



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

ASH 2011 Multiples Myelom Update Tag 1

Von Boris Simkovich, übersetzt von Sabine Schock, APMM

Gestern war der erste Tag der Jahresversammlung 2011 der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH), die dieses Jahr in San Diego stattfindet.

Obwohl an diesem Tag keine Vorträge über neue Myelom-Forschung stattfanden, fing er mit einer interessanten Fortbildungssitzung über das Thema multiples Myelom an.

Es gab auch mehrere Poster-Präsentationen, die wichtige neue Forschungsergebnisse zusammenfassen.

Die Fortbildungssitzung am Morgen beinhaltete drei Vorträge von führenden Myelomexperten.

Induktionstherapie und Erhaltungstherapie

Der erste Vortrag wurde von Dr. Donna Reece vom Prinzessin Margaret Hospital in Toronto gehalten. Ihr Vortrag konzentrierte sich auf zwei  wichtigen Phasen in der Behandlung neu diagnostizierter Myelompatienten.

Die erste Phase ist die Induktionstherapie, die die Patienten direkt nach der Diagnose erhalten. Sie ist für gewöhnlich relativ kurz und intensiv.

Die zweite Phase ist die Erhaltungstherapie, die eine längerfristige Therapie ist, die die Patienten häufig nach der Induktionstherapie und (normalerweise) nach einer Stammzelltransplantation erhalten.

Dr. Reece erklärte, dass eine Vielzahl von klinischen Studien gezeigt hat, dass die wirksamste Induktionsbehandlung für neu diagnostizierte Myelompatienten eine Therapie ist, die mindestens eine der neuen Substanzen - Thalidomid, Velcade (Bortezomib) oder Revlimid (Lenalidomid) - in Kombination mit einer oder mehreren älteren Medikamenten wie Dexamethason enthält.

Dr. Reece ist der Meinung, dass es Beweise gibt, dass die wirksamsten Induktionsbehandlungen diejenigen sind, die mindestens zwei der neuen Substanzen enthalten und die mit ein oder mehreren von den älteren Myelommedikamenten kombiniert werden. Das beste Beispiel für eine solche Therapie ist die "RVD" (Revlimid + Velcade + Dexamethason) Kombination, die eine sehr hohe Ansprechraten hat.

Dr. Reece verwendet persönlich bei ihren Patienten die so genannte CyBorD Kombination, die aus Cyclophosphamid, Velcade und Dexamethason besteht. Diese Kombination hat sehr hohe und sehr tiefe Ansprechraten gezeigt und ist auch weniger kostspielig als eine

Behandlung mit RVD, die zwei neuere Substanzen einschließt (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Zum Thema der Erhaltungstherapie bemerkte Dr. Reece, dass es nach Einführung von Thalidomid als allgemeiner Myelomtherapie Interesse daran gab, es als Erhaltungstherapie zu verwenden. Jedoch konnten viele Patienten das Medikament nicht über längere Zeitspannen vertragen und die Beweise über einen Gesamtüberlebensvorteil der Thalidomid-Erhaltungstherapie waren gemischt.

Deshalb fingen Ärzte an, den Einsatz von Revlimid als Erhaltungstherapie zu untersuchen. Dr. Reece glaubt, dass die Daten hinsichtlich dieser Behandlungsauswahl positiv genug sind, so dass sie sie bei den meisten ihrer Patienten einsetzt.

Jedoch gibt sie zu, dass das Risiko eines sekundären Malignoms, welches mit der Revlimid-Erhaltungstherapie verbunden ist, etwas ist, was weiter untersucht werden muss und sie bemerkte, dass nicht alle Studien, die die Revlimid-Erhaltungstherapie untersucht haben gezeigt haben, dass es einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben hat.

Stammzelltransplantation und neue Myelombehandlungen

Der folgende Vortrag auf der Fortbildungssitzung wurde von Dr. Sergio Giralto vom Sloan-Kettering Cancer Center in New York City gehalten. Er sprach über der Rolle der Stammzelltransplantation in der Behandlung des multiplen Myeloms.

