren Therapien für die ITP sowie auch für andere Autoimmunerkrankungen liegen.

## 1.7. Literaturverzeichnis

---

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. 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] Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl.* 2008;69:3-8.
- [3] Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:515-9.
- [4] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
- [5] Liebman HA, Stasi R: Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14: 557-573.
- [6] Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98–103.
- [7] George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009;94:759-762
- [8] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenetic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521.
- [9] Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:557-573.
- [10] Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.
- [11] Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
- [12] Matzdorff A, Eberl W, Giagounidis A, Imbach P, Pabinger I, Wörmann B. Immune thrombocytopenia - onkopedic guidelines update: recommendations of a joint working group of the DGHO, ÖGHO, SGH + SSH and GPOH. *Oncol Res Treat* 2010;37:6-25.
- [13] Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004;18:153-67.
- [14] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, Cines DB, Cooper N, Godeau B, Greinacher A, Imbach P, Khellaf M, Klaassen RJ, Kühne T, Liebman H, Mazzucconi MG, Newland A, Pabinger I, Tosetto A, Stasi R. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013;121:2596-606
- [15] Ann Brunson, Richard H. White, Ted Wun. Incidence and Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Californians with Immune Thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:1161.
- [16] Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8.

- [17] Djulbegovic B, Cohen Y. The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:2282-3.
- [18] Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-13.
- [19] Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-56.
- [20] Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128:1547-54.
- [21] Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015;32:875-87.
- [22] Michel M, Suzan F, Adoue D, Bordessoule D, Marolleau JP, Viallard JF et al. Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. *Br J Haematol* 2015;170:218-22.
- [23] Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, Ostermann H, Eberle S, Hummler S. Advances in ITP--therapy and quality of life--a patient survey. *PLoS One* 2011;6:e27350.
- [24] Salama A. Current treatment options for primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 2011;4:107-18.
- [25] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J et al. Outpatient Management of Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) by Hematologists 1995-2014. *Oncol Res Treat* 2016;39:41-4.
- [26] Choi PY, Gordon JE, Harvey M, Chong BH. Presentation and outcome of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single Australian centre. *Intern Med J* 2012;42:841-5.
- [27] Chouhan JD, Herrington JD. Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag. *Pharmacotherapy* 2010;30:666-83.
- [28] Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:112-20.
- [29] Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica* 2006;91:1041-5.
- [30] Andrès E, Mecilli M, Fothergill H, Zimmer J, Vogel T, Maloisel F. Gender - related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune Thrombocytopenia. *La Presse Medicale* 2012;41:e426-31.
- [31] Kühne T, Berchtold W, Tran VB, Tran VB, Imbach P. Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res* 2000;48:374-9.
- [32] Lee LH, Caguioa P, Chin NS, Chiou TJ, Lee JW, Miyakawa Y, Tambunan KL, Chong BH. Chronic adult primary immune thrombocytopenia (ITP) in the Asia-Pacific region. *Int J Hematol* 2011;94:142-9.
- [33] Whipple A.O. Splenectomy as a therapeutic measure in thrombocytopenic purpura haemorrhagica. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1926;42:329-341
- [34] Wintrobe MM, Cartwright GE, Palmer JG, Kuhns WJ, Samuels LT. Effect of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man. *AMA Arch Intern Med* 1951;88:310-36.
- [35] Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:1-14.
- [36] Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.

