

Drug Repurposing in der Behandlung des Glioblastom-Rezidivs

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems im Erwachsenenalter. Die Erkrankung betrifft ca. 3,2 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (1). Trotz mancher Fortschritte in der operativen und adjuvanten Behandlung in den letzten Dekaden führt die Erkrankung regelmäßig zum Tod. Der Krankheitsverlauf ist durch eine hohe Symptomlast und daraus resultierende Einschränkung der Lebensqualität sowie durch die nahezu sichere Rezidivierung des Glioblastoms gekennzeichnet. Mit der Erstlinientherapie beträgt das mediane Gesamtüberleben (mOS) ab Diagnosestellung 14,6 Monate (2), wobei weniger als 5% der Patienten 5 Jahre überleben (3). Die histo- und molekularpathologische Einteilung des Glioblastoms erfolgt nach der 2016 zuletzt aktualisierten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (4). Der zuzufolge sind der Mutationsstatus des Isocitratdehydrogenase (IDH)-Gens und der Verlust chromosomalen Materials des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19 (1p/19q-Kodeletion) relevante Biomarker beim Glioblastom. Das DNA-Reparaturprotein O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT), dessen O⁶-Position die Zielstruktur für alkylierende Zytostatika ist, wird durch Hypermethylierung des gleichnamigen Gen-Promoters vermindert exprimiert und die betroffene Glioblastom-Zelle dadurch chemosensibler. Wegen seiner prognostischen und prädiktiven Relevanz ist die Bestimmung des MGMT-Promoter-Methylierungsstatus im Rahmen der molekularen Diagnostik Standard (5).

Erstlinientherapie beim Glioblastom

Die Erstlinientherapie besteht bei operablen Glioblastomen aus der makroskopischen Komplet- (gross total resection, GTR) oder supramaximalen Resektion des Tumors unter Wahrung der sog. onkofunktionalen Balance. In den letzten 15 Jahren wurden hierzu intraoperative Methoden entwickelt, mit denen sowohl die funktionelle Sicherheit der Operation erhöht als auch das durchschnittliche Resektionsausmaß vergrößert werden konnte. Hierzu zählen insbesondere die Tumor-Fluoreszenz mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) (6) und die intraoperative Magnetresonanztomographie (iOP-MRT) (7) in Verbindung mit verschiedenen Methoden des intraoperativen Neuromonitorings. Auch wenn die bioptische Diagnosesicherung ohne Tumorresektion zur Einleitung der adjuvanten Therapie weiterhin – insbesondere bei nicht sinnvoll resektablen Tumoren – Anwendung findet, ist die unter Beachtung des neurologischen Funktionserhalts maximal mögliche operative Zytoreduktion vor Durchführung einer Radiochemotherapie (RCT) von prognostischer Bedeutung. Aktuelle Daten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des 2-Jahres-Überlebens durch eine GTR um 19% und die des 12-monatigen progressionsfreien Überlebens (PFS) um 51% erhöht wird (8).

Nach der Resektion des Tumors erfolgt in der Erstlinientherapie die adjuvante Bestrahlung sowie konkomitante Chemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid. Im Anschluss an die komplettierte RCT wird die orale Temozolomid-Gabe für 6 Zyklen im 5/28-Schema fortgesetzt. Patienten, deren molekularpathologisches Tumorprofil einen hypermethylierten MGMT-Promoter aufweist, können im Rahmen der Erstlinientherapie ein weiteres alkylierendes Zytostatikum (Lomustin) erhalten (9). Darüber hinaus findet die nahezu kontinuierliche Applikation der elektrischen Wechselfeldtherapie (tumor treating fields, TTFs) zunehmende Anwendung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (10-13).

Behandlungsoptionen beim Glioblastom-Rezidiv

Der Verlauf nach dem Auftreten des nahezu sicher zu erwartenden Glioblastom-Rezidivs ist durch zunehmende Akzeleration des Tumorwachstums und Therapieresistenz gekennzeichnet. Das mPFS nach Auftreten des Rezidivs beträgt in aktuellen Studien zwischen 2 und 6 Monate (14, 15), das mOS ca. 9 Monate (16). Für die Behandlung des Glioblastom-Rezidivs existiert kein Standard. Sofern sinnvoll, ist eine erneute makroskopisch vollständige Resektion des Tumors anzustreben. Auch die erneute Bestrahlung kann je nach bereits initial applizierter kumulativer Organdosis in Betracht kommen. Ergänzt werden kann die strahlentherapeutische Behandlung v.a. kleinerer inoperabler Glioblastom-Rezidive durch die Bestrahlung mit einem robotergestützten Linearbeschleuniger (Cyberknife-Behandlung). Darüber hinaus finden noch verschiedene Reserve-Chemotherapielinien (17, 18), immunologische Therapieformen (19-21) und molekular gerichtete Therapien (16) Anwendung.