Der Vortrag von Dr. Giralto machte verständlich, dass es viele unbeantwortete Fragen gibt, wenn es um die Bedeutung der Stammzelltransplantation bei der Behandlung des Myeloms geht.

Zum Beispiel wird, obwohl ein großer Anteil amerikanischer Myelomexperten glaubt, dass es Sinn macht, eine autologe (eigene) Stammzelltransplantation kurz nach der Diagnose bei jüngeren, sonst gesunden Myelompatienten durchzuführen, diese Ansicht nicht von allen geteilt.

Es wird die Meinung der Myelomexperten respektiert, die auf die sehr hohen Ansprechraten der neueren Induktionsbehandlungen für das Myelom hinweisen, und die fragen, ob es nicht am besten sein könnte, die Stammzelltransplantationen in der Behandlungsstrategie eines Patienten für das Rezidiv aufzuheben.

Diese Frage ist wichtig genug, dass sie in einer großen amerikanisch-französischen klinischen Studie untersucht wird.

Dr. Giralto wies auch darauf hin, dass noch nicht genug Forschungsmaterial über den Wert von so genannten Tandem-Transplantationen - zwei innerhalb einer kurzen Zeitspanne ausgeführte Transplantationen - vorliegt.

Obwohl einige Analysen gezeigt haben, dass Spender (allogene) Stammzelltransplantationen sehr riskant sind und keinen bedeutenden Überlebensvorteil bieten, werden neuere Methoden für solche Transplantationen verwendet, die sie weniger riskant und wirksamer machen können.

Der letzte Vortrag auf der Fortbildungssitzung wurde von Dr. Kenneth Anderson vom Dana-Farber Cancer Center in Boston gehalten. Während seines Vortrages präsentierte Dr. Anderson die große Fülle an Substanzen, die zurzeit für die zukünftige Myelom-Behandlung untersucht werden.

Und es gibt wirklich eine Vielzahl von potenziellen neuen Myelomtherapien. Eine vorsichtige Schätzung ist, dass Dr. Anderson mindestens 20 mögliche neue Myelom-Substanzen erwähnte, die zurzeit untersucht werden.

Diese schließen die potenziellen neuen Substanzen Carfilzomib, MLN2238/9708 und NPI-0052 ein, die Velcade chemisch ähnlich sind.

So wie das potenzielle neue Medikament Pomalidomid Revlimid und Thalidomid chemisch ähnlich ist.

Es gibt auch eine ganze Reihe von Substanzen in der Entwicklung, die sich im Behandlungsansatz des Myeloms sehr von den vorhandenen Therapieansätzen unterscheiden.

Diese schließen mögliche neue Substanzen mit Namen und Codenamen wie Elotuzumab, BT062, BHQ880, LY2127399, Perifosin, Panobinostat, Zolinza (Vorinostat), BMS833923, und Selumetinib ein - um einige zu nennen, die Dr. Anderson während seines Vortrages beschrieb.

Insgesamt glaubt Dr. Anderson, dass die Wissenschaftler Fortschritte dabei machen, das Myelom von einem unheilbaren Krebs in eine chronische, behandelbare Erkrankung umzuwandeln.

Daten der potenziellen neuen Myelom Medikamente: GSK2110183, ARRY-520 ... und Carfilzomib

Die Präsentation von Dr. Anderson ist ein guter Startpunkt für eine Diskussion der Poster-Zusammenfassungen von Forschungsergebnissen, die gestern gezeigt wurden.

Zwei dieser Poster befassten sich mit potenziellen neuen Myelom-Substanzen in sehr frühen Entwicklungsstufen.

Ein Poster beschäftigte sich mit einem Medikament mit dem Codenamen GSK2110183, das von GlaxoSmithKline entwickelt wird. Es ist ein sogenannter "Akt-Hemmstoff", was bedeutet, dass es in derselben Substanzklasse wie Perifosin ist, ein anderes potentiell Myelommedikament, das in der Entwicklung bereits weiter fortgeschritten ist.

