



Neuer Tyrosinkinaseinhibitor bei ITP vielversprechend

Der Tyrosinkinaseinhibitor Rilzabrutinib könnte Erkrankten mit Immunthrombozytopenie (ITP) helfen, die Zahl der Blutplättchen deutlich zu erhöhen. Eine Phase-I/II-Studie widmete sich auch der Dosisfindung.

Bislang wird eine ITP vornehmlich symptomatisch behandelt. Die ITP ist meist primär, sie kann aber auch als Folge eines multiplen Myeloms, einer chronisch lymphatischen Leukämie sowie von Medikamenten ausgelöst worden sein.

In dieser Phase-I/II-Studie wurde nun Rilzabrutinib, ein oraler, reversibler und kovalenter BTK („Bruton's tyrosine kinase“)-Inhibitor, gegen die ITP erprobt. Es wurde untersucht, ob sich die Zahl der Blutplättchen durch die Medikation erhöht; dafür kommen 2 Wege in Betracht: ein verringerter durch Makrophagen über den FCγ-Rezeptor vermittelter Plätt-

chenabbau sowie eine verminderte Produktion pathogener Autoantikörper.

In die internationale Studie wurden 60 bereits zuvor behandelte Patienten mit ITP aufgenommen. Die Dosis von Rilzabrutinib wurde über eine Periode von 24 Wochen eskaliert. Die niedrigste Startdosis betrug 200 mg einmal täglich, es gab auch höhere Startdosen etwa von 400 mg einmal täglich, 300 mg zweimal täglich sowie 400 mg zweimal täglich. Die primären Endpunkte waren Sicherheit und das Ansprechen der Blutplättchenzahlen. Dieses trat ein, wenn die Blutplättchenzahlen zweimal in Folge um $\geq 50 \times 10^3$ Blutplättchen pro mm^3 zunahm oder sich ihre Zahl um $\geq 20 \times 10^3$ pro mm^3 erhöhte, ohne dass Rescue-Medikation gegeben wurde.

Zu Beginn betrug die Blutplättchenzahl im Median 15×10^3 pro mm^3 , die mediane Dauer der Erkrankung lag bei 6,3 Jahren und die Patienten waren stark vorbehandelt (im Median 4 Therapien).

Alle behandlungsbedingten toxischen Ereignisse waren vom Grad 1/2 und transient. Es gab keine behandlungsbedingten Blutungen oder thrombotischen Ereignisse vom Schweregrad ≥ 2 . Nach im Median 167,5 Tagen der Behandlung war bei 40 % der Patienten ein Ansprechen der Blutplättchenzahlen erreicht. Die Zeit, bis erstmal ein Anstieg der Blutplättchenzahl um ≥ 50 erreicht war, betrug im Median 11,5 Tage.

Fazit: Rilzabrutinib erwies sich in dieser Phase-I/II-Studie als wirksam zur Behandlung einer ITP. Die Behandlung war bei allen Dosisleveln nur mit niedrigen toxischen Effekten verbunden. Als bester Ausgangspunkt für weitere Studien wird die Dosis von 400 mg zweimal täglich angestrebt. *Christian Behrend*

Kuter DJ et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1421-31

Rezidiertes multiples Myelom: Neue therapeutische Strategien erforderlich

Die Prognose stark vorbehandelter Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom (rrMM) ist nach wie vor schlecht. Darauf wiesen die Ergebnisse der ersten prospektiven Studie zum Erfolg der Standardtherapie bei diesen Patienten in der klinischen Praxis hin.

Trotz der Fortschritte in der Therapie des MM in den letzten Jahren, bleibt die Erkrankung unheilbar. Unter der Behandlung mit Standardmedikamenten wie Proteasominhibitoren (PI), immunmodulatorischen Medikamenten (IMiD) und monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern (Anti-CD38-mAb) kommt es bei vielen Patienten zur Tumorprogression.

LocoMMotion ist die erste prospektive Studie, in der die Ergebnisse der Standardtherapie bei stark vorbehandelten Patienten mit rrMM untersucht wurden. Eingeschlossen wurden 248 Patienten mit einem ECOG-Performancestatus 0–1, die mindestens 3 Vortherapien erhalten hat-

ten oder therapierefraktär gegenüber PI und IMiD waren. Als Standardtherapie galt die in dem jeweiligen Zentrum übliche Behandlung.

Die Patienten wurden im Median mit 4,0 Therapiezyklen behandelt und über median 11,01 Monate beobachtet. Die Auswertungen ergaben, dass insgesamt 92 verschiedene Behandlungsschemata zum Einsatz kamen, darunter Kortikosteroide, PI, IMiD, alkylierende Substanzen und Anti-CD38-mAb sowie verschiedene Kombinationen dieser Medikamente, wobei 64,5 % der Patienten eine Kombination von ≥ 3 Medikamenten erhielten. Die am häufigsten eingesetzten PI, IMiD

und Anti-CD38-mAb waren Carfilzomib (25,4%), Pomalidomid (29,8%) und Daratumumab (9,3%).

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate, sie betrug 29,8%. Das Ansprechen hielt im Median 7,4 Monate lang an. Nur ein Patient erreichte ein vollständiges Ansprechen. Die Patienten blieben im Median 4,6 Monate lang progressionsfrei. Therapiebedingte Nebenwirkungen vom Grad 3/4 wurden bei 52,8 % der Patienten beobachtet.

Fazit: Die Vielzahl der eingesetzten Behandlungsschemata zeigt, dass es für stark vorbehandelte Patienten mit rrMM in der Praxis keine eindeutige Standardtherapie gibt, was schlechte Behandlungsergebnisse zur Folge hat. Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Behandlungen mit neuartigen Wirkmechanismen. *Judith Neumaier*

Mateos MV et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2022;36(5):1371-64