

### Rezidiertes multiples Myelom

## Klarer Überlebensvorteil durch Bortezomib

Der Proteasomenhemmer Bortezomib (Velcade®) wurde aufgrund der wegweisenden Ergebnisse der APEX-Studie für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms in den EU-Ländern zugelassen; in der Schweiz wird die Zulassung in Kürze erwartet. Die neue Substanz bietet sich als wirksame Alternative zu älteren Therapiekonzepten an. Derzeit wird das Potenzial von Bortezomib in Kombination mit gängigen Zytostatika in klinischen Studien bei rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom und auch schon in der Primärtherapie untersucht.

In der konventionellen Chemotherapie des multiplen Myeloms werden unter anderem Dexamethason, Melphalan plus/minus Steroide, Doxorubicin, Cyclophosphamid oder Bendamustin eingesetzt. Eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann gegenüber einer Standardchemotherapie bei Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängern. Für die grosse Mehrheit der Patienten stellt sie damit allerdings keine kurative Therapie dar.

Der Hintergrund: Die Stammzellreserve der Patienten ist limitiert, und Chemotherapien können nicht beliebig oft wiederholt werden. In der Therapie des multiplen Myeloms steht man deshalb vor der Herausforderung, dass immer mehr ältere Patienten behandelt werden müssen,

- ▲ deren Stammzellreserve reduziert ist,
- ▲ die Komorbiditäten aufweisen und
- ▲ bei denen die Myelomzellen Resistenzen gegen verschiedene Chemotherapeutika entwickelt haben.

Mit neuen Substanzen werden diesbezüglich grosse Hoffnungen verbunden. Bortezomib gehört zu den Substanzen mit der höchsten Monoaktivität. Sein neuartiger Wirkmechanismus besteht darin, Proteasomen zu hemmen. Es handelt sich dabei um Enzymkomplexe, die wichtige Zellfunktionen wie Zellzyklus, Angiogenese und Apoptose regulieren. Eine erhöhte Aktivität von Proteasomen scheint einer der Mechanismen zu sein,

die Tumorzellen zur verstärkten Proliferation verhelfen.

### APEX: mit Dexamethason im Vergleich

In der kürzlich publizierten APEX-Studie (= Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) wurde die Behandlung mit Bortezomib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, welche bereits drei Vortherapien erhalten hatten, mit der hochdosierten Dexamethason-Gabe verglichen (1). Insgesamt waren 669 Patienten aus Nordamerika, Europa und Israel eingeschlossen und für eine der beiden Therapien randomisiert worden. Patienten im Dexamethason-Arm konnten mit Bortezomib weiterbehandelt werden, wenn ein Fortschreiten der Krankheit beobachtet wurde (vgl. *Abbildung 1*).

Bei 40 Prozent der Patienten im Bortezomib-Arm und bei 35 Prozent im Dexamethason-Arm handelte es sich um das erste Rezidiv. Das aktuelle Rezidiv war in beiden Kollektiven (64% bzw. 65% der Patienten) innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Behandlung aufgetreten.

### In Response und Überleben signifikant überlegen

Bortezomib verlängerte die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit signifikant um 78 Prozent ( $p < 0,0001$ ). Diese betrug 3,5 Monate in der Dexamethason- und 6,2 Monate in der Bortezomib-Gruppe. Die Ansprechrate lag in

der Bortezomib-Gruppe mit 38 Prozent hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ) höher als in der Dexamethason-Gruppe mit 18 Prozent (vgl. *Abbildung 2*). Die durch Bortezomib erreichten Remissionen dauerten im Median 8 Monate, die durch Dexamethason erreichten 5,6 Monate.

Das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, verminderte Bortezomib gegenüber Dexamethason um 41 Prozent ( $p = 0,005$ ). Auch im Gesamtüberleben zeigte sich bei einer mittleren Beobachtungszeit von 8,3 Monaten ein signifikanter Vorteil ( $p = 0,0013$ ). Die Subgruppe von Patienten mit einem ersten Rezidiv zeigte höhere Ansprech- und Überlebensraten als die Subgruppe mit mehr als einer Vortherapie.

Noch mehr Gewicht gewinnen diese signifikanten Response- und Überlebensvorteile in der Bortezomib-Gruppe durch den Umstand, dass immerhin 44 Prozent der Patienten in der Dexamethason-Gruppe in die Bortezomib-Gruppe wechselten, aber gemäss den Anforderungen der ITT-Analyse bei der Auswertung der Dexamethason-Gruppe zugerechnet wurden, wie PD Dr. med. Thomas Möhler, Heidelberg, betonte.

