Onkologie

# Von guten und schlechten Antikörpern

**PD Dr. med. Panagiotis Samaras, Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi**
Klinik für Onkologie, Universitätsspital, Zürich

Das multiple Myelom wurde vor über 170 Jahren erstmals durch Dr. Samuel Solly beschrieben, und der erste, leider erfolglose, Behandlungsansatz bestand bei dessen Patientin Sarah Newbury aus Rhabarber und Infusionen aus Orangenschalen [1]. Kurze Zeit später wurde durch Dr. Henri Bence Jones das nach ihm benannte Protein im Urin von Patienten mit multiplem Myelom nachgewiesen. Wie sich später herausstellen sollte, handelte es sich dabei um freie Leichtketten von Antikörpern, die von den aberranten Myelomzellen gebildet werden. Diese Indexproteine für das multiple Myelom können seit der Entwicklung der Serumproteinelektrophorese im Jahr 1939 nachgewiesen werden [2].

## Die Myelomtherapie im Wandel der Zeit

Seit dieser ersten dokumentierten Myelombehandlung sollten allerdings über 100 Jahre ins Land gehen, bevor therapeutische Fortschritte erzielt werden konnten. Alkylanzien, insbesondere Melphalan, sowie Kortikosteroide erwiesen sich als wirksam und stellten in Kombination miteinander den ersten weltweiten Therapiestandard in der Behandlung des multiplen Myeloms dar [3]. Während weitere medikamentöse Therapieansätze in den folgenden Jahrzehnten kaum erfolgreich waren, konnte in den 1980er Jahren des 20. Jahrhunderts das therapeutische Spektrum durch eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschliessender autologer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation erweitert werden [4].

Mit Anbruch des Millenniums begann auch eine Zeitenwende in der Behandlung des multiplen Myeloms; mehrere neue, gezielt wirksame Substanzen, die nicht aus der klassischen Zytostatikatradition herrühren, erwiesen sich als wirksam und wurden innerhalb weniger Jahre verfügbar. Mit dem ehemaligen Sedativum Thalidomid, das wegen seiner teratogenen Nebenwirkungen als Contergan® in den 1960er Jahren eine traurige Berühmtheit erlangt hatte, konnte die Prognose von Patienten mit multiplem Myelom verbessert werden [5]. Weitere Meilensteine waren der Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®, Janssen) und die immunmodulierende Substanz (IMID) Lenalidomid (Revlimid®, Celgene), eine Weiterentwicklung von Thalidomid mit höherer Effektivität und geringerer Toxizität [6, 7]. Proteasom-Inhibitoren wirken über eine Hemmung des sog. Proteasoms, eines Proteinkomplexes, das Zellen benötigen, um überschüssige Proteine zu degradieren. Myelomzellen benötigen diesen Mechanismus, um sich pro-apoptotischer Proteine zu entledigen. Wird diese Funktion blockiert, gehen die Zellen zugrunde.

Die Effektivität der immunmodulierenden Substanzen resultiert über verschiedene Wirkmechanismen, ein wesentlicher scheint die Bindung an das Protein Cereblon zu sein. Durch eine daraus resultierende Ubiquitinierung von Transkriptionsfaktoren, die für die B- und T-Zell-Entwicklung relevant sind, wird deren Abbau getriggert, was letztlich in die Zerstörung der Myelomzelle mündet. Durch diese Fortschritte in der Therapie konnte die Prognose von Patienten mit multiplem Myelom kontinuierlich verbessert werden. Das mediane Gesamtüberleben nach Diagnosestellung beträgt heutzutage für Patienten bis 65 Jahre gemäss neueren Datenauswertungen fast 10 Jahre: ein Novum in der Behandlung dieser komplexen Erkrankung [8].

Seither erlebte die onkologische Forschung auch im Bereich der Hämato-Onkologie einen Boom und diverse weitere Substanzen wurden in klinischen Studien geprüft. In den vergangenen drei Jahren wurden gleich sechs neue Substanzen für das multiple Myelom von den regulatorischen Behörden in den USA, Europa und zum Teil bereits in der Schweiz zugelassen.