- [37] Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta* 1981;36:81-6.
- [38] Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet* 1983;2:193-5.
- [38] Saleh MN, Gutheil J, Moore M, Bunch PW, Butler J, Kunkel L et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 2000;27:99-103.
- [40] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
- [41] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537-45.
- [42] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebelo HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.
- [43] Salama A. Emerging drugs for immune thrombocytopenia (ITP). *Expert Opin Emerg rugs* 2017;22:27-38.
- [44] Sumnig A, Mayer B, Kiefel V, Greinacher A, Salama A. 'Chameleonic' serological findings leading to lifethreatening hemolytic transfusion reactions. *Transfus Med Hemother* 2015;42:340-343.
- [45] Meyer O, Agaylan A, Bombard S, Kiesewetter H, Salama A. A novel antigen-specific capture assay for the detection of platelet antibodies and HPA-1a phenotyping. *Vox Sang* 2006;91:324-330.
- [46] Depré F, Aboud N, Ringel F, Salama A. Thrombopoietin receptor agonists are often ineffective in immune thrombocytopenia and/or cause adverse reactions: results from one hand. *Transfus Med Hemother* 2016;43:375-379.
- [47] Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Fain O, Audia S, Abgrall JF, Michot JM, Dauriac C, Lefort S, Gyan E, Niaux M, Durand JM, Languille L, Boutboul D, Bierling P, Michel M, Godeau B. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013;98:881-7.
- [48] Scaramucci L, Giovannini M, Niscola P, Tendas A, Perrotti A, de Fabritiis P. Reciprocal absence of cross-resistance between eltrombopag and romiplostim in two patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 2014;12:605-7.
- [49] Tsukamoto S, Nakaseko C, Takeuchi M. Safety and efficacy of romiplostim in patients with eltrombopag-resistant or -intolerant immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2013;163:286-9.
- [50] Meyer SC, Rovó A, Tsakiris DA, Scherer K, Tichelli A, Holbro A. Severe cutaneous toxicity related to eltrombopag. *Br J Haematol* 2013;160:412-4.
- [51] Piccin A, Amaddii G, Natolino F, Billio A, Cortelazzo S. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. *Blood Transfus* 2014;12:149-50.
- [52] Sartori R, Candiotti L, Ruggeri M, Tagariello G. Immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag following multiple therapies including romiplostim. *Blood Transfus* 2014;12:151-2.
- [53] Nakazato T, Ito C, Mihara A, Aisa Y. Successful treatment of eltrombopag-resistant refractory immune thrombocytopenia with romiplostim. *Int J Hematol* 2013;97:291-3.
- [54] D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G, Martorelli MC, Pietrantuono G, Villani O, Lerose R, Musto P. No crossresistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013;121:1240-2.

- [55] Polverelli N, Palandri F, Iacobucci I, Catani L, Martinelli G, Vianelli N. Absence of bi-directional cross-resistance of thrombopoietin receptor agonists in chronic refractory immune thrombocytopenia: possible role of MPL polymorphisms. *Br J Haematol* 2013;161:142-4.
- [56] González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, Alonso R, Caparrós I, Arratibel MC, Fernández-Fuertes F, Corti MJ, Pascual C, Sánchez-González B, Bernat S, Fuertes-Palacio MA, Vázquez-Paganini JA, Olivera PE, Alvarez-Román MT, Jarque I, Cortés M, Martínez-Robles V, Díaz-Gálvez FJ, Calbacho M, Fernández-Miñano C, Garcia-Frade J, González-López TJ. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;169:111-6.
- [57] Aoki T, Harada Y, Matsubara E, Suzuki T, Oyama T, Kasai M, Uchida T, Ogura M. Thrombopoietin receptor agonists in refractory immune thrombocytopenia: differential responses to eltrombopag and romiplostim: a case report and possible explanations. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:729-32.
- [58] Mori M, Kato M, Koh K, Hanada R. Successful switching from eltrombopag to romiplostim in a pediatric patient with refractory chronic ITP. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:511-3.
- [59] Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, Specchia G. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a "real life" retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol* 2016;95:239-44.
- [60] Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-1638.
- [61] Portielje JE, Westendorp RG, Kluijn-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
- [62] Feudjo-Tepie MA, Le Roux G, Beach KJ, Bennett D, Robinson NJ. Comorbidities of idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based study. *Adv Hematol* 2009;2009:963506.
- [63] Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune Thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2010;92:289-295.
- [64] Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, Zhao S, Sorensen HT. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood* 2011;117:3514-20.
- [65] Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andres E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009;114:3167-72.
- [66] Yan M, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: from solid tumors to leukemia. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:392-400.
- [67] Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther* 2016;157:112-119.
- [68] Bal G, Futschik ME, Hartl D, Ringel F, Kamhieh-Milz J, Sterzer V, Hoheisel JD, Alhamdani MS, Salama A. Identification of novel biomarkers in chronic immune thrombocytopenia (ITP) by microarray-based serum protein profiling. *Br J Haematol* 2016;172:602-615.
- [69] Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004;25:489-495.
- [70] Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11:264-274.
- [71] Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: platelets and active immune functions – new clues for immunopathology? *Crit Care* 2013;17:236.
- [72] Rondina MT, Weyrich AS. Regulation of the genetic code in megakaryocytes and platelets. *J Thromb Haemost* 2015;13:26-32.