Entwicklung eines Medikamentencocktails zur Rezidiv-Behandlung

Allen bisherigen adjuvanten Behandlungsformen des Glioblastom-Rezidivs ist die eingeschränkte Wirksamkeit gemein. Mit dem Ziel, eine tolerable Therapie zu entwickeln, die die Prognose von Patienten mit Glioblastom-Rezidiv verbessert, wurde 2013 das Konzept des koordinierten pharmakologischen Angriffs auf Überlebenssignalwege in Glioblastom-Zellen (Coordinated Undermining of Survival Paths, CUSP) mit 9 umgewidmeten Medikamenten publiziert (22). Es ist bekannt, dass beim Glioblastom multiple und sich überschneidende, wachstumsfördernde sowie antiapoptotische Signalwege existieren, welche als „Netzwerk des Tumorüberlebens“ bezeichnet werden können (23-27). Um dieses Netzwerk dauerhaft zu inhibieren, bedarf es der simultanen Inaktivierung mehrerer Signalwege und pathogenetischer Mechanismen. Dieses theoretische Konzept kann durch das Bild des Nil-Deltas illustriert werden: Wenn es nicht möglich ist, den Hauptstrom zu blockieren, besteht die einzige Möglichkeit, den Einstrom des Wassers in das Meer zu verlangsamen, in der gleichzeitigen Unterbindung möglichst vieler Flussarme (Abb. 1). Vor diesem Hintergrund wurde ein Behandlungsprotokoll aus 9 vermarkteten Medikamenten erstellt, deren Originalindikationen auf nicht-onkologischem Gebiet liegen. Diese Medikamente wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

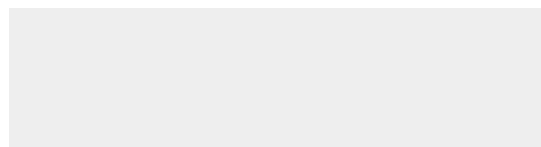
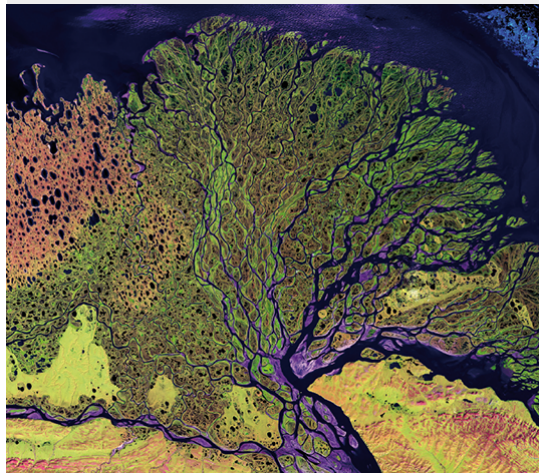


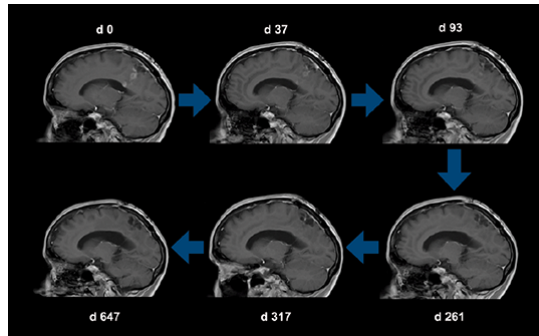
Abb. 1: Exemplarische Darstellung eines Fluss-Deltas im Satellitenfoto (gemeinfrei – https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Lena_River_Delta_-_Landsat_2000.jpg).



1. Bekannte Interferenz mit einem bekannten wachstumsfördernden oder antiapoptotischen Signalweg beim Glioblastom.
2. Valide und durch klinische Langzeiterfahrung bestätigte pharmakologische Charakterisierung.
3. Geringe Wahrscheinlichkeit multipler mittlerer oder einzelner schwerer unerwünschter Wirkungen (z.B. durch Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktion).
4. Konzertierte Wirkung gegen das Glioblastom.

Anhand dieser Kriterien wurden in einem komplexen mehrstufigen Auswahlprozess 9 Substanzen (Aprepitant, Auranofin, Captopril, Celecoxib, Disulfiram, Itraconazol, Minocyclin, Ritonavir und Sertralin) identifiziert, welche zusammen mit metronomischem niedrig dosierten (20 mg/m² Körperoberfläche 2x täglich) Temozolomid (CUSP9v3) auf ihre pharmakologische Kompatibilität geprüft wurden (28). Die präklinische Wirksamkeit eines Vorläufer-Cocktails (CUSP9*) konnte sowohl mit als auch ohne gleichzeitige Temozolomid-Gabe bestätigt werden (29). Die daraufhin im Rahmen von 8 individuellen Heilversuchen mit mehrfach vorbehandelten und gesundheitlich schwerst beeinträchtigten Patienten mit Glioblastom-Rezidiv gewonnenen Erfahrungen zeigten eine akzeptable Verträglichkeit der Behandlung (30). Nachfolgend wurde mit Förderung durch die belgische Stiftung Anticancer Fund eine klinische Phase-Ib/IIa-Studie (proof-of-concept trial) zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie initiiert. Diese für 10 Patienten mit nachgewiesenem Glioblastom-Rezidiv genehmigte Studie (NCT02770378) konnte den ersten Patienten im November 2016 einschließen, wurde im April 2019 abgeschlossen und befindet sich bei Drucklegung dieses Manuskripts in der Erhaltungstherapie- und Auswertungsphase.

