

Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM)
Ein Zusammenschluss deutschsprachiger Selbsthilfegruppen in Belgien, Deutschland,
Österreich, Schweiz

www.myelom.org



Experten prüfen gegenwärtige und zukünftige Forschung über neue Behandlungsoptionen beim multiplen Myelom

Von Melissa Cobleigh und Maike Haehle, übersetzt von Sabine Schock, APMM

Vom 19. Okt 2011

Im Frühjahr diesen Jahres veröffentlichte eine internationale Gruppe von Myelomexperten eine Übersicht über den gegenwärtigen Stand der Forschung bei neuen Myelombehandlungen. Diese Übersicht beschrieb nicht nur eine Reihe potenzieller neuer Myelombehandlungen, sondern beinhaltete auch die Meinung der Experten, in welche Richtung die Therapieforschung in der Zukunft gehen sollte.

In Anbetracht des Antrages auf Zulassung für Carfilzomib bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der kommenden Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie - die zweifellos Diskussionen über viele neue potenzielle Myelombehandlungen beinhalten wird - scheint es angebracht, einige der in der Übersicht genannten Schlüsselthemen hervorzuheben.

Die Experten beginnen ihre Resümee mit der Bemerkung, dass es trotz bedeutender Fortschritte bei der Behandlung des multiplen Myeloms während des letzten Jahrzehnts weiterhin eine Herausforderung bleibt, wirksame Therapien für Patienten mit hohem Risiko für einen frühen Rückfall und für Patienten, die refraktär gegen viele Medikamente oder Medikamenten-Kombinationen sind, zu finden. Das macht die Suche nach neuen Behandlungen besonders wichtig.

Die nächste Generation neuer Substanzen

Behandlungen, die die neuen Substanzen Velcade (Bortezomib), Thalidomid und Revlimid (Lenalidomid) enthalten, haben eine Schlüsselrolle in der Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei Myelompatienten gespielt. Laut den Autoren des Artikels sind neue Medikamente, die ähnlich wie diese neuen Substanzen arbeiten, sich in Wirkung oder Sicherheit jedoch verbessert haben, in klinischen Studien in den letzten Jahren besonders vielversprechend.

Carfilzomib: Der Nachfolger von Velcade

Velcade arbeitet als Proteasomenhemmer, der für die Zerstörung von Proteinen sowohl in gesunden als auch in krebsbefallenen Zellen verantwortlich ist. Die Behandlung mit Velcade läuft auf die Anhäufung von Proteinen innerhalb der Zelle hinaus, und man ist der Meinung, dass diese Anhäufung zum Zelltod führt, was wiederum das Krebswachstum unterdrückt.

Carfilzomib, ein Medikament, das zu derselben Medikamentenklasse wie Velcade gehört, hat hohe Wirkung in klinischen Studien gezeigt und hat weniger Nebenwirkungen als Velcade (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon). Besonders bemerkenswert sind seine niedrigeren Raten an peripherer Neuropathie (Nervenschäden in den Extremitäten).

Es sind auch andere Proteasomenhemmerstoffe in Entwicklung, einschließlich Salinosporamid A (NPI-0052) und MLN9708/2238, ein chemischer Verwandter von Velcade, der oral eingenommen werden kann.

Pomalidomid: Der Nachfolger von Revlimid

Pomalidomid ist eng mit Thalidomid und Revlimid verwandt. Alle drei Substanzen gehören zu den immunmodulatorischen Substanzen (Medikamente, die das Immunsystem betreffen), wobei die genauen Wege, wie diese Klasse von Medikamenten wirkt, weiterhin unklar ist. Sie ermuntern anscheinend das Immunsystem des Patienten, Myelomzellen anzugreifen und zu zerstören. Klinische Studien haben gezeigt, dass Pomalidomid auch bei Patienten wirksam ist, die gegen die Behandlung mit Thalidomid, Velcade und Revlimid refraktär sind (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Dr. Vincent Rajkumar, Professor für Medizin an der Mayo Klinik, bemerkte kürzlich in einer Kolumne für Myeloma Beacon, dass von den vielen Substanzen, die zurzeit in der Entwicklung für das multiple Myelom sind, nur Pomalidomid und Carfilzomib bedeutende Einzelsubstanzwirksamkeit in vielen klinischen Studien gezeigt haben (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Zusätzlich zu den Verbesserungen, die in den zurzeit verfügbaren Myelom-Substanzklassen gemacht werden, wird weiter geforscht, um neue Medikamentenklassen zu identifizieren.

Die Autoren des Übersichtsartikels glauben, dass mehrere Medikamente großes Potential in der Kombination mit anderen zurzeit genehmigten Medikamenten wie Velcade haben können (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon), auch wenn sie als Einzelsubstanz keine große Wirksamkeit zeigen. Diese schließen die Histondeacetylase-Hemmerstoffe Zolinza (Vorinostat), Panobinostat und Istodax (Romidepsin) ein, die in Verbindung mit Velcade Wirkung gezeigt haben.

