

## Pracinostat soll Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittenem Blutkrebs erweitern

**Datum:** 21.05.2018

**Original Titel:**

Phase 1 dose escalation multicenter trial of pracinostat alone and in combination with azacitidine in patients with advanced hematologic malignancies

Pracinostat ist ein neuartiger Wirkstoff, der zur Behandlung von fortgeschrittenen Blutkrebserkrankungen entwickelt wurde. Der Wirkstoff reichert sich in Krebszellen an und hemmt dort gezielt bestimmte Eiweißstoffe, sogenannte Histon Deacetylasen. Dadurch werden verstärkt Eiweißstoffe aktiviert, welche die Entstehung von Krebszellen verhindern (Tumorsuppressor-Proteine), was letztlich zum Absterben der Krebszellen führt. Da fortgeschrittene Blutkrebserkrankungen häufig schwer zu behandeln sind (refraktär), wird intensiv an der Entwicklung neuer Wirkstoffe geforscht.

### **Intensive Erforschung neuer Wirkstoffe für akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom**

In dieser frühen Studie aus den USA und Singapur wurden Sicherheit und Wirkung einer Therapie mit Pracinostat alleine und in Kombination mit dem etablierten Wirkstoff Azacitidin untersucht. Außerdem diente diese Studie zur Ermittlung der maximal verträglichen Dosis und der empfohlenen Dosis von Pracinostat für Folgestudien. Dazu wurden insgesamt 44 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) in die Studie aufgenommen. Die Gabe von Pracinostat erfolgte in Tablettenform pro 4-Wochen-Zyklus dreimal wöchentlich für die ersten drei Wochen.

### **Pracinostat allein oder ergänzend zu Azacitidin**

Die maximal verträgliche Dosis für Pracinostat lag bei 120 mg und die empfohlene Dosis lag bei 60 mg. Zwei Patienten mit AML zeigten ein Ansprechen auf Pracinostat, wobei ein Patient eine vollständige Remission (andauernde Abschwächung der Symptome ohne Heilung) aufwies. Als Test des Wirkungsmechanismus konnte ein dosisabhängiger Anstieg der Pracinostat-Konzentration im Blut beobachtet werden. Ein ähnlicher Anstieg der chemischen Reaktion, die durch die Blockierung der Ziel-Eiweißstoffe entsteht, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Als Zusatz wurden 10 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom mit einer Kombination aus Pracinostat und Azacitidin behandelt. Davon erreichten 9 Patienten eine komplette Remission, die außer Thrombozytopenie (Verringerung der Blutplättchen) bei drei Patienten keine zusätzliche Giftigkeit aufwies.

### **Pracinostat als Monotherapie kaum wirksam, als Ergänzung aber ein Gewinn**

Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren, dass eine Pracinostat-Behandlung von Patienten mit AML oder MDS sicher ist, jedoch als Monotherapie (Therapie mit nur einem Wirkstoff) eine eher geringe Wirksamkeit hat. Weitere Studien müssen zeigen, ob Pracinostat vor allem in Kombination mit anderen Wirkstoffen eine wirksame Behandlungsoption für fortgeschrittenen Blutkrebs darstellt.

**Referenzen:**

Abaza YM, Kadia TM, Jabbour EJ, Konopleva MY, Borthakur G, Ferrajoli A, Estrov Z, Wierda WG, Alfonso A, Chong TH, Chuah C, Koh LP, Goh BC, Chang JE, Durkes DE, Foudray MC, Kantarjian HM, Dong XQ, Garcia-Manero G. Phase 1 dose escalation multicenter trial of pracinostat alone and in combination with azacitidine in patients with advanced hematologic malignancies. *Cancer*. 2017 Dec 15;123(24):4851-4859. doi: 10.1002/cncr.30949. Epub 2017 Aug 25.