

Multiples Myelom

BCL-2-Inhibitor mit fraglichem Nutzen

Die Kombination des hochselektiven BCL-2-Inhibitors Venetoclax mit Bortezomib und Dexamethason konnte in einer Phase-III-Studie die progressionsfreie Überlebenszeit von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom im Vergleich zu Placebo, Bortezomib und Dexamethason verlängern. Erkauft wurde der Vorteil jedoch mit einer erhöhten Mortalität aufgrund von schweren Infektionen.

291 Myelompatienten waren an der Studie beteiligt. Die orale Einnahme des BCL-2-Inhibitors verlängerte das progressionsfreie Überleben auf median 22,4 Monate versus 11,5 Monate unter Placebo. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Neutropenien, von denen unter Venetoclax 18% der Patienten betroffen waren (Placebo: 7%), gefolgt von Pneumonien

(16 vs. 9%), Thrombozytopenien (15 vs. 30%), Anämien (15 vs. 15%) und Diarrhöen (15 vs. 11%). Insgesamt kam es bei 48% der Patienten mit Venetoclax und bei 50% der Patienten mit Placebo zu ersten Nebenwirkungen. Unter Venetoclax waren acht tödliche Infektionen zu verzeichnen. Drei Todesfälle, zwei durch Pneumonie und einer durch septischen Schock, gingen nach Angaben der Wissenschaftler auf die Therapie zurück. In der Placebo-Gruppe wurde kein solcher Fall bekannt.

Aufgrund der gesteigerten Mortalität sei es wichtig, die Patienten für diese Behandlungsoption nach geeigneten Kriterien auszusuchen, so die Autoren. Die höhere Mortalität betraf vor allem Myelompatienten ohne t(11;14)-Translokation und jene mit geringer BCL-2-Expression. Vermutet wird, dass Venetoclax über die immunsuppressiven Effekte einer Lym-



Die orale Therapie mit einem BCL-2-Inhibitor wurde bei multiplem Myelom untersucht.

phopenie oder andere Wirkungen auf Lymphozyten die Immunsuppression durch Bortezomib und Dexamethason verstärkt. Das macht die Patienten empfänglicher für Infektionen und legt nahe, die für Venetoclax geeigneten Patienten anhand des Biomarkerprofils auszuwählen. Allerdings wurden keine Korrelationen zwischen Infekten und Lymphopenie, Neutropenie oder Immunparese gefunden. Auch die Selektion eines malignen Klons ist denkbar. *Robert Bublak*

Kumar SK et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(12):1630-42.

kurz notiert

CUP: Findet künstliche Intelligenz den Primarius?

In seltenen Fällen lässt sich bei Patient*innen mit Metastasen kein Primärtumor feststellen („cancer of unknown primary“, CUP). Weil bei der Primariussuche wertvolle Zeit verloren gehen kann (und nicht überall aufwendige diagnostische Verfahren verfügbar sind), haben US-Forscher um Ming Y. Lu, Boston, MA/USA, erprobt, ob sich die infrage kommenden Primärtumoren auf Basis von simplen histologischen Befunden eingrenzen lassen [Ming LY et al. *Nature*. 2021; *Nature*. 2021;594(7861):106-10].

Dafür haben sie einen Deep-Learning-basierten Algorithmus entwickelt, mit dem sich auf Basis von histologischen Schnitten vorhergesagt lässt, ob es sich bei einer Neoplasie um einen Primärtumor oder eine Metastase handelt – und woher diese stammt. In einem Testset mit bekannten Primärtumoren klappte dies korrekt in 83% der Fälle. In einem anderen Set mit CUP-Befunden stimmte der Algorithmus namens TOAD (Tumour Origin Assessment via Deep Learning) in 61% der Fälle mit den Einschätzungen der Patholog*innen überein.

Das Team sieht in TOAD die Möglichkeit, Patholog*innen bei der Primariussuche zu unterstützen und ggf. (unnötige) diagnostische Tests zu vermeiden. *Moritz Borchers.*

Krebs und COVID-19

Wie sicher sind Checkpointhemmer?

Derzeit gibt es noch keine validierte Vorgehensweise zur Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) bei Krebspatienten, die an COVID-19 erkrankt sind. Die Forscher um Chen Shen, Wuhan, China, fanden diesbezüglich in den bisher publizierten Daten kein generell zusätzlich erhöhtes Risiko für Atemwegsinfektionen oder immunvermittelte Nebenwirkungen durch ICI für die Mehrheit der Krebspatienten mit COVID-19. Eine ICI-Therapie vor einer SARS-CoV-2-Infektion oder im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung könnte sogar von Vorteil sein, weil ICI auch die antivirale T-Zell-Zytotoxizität fördern.

Im Verlauf der COVID-19-Erkrankung kann sich das Blatt allerdings wenden, denn womöglich verändern sich Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen, es können wahrscheinlich pathogene T-Zell-Subtypen entstehen. Diese fördern eine überschießende Immunreaktion vor allem in der späten Phase von COVID-19, die

durch ICI noch unterstützt wird. Als pathogene T-Zell-Subtypen mit großer klinischer Signifikanz wurden IL-6-produzierende Th1-Subtypen und IL-17-produzierende Th17-Subtypen identifiziert. Sie könnten als wichtige klinische Indikatoren genutzt werden. Zusätzlich könnten die pathogenen T-Zell-Subtypen durch ICI überaktiviert werden, was schwere Nebenwirkungen wie eine explosionsartige Entzündungsreaktion in der Lunge oder im gesamten Körper nach sich ziehen würde.

Für eine sichere ICI-Therapie empfehlen die Forscher, bei Krebspatienten mit und nach einer COVID-19-Erkrankung nicht nur regelmäßig die Gesamtzahl der Lymphozyten zu ermitteln, sondern auch die Anzahl der pathogenen T-Zellen und die Expressionslevel von PD-1 und CTLA-4 zu überwachen. *Sabrina Kempe*

Shen C et al. Management of immune checkpoint therapy for patients with cancer in the face of COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001593