### Gezieltes Management bei Nebenwirkungen

In der Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen waren in APEX beide Therapien vergleichbar. Grad-4-Toxizitäten und schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Bortezomib gleich häufig auf wie unter Dexamethason, Todesfälle seltener. Von Toxizitäten mit Grad 3 oder höher waren Patienten der Studiengruppe etwas häufiger betroffen als Patienten der Dexamethason-Gruppe. Auch zu einem Abbruch wegen unerwünschter Wirkungen kam es unter Bortezomib häufiger.

Thrombozytopenie, Neutropenie und periphere Neuropathie erwiesen sich als die wichtigsten Nebenwirkungen, die deutlich häufiger auftraten als in der Ver-

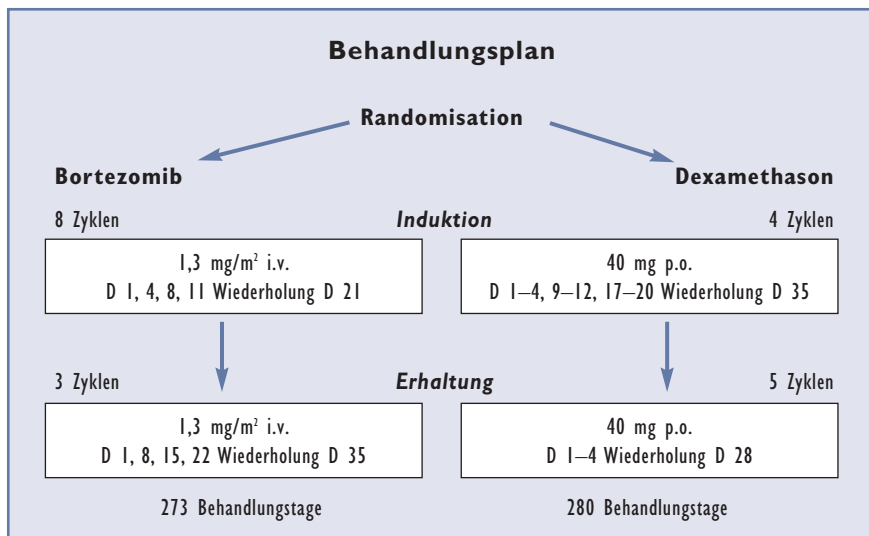


Abbildung 1: Therapieschema in der APEX-Studie

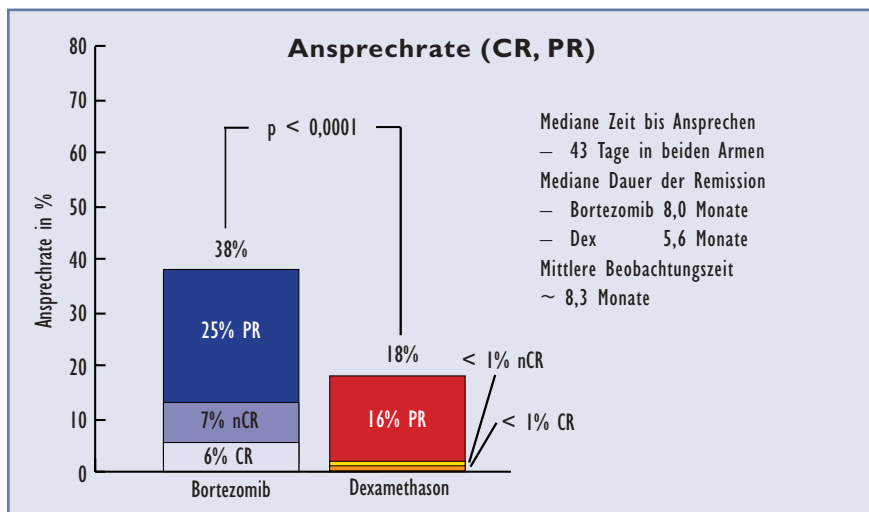


Abbildung 2: Ansprechraten auf Bortezomib und Dexamethason in der APEX-Studie

gleichsgruppe. Im Vordergrund steht die Thrombozytopenie, die in der APEX-Studie etwa 30 Prozent der Patienten betraf, sich aber in der Behandlungspause immer wieder schnell erholte. Blutbildkontrollen sind deshalb während der Therapie erforderlich. Allerdings betreffen Grad-4-Thrombozytopenien weniger als 10 Prozent der Patienten (2).