Abb. 2: Darstellung eines kontinuierlichen Tumorregresses über 637 Tage unter CUSP9v3 seit Beginn der Behandlung (sagittale T1-gewichtete Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel).



Ablauf und Zwischenergebnisse der CUSP9v3-Studie

Die Einleitung der Therapie der Patienten innerhalb der Studie erfolgte während eines 35-tägigen Induktionszyklus unter partiell (18 Tage) stationären Bedingungen. In diesem Zyklus wurden die 9 Studienmedikamente und Temozolomid schrittweise eindosiert (Tag 1-18) und dann die Dosen der 10 Medikamente in die Zielbereiche gesteigert (Tag 19-35). Im Anschluss wurden die Behandlung und Überwachung ambulant im Rahmen von ein- bzw. zweiwöchigen Kontrollen fortgesetzt. Der geplante Behandlungszeitraum betrug primär 12 Monate. In den Fällen, in denen der primäre Behandlungszeitraum ohne Progression verlief (zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Manuskripts bei 5 von 10 Patienten), wurde eine zeitlich unbegrenzte Erhaltungstherapie-Phase mit monatlichen Kontrollen angeschlossen. Endpunkte dieser Erhaltungstherapie sind Tumorprogress und inakzeptable Toxizität.

Insgesamt zeigte sich ein hohes Maß an Sicherheit bei befriedigender Verträglichkeit der Medikation. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählten Fatigue, Übelkeit, Tremor, Gangataxie, Anstieg der Leberenzyme und eine milde Knochenmarkdepression. Durch gezielte Anpassung und Re-Adaptierung der Dosierung einzelner Medikamente bei durch sie verursachten unerwünschten Wirkungen konnte das Behandlungsprotokoll bei allen Patienten ohne das Auftreten schwerer Toxizität umgesetzt werden.

Bei 5 von 10 Patienten trat bereits innerhalb der ersten 3 Monate nach Studieneinschluss ein früher Tumorprogress auf. Die anderen Patienten erreichten ein PFS von mind. 12 Monaten zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Manuskripts (Abb. 2). 5 von 10 Patienten erreichten die Erhaltungstherapie-Phase ohne erneute Progression. Das mOS und mPFS dieser Patienten beträgt aktuell 21,5 Monate seit Studieneinschluss (Bereich: 17-28 Monate).

Die Behandlung des Glioblastom-Rezidivs mit CUSP9v3 ist unter ambulanten Bedingungen mit regelmäßigen Kontrollen und individueller Dosisanpassung einzelner Medikamente sicher und verträglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl im Rahmen der durchgeführten einarmigen Phase-Ib/IIa-Studie müssen die Ergebnisse hinsichtlich des mOS und mPFS mit Vorsicht interpretiert werden. Im Vergleich zu 14 in den Jahren 2017 und 2018 durchgeführten Studien zur adjuvanten Therapie des Glioblastom-Rezidivs, in denen das 6-monatige PFS zwischen 10 und 52% betrug, ermutigen die bisherigen Zwischenergebnisse der CUSP9v3-Studie jedoch zur weiteren Untersuchung dieses Behandlungsansatzes.

Ausblick

Eine konfirmatorische klinische Studie des CUSP9v3-Behandlungsansatzes befindet sich gegenwärtig in der Planung. Darüber hinaus werden in einem in Kürze beginnenden wissenschaftlichen Kooperationsprojekt potentiell synergistische zelluläre Therapieeffekte einer Kombination aus CUSP9v3 und TTFields zunächst in vitro untersucht.

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Prof. Dr. med. Marc-Eric Halatsch

Neurochirurgische
Universitätsklinik Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm

E-Mail: marc-eric.halatsch@uniklinik-ulm.de



Tim Heiland

Neurochirurgische
Universitätsklinik Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm

E-Mail: tim.heiland@uniklinik-ulm.de

ABSTRACT

T. Heiland, M.-E. Halatsch, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurochirurgie.

Despite advances in neurosurgical techniques and adjuvant therapies, the prognosis of patients with glioblastoma remains dismal. No standard of care exists for tumor recurrence after first-line therapy. We report the design and initial results of a single-arm proof-of-concept phase Ib/IIa clinical trial for the treatment of recurrent glioblastoma with nine repurposed non-oncologic drugs and metronomic temozolomide. In this pilot study with 10 patients, we observed satisfactory treatment tolerability and a remarkable 12-month progression free-survival of 50%. A confirmatory trial is currently being developed.

Keywords: *Glioblastoma, recurrence, drug repurposing, pilot clinical trial*