

Multiples Myelom – was gibt es Neues in der Behandlung?

Bortezomib (Velcade®) ist in der Therapie des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms etabliert. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage der positiven Daten für die Therapie bei Rückfällen der Erkrankung nach unterschiedlichster Vorbehandlung in der Kombination mit dem Kortikosteroid Dexamethason. In einer großen Studie konnte die Überlegenheit der Kombination gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Dexamethason gezeigt werden. Aktuelle Daten zeigen, dass auch nach längerer Vorbehandlung mit Bortezomib ein progredientes Myelom wieder erfolgreich behandelt werden kann. Diese klinischen Daten widerlegen klar Zellkulturexperimente mit Lymphomtumorzell-Linien, die eine rasche Resistenzbildung gegen Bortezomib in einem sehr klinikfernen Modell zeigen.

Thalidomid wird verstärkt in der Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation und in der Primärtherapie kombiniert mit Melphalan und Prednisolon (MPT-Schema) eingesetzt. In diesen Behandlungsschemata hat Thalidomid zu einer Verbesserung der Therapieerfolge beigetragen.

In Deutschland ist derzeit an mehreren Zentren die „Optimum“- Studie aktiviert, in der bei Rückfall des Myeloms Thalidomid gegen Dexamethason verglichen wird. Der Vorteil für den Patienten ist, dass 3 von 4 Patienten in dieser Studie Thalidomid erhalten und – für Patienten im Dexamethasonarm der Studie - bei Unverträglichkeit oder fehlendem Ansprechen ebenfalls sofort auf Thalidomid umgestellt wird.

Eine weitere neue Substanz ist **Revlimid® (Lenalidomid)**, ein Thalidomidanalogon, welches im Unterschied zu Thalidomid und Bortezomib wesentlich weniger Nervenschädigungen auslöst und im Gegensatz zu Thalidomid nicht mit Müdigkeit einhergeht, dafür allerdings mit einer ausgeprägteren Hämatoxizität (Blutbildveränderungen) einhergeht.

In einer Studie, in der Revlimid® mit Doxorubicin und Dexamethason (sog. „RAD“-Protokoll) eingesetzt wurde, konnte auch bei Patienten, die auf keine andere Behandlung mehr ansprachen, Remissionsraten von über 80 %, darunter 70% komplette/fast komplette Remissionen erzielt werden. Die Verträglichkeit war insgesamt zufrieden stellend, die wichtigste Nebenwirkung war Hämatoxizität und, in geringerem Maße, Infektionen. Unter einer begleitenden Therapie mit Aspirin traten bisher nur wenige thrombo- embolische Komplikationen (Thrombosen) auf.

Auch die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason ist in der Erstbehandlung eine extrem gut verträgliche und hoch wirksame Kombination, die derzeit in den USA bereits eingesetzt wird.

Von besonderer Bedeutung ist in der Erstbehandlung, aber auch Behandlung des Rezidivs das Erreichen einer qualitativ hochwertigen Remission (sehr gute partielle oder komplette Rückbildung der Erkrankung nach konventioneller (also Nicht-Transplantation) Behandlung, aber auch nach der Hochdosistherapie, ist ein wichtiger Garant für einen günstigen Verlauf nach der Therapie bzw. der autologen Stammzelltransplantation.

Die Ansprechrate auf die neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid) lässt sich durch die Zugabe von Zellteilungsgiften (Zytostatika), z.B. Cyclophosphamid oder Anthrazyklinen (z.B. Doxorubicin – Adriamycin) oder liposomales Doxorubicin (Caelyx®) noch weiter verbessern. Außerdem zeigt sich eine gesteigerte Ansprechqualität und -dauer , allerdings auf Kosten einer stärkeren Hämatoxizität

(Abfall der Leukozyten, Blutplättchen). Die Kombination von Bortezomib und Caelyx® erlaubt eine wirksame und kortisonfreie Therapie.

Derzeit werden die neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid) in der Primärbehandlung von Patienten mit multiplen Myelom evaluiert. Dabei haben verschiedene Studien gezeigt, dass die Kombination mit Dexamethason und Zytostatika die Ansprechrate im Vergleich zu allen bisherigen Standardtherapien wesentlich verbessern kann. So ermöglicht zum Beispiel die Kombination Bortezomib mit Doxorubicin und Dexamethason oder - wie in einem Protokoll der deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) - die Kombination Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason eine Steigerung der Ansprechraten, die unter VAD, TAD oder CAD bei bisher etwa 50 % lag, auf über 90 %.

Für manche Patienten ist wegen schwererer Begleiterkrankungen oder eines fortgeschrittenen Lebensalters keine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation mehr möglich. Für sie war die Behandlung mit Melphalan und Prednisolon (ebenfalls ein Kortisonpräparat) über mehr als drei Jahrzehnte der Standard. Auch hier bringt eine Kombinationstherapie von Melphalan und Prednisolon mit den neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid) eine wesentliche Verbesserung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit dem alten Standard. Das Gesamtansprechen beträgt ca. 90%.

