

kurz notiert

Multiplres Myelom: Proteasomen-Inhibitor verbessert das Ansprechen

Die Prognose der Patienten mit multiplrem Myelom hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessern lassen. Proteasominhibitoren (PI) und Antikörper, die mit Immunmodulatoren und Dexamethason kombiniert werden, gehören zu den aktuell intensiv untersuchten neuen Substanzen, darunter auch Ixazomib. Auf der ASH-Jahrestagung wurden nun die Endergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) der Tourmaline-MM1-Studie vorgestellt. Insgesamt erhielten 722 teils mehrfach vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem oder primär refraktärem multiplen Myelom randomisiert entweder Ixazomib 4 mg oral an den Tagen 1, 8 und 15 oder Placebo in Kombination mit Lenalidomid 25 mg oral (Tag 1–21) plus Dexamethason 40 mg p.o. an den Tagen 1, 8, 15, 22. Die 28-Tages-Zyklen wurden wiederholt bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität.

Ixazomib verlängerte das PFS um median 6 Monate, erklärte Philippe Moreau, Nantes, Frankreich. 14,7 Monate betrug es in der Placebogruppe und 20,6 Monate unter dem Proteasominhibitor. Der Unterschied war hoch signifikant. Auch die Ansprechraten waren unter Ixazomib mit 78,3% deutlich höher (vs. 71,5%). Dies, so Moreau, entspreche einer Verbesserung des PFS um 35%. Auch die Rate der kompletten Remissionen war unter der Kombination mit dem PI höher (11,7 vs. 6,6%; p=0,019).

Zudem sei es nicht zu wesentlich erhöhten Toxizität gekommen, vor allem nicht bei den peripheren Neuropathien und kardiovaskulären Ereignissen. In der Diskussion der Studiendaten wurde Moreau in seiner Einschätzung bestätigt: Eine wirksame, sichere und komplett orale Therapie habe große Vorteile für die Anwendung in der Praxis. *Nicola Siegmund-Schultze*

troffenwar, machte am Ende auch seltener einen Hochschulabschluss.

Gezielte Therapien bei Myelofibrose

Genauere Kenntnisse über die Pathophysiologie der Myelofibrose (MF) haben eine spezifische Therapie der Erkrankung ermöglicht. So bewährt sich die gegen die Januskinase (JAK) gerichtete Therapie weiter, neue Vertreter der Substanzklasse sind bald zu erwarten. Die 5-Jahres-Daten der Phase-II-Studie COMFORT-II weisen darauf hin, dass bei Langzeittherapie der Myelofibrose mit dem JAK-1/2-Inhibitor Ruxolitinib dessen Wirksamkeit erhalten bleibt und keine neuen, unerwarteten Toxizitäten auftreten [Harrison C. ASH. 2015; Abstr 59]. Wie Claire Harrison, London, Großbritannien, berichtete, blieben die rasch unter der Therapie mit dem JAK-1/2-Inhibitor eintretenden Effekte auf die Milzgröße über einen entsprechend langen Behandlungszeitraum bestehen. 78 Patienten (53,4%) im ursprüngliche Ruxolitinib-Arm erreichten eine mindestens 35%ige Verringerung des Milzvolumens seit Studienbeginn und im Median hielt der Effekt auf die Milz 3,2 Jahre an. Harrison hob hervor, dass sich bei 23 Patienten (15,8%) auch die Knochenmarkfibrose besserte, bei 4 Patienten sogar komplett ansprach. Die häufigsten unerwünschten Grad-3/4-Wirkungen unter der Ruxolitinib-Behandlung waren Anämie (22,5%), Thrombozytopenie (15,2%), Pneumonie (5,8%), allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (4,2%) und Dyspnoe (4,2%). Acht Patienten im Ruxolitinib-Arm (5,5%) und fünf Patienten im Kontrollarm mit bestverfügbarer Therapie (BAT; 6,8%) entwickelten eine Leukämie. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde in der Ruxolitinib-Gruppe noch nicht erreicht und lag bei BAT bei 4,1 Jahren. Daraus ergab sich ein um 33% reduziertes Sterberisiko für Patienten, die von Beginn an Ruxolitinib erhalten hatten, so Harrison. Dabei hatten im Studien-

verlauf mehr als 60% der Patienten im Kontrollarm auf eine Ruxolitinib-Therapie gewechselt. Berücksichtigte man dies, ergab sich rechnerisch ein OS im Kontrollarm von 2,7 Jahren und eine Risikoreduktion durch Ruxolitinib von 56%. Dies weist auf einen Vorteil einer frühen Therapie mit dem JAK1/2-Inhibitor hin, der in Studien aktuell überprüft werde.

