

Proteasomenhemmer – neuer therapeutischer Meilenstein

Das Multiple Myelom besitzt trotz intensiver Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation eine ungünstige Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von drei bis vier Jahren. Neben bereits bekannten Substanzen wie Thalidomid steht durch die Entdeckung des Proteasomenhemmers Bortezomib (Velcade®) nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der eine neue viel versprechende Therapieoption ermöglicht. Aufgrund klinischer Studienergebnisse hat die amerikanische FDA das Präparat letztes Jahr in einem beschleunigten Verfahren zugelassen; in der Schweiz wird die Zulassung – nach der EU-Zulassung im Frühjahr – auf September 2004 erwartet.

Nur zirka 30 Prozent der Patienten mit Multiplem Myelom leben nach Daten aus dem Jahr 2000 länger als fünf Jahre nach der Diagnose, Überlebenszeiten bis zu zehn Jahren sind sehr selten möglich (1). Insgesamt ist die Prognose abhängig von der Tumormasse, dem Alter sowie dem Allgemeinzustand des Patienten. Weitere die Prognose negativ beeinflussende Risikofaktoren sind die Proliferationsrate (erhöhter CRP-Wert), bestimmte genetische Aberrationen und hohe Kreatininwerte trotz Therapie.

Krankheit, Symptomatik, Inzidenz

Das Multiple Myelom gehört zu den lymphoproliferativen Erkrankungen des B-Zell-Systems und befällt, anders als die übrigen malignen Lymphome, nicht die Lymphknoten, sondern vor allem das Knochenmark. In seltenen Fällen breitet es sich auch im extramedullären Raum aus (z.B. Magen, Rachen, Lunge). In Folge der unkontrollierten malignen Proliferation der Plasmazellen im Knochenmark kommt es zu Infektionen, Anämie und Fatigue; der Abbau des Knochens durch die Aktivität der Plasmazellen führt zudem zu Knochenschmerz und Frakturen. Eine übermässige Produktion monoklonaler, nichtfunktionaler Antikörper durch die Plasmazellen ist die Ursache einer verlangsamten Blutzirkulation und von Nierenschädigungen bis zum Nierenversagen.

Wegen des schleichenden Beginns der Krankheit wird die Diagnose vielfach erst gestellt, wenn bereits Knochenläsionen und Symptome vorhanden sind; fast immer liegen dann schon Osteolysen, eine Osteopenie oder pathologische Frakturen vor. In den Frühstadien (I, II) ist die Krankheit eher asymptomatisch oder unspezifisch und wird oft als Osteoporose oder eine andere chronische Krankheit interpretiert. «Heute gilt als Empfehlung, dass bei unklaren Knochenschmerzen, einem Blutbild mit Sturzsenkung und Anämie die Verdachtsdiagnose Multiples Myelom zu stellen ist», betonte der Lymphom-Experte Professor Heinz Ludwig, Wien, auf dem diesjährigen Hämatologiekongress.

Aktuellen Schätzungen zufolge wird in der Schweiz jedes Jahr bei 350 bis 400 Menschen ein Multiples Myelom diagnostiziert (1). Die Inzidenz steigt vor allem wegen der allgemein zunehmenden Lebenserwartung. Meist erfolgt die Erstdiagnose im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt, wobei zunehmend auch jüngere Menschen betroffen sind. Die genaue Ursache ist unbekannt; durch Langzeitbeobachtungen belegt sind aber inzwischen Wirkungen ionisierender Strahlung. Ebenfalls beschrieben sind die Belastung mit Schwermetallen (Asbest), die chronische Antigenexposition sowie Viren als mögliche Ursache (2, 3). Männer sind um ein Drittel häufiger als Frauen betroffen.

Therapiestrategien ab 1958

Da bislang keine kurative Therapie besteht, müssen die Behandlungsziele sich auf gute Lebensqualität mit möglichst langer Schmerz- und Bewegungsfreiheit sowie verlängerte Überlebenszeit ausrichten. Grundsätzlich führen die verschiedenen Therapieansätze zu vorübergehenden, in Qualität und Zeitdauer unterschiedlichen Remissionen und nach Durchschreiten einer Plateauphase wieder zum Fortschreiten der Krankheit, was einen neuen Therapiebeginn erfordert. Rezidive und refraktäre Krankheitsphasen sind voraussehbar.

Die pathologische Beeinträchtigung erfordert die enge Zusammenarbeit von Hämato-Onkologen, Orthopäden, Nephrologen und Strahlentherapeuten.

