

Bortezomib (Velcade®) – ein neues Wirkungsprinzip in der Behandlung des multiplen Myeloms

Christian Ludwig

Das multiple Myelom (MM) ist eine Erkrankung der Plasmazellen und gehört zu den lymphoproliferativen Erkrankungen der B-Lymphozyten. Die maligne Proliferation eines primär einzelnen Plasmazellklangs geht mit der Produktion eines monoklonalen Immunglobulins (M-Gradient) einher. Die Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark ist oft verbunden mit einer mehr oder weniger ausgedehnten Knochendestruktion, die sich als umschriebene Osteolysen oder als eine diffuse Osteopenie, z.T. kombiniert mit pathologischen Frakturen, manifestiert.

In der Schweiz werden 350 bis 400 Patienten jährlich mit einem multiplen Myelom diagnostiziert [1]. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt, wobei ca. 10% der Patienten jünger als 50 Jahre beziehungsweise 2% jünger als 40 Jahre sind. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen und die Inzidenz in der schwarzen Bevölkerung in den USA ist fast doppelt so hoch wie bei den Weissen [1]. Ob die Inzidenz in den letzten Jahren effektiv zugenommen hat, oder Folge einer besseren medizinischen Diagnostik ist, bleibt unklar.

Die Mehrzahl der Patienten mit multipltem Myelom ist zum Zeitpunkt der Diagnose symptomatisch und benötigt eine Therapie. Verschiedene Chemotherapien sind aktiv beim multiplen Myelom, führen jedoch selten zu einer kompletten Tumorrückbildung. Auch sind wegen des relativ hohen durchschnittlichen Alters der Betroffenen aggressive Chemotherapien, z.B. in Kombination mit einer autologen Knochenmark- beziehungsweise Stammzelltransplantation, bei der Mehrzahl der Patienten nicht möglich. Umso

mehr sind neue therapeutische Ansätze, vor allem für Patienten mit rezidivierendem und/oder therapierefraktärem multipltem Myelom, erwünscht [2].

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass Interaktionen der MM-Zellen mit Stromazellen des Knochenmarks eine grosse Rolle spielen für das Wachstum, Überleben und die Medikamentenresistenz der MM-Zellen. Verschiedene der neuen Medikamente, die beim multiplen Myelom zum Einsatz kommen, greifen bei diesen Interaktionen an, insbesondere Thalidomid und Bortezomib (PS-341/Velcade®) [3]. Bortezomib (PS-341/Velcade®) ist ein so genannter Proteasomen-Hemmer. Im Folgenden soll kurz die physiologische Wirkung des so genannten 26S-Proteasoms erklärt werden: Das Proteasom ist spezialisiert auf die Degradation (Abbau) von Proteinen, speziell solche, die mit Ubiquitin markiert sind (Abb. 1 ). Substrat für die Markierung mit Ubiquitin und die proteolytische Degradation sind verschiedene Proteine, die wichtig sind für die Steuerung des Zellzyklus (p53), Transkription und Apoptose (Caspasen), aber auch für die Regulation von Chemotaxis, Angiogenese und Zelladhäsion. Der Abbau (wie auch die Synthese) von solchen Proteinen ist wichtig für die Homöostase in der Zelle und somit hat das Proteasom eine zentrale Rolle im zellulären Metabolismus inne [3, 4].

Velcade® ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Krebsmedikamenten, die sich durch eine grosse Bindungsaffinität für das Proteasom auszeichnen. Es hemmt dieses reversibel und kann so die Degradation von Proteinen unterbinden [3, 4]. Bei der Degradation kommt es aber nicht nur zur Inaktivierung regulatorischer Proteine, z.T. werden auch aktive Moleküle freigesetzt, wie z.B. NFκB, ein Transkriptionsfaktor, der die Proliferation von Tumorzellen beschleunigt und gleichzeitig die Apoptose (physiologischer Zelltod) hemmt. Somit spielt ein Überangebot von NFκB eine wichtige Rolle beim malignen Verhalten von MM-Zellen. Ein entscheidender Effekt von Velcade® dürfte deshalb die Hemmung der Freisetzung des Transkriptionsfaktors NF-κB sein (Tab. 1 ) [3, 4].

Velcade® hemmt aber auch die IL-6 induzierten Wachstumsstimulationen von MM-Zellen durch Verminderung von gp130. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Aktivität von Caspase 3 und somit verstärkter Apoptoseaktivität in der

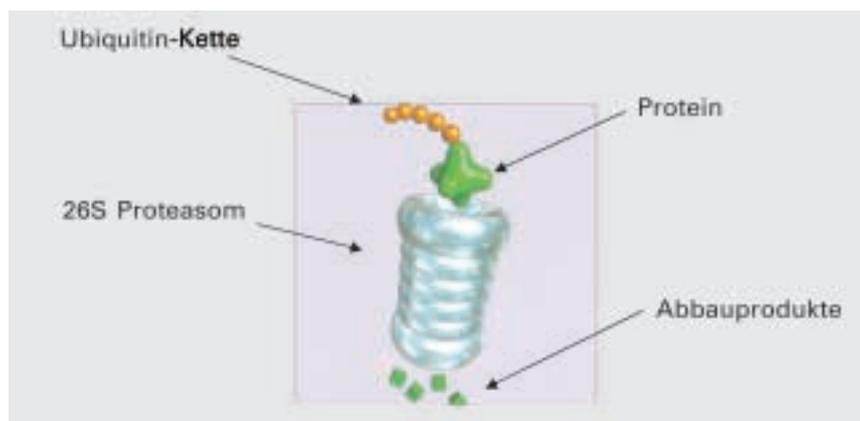
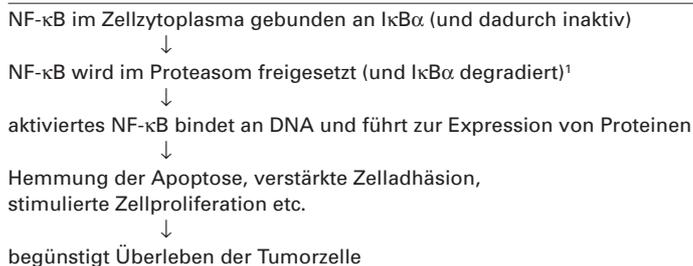