Sowohl GSK2110183 als auch Perifosin sind Substanzen, die als Pillen oder Kapseln eingenommen werden können.

Das andere relativ neue, in einer Poster-Präsentation besprochene Medikament war ARRY-520, das von Arry BioPharma entwickelt wird. ARRY-520 ist ein sogenannter Kinesin Spindel-Protein-Hemmstoff, einer potentiell neue Substanzklasse von Anti-Myelommedikamenten. Es wird durch Infusion verabreicht.

Sowohl GSK2110183 als auch ARRY-520 wurden als Monotherapien bei Myelompatienten geprüft, die auf mehrere vorhergehende Therapien nicht angesprochen hatten.

In der GSK2110183-Studie erreichten 8,8 Prozent der Patienten eine teilweise Remission und weitere 8,8 Prozent hatten eine minimale Remission.

In der ARRY-250 Studie erreichten 10 Prozent eine teilweise Remission, 3,3 Prozent erreichten eine minimale Remission und 27 Prozent erreichten eine stabile Krankheit, die mehr als sechs Monate andauert.

Diese Ergebnisse zeigen, dass diese Substanzen Potenzial als zukünftige Myelommedikamente haben. Und tatsächlich haben die Entwickler von ARRY-250 vor, es in einer größeren Phase 2-Studie weiter zu untersuchen.

Im Gegensatz dazu scheinen die Forscher, die GSK2110183 untersuchen, weniger klar darüber zu sein, ob die Substanz als Monotherapie für Myelompatienten in Frage kommen wird oder besser in der Kombination mit anderen Myelommedikamenten oder für bestimmte Myelom-Patienten mit spezifischen Eigenschaften eingesetzt wird.

Eine andere potenzielle neue Substanz, die in einem Poster gestern besprochen worden ist, war Carfilzomib.

Carfilzomib ist eines der bekanntesten potenziellen neuen Myelommedikamente. Ein Poster während der gestrigen Sitzung untersuchte Carfilzomib als eine Behandlung für rezidierte Myelompatienten. Insbesondere wurden Daten überprüft, die klären sollten, ob das Medikament ähnliche Wirkung bei rezidierten Patienten mit oder ohne genetische Eigenschaften hat, die mit einem "hohen Risiko" verbunden sind.

Oberflächlich gesehen zeigen die im Poster zusammengefassten Ergebnisse, dass Carfilzomib bei rezidierten Patienten wirksam ist, unabhängig davon ob die Patienten risikoreiche genetische Eigenschaften haben oder nicht.

Zum Beispiel fiel die Gesamtansprechrates von Carfilzomib in einer Gruppe von Patienten, die risikoreiche genetische Marker hatten, höher aus als bei Patienten ohne solche Marker.

Die Autoren des Posters heben diese Ergebnisse hervor. Jedoch weisen andere Ergebnisse im Poster darauf hin, dass die Ähnlichkeit in den Ansprechraten Unterschiede maskieren könnten, wie die zwei Gruppen wirklich auf die Behandlung prechen.

Es gibt Tendenzen sowohl in der Ansprechdauer als auch im progressionsfreien Überleben, die zeigen, dass Patienten mit risikoreichen genetischen Markern nicht so gut auf Carfilzomib ansprechen, und es scheint einen statistisch bedeutenden Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den risikoreichen Patienten (Überleben von 11,9 Monaten) und denjenigen ohne risikoreiche Eigenschaften (19,2 Monate) zu geben.

Obwohl Carfilzomib besser als erwartet bei rezidierten Patienten mit risikoreichen Eigenschaften zu wirken scheint, ist es verfrüht, eine Aussage darüber zu treffen, ob diese Eigenschaften das Ergebnis der Behandlung beeinflussen können oder nicht.

Neue Ansätze bei der Stammzelltransplantation

Es gab gestern während der Postersitzung auch interessante Neuigkeiten zum Thema Stammzelltransplantation.