Grundsätzlich gilt, dass für Patienten mit Multiplem Myelom im Stadium I keine Indikation für eine Zytostatika-Therapie besteht. Bei engmaschiger Beobachtung und Nachweis einer Osteolyse ist die frühzeitige Gabe von Bisphosphonaten angezeigt, welche möglicherweise den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen können und Knochenkomplikationen (Frakturen, Knochenschmerz) reduzieren. Ab Krankheitsstadium II bis III (vgl. Kasten 1), welche gekennzeichnet sind durch Anämie, hohe Serumkalziumspiegel, Knochendefekte an mehr als drei Körperstellen im Röntgenbild sowie hohe Konzentration anormaler Antikörper (Myelomprotein), gilt es, gemäss Ludwig eine adäquate Chemotherapie einzuleiten. Osteolysen können zudem die lebenslange Gabe von Bisphosphonaten erfordern. Im Fall eines Antikörpermangels mit Infektneigung – ein häufiges Problem – können Immunglobuline indiziert sein. Die Komplikationen Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz und Hyperviskositätssyndrom sind gezielt supportiv zu behandeln. Daneben kann eine begleitende Radiotherapie vor allem bei Rückenmarkskompression (bzw. Knochenschmerz) indiziert sein.

Kasten 1:

Das Multiple Myelom – Symptomatik und Diagnose

Symptome:

- ▲ unklare Beschwerden im Stadium I
- ▲ Knochenschmerz (Hüfte, Rücken)
- ▲ Hyperkalzämie
- ▲ häufig Knochenläsionen
- ▲ Sturzsenkung im Blutbild
- ▲ Anämie
- ▲ ständige Müdigkeit
- ▲ hohe Infektanfälligkeit
- ▲ im fortgeschrittenen Stadium:
 - Osteolysen, Knochenschmerz, Spontanfrakturen (70%)
 - Anämie (mit Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung [40–60%])
 - Nierenversagen (Oligurie, Anurie [20–50%])
 - Thrombozytopenie (Blutungen [15%])
 - Granulozytopenie, Antikörpermangel (Infektneigung [15%])

Diagnose:

- ▲ oft zufällig in den Anfangsstadien wegen der unklaren Symptomatologie
- ▲ Anamnese
- ▲ klinische Untersuchung
- ▲ Laboruntersuchungen
- ▲ bildgebende Verfahren (EKG, Echokardiografie, Röntgen des Rückens, MRI)
- ▲ Knochenmarkuntersuchungen (Zytologie, Histologie, Zytogenetik)
- ▲ die Einteilung erfolgt in 3 Stadien (nach Durie und Salmon)
 - Stadium 1: niedrige Myelomzellmasse (keine Chemotherapie-Indikation)
 - Stadium 2: mittlere Myelomzellmasse
 - Stadium 3: hohe Myelomzellmasse

Professor José San Miguel, Salamanca/ Spanien, skizzierte die «Geschichte der Therapie des Multiplen Myeloms», welche 1958 einsetzte: Damals wurden erstmals kurzzeitige Remissionen mit dem Chemotherapeutikum Melphalan erreicht, 1969 wurde die Therapiepalette um Glukokortikoide erweitert, in den Siebzigerjahren kam die kombinierte Chemotherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Adriamycin hinzu, welche aber keine Verlängerung der Überlebenszeit brachten. Erst in den Neunzigerjahren konnte bei Patienten unter 65 Jahren und sonst gutem Allgemeinzustand mittels *Hochdosischemotherapie* (meist: Melphalan, Adriamycin, Vincristin, Idarubicin, Cyclophosphamid), *kombiniert mit Steroid-Gabe und Stammzelltransplantation*, Verlängerungen der Remissionsphasen erreicht werden. Im Jahr 2000 kam die Behandlung mit *Thalidomid* hinzu, allein oder in Kombination mit der Chemotherapie und dem Steroid *Dexamethason*, welche in jüngster Zeit sehr gute Ergebnisse gezeigt hat, aber mit schweren Nebenwirkungen verbunden und für das Multiple Myelom aktuell nicht zugelassen ist.

Neuartiges Therapieprinzip mit Bortezomib

In diesem Jahr (2004) ist, so die Beschreibung San Miguels, mit der Zulassung des ersten Proteasomenhemmers Bortezomib, einem Wirkstoff aus der Gruppe der «targeted-driven-therapies», in Europa eine neue Therapieoption entstanden. Wie der spanische Myelom-Experte erklärte, wirkt die Substanz gezielt auf die Myelomzellen mittels eines molekularbiologischen Wirkmechanismus, der in die zelluläre Schlüsselfunktion eingreift: der Proteasom-Inhibition. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (SUMMIT) veranlasste die FDA im Jahr 2003, das Präparat innerhalb von vier Monaten beschleunigt für die Behandlung therapie-refraktärer Patienten in den USA zuzulassen. Die Interimsanalyse einer noch laufenden Phase-III-Studie (APEX), welche die Bortezomib-Behandlung mit Dexamethason bei therapie-refraktären Patienten mit Multiplem Myelom vergleicht, hat ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt. Dies führte dazu, dass ein unabhängiges Komitee die vor-

zeitige Beendigung der Studie empfahl und damit den Patienten der Dexamethason-Gruppe die Möglichkeit gab, auf Bortezomib umgestellt zu werden.