Abbildung 1.

Abbau von ubiquinierten Proteinen durch das Proteasom.

Tabelle 1. Velcade hemmt die Aktivierung von NF- κ B.

¹ dieser Schritt wird durch Velcade gehemmt!

Tumorzelle. Dieser Mechanismus von Velcade® scheint auch die IL-6 vermittelten Resistenzen von MM-Zellen gegenüber Dexamethason rückgängig zu machen. Im weiteren hemmt Velcade® (wie auch Thalidomid) die Bindung von MM-Zellen an die Stromazellen des Knochenmarks und auch die Angiogenese [3].

In einer Phase-I-Studie haben Orłowski et al. [5] gezeigt, dass bei der Behandlung von MM-Patienten mit Velcade® Remissionen auftraten. Richardson und Mitarbeiter [6] haben dann in einer Phase-II-Studie bei MM-Patienten, die refraktär auf konventionelle Therapien waren, in 35% eine Tumorrückbildung erreichen können, z.T. auch komplette Remissionen (bezüglich M-Gradient). Die Therapieeffekte konnten durch die Kombination mit Dexamethason weiter verbessert werden. Diese Therapieresultate sind besonders eindrücklich, weil 65% der Patienten zuvor bereits eine Stammzelltransplantation und 84% eine Therapie mit Thalidomid erhalten hatten. Im weiteren ist interessant, dass die bekannten (bezüglich Chemotherapie) ungünstigen prognostischen Faktoren, wie Chromosom-13-Deletionen, hohes Beta2-Mikroglobulin, reduzierter Allgemeinzustand etc. bezüglich Ansprechen auf Velcade® keinen Einfluss hatten [6].

Die häufigste Nebenwirkung von Velcade® ist eine vorübergehende Thrombozytopenie. Diese ist von kurzer Dauer und Patienten benötigen nur selten eine Thrombozyten-Transfusion. Die wichtigste nicht hämatologische Toxizität besteht in einer dosisabhängigen peripheren Neuropathie (ähnlich wie bei Thalidomid). Dies ist zu berücksichtigen, vor allem wenn Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Velcade® bereits

mit Thalidomid behandelt worden sind. Diese Neuropathie scheint bei mehr als 70% der Patienten reversibel zu sein und nur in 5% muss deshalb die Therapie abgebrochen werden. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit und Fatigue [5, 6]. Eine Phase-III-Studie, bei der Velcade® mit hochdosiertem Dexamethason verglichen werden sollte, musste vorzeitig abgebrochen werden, da die Zwischenauswertung einen signifikanten Vorteil für Velcade® bezüglich Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) ergab.

Üblicherweise wird Velcade® in einer Dosierung von 1,3 mg/m² i.v. appliziert, und zwar an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines Therapiezyklus, gefolgt von 10 Tagen Therapiepause (für die Erholung der Thrombozytenwerte). Am Tag 21 beginnt der 2. Zyklus. Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutwerte, insbesondere der Thrombozyten.

Zusammenfassend erlaubt dieses neue Therapiekonzept Patienten mit multiplem Myelom, auch im Falle einer Resistenz gegenüber den konventionellen Therapieformen, über längere Zeit eine effektive palliative Behandlung anbieten zu können, die im allgemeinen auch mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität (z.B. weniger Schmerzen) einhergeht. Wichtig ist auch, dass diese Therapie bei den häufig älteren Patienten mit MM eingesetzt werden kann, dies dank einem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil. Interessant ist dabei, dass Velcade® (und auch Thalidomid) nicht wie klassische Zytostatika wirken, sondern einerseits über das Mikromilieu des Tumors und andererseits über die Aufhebung der Apoptose-Blockade, die bei malignen transformierten Zellen häufig vorhanden ist. Es besteht berechtigte Hoffnung, dass solche Substanzen auch bei anderen Tumoren zum Einsatz kommen werden.

Velcade® ist für die Behandlung von Patienten mit MM, die mindestens zwei vorangehende Therapien durchlaufen haben und schlussendlich progredient sind, in der EU zugelassen. Velcade® soll auch in der Schweiz für diese Indikation in Kürze zugelassen werden.

Danksagung

Ein Dank geht an Frau Dr. med. S. Hofer für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christian Ludwig
 Chefarzt Medizinische Klinik
 St. Claraspital
 Postfach
 CH-4016 Basel
Christian.ludwig@claraspital.ch

Literatur

- 1 GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, <http://www-dep.iarc.fr/dataava/infodata.htm>.
- 2 Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004;363:875-87.
- 3 Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for the treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2004;5:430-42.

4 Mitchell BS. The proteasome – an emerging therapeutic target in cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2597-8.

5 Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:4420-7.

6 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.