- [73] Bal G, Futschik ME, Hartl D, Ringel F, Kamhieh-Milz J, Sterzer V, Hoheisel JD, Alhamdani MS, Salama A. Identification of novel biomarkers in chronic immune thrombocytopenia (ITP) by microarray-based serum protein profiling. *Br J Haematol* 2016;172:602-615.
- [74] Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86:420-429.
- [75] Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170:141-149.
- [76] Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, Ostermann H, Eberle S, Hummler S. Advances in ITP – therapy and quality of life – a patient survey. *PLoS One* 2011;6:27350.
- [77] Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:65-67.
- [78] The GK, Verkes RJ, Fekkes D, Bleijenberg G, van der Meer JW, Buitelaar JK. Tryptophan depletion in chronic fatigue syndrome, a pilot cross-over study. *BMC Res Notes* 2014;7:650.
- [79] Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 2004;15:2571-2574.
- [80] Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003;160:221-236.
- [81] Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, Kuratsune H. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;14:264-266.
- [82] Kling A, Rantapaa-Dahlqvist S, Stenlund H, Mjorndal T. Decreased density of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:816-9.
- [83] Brand T, Anderson GM. The measurement of platelet-poor plasma serotonin: a systematic review of prior reports and recommendations for improved analysis. *Clin Chem* 2011;57:1376-1386.
- [84] Jedlitschky G, Greinacher A, Kroemer HK. Transporters in human platelets: physiologic function and impact for pharmacotherapy. *Blood* 2012;119:3394-3402.
- [85] Gobbi G, Mirandola P, Tazzari PL, Ricci F, Caimi L, Cacchioli A, Papa S, Conte R, Vitale M. Flow cytometry detection of serotonin content and release in resting and activated platelets. *Br J Haematol* 2003;121:892-896.
- [86] Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Jahn E, Rodriguez S, Baez S. Neuropharmacological treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: roles of circulating catecholamines and serotonin. *Thromb Haemost.* 2004;91:1254-6.
- [87] Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge O, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to  $\beta$  adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2016;52:32-39.
- [88] Boillard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:534-542.
- [89] Habets KL, Huizinga TW, Toes RE. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2013;43:746-757.
- [90] Fong KP, Barry C, Tran AN, Traxler EA, Wannemacher KM, Tang HY, Speicher KD, Blair IA, Speicher DW, Grosser T, Brass LF. Deciphering the human platelet sheddome. *Blood* 2011;117:15-26.
- [91] Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood* 2014;123:2759-67. [92] Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115:3339-47.
- [93] George JN, Vesely SK. Immune thrombocytopenic purpura—let the treatment fit the patient. *N Engl J Med* 2003;349:903-5.

