Neues von ASH 2013

Die International Myeloma Foundation (IMF) zeigt auf ihrer Website www.myeloma.org Videos vom ASH-Kongress 2013, in denen Ärzte über die neuesten dort präsentierten Ergebnisse aus Forschung und Klinik berichten. Neben der Behandlung sehr spezieller Themen sprechen einige Ärzte auch über die nach ihrer Meinung wichtigsten Trends. Mit freundlicher Genehmigung der IMF präsentieren wir für zwei dieser Berichte die deutschen Versionen in Textform. Die Übersetzung erfolgte nach bestem Wissen und Gewissen, für etwaige Unstimmigkeiten ist allein der Übersetzer verantwortlich (Rolf Pelzing). Damit man die Videos auch im Original ansehen und anhören kann, sind die Links auf die Website der IMF jeweils mit angegeben.

Bericht von Dr. Morie Gertz, Leiter des Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester

<http://myeloma.org/ArticlePage.action?tabId=0&menuId=0&articleId=4225&aTab=1&gParentType=link&gParentId=7690&parentIndexPageId=452&parentCategoryId=903>

Bei ASH 2013 wurde über einige bedeutende Fortschritte berichtet. In einer randomisierten Studie mit mehr als 1300 Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kamen, wurde die europäische Standardtherapie aus Melphalan-Prednison-Thalidomid verglichen mit der Verabreichung von Lenalidomid-Dexamethason (Len-Dex) über einen festen Zeitraum von 18 Monaten und der Verabreichung von Len-Dex ohne Zeitbeschränkung bis hin zum Fortschreiten der Erkrankung. Dabei ergaben sich einige wichtige Erkenntnisse. Erstens zeigte sich, dass das ereignisfreie Überleben in der Gruppe, die Len-Dex ohne Zeitbeschränkung erhielt, erheblich länger war als in den anderen Armen. Zweitens waren die Nebenwirkungen in diesem Arm deutlich geringer. Die Anzahl von Dosismodifikationen wegen Einschränkung der Blutbildung war deutlich geringer, und mehr Patienten konnten die Behandlung wie vorgesehen beibehalten. Nach meiner Meinung gibt diese vollständig orale Therapie aus zwei Wirkstoffen mit Lenalidomid für drei Wochen und einer Woche Pause und mit Dexamethason einmal in der Woche für Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten können, einen neuen Standard vor.

Eine weitere wichtige Erkenntnis stammt von einer Gruppe des M.D. Anderson Cancer Center. Sie untersuchte die Dreifachkombination Carfilzomib-Pomalidomid-Dexamethason bei Patienten, die bereits eine Therapie hinter sich hatten. Die Kombination war sehr gut verträglich, auch bei der vollen vorgesehenen Dosierung. Die Ansprechrate lag bei 70 Prozent, und die Therapie war auch wirksam bei Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt worden waren. Deshalb besteht die Hoffnung, dass diese Kombination eine der

führende Therapien für vorbehandelte Patienten werden wird. Es wäre nur logisch, diese Behandlungsform auch auf neudiagnostizierte Patienten zu übertragen.

Die Frage wurde diskutiert, ob man Patienten früh behandeln sollte, bevor sich überhaupt Symptome zeigen. Die Ärztegruppe um Dr. Landgren berichtete über eine Gruppe von Patienten, bei denen noch kein symptomatisches Myelom vorlag, die aber ein hohes Risiko aufwiesen, dass sich ein solches innerhalb von 2 Jahren entwickeln würde. Diese Patienten wurden mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason behandelt. Die Ansprechrate betrug 100 Prozent, und 90 Prozent erreichten eine stringente vollständige Remission. Es ist schwer zu beurteilen, ob daraus ein Therapiestandard werden wird, denn es ist noch unklar, welche Untergruppe von Myelompatienten ohne Symptome tatsächlich behandelt werden sollte. Ein Schwerpunkt für die Zukunft wird sein, die Frage zu klären, welche Patienten unter Beobachtung wahrscheinlich bald Symptome entwickeln und eventuell von einer früheren Behandlung profitieren würden.

Nach meiner Meinung ist es keine Frage, dass wir einer Heilung des Myeloms immer näher kommen. Als ich begann, mich mit dieser Erkrankung zu befassen, lagen die Ansprechraten bei 50 Prozent, und die Überlebensdauer betrug etwa 3 Jahre. Es ist heute die Regel, dass Therapien teilweise Ansprechraten von 100 Prozent und komplette Remissionen zu 70 Prozent erreichen, und sehr viele Patienten überleben 10 oder 15 Jahre. Derzeit sind wenigstens ein halbes Dutzend neuer Wirkstoffe in der Testphase, die die Entwicklung weiter vorantreiben und die Aussichten für Myelompatienten verbessern werden, so dass man dann fast von einer Heilung sprechen kann.

Bericht von Dr. Ken Anderson, Direktor des Jerome Lipper Multiple Myeloma Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston.

