

Multiples Myelom

Forschungserfolge ermöglichen individualisierte Medizin

Für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom wurden in den letzten Jahren neue Medikamente zugelassen. Weitere vielversprechende Therapien mit teilweise völlig neuartigen Wirkmechanismen haben die Zielgerade der klinischen Entwicklung erreicht. Gleichzeitig haben Myelomforscher beim Verständnis von Pathophysiologie, Genomik und Resistenzmechanismen Land gemacht. Das Tor zu einer individualisierten Myelomtherapie steht weit offen.

Chance und zugleich Herausforderung in der Therapie des multiplen Myeloms sind Monika Engelhardt, Freiburg, zufolge die vielen Behandlungsoptionen aus denen gewählt werden kann. In kurzen Zeitabständen würden zudem immer mehr molekulare Ansatzpunkte beim multiplen Myelom (MM) identifiziert und eine Vielzahl entscheidungsrelevanter klinischer Daten generiert. Durch die in den letzten Jahren zugelassenen neuen Substanzen habe sich die Prognose bei dieser Erkrankung bereits deutlich verbessert, so Engelhardt. Die Vielfalt der Substanzen und Schemata stelle aber auch hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt, um die individuell und situationsgerecht optimale Therapie zu finden. Zu den Substanzen, die bereits zugelassen sind oder kurz davor stehen, zählen:

- neue Proteasominhibitoren wie Carfilzomib, Marizomib oder die oral applizierbaren Substanzen Ixazomib und Oprozomib,
- immunmodulatorische Substanzen (IMiD) der zweiten Generation, wie Lenalidomid, Pomalidomid und Kombinationen,
- der Histondeacetylaseinhibitor Panobinostat,
- Antikörper wie Elotuzumab oder Daratumumab,
- Immuntherapien wie der Inhibitor von PD1 („programmed cell death protein 1“) Pembrolizumab oder mittels chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-modifizierte T-Zellen,

— knochenmarkgerichtete Therapien wie NOX-A12.

Gute Daten zu Carfilzomib

In der von Keith Stewart, Rochester, MN/USA, geleiteten, offenen Phase-III-Studie ASPIRE mit 792 Patienten wurde die Kombination Lenalidomid/Dexamethason (Ld) randomisiert mit oder ohne Carfilzomib eingesetzt. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag im Carfilzomib-Arm bei 26,3 Monaten, im Kontroll-Arm bei 17,6 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,57–0,83; $p = 0,0001$). Das mediane Gesamtüberleben (OS) war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht erreicht. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Carfilzomib-Gruppe bei 73,3 %, in der Kontrollgruppe bei 65,0 % (HR 0,79; 95 %-KI 0,63–0,99; $p = 0,04$) [Stewart AK et al. N Engl J Med. 2015;372(2):142–52]. In ENDEAVOR, der ersten Head-to-Head-Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit zweier Proteasominhibitoren, wurden 929 Patienten randomisiert, ebenfalls unverblindet. Sie erhielten entweder Carfilzomib oder Bortezomib jeweils in Kombination mit Dexamethason. Das mediane PFS war im Carfilzomib-Arm doppelt so lang wie im Bortezomib-Arm (**Abb. 1**). Zum OS stehen noch keine Daten zur Verfügung.

Unter Carfilzomib traten arterieller Hypertonus, Dyspnoe und Herzinsuffizienz vom Grad 3/4 häufiger und Polyneuropathien vom Grad ≥ 2 signifikant

seltener auf als unter Bortezomib [Dimopoulos MA et al. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl):Abstr 8509].

Ermutigende Ansprechraten unter Elotuzumab und Daratumumab

„Monoklonale Antikörper, wie das gegen SLAM-F7 gerichtete Elotuzumab und der CD38-Antikörper Daratumumab, zeigen sehr ermutigende Ansprechraten“, führte Engelhardt aus. Das trifft auf unterschiedliche Elotuzumab-haltige Kombinationen zu, etwa mit Lenalidomid (Elotuzumab/Ld) in der ELOQUENT2-Studie [Lonial S et al. J Clin Oncol. 2015; 33(Suppl):Abstr 8508], sowie auf Daratumumab allein [Lokhorst HM et al. N Engl J Med. 2015; 373(13): 1207–19] und in verschiedenen Kombinationsregimes [Moreau PM et al. ASH. 2014;Abstr 176]. Die Wirksamkeit und

In Freiburg tauschten sich Myelomexperten über neueste Daten und Entwicklungen aus.



© Christoph Caspar Beyer / panthermedia.net

Verträglichkeit dieser immunologischen Ansätze müssten nun, so Stewart, im Langzeitverlauf evaluiert werden.

Zytogenetik prognostisch wertvoll

„Im Rahmen des Fortschreitens der Erkrankung kommt es zu einer Kaskade genetischer Abweichungen“, erklärte Milena Pantic, Freiburg. Bei jeweils etwa der Hälfte der Patienten liegt eine 14q-Translokation oder eine Hyperdiploidität vor. Im Zuge der Knochenmarkprogression von der monoklonalen Gammopathie zum Myelom spielen häufig RAS-Mutationen, MYC-Überexpression und DNA-Hypomethylierung sowie Deletionen im Chromosom 13 eine Rolle. Im Rahmen der extramedullären Progression finde man dann vermehrt NF- κ B-Mutationen und MYC-Translokationen, sowie 1p-Verluste und 1q-Insertionen. Prognostisch besonders ungünstig seien dabei 17p-Verluste, sowie die Translokationen (14;16), (14;20) und (4;14).