- [94] Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;100:762-5.
- [95] Blanchette V, Adams M, Wang E, McMillan, J Imbach P, Andrew M, Milner R, Barnard M, Bernstein M, Esseltine D, Chan W, Israels S, Kobrinsky N, Luke B. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
- [96] Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P; French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or highdose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. *Lancet* 2002;359:23-9.
- [96] Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147:521-7.
- [98] Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front Immunol* 2014;5:629.
- [99] Lazarus AH. Mechanism of action of IVIG in ITP. *Vox Sang* 2002;83:53-5.
- [100] Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Human immunology* 2005;66:387-94.
- [101] Imbach P, Lazarus AH, Kühne T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders. *Vox Sang* 2010;98:385-94.
- [102] Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, Weber LC, Davis ML, Lynn H, Nugent DJ; Acute ITP Study Group. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
- [103] Flores A, Buchanan GR. Occult hemorrhage in children with severe ITP. *Am J Hematol* 2016;91:287-90.
- [104] Nieswandt B, Stritt S. Megakaryocyte rupture for acute platelet needs. *J Cell Biol* 2015;209:327-8.
- [105] Aukrust P, Frøland SS, Liabakk NB, Müller F, Nordøy I, Haug C, Espevik T. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994;84:2136-43.
- [106] Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JE Jr, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R. IL-1a induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol* 2015;209:453-66.
- [107] Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J, Lazarus AH. A role for IL-1 receptor antagonist or other cytokines in the acute therapeutic effects of IVIg? *Blood* 2007;109:155-8.
- [108] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebelo HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.
- [109] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-2171. Erratum in *Blood* 2009;113:4822.

- [110] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-1899.
- [111] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377:393-402.
- [112] Khellaff M, Michel M, Quittet P, Viillard JF, Alexis M, Roudot-Thoraval F, Cheze S, Durand JM, Lefrère F, Galicier L, Lambotte O, Panelatti G, Slama B, Damaj G, Sebahoun G, Gyan E, Delbrel X, Dhedin N, Royer B, Schleinitz N, Rossi JF, Mahévas M, Languille L, Bierling P, Godeau B. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate use program. *Blood* 2011;118:4338-4345.
- [113] Bussell JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, Wang YM, Nie K, Jun S. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:28-36.
- [114] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viillard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013;161:411-423.
- [115] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013;121:537-545.
- [116] Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28:249-258.
- [117] Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, Boiocchi L, Imahiyerobo AA, Orazi A, Bussel JB. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long term follow up. *Haematologica* 2014;99:937-944.
- [118] Rizvi H, Butler T, Calaminici M, Doobaree IU, Nandigam RC, Bennett D, Provan D, Newland AC. United Kingdom immune thrombocytopenia registry: retrospective evaluation of bone marrow fibrosis in adult patients with primary immune thrombocytopenia and correlation with clinical findings. *Br J Haematol* 2015;169:590-594.
- [119] Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2011;86:420-429.
- [120] Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170:141-149.
- [121] Matzdorff AC, Arnold G, Salama A, Ostermann H, Eberle S, Hummler S. Advances in ITP – Therapy and Quality of Life – A Patient Survey. *PLoS One* 2011;6:e27350.
- [122] Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365:734-41.
- [123] Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009;114:3748-56.
- [124] Sperati CJ, Streiff MB. Acute renal failure in a patient with antiphospholipid syndrome and immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Am J Hematol* 2010;85:724-6.

## 2. Anteilserklärung / Eidesstattliche Versicherung

### Ausgewählte Publikationen und Anteilserklärung an den Publikationen

#### **Publikation 1:**

Aboud N, Depré F, Salama A. Is Autoimmune Thrombocytopenia Itself the Primary Disease in the Presence of Second Diseases Data from a Long-Term Observation. *Transfus Med Hemother.* 2017;44:23-28.

Beitrag im Einzelnen: Fabian Depré war maßgeblich beteiligt an der Extraktion und Interpretation der Daten aus den Krankenakten. Zudem führte er die Auswertung der Daten durch. Er bearbeitete das Manuskript sowie die Kritik des Reviews.

#### **Publikation 2:**

Mayer B\*, Depré F\*, Ringel F, Salama A. New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2017;112:64-69.  
\*geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen: Fabian Depré war beteiligt an der Aquisition, Messung und Interpretation der Daten. Das Manuskript wurde von ihm bearbeitet. Er wertete die Daten aus und war beteiligt an der Erstellung von Tabellen und Abbildungen.

#### **Publikation 3:**

Depré F, Aboud N, Ringel F, Salama A. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. *Transfus Med Hemother.* 2016;43:375-379.

Beitrag im Einzelnen: Fabian Depré war verantwortlich für die Extraktion und Interpretation der Daten aus den Krankenakten. Zudem führte er die Auswertung der Daten durch. Er war verantwortlich für Erstellung der Tabellen und Abbildungen sowie für Manuskriptentwurf, Einreichung und Bearbeitung der Kritik des Reviews.