Forscher von der Duke-Universität in Durham, North Carolina berichteten über die Ergebnisse einer rückblickenden Studie, die zwei verschiedene "Konditionierungsschemata" vor autologer Stammzelltransplantation verglichen hat.

Zurzeit ist die Hochdosisgabe von Melphalan die Standardkonditionierung, die vor einer autologen Stammzelltransplantation gegeben wird. Das ist auch eine der von den Forschern der Duke-Universität untersuchten Konditionierungen.

Die alternative Konditionierung, die die Duke-Forscher untersuchten, ist die Gabe von Hochdosis- Melphalan plus BCNU (Carmustin).

Gegen Ende der 1990er Jahre und Anfang der 2000er Jahre - vor Einführung der neuen Substanzen - erhielten die Myelompatienten der Duke-Universität Melphalan und BCNU als Konditionierung.

Nach der Einführung der neuen Substanzen begann man, Patienten bei Duke nur noch Melphalan als Konditionierungsmedikament zu geben.

Die Forscher sammelten Rezidiv- und Überlebensdaten von allen Myelompatienten, die Stammzelltransplantationen an der Duke-Universität von Ende der 1990er Jahre bis 2008 erhielten, und verglichen das Überleben für die zwei Patientengruppen: Diejenigen, die Melphalan plus BCNU als eine Konditionierung erhalten hatten mit denjenigen, die nur Melphalan erhalten hatten.

Alle Ergebnisse zeigten einen Vorteil für die Kombination von Melphalan plus BCNU. Beim "ereignisfreies Überleben", das dem progressionsfreien Überleben ähnlich ist, war die Kombination deutlich und statistisch besser als Melphalan allein. Es gibt auch eine sehr gut erkennbare Tendenz in den Gesamtüberlebensdaten für die Kombinationsbehandlung.

Die Forscher der Duke-Universität argumentieren deshalb, dass mehr Forschung in die Wirkung und Sicherheit der Kombinationsbehandlung investiert werden sollte.

Wissenschaftler präsentierten am Samstag auch Daten einer Phase-1-Studie einer anderen Kombinationsbehandlung - Treanda (Bendamustin) kombiniert mit Melphalan – mit viel versprechenden Ergebnissen. Die Wissenschaftler untersuchen diese Kombination weiter in einer größeren, laufenden, klinischen Phase 2-Studie.

Zum Schluss beschäftigte sich ein Poster mit einem Transplantationstyp, der nicht sehr häufig ausgeführt wird: allogene (Spender) Stammzelltransplantation.

Das Poster fasste Ergebnisse einer sehr kleinen Studie (13 Patienten) zusammen, die von Forschern am Sloan-Kettering Cancer Center durchgeführt wird.

Der Zweck der Studie war festzustellen, ob ein fortschrittlicher Ansatz einer allogenen Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption für Myelompatienten bietet, die schnell nach einer autologen Stammzelltransplantation rezidiviert sind und die darüber hinaus risikoreiche genetische Eigenschaften haben.

Die Patienten in der Studie erhielten eine so genannte "T-Zelle reduzierte" Spender-Stammzelltransplantation. Ziel dieses Behandlungsansatzes ist es, das mit dieser Form der Transplantation verbundene Risiko senken, ohne dabei die Wirkung deutlich zu reduzieren.

Die Patienten in der Studie erhielten nach der Transplantation ebenfalls Spender-Lymphozyteninfusion. Es handelt sich dabei um Leukozyteninfusionen vom ursprünglichen Stammzell-Spender, die das Ansprechen auf die ursprüngliche Stammzelltransplantation verstärken können.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 19-45 Monaten leben von den ursprünglichen 13 Patienten in der Sloan-Kettering-Studie noch 9 Patienten. Das geschätzte Ein-Jahresüberleben auf Basis der Studienresultate beträgt 69 Prozent, was auch das geschätzte zweijährige Überleben ist.

Die Forscher glauben, dass die Ergebnisse dieser Studie auf einen wirksamen Weg weisen, wie man mit Krankheitsrezidiven bei Patienten mit hohem genetischem Risiko behandeln kann und sie haben eine größere Studie begonnen, um diesen Behandlungsansatz weiter zu überprüfen.

