

Aus Forschung und Entwicklung

Multiples Myelom

Elotuzumab plus Pomalidomid und Dexamethason in der Therapie des multiplen Myeloms

Dr. Miriam Neuenfeldt, Stralsund

Trotz Therapie mit immunmodulatorischen Wirkstoffen und Proteasom-Inhibitoren sind Rezidive und fehlendes Ansprechen häufige Komplikationen des multiplen Myeloms. Therapien mit Kombinationen von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen haben die Prognose dieser Patienten verbessert. Mögliche synergistische klinische Effekte der Kombination von Elotuzumab und Pomalidomid bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom wurden in der ELOQUENT-3-Studie untersucht.

Der immunstimulierende monoklonale Antikörper Elotuzumab (Empliciti®) greift Immunzell-vermittelt Myelomzellen an und ist in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason wirksam in der Behandlung des multiplen Myeloms [2]. Pomalidomid (Imnovid®) ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren und wird in Kombination mit Dexamethason bei Patienten

mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom angewendet, die auf Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor nicht mehr ansprechen [1]. Da Pomalidomid den Immunzell-vermittelten Angriff der Myelomzellen durch Elotuzumab verstärken könnte, wurde in der ELOQUENT-3-Studie die Wirksamkeit von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason untersucht (Tab. 1).

Tab. 1. Studiendesign von ELOQUENT-3 [nach Dimopoulos et al. 2018]

Erkrankung	Multiples Myelom
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elotuzumab plus Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom
Studientyp	Interventionsstudie; multizentrisch, randomisiert, open Label; Phase II
Eingeschlossene Patienten	117, vorbehandelt mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Elotuzumab-Gruppe: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (n = 60) ■ Kontrollgruppe: Pomalidomid + Dexamethason (n = 57)
Endpunkte	Progressionsfreies Überleben (primär); Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben (sekundär)
Sponsor	Bristol-Myers Squibb und AbbVie Biotherapeutics
Studienregister-Nr.	NCT 02654132 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

Nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 9,1 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,3 Monate in der Elotuzumab-Gruppe und 4,7 Monate in der Kontrollgruppe. Das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod war in der Elotuzumab-Gruppe um 46 % geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,54; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,34–0,86; p = 0,008). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen der Therapie war in beiden Gruppen ähnlich: 2,0 Monate versus 1,9 Monate. Jedoch war die Gesamtansprechrate in der Elotuzumab-Gruppe höher verglichen mit der Kontrollgruppe: 53 % versus 26 %. So hatten Patienten der Elotuzumab-Gruppe eine 3,25-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen der Therapie im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe. Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht eindeutig. Es war lediglich ein Trend zugunsten der Elotuzumab-Gruppe erkennbar (HR 0,62; 95%-KI 0,30–1,28). Die Rate der Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 waren in beiden Gruppen ähnlich: 57 % in der Elotuzumab-Gruppe versus 60 % in der Kontrollgruppe. Dabei waren Neutropenie (13 % in der Elotuzumab-Gruppe vs. 27 % in der Kontrollgruppe), Anämie (10 % vs. 20 %) und Hyperglykämie (8 % vs. 7 %) am häufigsten. Insgesamt 65 % der Patienten in beiden Gruppen erlitten Infektionen und bei drei Patienten (5 %) in der Elotuzumab-Gruppe traten Infusionsreaktionen auf.

Diskussion

Diese klinischen Daten bestätigen die Ergebnisse präklinischer Studien

an Mäusen, die bereits synergistische Effekte von Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason zeigten. Zudem weisen die Ergebnisse der ELOQUENT-3-Studie darauf hin, dass diese Dreifachkombination eine Alternative zu anderen Pomalidomid-Dexamethason-basierten Regimen darstellen könnte. Die Autoren räumen jedoch ein, dass diese Ergebnisse in längeren Nachbeobachtungsphasen bestätigt werden müssen, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit, einschließlich des Gesamtüberlebens, beurteilen zu können.