Wenn während der Therapie Anzeichen für eine periphere Neuropathie auftreten, sollte das Vorgehen von deren Schweregrad abhängig gemacht werden. Nach einem Vorschlag von Richardson et al. (3) sollte die Dosis bei einer Grad-2-Neuropathie oder einer Grad-1-Neuropathie mit Schmerzen von 1,3 auf 1 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Die Therapie sollte unterbrochen werden, wenn eine

Grad-3- oder eine Grad-2-Neuropathie mit Schmerzen auftritt. Nach Abklingen der Toxizität kann mit einer Dosis von 0,7 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib einmal wöchentlich wieder begonnen werden. Bei einer Grad-4-Neuropathie muss die Therapie in jedem Fall ganz abgesetzt werden. Eine vorbestehende Polyneuropathie kann sich unter Bortezomib verstärken. Deshalb gilt eine Polyneuropathie Grad 3/4 als Ausschlusskriterium für die Therapie mit Bortezomib.

### Rascher Effekt beeindruckt

In der Praxis hat sich Bortezomib inzwischen auch bewährt als neue Therapieoption für ältere und stark vorbehandelte Patienten, wie Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Frankfurt, ausführte. Mit der neuen

Substanz lassen sich rasch messbare Erfolge erzielen, wie Knauf anhand von einigen Fallberichten demonstrierte. Zwei werden im Folgenden beschrieben:

1. Ein mehrfach vorbehandelter 81-jähriger multimorbider Mann mit progredientem Myelom, Anämie, Thrombozytopenie und multiplen Osteolyse profitierte bereits von einem Zyklus Bortezomib mit vier Injektionen von 1,3 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1, 4, 8 und 11 deutlich. Die Evaluation nach 70 Tagen ergab, dass die Hämoglobinkonzentration von 10,6 g/dl auf 12,5 g/dl gestiegen war und die Thrombozytenzahl von 68/nl auf 112/nl. Die IgG-Konzentration war um 40 Prozent gefallen, und der Patient brauchte keine Analgetika mehr.
2. Eine 68-jährige Myelompatientin, die bereits mehrfach chemotherapeutisch vorbehandelt war, erhielt nach einem erneuten Krankheitsschub Bortezomib. Schon ein Zyklus zeigte Wirkung: Die Gesamteiweißkonzentration hatte von 11 g/l auf 9 g/l, der IgG-Spiegel von 5,53 g/l auf 4,3 g/l abgenommen. Der Hämoglobinwert war von 8,5 g/dl auf 9 g/dl gestiegen. Die Thrombozytenkonzentration, die während der Therapie von 240/nl auf 90/nl gefallen war, hatte bereits wieder ihren Ausgangswert erreicht.

### Bortezomib in Dexamethason-Kombination

Bortezomib bietet sich aus verschiedenen Gründen auch für eine Kombinationstherapie an: Es unterbindet die zelladhäsionsvermittelte Zytostatikaresistenz und interferiert mit DNA-Reparaturmechanismen. In der CREST-Studie wurde Bortezomib bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Myelom in zwei Dosierungen mit Dexamethason kombiniert. In beiden Dosierungen konnte die Kombination die Wirkung der Monotherapie zusätzlich steigern, wie Dr. med. Martin Kropff, Münster, betonte (Abbildung 3).

In einer eigenen Phase-II-Studie (präsentiert auf dem Kongress der American Society of Hematology, ASH, 2004) beob-

### CREST: Bortezomib ± Dexamethason

Therapieansprechen	1,0 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib (n = 27)		1,3 mg/m <sup>2</sup> Bortezomib (n = 26)	
	Mono	+DEX	Mono	+DEX
ORR (CR + PR + MR)	33%	44%	50%	62%

Abbildung 3: Responderaten bei Bortezomib-Monotherapie und Kombination mit Dexamethason in der CREST-Studie

achtete Kropff bei 30 Patienten, die ein mindestens zweites Rezidiv erlebten, eine Ansprechrate von 60 Prozent auf maximal acht Zyklen einer Kombination von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib (Tag 1, 4, 8 und 11) und 20 mg Dexamethason per oral (Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12).

### Hohes Potenzial in der Primärtherapie

Erste Daten mit Bortezomib gibt es auch in der Primärtherapie des multiplen Myeloms. Richardson et al. (4) ermittelten eine hohe Monoaktivität mit einer Remissionsrate von 45 Prozent bei 28 Patienten. Jagannath et al. ergänzten Bortezomib in einer weiteren Studie mit Dexamethason, wenn zwei Zyklen nicht mindestens zu einer partiellen Remission geführt hatten. Die Remissionsrate liess sich dadurch auf über 80 Prozent steigern (5). Auch als Induktionstherapie vor einer autologen Stammzelltransplantation erwies sich eine Kombination dieser beiden Substanzen (2 Zyklen: 1,3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib an Tag 1, 4, 8, 11 plus 40 mg Dexamethason Tag 1 bis 4 und 9 bis 12; 2 weitere Zyklen mit Dexamethason nur an Tag 1 bis 4) in einer Phase-II-Studie als hocheffektiv (6). Bei allen 48 Patienten war eine adäquate Stammzellmobilisierung möglich. Die Responderate nach den vier Zyklen Induktionstherapie betrug 75 Prozent, nach der anschliessenden Hochdosistherapie 92 Prozent. Die Ergebnisse dieser Studie bilden die Basis für eine randomisierte Phase-III-Studie, in der Bortezomib/Dexamethason mit einem VAD-Schema (Vincristin, Adriamycin und Dexamethason) verglichen wird.