Der JAK-2-Inhibitor Pacritinib wurde in der offenen Phase-III-Studie PERSIST-1 geprüft. Eine aktuelle Analyse weist darauf hin, dass unterschiedliche Patientensubgruppen gleichermaßen von dieser Therapie profitieren [Vannucci A. et al. ASH. 2015; Abstr 58]. Nach der Intention-to-Treat-Analyse nach 24 Wochen hatten 19,1% aller Patienten bei Pacritinib-Therapie und 4,7% bei BAT eine Reduktion des Milzvolumens von ≥ 35% erreicht (p = 0,0003). Ähnliche Ergebnisse des Milzansprechens ließen sich in allen untersuchten Subgruppen zeigen, berichtete Alessandro M. Vannucci, Florenz, Italien. Besonders deutlich profitierten in dieser Hinsicht Patienten mit Thrombozytenzahlen von < 50.000/μl zu Studienbeginn (Unterschied Pacritinib- vs. BAT-Gruppe: 22,9%), bei Patienten ohne die Mutation JAK2-V617F (Unterschied 23,0%) und bei einem Alter von < 65 Jahren (Unterschied 21,2%). Mit dem Total Symptom Score ließ sich auch in allen Subgruppen ein besseres Ansprechen der MF-bedingten Symptome auf Pacritinib im Vergleich zu BAT zeigen. Die häufigen gastrointestinale Nebenwirkungen besserten sich im Verlauf der Therapie und verschwanden oft ganz. Weil Pacrotinib eine schon bestehende Thrombozytopenie nicht verstärkt, sieht Vannucci in solchen Fällen das vorrangige Einsatzgebiet von Pacritinib.

Rekombinante Alternative bei Myelofibrose

Pentraxin-2 ist ein Schlüssel-molekül zur Regulation fibrotischer Prozesse. Das Plasmaprotein stößt als Agonist einen Abbau von Fibrosierungen an und hemmt gleichzeitig neue Fibrosierungsprozesse. Mit dem rekombinanten humanen Pentraxin-2-Protein PRM-151 hofft man einen pathogenetisch orientierten Behandlungsansatz der Myelofibrose in der Entwicklung zu haben, der die Hämatopoese wieder normalisieren und die Zytopenien verbessern kann. Srdan Verstovsek, Houston, TX/USA, berichtete über 72-Wochen-Daten einer ersten Phase-I-Studie mit 27 MF-Patienten, die PRM-151 zusätzlich zur Ruxolitinib-Therapie erhalten hatten [Verstovsek S et al. ASH 2015; Abstr 56]. 13 Patienten waren nach 72 Wochen auswertbar. Sieben (54%) zeigten im Knochenmark morphologisch ein Ansprechen, elf (85%) ein Ansprechen in der Bildgebung. Bei anämischen Patienten stieg der Hämoglobinwert zum Teil wieder in den Normbereich, drei von fünf zunächst transfusionspflichtigen Patienten wurden wieder von Transfusionen unabhängig. Ähnlich gut profitierten auch einige Patienten mit Thrombozytopenie. 69% erreichten eine mindestens 50%ige Besserung der MF-Symptome nach dem Total Symptom Score, 38% sogar eine 100%ige Besserung. Auch die Milz sprach auf die Therapie an. Nebenwirkungen waren meist leicht (Grad 1), schwere unerwünschte Effekte schrieben die Untersucher nicht dem Prüfmedikament zu. In die jetzt anlaufende Phase-II-Studie werden explizit die Patienten eingeschlossen, die nicht Kandidaten für eine Therapie mit Ruxolitinib sind, erläuterte Verstovsek: sei es wegen Intoleranz oder mangelnder Wirksamkeit, einer Anämie (Hb < 10 g/dl) oder wegen einer Thrombozytenzahl unter 50.000/μl. *Friederike Klein*

Bericht vom 67th Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology vom 5. bis 8. Dezember 2015 in Orlando, FL/USA.