Fazit der Autoren

Bei Patienten mit refraktärem oder rezidiertem multiplen Myelom, die nicht mehr auf Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor ansprechen, führt die Kombination von Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason zu einem signifikant längerem progressionsfreien Überleben und einer höheren Gesamtansprechrate im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason. Dabei ist das Sicherheitsprofil der Dreifachkombination mit dem von Pomalidomid und Dexamethason vergleichbar.

Quelle

Dimopoulos Meletios A, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379:1811–22.

Literatur

1. Fachinformation Imnovid® Hartkapseln. Stand: September 2018.
2. Onkopedia Leitlinie. Multiples Myelom. Stand: Mai 2018; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@/view/html/index.html> (Zugriff am 14.01.19).

Asthma bronchiale

Dupilumab für eine bessere Asthma-Therapie

Solvejg Langer, Stuttgart

Der gegen den Interleukin-4-Rezeptor gerichtete Antikörper Dupilumab könnte neben der atopischen Dermatitis auch eine Therapieoption bei unkontrolliertem Asthma bronchiale sein. Der Antikörper zeigte einen positiven Einfluss auf die Exazerbationsrate, das forcierte expiratorische Volumen und die benötigte orale Glucocorticoid-Dosis. In einer Studie konnte zudem eine verbesserte Lebensqualität für die Patienten gezeigt werden.

Unkontrolliertes Asthma führt zu vermehrten Exazerbationen, dadurch bedingten Krankenhausaufenthalten sowie zu einer verminderten Leistungsfähigkeit und schlechter Lebensqualität.

Etwa 20 % der Asthma-Patienten leiden an unkontrolliertem Asthma mit wiederkehrenden Exazerbationen und persistierenden Symptomen trotz ausgereizter Standard-Therapie mit Controllern. 45 % der Patienten mit schwerem Asthma erhalten neben inhalativen Arzneimitteln oral Glucocorticoide, die aufgrund ihrer nichtselektiven Wirkung mit vielfältigen Nebenwirkungen behaftet sind und zudem eine Immunsuppression bewirken.

Um diesen Patienten zum einen eine weitere Einschränkung der Lungenfunktion zu ersparen und zum anderen Glucocorticoide einzusparen, wurde Dupilumab als neue zusätzliche Therapieoption untersucht.

Dupilumab ist ein humaner Antikörper, der sich gegen den Interleukin-4-Rezeptor richtet und so den Interleukin-4- und Interleukin-13-Signalweg blockiert. Diese sind neben Interleukin 5 häufig an der Vermittlung der Entzündungsreaktionen bei Asthma-Patienten beteiligt.

Seit 2017 ist der Wirkstoff bereits zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen [3]. In den USA darf er auch schon zur Asthma-Therapie

eingesetzt werden [5], in der EU steht diese Zulassungserweiterung noch aus.

Studien

In den beiden Studien LIBERTY ASTHMA QUEST und LIBERTY ASTHMA VENTURE wurde Dupilumab bei unkontrolliertem bzw. glucocorticoidabhängigem Asthma untersucht (Tab. 1).

1902 Patienten mit unkontrolliertem Asthma erhielten verschiedene Dosen des Antikörpers oder Placebo zusätzlich zur bestehenden Dauertherapie mit inhalierbaren Glucocorticoiden und ggf. langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, langwirksamen Muscarinantagonisten, Leukotrien-Antagonisten oder Methylxanthin [1]. An 210 Patienten unter oraler Glucocorticoid-Therapie wurde untersucht, ob die zweiwöchentliche Gabe von Dupilumab eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis ermöglicht [4]. In beiden Studien wurden zudem Sicherheitsaspekte erfasst.

Ergebnisse

Unkontrolliertes Asthma

Für beide Dupilumab-Dosierungen war bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma die Exazerbationsrate