Ein besonders hohes Risiko mit einer Überlebenserwartung von unter zwei Jahren haben Pantic zufolge Patienten, deren Myelomzellen mehrere ungünstige zytogenetische Merkmale aufweisen, bei denen zusätzlich zu einer ungünstigen Zytogenetik ein erhöhter LDH(Lactatdehydrogenase)-Wert bei klinisch fortgeschrittener Erkrankung sowie ein inkomplettes Ansprechen nach Induktion oder das Fehlschlagen einer Eradikation nach autologer Stammzelltransplantation vorliegen. Auch Patienten mit einer hohen Zahl zirkulierender Plasmazellen oder Nichtansprechen auf eine optimierte Induktionstherapie mit Proteasominhibitoren und IMiD seien der Hochrisikogruppe zuzuordnen.

Oberstes Therapieziel: komplette Remission

Eine große Herausforderung sei, so Stewart, dass beim multiplen Myelom in der Regel multiple Klone mit unterschiedlicher Sensitivität gegenüber der medikamentösen Behandlung vorliegen. „Kombinationstherapien sind deswegen ein Muss“, ist Stewart überzeugt. Vormalig resistente Klone könnten sich zudem im Verlauf der Behandlung wieder in sensitive zurückverwandeln. Das spreche, so Stewart, für eine Fortführung der suppressiven Therapie. Eine zu

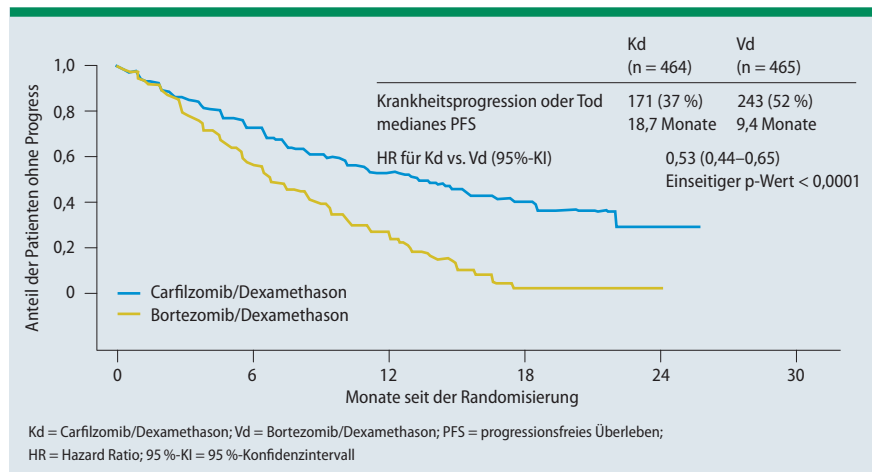


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben in der offenen, randomisierten Studie ENDEAVOR

Beginn der Erstlinientherapie nur zu einem niedrigen Prozentsatz vertretene, resistente Zelllinie könne sich im Verlauf mehrerer Therapielinien massiv ausbreiten und schließlich zu einer schnellen Progression der Erkrankung mit hoher Mortalität führen. „Deswegen sollten wir vor allen Dingen eine komplette Remission (CR) anstreben und brauchen ein besseres Verständnis der Resistenzmechanismen, um diese möglichst umgehen zu können“, sagt Stewart.

IMiD-Resistenz durch Cereblon-Signalwegstörung

Stewart hat an der Mayo-Klinik maßgeblich zur Aufklärung der Wirkmechanismen von IMiD und auch zum besseren Verständnis von IMiD-Resistenzen beigetragen. Vielversprechend sei es, besonders in der Rezidivsituation, das therapeutische Potenzial dieser Substanzen mithilfe einer individualisierten Herangehensweise zu steigern. Herausragendes Beispiel für einen entsprechenden molekularen Angriffspunkt sei die E3-Ubiquitin-Ligase Cereblon (CRBN). Diese ist maßgeblich für den proapoptischen Effekt von IMiD auf Myelomzellen verantwortlich.

In Zellkulturen konnten Stewart und Kollegen die Rolle von Cereblon-bindenden Molekülen (CBM) beim proteasomalen Abbau der spezifischen B-Zell-Transkriptionsfaktoren IKAROS (IKZF-1) und AIOLOS (IKZF-3) aufklären. Myelompatienten mit unzureichender Aktivierung des CRBN-Signalwegs sprechen

nicht auf Pomalidomid/Dexamethason an, niedrige IKZF1-Spiegel gehen mit einem niedrigen OS einher und durch Mutationen mit IKZF3-Degradierung kann eine Lenalidomid-Resistenz induziert werden.

Neue Wirkprinzipien

Ganz neue Wirkstoffklassen, so Stewart, seien am Horizont, so etwa der Exportin(XPO)-1-Inhibitor Selinexor, gegen Bromodomain-gerichtete Substanzen oder – Stewarts persönlicher Favorit – Venetoclax, ein Inhibitor der BCL-2 („B-cell lymphoma 2“-)-Protein-Familie. Venetoclax induziert die Apoptose besonders wirksam in t(11;14)-positiven Myelomzellen, das heißt in Zellen, die eine hohe BCL2-Expressionsrate mit einem niedrigen MCL1-Anteil aufweisen. Interimsergebnissen zufolge erreichten in einer laufenden Phase-I-Studie einige Patienten mit positiver t(11;14)-Zytogenetik unter der Rezidivtherapie mit Venetoclax komplette Remissionen [Kumar S et al. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl): Abstr 8576]. Aufgrund positiver Ergebnisse bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie soll der Zulassungsantrag für Venetoclax bei dieser Indikation bereits 2015 in der EU und den USA eingereicht werden.

Thomas Heim

Bericht von „Multiple Myeloma – Meet-the-expert session“ und dem Freiburger Interdisziplinären Onkologischen Kolloquium (FIOK) „Multiple Myeloma – Current status and developments“ am 28. Oktober 2015 in Freiburg