

## Orales Triplett – eine effektive Option beim fortgeschrittenen Myelom

**Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (R/RMM) können heute auf eine rein orale, Proteasom-Inhibitor-basierte Therapie eingestellt werden. Ixazomib hat sich, kombiniert mit Lenalidomid und Dexamethason, in dieser Indikation als effektiv und sicher erwiesen.**

Auch vor dem Hintergrund vieler Neuentwicklungen bleibt die Proteasominhibition konkurrenzfähig, denn die Myelomzellen sind in hohem Maße abhängig von diesem Proteinabbausystem. „Wird das Proteasom gehemmt, ersticken die Zellen quasi in ihrem eigenen Müll“, wie es Prof. Dr. Mascha Binder, Hamburg-Eppendorf, formulierte. Dabei besteht ein Synergismus zwischen Proteasom-Inhibitoren und Imiden, den man sich in gängigen Dreifachkombinationen zunutze macht. Mit Ixazomib (Ninlaro®) wurde dabei erstmals ein rein orales Regime möglich, in dem der Proteasom-Inhibitor mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) kombiniert wird.

Ixazomib wird in einem umfangreichen Studienprogramm namens TOURMALINE in verschiedenen Therapielinien getestet, berichtete Prof. Dr. Christoph Scheid, Köln. Die Zulassungsstudie für die Zweitlinientherapie hieß TOURMALINE-MM1, die Ergebnisse wurden 2016 publiziert (1).

Randomisiert wurden 722 Patienten mit R/RMM, die 1-3 Vortherapien erhalten hatten. 70% hatten schon zuvor einen Proteasom-Inhibitor erhalten, knapp 60% waren stammzelltransplantiert. „Es handelte sich um die frühe Myelom-Therapie, das waren keine austherapierten Patienten“, betonte Prof. Scheid. Die Patienten bekamen entweder IRd oder Rd und Placebo, wobei Ixazomib in einer Dosierung von 4 mg an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus verabreicht wurde.

Das mediane progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt fiel unter Ixazomib 6 Monate länger aus als unter Placebo (20,6 vs. 14,7 Monate; HR=0,74; p=0,01). Mindestens eine partielle Response erreichten 78% der Patienten. Prof. Scheid hob außerdem die hohe Konsistenz der Ergebnisse hervor, die sich in allen Subgruppen zeigte. Selbst bei Patienten, die aufgrund der Tumorgenetik als Hochrisikokandidaten eingestuft werden mussten, war das PFS mit dem von Niedrigrisikopatienten vergleichbar.

Insgesamt erwies sich der Proteasom-Inhibitor als gut verträglich. „Es gab kaum additive Nebenwirkungen im Vergleich zum Rd-Backbone alleine“, konstatierte der Onkologe. Insbesondere wurden keine kardialen oder pulmonalen Toxizitäten beobachtet. Das ist auch vor dem Hintergrund wichtig, dass die Ansprechtiefe mit steigender Therapiedauer noch zunahm, ein möglichst langes Verbleiben auf dieser Therapie also wünschenswert erscheint.

Weitere Studien sollen das Profil von Ixazomib abrunden. Studie MM2 untersucht das IRd-Regime in Erstlinie und Erhaltungstherapie bei Patienten ohne Stammzelltransplantation (SZT). In MM3 und MM4 wird Ixazomib gegen Placebo in der Erhaltungstherapie mit und ohne SZT getestet. Geplant ist noch MM5 mit I-d gegen Pd in Drittlinie oder höher.

*Manuela Arand*

*Satellitensymposium „Proteasom-Inhibition – Oldie but Goldie beim Multiplen Myelom?“, DGHO, 29.09.2017, Stuttgart; Veranstalter: Takeda*

*Literatur:*

*(1) NEJM 2016; 374: 1621-1634*