Der anti CS-1 Antikörper Elotuzumab ist auch in diese Liste aufgenommen worden. Diese Substanz nimmt Proteine ins Visier, die sich auf der Oberfläche von Myelomzellen, aber nicht auf gesunden Zellen zeigen. Es laufen zurzeit klinische Studien, die die Wirksamkeit von Elotuzumab bei refraktären oder rezidivierten Patienten untersuchen. Es wird vermutet, dass das Medikament am Besten in Verbindung mit Revlimid und Dexamethason, nicht aber als Einzelsubstanz wirksam sein wird.

Andere potenzielle Substanzen, die am besten in der Kombination mit vorhandenen Therapien wirksam sein können, schließen Hitzeschockprotein-Hemmerstoffe (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon), Phosphoinositide 3-Kinase-Hemmerstoffe (zum Beispiel Perifosin) und mTOR Hemmerstoffe, wie Torisel (Temsirolimus) ein. Zurzeit ist jedoch keines der Medikamente in diesen Substanzklassen von der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) spezifisch zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen.

Die Autoren schließen ihre Übersicht über den Stand der gegenwärtigen Forschung über neue Myelombehandlungen, indem sie eine Buchstabensuppe von Substanzen in frühstufigen klinischen Studien nennen - Substanzen wie ASS 011, BHQ880, BI-505, Defibrotid, GDC-0449, Imetelstat (GRN163L), MLN4924, MLN8237, NVP-BEZ235 und Siltuximab (CNT 328). Außerdem

beschreiben die Autoren mehrere potenzielle frühstufige Behandlungen, die das Immunsystem des Körpers stimulieren sollen, um Myelomzellen anzugreifen.

Verbesserung der Ergebnisse klinischer Studien

Laut den Autoren der Übersicht gibt es eine Vielzahl vielversprechender Substanzen in vorklinischen Studien, die für das multiple Myelom entwickelt werden. Diese vorklinischen Studien werden nicht am Menschen, sondern stattdessen in anderen Krankheitsmodellen wie Myelomzellen im Labor oder kleinen Tieren (zum Beispiel Mäuse) durchgeführt. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass trotz anfänglich vielversprechender Resultate weniger als 10 Prozent der Krebsmedikamente, die am Menschen getestet werden, die Zulassung vom FDA für den Patienteneinsatz erhalten werden.

Die Autoren betonen deshalb, dass mehr vorklinische Prüfungen erforderlich sind und dass die während dieser Prüfung verwendeten Modelle die Krankheit besser nachahmen sollten. Sie betonen zum Beispiel, dass die Umgebung um den Tumor, genauso wichtig ist wie der Tumor selbst und schlagen vor, dass mehr Modelle diese sogenannte "Mikroumgebung" in Betracht ziehen sollten.

Sie empfehlen auch, dass Patienten sorgfältig ausgewählt werden sollen, wenn klinische Studien mit einer Substanz beginnen. Weil einige Medikamente besser in spezifischen Patientengruppen wirken können, sollten diese Gruppen vor dem Beginn einer Studie gebildet werden und sichergestellt werden, dass die Patienten auch in der richtigen Gruppe sind.

Personifizierte Behandlung für das multiple Myelom

Die Experten schließen ihre Übersicht mit der Anmerkung, dass Krebs-Biologen nach mehreren Jahrzehnten Forschung entdeckt haben, dass die Krebsbehandlung nicht eine einheitliche Lösung für alle haben kann. Gleichzeitig hat sich erwiesen, dass die Bestimmung der besten Krebsbehandlung für einen individuellen Patienten zum richtigen Zeitpunkt in der Krankheit der schwierigste Aspekt der Forschung zu sein scheint. Viele Forscher glauben jedoch, dass diese Art der "personifizierten Therapie" die größte Hoffnung für Krebspatienten darstellt.

Diesbezüglich bemerken die Autoren, dass das International Staging System (Einteilung des Erkrankungsstadiums), die Verfügbarkeit genetischer Tests und die Entwicklung von Risikoklassifikationssystemen durch Einrichtungen wie die Mayo Klinik und die Universität von Arkansas alle zu größerer Individualisierung der Myelombehandlung beigetragen haben.

Das ultimative Ziel besteht laut den Übersichtsautoren darin, Untergruppen von Patienten zu identifizieren, die am effektivsten auf bestimmte Medikamente oder Medikamentenkombinationen reagieren und dadurch sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben von Myelompatienten zu verbessern. Weitere Untersuchungen über eine sinnvolle Einteilung von Patienten und die Entwicklung klinisch relevanter Tests sind deshalb erforderlich, um bestimmte Patientengruppen zu identifizieren.

Weil es nicht leicht ist, solche Studien durchzuführen, glauben die Autoren, dass solche Probleme die Herausforderung der Myelomforschung in den nächsten Jahren sein werden.

Für weitere Informationen, siehe bitte die Übersicht in *Journal of Clinical Oncology*.