Das Prinzip der Proteasom-Inhibition

Das Proteasom ist ein Multiproteasen-beziehungsweise Enzymkomplex aus mehr als 30 verschiedenen Proteinen und ist im Zytoplasma und im Kern aller eukaryotischen Zellen zahlreich vorhanden. Es ist Teil der Regulation der intrazellulären Proteinmenge und steuert unter anderem wichtige regulatorische Mechanismen wie Zellzyklus, Angiogenese, Apoptose sowie die Interaktion mit der Tumorumgebung. Da in malignen Zellen höhere intrazelluläre Proteasomspiegel als in normalen Zellen gefunden werden, geht man davon aus, dass die erhöhte proteasomale Aktivität in Tumorzellen den Ablauf der Zellzyklusphasen befördert und damit zur Proliferation beiträgt.

Durch *Hemmung der Proteasom-Aktivität* werden eine Reihe von Prozessen in der Zelle unterbrochen, was letztlich zu einer letalen Funktionsstörung mit Induktion der Apoptose führt (vgl. Kasten 2). Bortezomib wurde als peptidomimetische Substanz selektiv für das Proteasom entwickelt; bisher wurde kein anderes humanes Enzym oder ein Rezeptor gefunden, welche mit Bortezomib reagieren würden (4). Die Entwicklung von Bortezomib ging von der Hypothese aus, dass die Inhibition der Aktivität des Proteasoms eine Stabilisierung des Zellstoffwechsels und über verschiedene intrazelluläre Mechanismen die Arretierung der Zellaktivität mit daraus folgender induzierter Apoptose bewirkt (5).

Klinische Studien mit Bortezomib

Bei der SUMMIT-Studie (6), welche schliesslich zur beschleunigten Zulassung des Wirkstoffs in den USA und in der EU führte, handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-II-Studie mit Bortezomib. 202 Patienten mit rezidivierendem und refraktärem Multiplem Myelom, welche mindestens zwei Therapielinien (median = 6!) erhalten und nach der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression erlitten hatten, wurden eingeschlossen. 64 Prozent hatten bereits eine Stammzelltransplantation und 84 Prozent eine The-

rapie mit Thalidomid durchlaufen.

Die Substanz wurde als 1,3-mg/m²-i.v.-Bolusgabe an den Tagen 1, 4, 8 und 11 mit anschließender zehntägiger Pause injiziert (21-Tage-Zyklus). Primäre Endpunkte waren die Ansprechraten nach den EBMT-Kriterien (komplette Remission = CR, partielle Remission = PR, minimale Remission = MR); sekundäre Endpunkte waren Zeit zur Progression, Überleben, Sicherheit sowie verschiedene Parameter zur Lebensqualität. Vorgesehen waren maximal acht Zyklen; Patienten mit anhaltendem klinischen Erfolg konnten in einer separaten Verlängerungsstudie weiter mit Bortezomib behandelt werden. Das Ergebnis: Von den 193 Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten, sprachen insgesamt 35 Prozent auf Bortezomib an. Knapp 28 Prozent erzielten eine komplette oder partielle Remission, 59 Prozent eine Stabilisierung oder einen besseren Zustand. 80 Prozent erreichten die erste Response innerhalb von 59 Tagen (3 Zyklen). Die Linderung der Schmerzen (bzw. anderer Symptome) war signifikant, auch das individuelle Befinden der Patienten besserte sich deutlich. Die mediane Überlebenszeit liegt aktuell bei 17,5 Monaten. Hervorzuheben ist, dass die Response unabhängig von der Zahl und der Art der Vortherapien war und auch bei prognostisch ungünstigen Faktoren eintrat. 12 Patienten aus der CR-Gruppe erlebten das erste Mal eine komplette Remission im gesamten Verlauf ihrer Erkrankung. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit hatte sich gegenüber den Vortherapien mehr als verdoppelt (7 gegenüber 3 Monate). Es zeigte sich ein vorherseh- und beherrschbares Nebenwirkungsprofil, im Grad 3 – neben gastrointestinalen Begleitwirkungen vor allem Thrombozytopenie (28%), Fatigue (12%), periphere Neuropathie (12%) und Neutropenie (11%) – und Grad 4 (14%). Berücksichtigt werden muss, dass 80 Prozent der stark vorbehandelten Patienten bereits Zeichen einer vorbestehenden Neuropathie aufwiesen.