<http://myeloma.org/ArticlePage.action?tabId=0&menuId=0&articleId=4223&aTab=-1&gParentType=link&gParentId=7690&parentIndexPageId=452&parentCategoryId=903>

Auch in diesem Jahr wurde wieder von größeren Fortschritten bei der Behandlung des Myeloms berichtet. Der wichtigste ist vielleicht das Ergebnis einer Studie mit neudiagnostizierten Patienten über die *kontinuierliche* Anwendung der Kombination Lenalidomid-Dexamethason (Arm 1) im Vergleich zur Verabreichung über einen *festen Zeitraum von 72 Wochen* (Arm 2) und im Vergleich zur Behandlung mit Melphalan-Prednison-Thalidomid (Arm 3). Die Anwendung von Len-Dex bis zum Fortschreiten der Erkrankung vergrößert die Dauer und die Rate des Ansprechens, verlängert das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben, und ist mit einem geringeren Auftreten von Zweitkrebserkrankungen verbunden. Das ist ein wesentlicher Fortschritt. In Nordamerika verwendet man Len-Dex ziemlich oft als erste Therapie, aber außerhalb Nordamerikas wird die hier vorgestellte Studie wahrscheinlich die Behandlungsstrategie verändern. Dr. Palumbo

(Italien) hat eine Reihe von Studien vorgestellt, von denen eine Len-Dex mit einer Dreifachkombination bei neudiagnostizierten älteren Patienten vergleicht. Seine Ergebnisse bestätigen die von Dr. Thierry Facon in einem Vortrag vorgestellte Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit Len-Dex von Beginn an und auf Dauer ein neuer Therapiestandard sein könnte. Aufgrund einer Metaanalyse ist auch bekannt, dass die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid – sowohl nach einer Transplantation als auch bei älteren Patienten - das ereignisfreie Überleben verlängert, mit einem Trend auch zu längerem Gesamtüberleben.

Pomalidomid ist ein weiterer Wirkstoff, der uns zur Verfügung steht. Auch in diesem Jahr wurde wieder berichtet, dass Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason wirksam ist bei Patienten mit einer 17p-Deletion. Es wird auch in Kombinationen mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, z.B. zusammen mit Carfilzomib. Von Patienten mit Rückfall oder refraktorischem Myelom sprechen 70 Prozent auf die Kombination Carfilzomib-Pomalidomid-Dexamethason an. Wir lernen daraus, dass Pomalidomid bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt und mit neuen Wirkstoffen kombiniert werden kann. Dr. Richardson und auch Ärzte der Mayo-Klinik berichteten, dass Pomalidomid auch in Kombination mit Bortezomib wirksam ist, bei Ansprechraten von 70 bis 80 Prozent. Es gibt also neue Verwendungsmöglichkeiten für Lenalidomid und Pomalidomid.

Bei den neuen Kategorien von Wirkstoffen wurde zum ersten Mal über den Histon-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat berichtet, der in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Hinblick auf die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens bei einem Rückfall wirksamer ist als Bortezomib allein. Wir haben auch den neuen selektiven HDAC-Inhibitor AC-1215, der in Kombination mit Bortezomib oder Len-Dex vielversprechende Ergebnisse zeigt.

Neue Klassen von Wirkstoffen wurden ebenfalls vorgestellt, z.B. ARRY-520, ein sogenannter Kinesin-Spindel-Inhibitor. Bei Einsatz als Einzelwirkstoff liegen die Ansprechraten bei 25 Prozent, bei Kombination mit Bortezomib noch höher.

Zum Schluss möchte ich erwähnen, dass wir neben der Verfügbarkeit aller dieser effektiven Wirkstoffe unsere Behandlungsstrategie auch in anderer Weise verändern. Zum einen behandeln wir unsere Patienten immer eher, sogar schon bei dem was man früher „Smoldering Myelom“ nannte. Das bedeutet, dass Patienten, die man bisher noch nicht behandelt hätte, jetzt eine Therapie erhalten. Dr. Landgren berichtete, dass er bei solchen Patienten die Kombination Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason einsetzt und damit sehr hohe Raten stringenter und sogar immun-phänotypischer vollständiger Remissionen erreicht. Außerdem entsteht ein völlig neues Gebiet, nämlich das der Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern gegen das CD38-Antigen. Daratumumab, SAR650984 und MOR202 sind drei verschiedene Antikörper, die als Einzelwirkstoffe gegen CD38 wirksam sind. Elotuzumab zielt auf das CS1-Antigen ab und ist in Kombination mit Len-Dex sehr effektiv. Was wir in der Zukunft sehen werden, ist, dass Kombinationen aus Wirkstoffen wie

Pomalidomid, Lenalidomid und den Proteasominhibitoren auch gemeinsam mit immunbasierten Therapien eingesetzt werden.

Auch in diesem Jahr können Patienten und Angehörige darauf vertrauen, dass der Fortschritt weitergeht. Bei vielen Patienten ist das Myelom schon zu einer chronischen Erkrankung geworden. Das wird vermehrt der Fall sein, wenn auch nicht bei allen Patienten. Aber auch die Möglichkeit einer Heilung zeichnet sich schon am Horizont ab.