Panagiotis Samaras

Bereits vor drei Jahren wurde das therapeutische Armamentarium durch Pomalidomid (Imnovid®, Celgene), einem Thalidomid-Analogon der 3. Generation, erweitert [9]. In der Schweiz ist es in Kombination mit Dexamethason zugelassen für das rezidivierte oder refraktäre multiple Myelom, nach mindestens zwei vorgängigen Therapien. Seit diesem Jahr sind nach Bortezomib gleich zwei neue Proteasom-Inhibitoren für die Rezidivsituation verfügbar und stehen in der Schweiz kurz vor der Zulassung. Carfilzomib (Kyprolis®, Amgen), ein irreversibler Inhibitor des Proteasoms, der in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Lenalidomid plus Dexamethason allein geführt hat, sowie Ixazomib (Ninlaro®, Takeda), ein reversibler Proteasom-Inhibitor, der ebenfalls in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bessere Resultate erzielen konnte als die Doppeltherapie allein [10, 11]. Beiden Proteasom-Inhibitoren ist gemeinsam, dass sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen als Bortezomib. Insbesondere die periphere Neuropathie, die häufig Dosismodifikationen oder gelegentlich sogar Therapieabbrüche von Bortezomib notwendig macht, fällt bei den beiden neuen Substanzen kaum ins Gewicht. Mit Panobinostat (Farydak®, Novartis), einem Histondeacetylase-Hemmer, erhielt eine Substanz als erste ihrer Klasse in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason die Zulassung in Europa und den USA für die Behandlung des rezidivierten multiplen Myeloms [12]. Panobinostat führt zu einer epigenetischen Reaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie zu einer Hemmung eines (zum Proteasom alternativen) Proteinabbauweges.

## Antikörper gegen das Myelom: ein Paradigmenwechsel findet statt

Bereits seit 25 Jahren ist der Einsatz des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen etabliert und mittlerweile aus deren Behandlungsroutine nicht mehr wegzudenken. Seitdem war man lange vergebens auf der Suche nach einem monoklonalen Antikörper, der den Krankheitsverlauf bei Patienten mit multiplem Myelom ähnlich günstig beeinflussen kann. Seit dem letzten Jahr ist diese Modalität auch für die Behandlung des Myeloms möglich, und das gleich zweimal.

Elotuzumab (Empliciti®, Bristol-Myers Squibb) ist ein Antikörper gegen das Oberflächenantigen SLAMF7 (CD319), das auf normalen und malignen Plasmazellen exprimiert wird (Abb. 1). Hierdurch kann, analog zu Rituximab bei Lymphomen, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität erzielt werden. Dieses Oberflächenantigen findet sich aber auch auf natürlichen Killer (NK)-Zellen, und durch die Bindung von Elotuzumab wird die NK-Zelle und damit das Immunsystem des Patienten aktiviert. Mit diesem dualen Wirkmechanismus kann bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden im

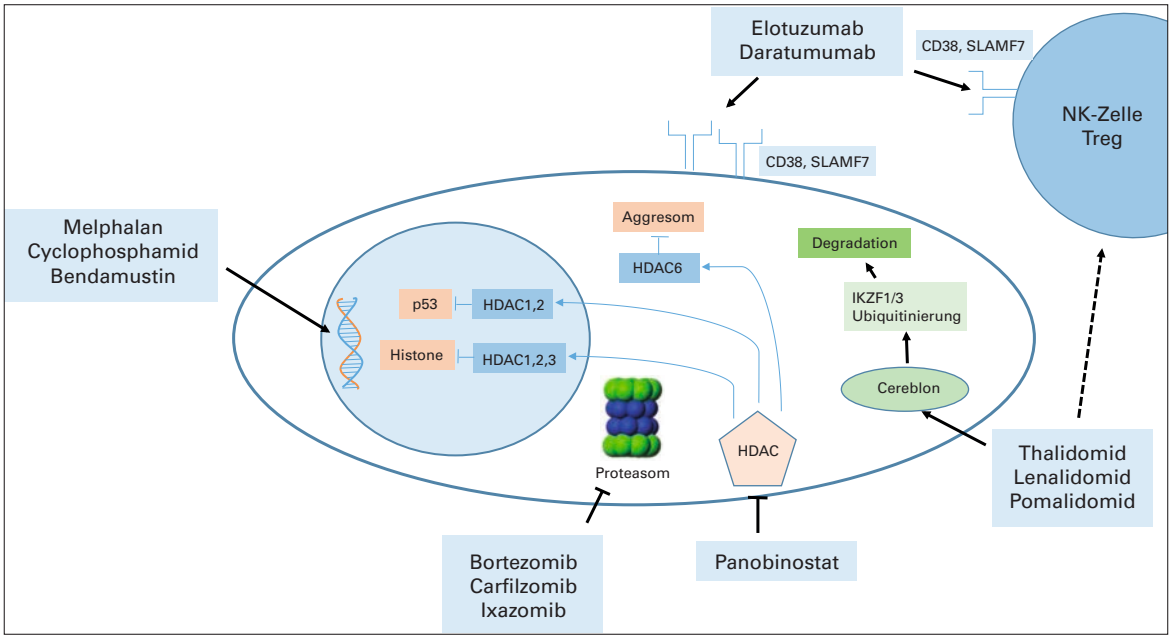


**Abbildung 1:** Die Abbildung zeigt die verschiedenen Angriffspunkte der neuen Substanzen in der Myelomzelle und auf Immunzellen wie natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) oder regulatorischen T-Zellen (Treg) (modiziert nach [16, 17]).