Zwei Poster über "Hot Topics"

Zum Schluss dieses Updates möchten wir noch zwei Postern erwähnen, die sich mit Themen befassen, die dieses Jahr viel Aufmerksamkeit erregt haben.

Ein Poster berichtet über Ergebnisse, die genauer untersucht haben, wie oft **sekundäre Malignome** bei amerikanischen Myelompatienten im Laufe der letzten 35 Jahre vorgekommen sind. Sekundäre Malignome sind zusätzliche Krebserkrankungen - außer einem Myelom eines Patienten - die manchmal bei Myelompatienten vorkommen. Es gibt Hinweise, dass die Behandlung mit Revlimid mit einem erhöhtem Risiko von Zweitmalignomen verbunden ist.

Die im gestrigen Poster zusammengefasste Forschung zeigt, dass die Rate sekundärer Malignome bei amerikanischen Myelompatienten nach der Einführung der drei neuen Myelomschubstanzen vor ungefähr zehn Jahren anfangen anzusteigen. In dem späteren Zeitabschnitt hatten die Myelompatienten in den Vereinigten Staaten sekundäre Malignome, die mit einer Rate von 53 Prozent bis 63 Prozent höher waren, als in den Jahren vor der Einführung der neuen Myelomtherapien.

Die Forscher glauben, dass dies ein zusätzlicher Beweis ist, dass einige - oder vielleicht sogar alle - neuartigen Substanzen das Risiko eines sekundären Malignoms vergrößern.

Schließlich präsentierte gestern eines der Poster zusätzliche Informationen über den Vergleich der subkutanen mit der intravenösen Applikation von Velcade.

Es besteht ein wachsendes Interesse an der Möglichkeit, Velcade subkutan zu verabreichen, ähnlich wie Insulin Patienten mit Zuckerkrankheit gegeben wird. Bisher veröffentlichte Daten haben gezeigt, dass subkutan gegebenes Velcade ebenso wirksam sein kann wie intravenöses Velcade und dass subkutane Injektionen auch die negative Nebenwirkungen der Behandlung für die Patienten reduzieren können (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Das gestrige Poster stellte Beweise zur Verfügung, warum die zwei Applikationsweisen für Velcade auf eine ähnliche Wirkung hinauslaufen könnten, aber die Nebenwirkungen für die subkutane Gabe vermindern.

Das Poster berichtete über eine Analyse von Patienten, die an Studien teilnahmen, die sowohl subkutanes als auch intravenöses Velcade einsetzten. Die Patienten stimmten einer Blutuntersuchung in regelmäßigen Abständen nach der Velcade-Gabe zu und Forscher maßen dann die Velcade-Konzentration in den Blutproben der Patienten.

Die Forscher fanden heraus, dass die Gesamtkonzentration von Velcade über die Zeit zwischen den zwei Applikationsweisen ähnlich war. Das ist wahrscheinlich der Grund für die ähnliche Wirkung der zwei Applikationsweisen.

Jedoch gab es bei der subkutanen Applikation keinen so hohen Konzentrationsanstieg im Vergleich zur intravenösen Gabe und Velcade blieb etwas länger im Blut nach der subkutanen Gabe.

Dieser Unterschied zwischen den zwei Applikationsweisen könnte die unterschiedlichen Nebenwirkungen erklären, die mit den zwei unterschiedlichen Zugangswegen der Substanz verbunden sind. So scheint die hohe Konzentration von Velcade eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Nebenwirkungen wie der peripheren Neuropathie (Taubheit oder Schmerzen in den Händen und Füßen) zu spielen.

Für eine detailliertere Berichterstattung auf englisch über die gestrigen Myelombetreffenden Vorträge und Forschungen auf der aktuellen ASH-Sitzung, siehe das ASH 2011-Tag 1 Diskussionsforum auf Myeloma Beacon.

© [Light Knowledge Resources](#)