Die noch laufende randomisierte, kontrollierte, multizentrische APEX-Studie (Phase III) untersucht die Therapiewirkung bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Multiplem Myelom, die entweder Bortezomib oder hoch dosier-

Kasten 2:

Proteasom-Inhibition – neues Wirkprinzip in der Onkologie

Bortezomib ist der erste Proteasomen-Inhibitor und damit Begründer eines neuen Therapiekonzepts.

Das Proteasom

- ▲ Multiproteasenkomplex aus mehr als 30 verschiedenen Proteinen im Zytoplasma und im Kern aller eukaryotischen Zellen
- ▲ an der Regulation des Proteinstoffwechsels massgeblich beteiligt, welches Zellwachstum (Zellzyklus, Angiogenese), Apoptose, Interaktion mit Tumorumgebung kontrolliert
- ▲ in malignen Zellen höhere Proteasom-Konzentration, was auf höhere proteasomale Aktivität in Tumorzellen hinweist.

Wirkungen der Proteasom-Hemmung

- ▲ Induktion der Aktivitätshemmung von Signalmolekülen, Transkriptionsfaktoren, antiapoptotischen Proteinen (welche zur unkontrollierten Mitose der Krebszellen führen)
- ▲ wahrscheinlich Inhibition des nukleären Transkriptionsfaktors NFκ B, eines Wachstumsfaktors, der zur Proliferation maligner Zellen beiträgt und sie vor Apoptose schützt.

Kasten 3:

Bortezomib (Velcade®) – auf einen Blick

Indikation:

Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien durchlaufen haben und während der letzten Therapie eine Progression der Krankheit entwickelten (EU-Zulassung Frühjahr 2004)

Wirkweise:

- ▲ erstes Medikament seiner Klasse
- ▲ inhibiert selektiv und reversibel den Proteasom-Komplex
- ▲ unterdrückt multiple nachgelagerte Prozesse, die zum Zelltod der Krebszelle führen.

tes Dexamethason erhalten. Mehr als 600 Patienten in den USA und in Europa sind in diese bisher grösste randomisierte Myelom-Studie einbezogen. In einer geplanten Zwischenanalyse hat sich gezeigt, dass der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur Progression, in der Bortezomib-Gruppe signifikant verlängert war. Daraufhin empfahl die unabhängige Kontrollkommission ein Jahr vor dem geplanten Studienende, die Dexamethason-Patienten auf Bortezomib umzustellen. Inzwischen wurde in der Bortezomib-Gruppe zudem ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt.

Ausblick

Die aktuellen Ergebnisse der klinischen Studien mit dem Proteasomen-Inhibitor ermutigen zu weiteren Kombinationsstudien bei Myelompatienten, mit dem Ziel, Überlebenszeiten und Lebensqualität zu verbessern. Präklinische Untersuchungen zeigen zudem, dass nicht nur Myelomzellen, sondern auch Zellen anderer hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren auf Bortezomib empfindlich reagieren und dass auch Synergien mit Zytostatika, Thalidomid, immunmodulatorischen Derivaten und Radiotherapie

bestehen. Nach Herstellerangaben laufen derzeit etwa 50 klinische Studien mit Bortezomib, die das Potenzial der Substanz in den verschiedenen Stadien des Multiplen Myeloms und anderer Tumoren prüfen. Ein auffälliger Synergismus besteht beispielsweise offenbar mit Gemcitabin (Gemzar®), was die besondere Aufmerksamkeit auf klinische Studien bei Patienten mit Lungen- oder Pankreaskarzinomen richtet (4). ▲

Bärbel Hirrle

9. Kongress der European Hematology Association (EHA), Genf, 11.–13. Juni 2004

Medienkonferenz «Restoring Hope – Velcade», 11.6.2004

Weitere Quellen:

1. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
2. Ichimaru, M. et al.: Multiple myeloma among atomic bomb survivors. *J. Radiat. Res.* 1991; 32 (Suppl.): 168–171.
3. Kagan, E. et al.: Asbestos-associated neoplasms of B-cell lineage. *Am. J. Med.* 1979; 67: 325–330.
4. Cerny, Thomas: Innovative Entwicklungen in der Onkologie. Teil 2: Innovative Substanzen. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2004; 2: 29–34.
5. Zarvski I. et al.: Proteasom-Inhibitoren. *Onkologie* 2003; 9: 1102–1107.
6. Richardson, P.G. et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.