In einer Phase-I/II-Studie (7) beim rezidierten/refraktären Myelom wurde durch eine Kombination von Bortezomib und Melphalan eine Responderate von 70 Prozent erzielt. Bei der Hälfte der Patienten

kam es zu kompletten oder partiellen Remissionen.

Die Dreifachkombination aus Bortezomib, Melphalan und Prednison scheint bisherige Therapieschemata in den Schatten zu stellen, wie Daten aus einer Phase-I/II-Studie vermuten lassen: Ältere nicht vorbehandelte Patienten erreichten mit durchschnittlich vier Zyklen über 90 Prozent partielle oder komplette Remissionen (8). Die Daten gaben den Anstoss für eine grössere offene Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, in der das Dreifachregime mit der Kombination Melphalan/Prednison verglichen wird (VISTA-Studie).

Viel verspricht man sich auch davon, Bortezomib mit Doxorubicin zu kombinieren. Denn experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Bortezomib Myelomzellen gegen Anthrazykline empfindlicher macht. Ausserdem behindern beide Substanzen Resistenzmechanismen der jeweils anderen. In einer Phase-I-Studie (9) an 42 Patienten mit hämatologischen Neoplasien, überwiegend multiplen Myelomen, wurde mit Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin eine Remissionsrate von 73 Prozent erzielt. Auch eine Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und Adriamycin erwies sich als erfolgreich zur Stammzellmobilisierung vor Hochdosistherapie bei unbehandelten Patienten (10).

### Fazit und Ausblick

Mit Kombinationen lassen sich noch höhere Remissionsraten erzielen als mit einer Bortezomib-Monotherapie – sowohl in der Rezidiv- als auch in der Primärtherapie. Zu erklären ist dieser Effekt damit, dass durch Kombinationen Resistenzmechanismen überwunden werden. Offen ist noch, welches die optimalen Kombinationspartner, Dosierungen und Schemata

sind. Unbekannt sind bis jetzt auch prädiktive Faktoren für ein Therapieansprechen.

Auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen hat Bortezomib bereits Aktivität gezeigt. Die Wirksamkeit bei Mantelzell-Lymphomen ist bis jetzt am besten belegt; der Einsatz von Bortezomib ist hier bereits klinische Realität. Als Monosubstanz hat Bortezomib bei rezidivierendem Mantelzell-Lymphom Responderaten von etwa 40 Prozent gezeigt (11). Eine europäische Phase-III-Studie vergleicht derzeit bei 150 Patienten mit Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms Rituximab/Ara-C mit Rituximab/Ara-C/Bortezomib. Bei aggressiven Lymphomen (diffuse grosszellige Lymphome) hat Bortezomib als Monosubstanz nur geringe Aktivität gezeigt, und mittelmässige Aktivität in Kombination mit EPOCH bei stark vorbehandelten oder refraktären Patienten. Bei indolenten (follikulären) Lymphomen drehen sich die Studien noch um den «proof of concept», wie PD Dr. med. Martin Dreyling, München, zusammenfasste. ▲

Dr. med. Angelika Bischoff

Interessenkonflikte: Die Autorin wurde von Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag, unterstützt.

Quelle:

Satellitensymposium «Velcade® – ein neuer Standard in der Therapie des rezidierten multiplen Myeloms», Hannover 4.10.2005.

Referenzen:

- Richardson et al., *NEJM* 2005; 352: 2487–2498.
- Lonial et al., *Blood* 2003; 102: 447a (Abstr. 1632).
- Richardson et al., *Blood* 2003; 102: 149a (Abstr. 512).
- Richardson et al., *Blood* 2004; 104: 100a (Abstr. 336).
- Jagannath et al., *Br. J. Haematol* 2005; 129: 776.
- Harousseau et al., *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 1): 148 (Abstract PO.724).
- Berenson et al., 10<sup>th</sup> International Myeloma Workshop, Sydney, April 2005.
- Mateos et al., *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 1): 149 (Abstr. PO 726)
- Orlowski et al., *Blood* 2005; 105: 3058–3065.
- Oakervee et al., *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 755–762.
- Goy et al., *J Clin Oncol.* 2005; 23(4): 667–675.