#### **Publikation 4:**

Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review. *Blood Transfus.* 2018;16:307-312.

Beitrag im Einzelnen: Fabian Depré war verantwortlich für die Extraktion und Interpretation der Daten aus den Krankenakten. Zudem führte er die Auswertung der Daten und die Literaturrecherche durch. Er war verantwortlich für Erstellung der Tabellen sowie für die Manuskriptüberarbeitung, die Einreichung und die Bearbeitung der Kritik des Reviews.

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Depré versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neue Aspekte zur Behandlung und Pathogenese der Immunthrombozytopenie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum: \_\_\_\_\_ (Promovend)

## **3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

### **3.1. Publikation 1**

About N, Depré F, Salama A. Is Autoimmune Thrombocytopenia Itself the Primary Disease in the Presence of Second Diseases Data from a Long-Term Observation. *Transfus Med Hemother*. 2017;44:23-28. <https://doi.org/10.1159/000449038>













### **3.2. Publikation 2**

Mayer B, Depré F, Ringel F, Salama A. New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2017;112:64-69. <https://doi.org/10.1111/vox.12467>













### **3.3. Publikation 3**

Depré F, Aboud N, Ringel F, Salama A. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:375-379. <https://doi.org/10.1159/000446195>











### **3.4. Publikation 4**

Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review. *Blood Transfus.* 2018;16:307-312.  
<https://doi.org/10.2450/2017.0258-16>













## **4. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 5. Komplette Publikationsliste

### **Publikation 1:**

Aboud N, Depré F, Salama A. Is Autoimmune Thrombocytopenia Itself the Primary Disease in the Presence of Second Diseases Data from a Long-Term Observation. *Transfus Med Hemother*. 2017;44:23-28.

### **Publikation 2:**

Mayer B\*, Depré F\*, Ringel F, Salama A. New aspects on the efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins in patients with autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sang*. 2017;112:64-69.  
\*geteilte Erstautorenschaft

### **Publikation 3:**

Depré F, Aboud N, Ringel F, Salama A. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:375-379.

### **Publikation 4:**

Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review. *Blood Transfus*. 2018;16:307-312.

### **Publikation 5:**

Bal G\*, Fabian D\*, Maia D, Ringel F, Salama A. Effect of thrombopoietin receptor agonists on leukocyte and haematopoietic stem and progenitor cells in the peripheral blood of patients with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2017;96:2045-2056.  
\*geteilte Erstautorenschaft

### **Publikation 6:**

Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and Tolerability of old and new Drugs used in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Results from a long-term Observation in clinical Practice. *PLoS One*. 2018;1:13:e0198184.

### **Vorträge:**

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2016

#### Vortrags-Titel:

Ernüchternde Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung von Patienten mit Autoimmunthrombozytopenie unter Behandlung mit Thrombopoietinrezeptor Agonisten

## 6. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Eltern Gudrun und Peter danken. Ihr habt es mir ermöglicht meinen Interessen zu folgen.

Bei Herrn Professor Abdulgabar Salama möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir den Zugang zur Bearbeitung des Themas gegeben hat und mich in wissenschaftlicher und menschlicher Hinsicht exzellent betreut hat. Ich schätze unsere Zusammenarbeit sehr und danke Ihnen für die inspirierende Unterstützung durch die Sie mich stets gefördert und motiviert haben.

Ich danke auch allen Kollegen der Arbeitsgruppe Salama und den Mitarbeitern des Institutes für Transfusionsmedizin, insbesondere Dr. Beate Mayer, Dr. Frauke Ringel, Dr. Gürkan Bal, Nasra Aboud und Professor Axel Pruß, für die angenehme Arbeitsatmosphäre, den wissenschaftlichen und sozialen Austausch sowie die großartige Unterstützung.

Zuletzt danke ich meiner Liebe, Lisa. Während der letzten Jahre hat sie mir in allen Lebenssituationen menschlich und emotional zur Seite gestanden.