

Stellungnahme von Herrn Prof. H. Einsele zur Pressemitteilung der Universität Heidelberg vom 02.08.2007 zu dem Thema der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Laborversuchen mit dem Proteasom Inhibitor Bortezomib auf dessen klinische Anwendung beim Multiplen Myelom

Die Pressemitteilung bezieht sich auf zwei Publikationen aus dem Institut für Immunologie der Universität Heidelberg. In diesen Veröffentlichungen wird über einen Laborversuch berichtet, bei dem eine Burkitt- Lymphom Zelllinie (aggressive Non-Hodgkin- Lymphomzellen) durch kontinuierliche Inkubation mit dem Proteasom Inhibitor Bortezomib eine Resistenz entwickelt. Diese in vitro Daten werden in der Pressemitteilung unzulässigerweise auf die klinische Anwendung beim Multiplen Myelom übertragen. Dabei werden Daten aus klinischen Studien nicht diskutiert, die belegen, dass Patienten nach einer Therapie mit Velcade länger leben als nach Behandlung mit der Vergleichstherapie.

Im August 2007 wurde von der Presseabteilung der Universität Heidelberg eine Mitteilung über eine potentielle Resistenzentwicklung von Bortezomib verfasst, die zu einer starken Verunsicherung von Patienten geführt hat.

Ziel dieser Stellungnahme ist es, die der Pressemitteilung zugrunde liegenden Daten in den aktuellen wissenschaftlichen Zusammenhang zu stellen und die Schlussfolgerungen zu objektivieren.

Die Mitteilung basiert auf zwei Publikationen, die im Mai 2007 in biochemischen Journals elektronisch erschienen sind [C. Naujokat et al, Biochim.Biophys. Acta 2007 und D. Fuchs et al, J. Cell.Biochem. 2007].

Hierin wird ein Laborversuch beschrieben, bei dem eine Burkitt Lymphom Zelllinie (aggressive Non-Hodgkin- Lymphomzellen) mit dem Proteasom Inhibitor Bortezomib kontinuierlich inkubiert wird. Zu Beginn konnte ein effektives Abtöten der Burkitt Lymphom Zellen nachgewiesen werden. Nach 4 bis 6 Wochen kam es zu einer Vermehrung von Burkitt Lymphomzellen, die resistent gegen eine Bestrahlung und Staurosporin (Substanz, die den programmierten Zelltod einleitet) waren.

Die Arbeit von Fuchs et al. beschreibt die Unterschiede der so erzeugten resistenten Zelllinien zu Wildtyp- Zelllinien. Es wurde keine Resistenzentwicklung unter klinischen Gesichtspunkten beschrieben.

In der Pressemitteilung wird dann der Bogen von diesen Laborversuchen an isolierten Burkitt- Lymphomzellen zur Behandlung von Menschen, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind, geschlagen. Dies ist im Paper nicht beabsichtigt und stellt eine Überinterpretation dar.

Hierdurch ist eine große Verunsicherung eingetreten, die sich in den Patientenchatrooms im Internet verbreitet und vermutlich zum Schaden der Patienten führt. Bei den Patienten ist der Eindruck entstanden, dass nach 4 bis 6 Wochen einer Behandlung mit Bortezomib eine Veränderung ihrer Erkrankung eintreten kann, die nicht mehr therapierbar sei. Hieraus ziehen viele Patienten den Schluss, sich nicht (mehr) mit Bortezomib behandeln zu lassen.

Die Übertragbarkeit der in den Publikationen beschriebenen Laborversuchsergebnisse auf die klinische Anwendung von Bortezomib ist aus verschiedenen Gründen unzulässig:

1. aus einem Laborversuch an Zellen (in vitro) ist nicht auf die Situation im Menschen (in vivo) zu schließen
2. zudem ist die untersuchte Burkitt Lymphom Zelllinie eine andere Blutkrebszelle als die Myelomzelle
3. die klinische Anwendung von Bortezomib erfolgt nach einem völlig anderen Schema als in der Publikation dargestellt: die Resistenzentwicklungen, die im Laborversuch beobachtet wurden, sind unter einer Dauerapplikation mit Bortezomib entstanden, während in der klinischen Anwendung Bortezomib pulsatil verabreicht wird, d.h. als kurze Injektion zweimal pro Woche über einen begrenzten Zeitraum
4. es ist ein klassisches und bekanntes Phänomen, dass maligne Zellen bei Dauerinkubation mit Chemotherapeutika regelhaft eine Resistenz entwickeln [Su, Brit.J. Haem. 1994]
5. weiterhin beweist die Arbeit nicht die Entstehung einer Resistenz; es wurde nicht gezeigt, dass es sich nicht möglicherweise um eine Selektion bereits zu Beginn bestehender resistenter Zelllinien handelt

Vor allem sprechen jedoch die Ergebnisse aus den großen klinischen Bortezomib-Therapiestudien gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Heidelberger Immunologen auf die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom.

In einer internationalen, multizentrischen Studie mit insgesamt 669 Patienten mit rezidiertem Multiplem Myelom konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Bortezomib der Behandlung mit Dexamethason (eine Standardtherapie in dieser Situation) signifikant überlegen ist. Die Patienten, die Bortezomib erhielten, zeigten ein Ansprechen auf die Therapie in 43% während die mit Dexamethason behandelten Patienten nur in 18% ein Ansprechen zeigten. Die Patienten wurden nachbeobachtet (im Mittel 22 Monate) und dieser Vorteil in der Ansprechrate konnte auch bezüglich der Überlebenszeit nachgewiesen werden: die mit Bortezomib behandelten Patienten hatten einen signifikanten Überlebensvorteil von 6 Monaten gegenüber den mit Dexamethason behandelten Patienten [Richardson et al, Blood 2007].

Viele andere Studien mit Bortezomib allein oder in Kombination mit Dexamethason oder anderen Chemotherapeutika belegen die gute Wirksamkeit dieser Substanz und zeigen keinerlei Hinweis darauf, dass die Patienten frühzeitig ein Rezidiv erleiden, das keiner Therapie mehr zugänglich ist.

Außerdem ist kürzlich eine retrospektive Datenerhebung abgeschlossen worden, bei der Patienten nach einer erfolgreichen Therapie mit Bortezomib im Falle eines Rezidivs erneut eine Behandlung mit Bortezomib erhielten. Und es konnte gezeigt werden, dass Bortezomib auch dann erneut wirksam war. Diese Daten werden auf dem diesjährigen Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) präsentiert [Kropff et al].

Eine Heilung des Multiplen Myeloms durch eine Chemotherapie ist gegenwärtig leider nicht möglich. Die Erkrankung wird durch die Behandlung unterschiedlich lange zurückgedrängt und es ist eine Frage der Zeit, wann es zum Rezidiv kommt. Weiterhin liegt es in der Biologie der Erkrankung, dass es zu einer Zunahme der Aggressivität der Myelomzellen im Krankheitsverlauf kommt, so dass jedes weitere Rezidiv schwieriger zu behandeln ist.

Insofern ist die Behandlung eines Patienten mit Multiplem Myelom eine Herausforderung, die ein vertrauensvolles Zusammenarbeiten des Arztes und Patienten

unbedingt erfordert um für den jeweiligen Patienten in seiner besonderen Situation die individuell bestmögliche Therapie zu wählen. Durch eine solche Pressemitteilung werden die Patienten verunsichert, die sich ohnehin in einer schwierigen Situation befinden.

Prof. H. Einsele
Würzburg