**Carfilzomib – ein neues Medikament am Himmel der Myelom Therapie**

Carfilzomib (Kyprolis®) ist ein neuer Proteasom Inhibitor mit beträchtlicher anti-Myelom Wirkung und einem günstigen Nebenwirkungsprofil, wobei insbesondere die geringe Neurotoxizität als besonderes Plus zu erwähnen ist. Beim Proteasom handelt es sich um eine intrazelluläre Struktur, die für den Abbau von Eiweißkörpern verantwortlich ist, aber auch bestimmte Zellfunktionen, die für das Zellwachstum wichtig sind, beeinflusst. Carfilzomib zeichnet sich im Vergleich zu Bortezomib (Velcade®) durch eine noch höhere Selektivität und irreversibler Hemmung des Proteasoms aus. Diese Eigenschaften dienen unter anderem als Erklärung für die überlegene Aktivität von Carfilzomib gegenüber anderen Proteasominhibitoren.

Phase 2 Studien zeigen eine beeindruckende Wirksamkeit einer Monotherapie mit Carfilzomib bei vorbehandelten relapsierten, beziehungsweise refraktären Patienten mit multiplem Myelom. Eine beachtliche Wirksamkeit wurde auch bei jenen Patienten beobachtet, die bereits mit Bortezomib und/oder Lenalidomid (Revlimid®) vorbehandelt waren. In Abhängigkeit von den Patienten Charakteristika und der Anzahl an Vorbehandlungen wurden mit einer Carfilzomib Monotherapie Ansprechraten zwischen 17 und 52% erreicht.

Aufbauend auf diese Ergebnisse kam es zur Initiierung von groß angelegten Vergleichsstudien (ASPIRE, ENDEAVEOR und CLARION). In der ASPIRE Studie wurden relapsierte Patienten mit einer Lenalidomid-Dexamethason Therapie mit oder ohne Zugabe von Carfilzomib behandelt. Die Auswertung zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (26.3 vs. 17.6 Monate) in der Carfilzomib Behandlungsgruppe. Gleiches gilt für das Therapieansprechen (87.1% vs. 66.7%) und die Überlebensrate nach 24 Monaten (73.3% vs. 65%). Besonders ermutigend erwies sich die Analyse der therapieassoziierten Nebenwirkungen, die durch Carfilzomib nicht erhöht wurde; Im Gegenteil, bei Patienten, die zusätzlich mit Carfilzomib behandelt wurden konnte eine bessere Lebensqualität beobachtet werden.

Erste Zwischenberichte der ENDEAVOR Studie lassen auf ähnlich positive Ergebnisse hoffen. Hier wird ein direkter Vergleich von Dexamethason in Kombination mit entweder Bortezomib oder Carfilzomib bei relapsierten Patienten durchgeführt. Kürzlich wurde verlautbart dass die Kombination mit Carfilzomib zu einer Verdopplung der progressionsfreien Überlebenszeit führt (18.7 vs. 9.4 Monate). Wie schon in der ASPIRE-Studie wurde kein Unterschied in der Rate der wichtigsten Nebenwirkungen beobachtet, mit Ausnahme der therapieassoziierten peripheren Neuropathie, die in der Carfilzomib Gruppe deutlich seltener zu beobachten war.

Ebenfalls ausständig sind die Ergebnisse der dritten großen Phase III Studie, CLARION. Hier wird ein Vergleich von Bortezomib-Melphalan-Prednison mit Carfilzomib-Melphalan-Prednison bei relapsierten Patienten durchgeführt. Eine Auswertung dieser Studie ist für das Jahr 2016 geplant. Allerdings lassen die bereit bisher ermittelnden Daten eine vielversprechende Zukunft von Carfilzomib im Behandlungskonzept des multiplen Myeloms erwarten. Sowohl in der ASPIRE als auch der ENDEAVOR Studie konnte die progressionsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert werden, und das bei einem gleichbleibenden oder sogar verbessertem Nebenwirkungsprofil und einem damit verbundenem Anstieg der Lebensqualität. Bedenkt man, dass in diese Studien nur relapsierte Patienten, die bereits eine oder mehrere Vortherapien erhalten haben, eingeschlossen wurden, erscheinen die ermittelten Daten noch positiver.

Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig,

Wilhelminenkrebsforschungsinstitut, c/o I. Medizinische Abteilung

Zentrum für Onkologie, Hämatologie mit Ambulanz und Palliativmedizin

Wilhelminenspital, Wien