Vergleich zur Behandlung mit den beiden Standardsubstanzen allein [13].

Der zweite monoklonale Antikörper heisst Daratumumab (Darzalex®, Janssen). Er bindet an CD38, welches auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert wird (Abb. 1). Neben den klassischen Antikörper-vermittelten Signalwegen der Zytotoxizität hat Daratumumab ebenfalls einen weiteren immunologischen Wirkmechanismus: da CD38 auch auf immunsupprimierenden regulatorischen T-Zellen exprimiert wird, kommt es durch deren Depletion durch Daratumumab zu einer Reaktivierung des Immunsystems mit vermehrter Aktivierung von zytotoxischen Lymphozyten gegen das multiple Myelom.

Die Ergebnisse der beiden grossen randomisierten Zwillingsstudien CASTOR und POLLUX wurden vor wenigen Wochen publiziert. Durch die Hinzunahme von Daratumumab zu den beiden Standardkombinationen Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason konnte bei Patienten in der Rezidivsituation eine dramatische Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden [14, 15]. Beide monoklonalen Antikörper stehen, basierend auf diesen Ergebnissen, kurz vor der Zulassung in der Schweiz.

Alle neuen Substanzen wurden im Rahmen der Zulassungsstudien bei bereits vorbehandelten Patienten geprüft, so dass die Therapieindikationen teils überlappend sind. Aus diesem Grund haben die behandelnden Ärzte mittlerweile die Qual der Wahl, welche Medikamente sie einsetzen sollen; ein Novum in der Geschichte einer Erkrankung, für die es lange kaum wirksame Therapiealternativen gab. Es ist nun Aufgabe des behandelnden Onkologen oder Hämatologen, für jeden Patienten die optimale Therapie aus dieser Fülle an Optionen zu identifizieren. Hierbei kann man nicht die Effektivität der verschiedenen Kombinationen studienübergreifend vergleichen, da die Patientenkollektive Unterschiede aufwiesen und diese Studien nicht ausreichend gross waren, um auch über die Wirksamkeit bei verschiedenen Subgruppen verlässlich Auskunft geben zu können. Stattdessen muss der Arzt alle verfügbaren Faktoren abwägen, z.B. Art und Anzahl der bereits stattgehabten Vortherapien, das Vorliegen von Komorbiditäten, das Alter sowie die Präferenz des Patienten in Bezug auf die Behandlung (Intensität, Anzahl der notwendigen Visitationen pro Woche, orale oder intravenöse Behandlung), um seinem Patienten die optimale Behandlung anbieten zu können.

Auch wenn diese Entwicklung sehr aktuell ist und Langzeitresultate noch nicht verfügbar sind, kann man jetzt bereits annehmen, dass diese neuen Substanzen die Prognose der Patienten weiter verbessern werden. Dass sich eine Erkrankung, die sich typischerweise durch die Produktion von Antikörpern manifestiert, schliesslich auch durch gezielt wirkende Antikörper effektiv behandeln lassen würde, hätte sich Dr. Bence Jones seinerzeit sicher nicht vorstellen können. Der Weg zur Heilung dieser komplexen Erkrankung ist ein erhebliches Stück kürzer geworden; ein Weg, der vor über 150 Jahren mit Rhabarber und Orangenschalen seinen Anfang nahm.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Panagiotis Samaras
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
panagiotis.samaras[at]usz.ch

**Disclosure statement**
P.S. hat von Celgene, Takeda, Amgen, Novartis und Janssen-Cilag Honorare für Advisory Boards oder Vorträge erhalten. B.C.P. hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur**

1 Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. Br J Haematol. 2000;111:1035–44.
2 Longsworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J Exp Med. 1939;70:399–413.
3 Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA. 1969;208:1680–5.
4 Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood. 1986;67:1298–301.
5 Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341:1565–71.
6 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348:2609–17.
7 Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050–3.
8 Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. Haematologica. 2014;99:1236–8.
9 San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055–66.
10 Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142–52.
11 Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374:1621–34.
12 San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:1195–206.
13 Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373:621–31.
14 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754–66.
15 Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319–31.
16 Ocio EM, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG) Leukemia. 2014;28:525.
17 Laubach JP, et al. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21:4767.