Zusammenfassend kann daher für Bortezomib (Velcade), Lenalidomid (Revlimid), Thalidomid Folgendes festgehalten werden:

- Alle 3 Substanzen etabliert in der Therapie des Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rückfall des multiplen Myeloms
- Bei gutem Allgemeinzustand und gutem Blutbild sollte eine Kombination mit Dexamethason und Chemotherapie (Zellteilungsgiften) gewählt werden, um das Ansprechen und die Ansprechdauer weiter zu verbessern
- In der Erstbehandlung des Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom bringen Kombinationen mit der bisherigen Induktions-Chemotherapie z. B. mit Adriamycin/Dexamethason oder Cyclophosphamid/Dexamethason (Bsp.: Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason oder Revlimid/Doxorubicin+ Dexamethason (RAD) eine deutliche Verbesserung der Ansprechrate und -qualität und wird daher in den meisten laufenden Studien eingesetzt.
- Da die Substanzen noch nicht für die Primärtherapie zugelassen ist, können Patienten mit neu gestellter Diagnose die Präparate (Thalidomid, Revlimid, Velcade) für die Erstlinienbehandlung nur im Rahmen von Studien erhalten.

Eine neue Substanz, die für die Behandlung des Multiplen Myeloms ebenfalls viel versprechend sein könnte, ist **Evorolimus**, ein so genannter „mTOR-Inhibitor“, der in die Signalwege in den Myelomzellen eingreift, die für Überleben und Wachstum essentiell sind. In einer klinischen Studie wird diese Substanz bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom evaluiert. (u.a. auch Würzburg)

Eine andere innovative Substanzklasse sind die so genannten **Histon-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitoren**, welche in Studien bei der CML und (in Tablettenform gegeben) beim Multiplen Myelom eingesetzt werden. Die HDAC-Inhibitoren induzieren Apoptose (Zelltod) in Myelomzellen, die resistent gegen übliche Therapien sind. Eine Behandlungsstudie ist bereits angelaufen, der Start einer Studie mit einem zweiten HDAC-Inhibitor wird vermutlich noch dieses Jahr erfolgen. (beide Studien in Würzburg aktiviert)

Hitzeschock- Proteininhibitoren (z. B. Tanespimycin) werden in Kürze (noch 2007) in größerem Umfang ihren Weg in der Klinischen Prüfung beim multiplen Myelom fortsetzen. Die Hitzeschock-Proteine scheinen die Signalleitungswege in den Myelomzellen, die zu Tumorzellwachstum und Resistenz gegen Zellteilungsgifte führen, zu stabilisieren. Daher ist die Kombination von Hitzeschock- Proteininhibitoren mit anderen wirksamen Substanzen, wie z. B. Bortezomib und Lenalidomid sehr attraktiv.

Man erhofft sich, dass durch die Inhibitoren gegen Hitzeschock-Proteine die Myelomzellen wieder gegenüber Myelom-wirksamen Medikamenten, wie z. B. Lenalidomid oder Bortezomib empfindlich werden. Es gibt auch Anhaltspunkte dafür, dass die Zugabe des Hitzeschock- Proteininhibitors die Rate an Nervenschädigungen durch den Proteasom- Inhibitors Bortezomib vermindert. (Eine Studie bei Patienten, welche bereits mit Bortezomib (Velcade) und Lenalidomid (Revlimid) behandelt wurden, wird Ende diesen Jahres u.a. in Würzburg gestartet, in einer weiteren Studie wird die Substanz bereits in Zweit- oder Drittlinientherapie zur Verfügung stehen.)

Eine weitere Entwicklung ist auch der Einsatz **monoklonaler Antikörper** in der Therapie des multiplen Myeloms. Antikörper sind Eiweißmoleküle, die (im Idealfall nur) auf Tumorzellen vorhandene Oberflächenstrukturen auf den Tumorzellen spezifisch erkennen und so die Tumorzellen vernichten.

Verschiedene monoklonale Antikörper, die gegen mehrere sog. „Antigene“ (=Zielstrukturen) auf Myelomzellen gerichtet sind, werden derzeit in frühen klinischen Studien evaluiert.

In Deutschland (u.a. in Würzburg) ist eine Studie aktiviert, in der ein Antikörper gegen den EGF-Rezeptor, der auf den Myelomzellen stark vorhanden ist, eingesetzt wird. In dieser frühen klinischen Studie, wird eine Behandlung mit diesem gut verträglichen Antikörper, von dem eine hervorragende Wirksamkeit beim Dickdarmkarzinom und Kopf- Hals- Tumoren bekannt ist, geprüft. Ein weiterer Antikörper (anti-CD40L) verstärkt die Wirkung von anderen Myelom-wirksamen Medikamenten und wird wahrscheinlich noch dieses Jahr in Kombination mit Bortezomib zur Verfügung stehen. (5 Studienzentren in Europa, u.a. Würzburg)

Eine Vielzahl weiterer Substanzen/Substanzklassen die in den nächsten Monaten/Jahren in der Therapie des multiplen Myeloms verfügbar werden, sind neue, auch in Tablettenform vorliegende Proteasom- Inhibitoren (Nachfolgesubstanzen von Bortezomib) und Inhibitoren des Fibroblasten- Wachstumfaktor- Rezeptors, die auch in Kombination mit etablierten Substanzen bei Patienten mit Hochrisiko- Myelom eingesetzt werden.

In den nächsten Jahren wird auch der Antikörper Denosumab zur Verfügung stehen, der die Knochenzerstörung, ähnlich wie die Bisphosphonate, verhindern wird, ohne die Nebenwirkungen der Bisphosphonate aufzuweisen. Er wird derzeit bei der Osteoporose und Skelettmetastasen solider Tumore in klinischen Studien eingesetzt. Eine Anwendung bei Patienten mit multiplen Myelom ist zu erwarten.

Herbst 2007