

Highlights vom 11th International Myeloma Workshop, Kos, 25.06. – 29.06.2007

Diese Konferenz wird alle 2 Jahre abgehalten und behandelt alle relevanten Themen der Myelomforschung (heurige Teilnehmerzahl: 1700!).

Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich in folgenden Schwerpunkten zusammenfassen:

Bedeutung der Remission für die Überlebenszeit:

Seit dem letzten Meeting der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2006 ist die Wichtigkeit einer sog. Vollremission (komplette Remission, abgekürzt CR) für das Überleben von Patienten mit MM ein zentrales Thema. Bei der aktuellen Konferenz wurde deshalb auch eine pro- und kontra-Diskussion zu diesem Thema von namhaften Experten (Prof. Harousseau, Nantes, Frankreich; und Prof. Boccadoro, Turin, Italien) abgehalten. Insgesamt war diese Diskussion eine Präsentation von Studienergebnissen aus unterschiedlichen Blickwinkeln, aber beide Diskutanten betonten die Wichtigkeit der Vollremission, lediglich die Definition der CR blieb offen (ist eine negative Immunfixation ausreichend? Welchen Stellenwert besitzt die Bestimmung der freien Leichtketten für die Definition der Remission? Benötigen wir eine noch empfindlichere Diagnostik?).

Die Bedeutung der Vollremission im Zusammenhang mit der autologen Stammzelltransplantation ist mittlerweile gut dokumentiert: Wenn bereits nach einem Zyklus Hochdosistherapie eine CR vorliegt, ergibt sich kein Nutzen einer unmittelbar folgenden zweiten Transplantation. Umgekehrt profitieren Patienten von einer zweiten Transplantation, wenn nur eine partielle Remission vorliegt.

Ähnlich stellt sich das Bild für eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach autologer Transplantation dar: Wenn eine CR erreicht wurde, ergibt sich kein Nutzen aus einer Thalidomid-Erhaltungstherapie; bei einer partiellen Remission hingegen wird die progressionsfreie Zeit signifikant unter Thalidomid verlängert (Ergebnisse der französischen Studiengruppe, von M. Attal präsentiert). Die Thalidomid-Dosis ist dabei besonders wichtig, da nur niedrige Thalidomid-Dosen (50 – 100 mg täglich) über längere Zeit gut toleriert werden

Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation:

Im Zusammenhang mit der Diskussion über das Erreichen einer CR hat die Wahl der Therapie vor Hochdosistherapie einen besonders hohen Stellenwert erlangt. Daher wird in aktuellen Studien der Effekt einer Induktionstherapie unter Verwendung von Bortezomib (Velcade) bzw. Lenalidomid (Revlimid) geprüft. Die französische Studiengruppe untersucht dabei die Kombination Bortezomib/Dexamethason im Vergleich zu VAD; bislang zeigen die Ergebnisse eine Verdopplung der CR-Rate bei Therapie mit Bortezomib/Dexamethason, was sich auch in einer Verbesserung der Remissionsraten nach autologer Transplantation niederschlägt. Weitere Daten sind natürlich erforderlich, aber die Daten bestätigen auch andere Studiendaten, welche besonders hohe Vollremissionen unter Verwendung von Bortezomib-hältigen Kombinationstherapien belegen.

Studiendaten zu Revlimid:

Lenalidomid (Revlimid) stellt eine Weiterentwicklung von Thalidomid dar. Dabei ist die Wirksamkeit erhöht, während das Nebenwirkungsprofil deutlich verbessert wurde (insbesondere verringerte Müdigkeit und periphere Neuropathie; jedoch höhere Rate an Blutbild-Nebenwirkungen). Die Wirksamkeit der Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason beim rezidivierten und Chemotherapie-refraktären MM ist mittlerweile gut dokumentiert; für diese

Erkrankungsphase wurde Revlimid mittlerweile auch von der europäischen Zulassungsbehörde EMA im Juni 2007 zugelassen.

Ganz aktuelle Daten betreffen vor allem die Erstlinientherapie mit Lenalidomid/Dexamethason, wobei die Reduktion der Dexamethason-Dosis in einer grossen amerikanischen Studie geprüft wurde. Konkret wurde eine monatliche Dexamethason –dosis von 160mg mit 480mg verglichen, bei beiden Behandlungen wurde eine idente Dosis von Revlimid (25mg täglich für 3 Wochen) angewandt. Die Kombination von Revlimid mit niedrigem Dexamethason war dabei in allen Punkten überlegen, sowohl betreffend Wirksamkeit als auch Verträglichkeit. Das Einjahres-Überleben betrug 94% (gegenüber 82% bei Revlimid/hochdosiertem Dexamethason). Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass für die Behandlung mit den neuen Substanzen nicht unbedingt die maximale Dosis anzustreben ist, sondern die Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit mehr und mehr in den Vordergrund rückt.

Wiederholt wurde auf die weiterhin bestehende Thrombose-Rate (venöse Blutgerinnsel) unter Lenalidomid-hältiger Kombinationstherapie hingewiesen. Eine Thrombose-prophylaxe ist unbedingt erforderlich (z.B. niedermolekulares Heparin oder Acetyl-Salicylsäure).

Studiendaten zu Bortezomib (Velcade):

Zu Bortezomib wurden insbesondere Daten in der Kombinationstherapie vorgestellt. Neue Studiendaten betreffen vor allem die Kombination von Bortezomib mit Cyclophosphamid (plus einem Kortison-Präparat), wobei vor allem von G. Morgan (London) sehr vielversprechende Ergebnisse einer solchen Kombinationstherapie vorgestellt wurden. Weiters zeigen die Daten von Orłowski, dass Bortezomib mit Doxil (einer speziellen Zubereitung von Doxorubicin) nicht nur bessere Remissionsraten im Vergleich zu Bortezomib alleine liefert, sondern auch die progressionsfreie Zeit deutlich verlängert. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass diese Kombination eine Kortison-freie Behandlung darstellt.

Die gleiche Strategie wird bei einer Kombination von Bortezomib mit Lenalidomid verfolgt. Richardson (Boston, USA) zeigte erste Daten dieser Kombinationstherapie bei einem Kollektiv von stark vorbehandelten Myelompatienten, wobei bei mehr als 60% dieser Patienten ein objektives Ansprechen erreicht wurde (von Richardson wörtlich als „robuste und andauernde Remissionen“ bezeichnet). Diese Ergebnisse zeigen das Potential der sog. neuen Substanzen auf. Allgemein lassen diese Daten Behandlungsergebnisse erwarten, welche bislang lediglich unter Verwendung von hochdosierter Chemotherapie erreicht wurden.

Substanzen in früher klinischer Erprobung:

Erfreulich ist auch die Tatsache, dass die Entwicklung weiterer neuer Substanzen zur Behandlung des MM rasch voranschreitet. So z. B. ergibt sich eine neue zielgerichtete Therapie aus der Erkenntnis, dass sog. „Hitze-schock-Proteine“ in entscheidende Abläufe des Stoffwechsels von Myelomzellen involviert sind. Eine Hemmung dieser Hitzeschock-Proteine ist insbesondere bei gleichzeitiger Bortezomib-Therapie ein vielversprechender Therapienansatz. Eine solche Kombinationstherapie wird auch in Österreich noch im Laufe dieses Jahres im Rahmen einer klinischen Studie verfügbar sein.

Weiters in Entwicklung sind neue Proteasomen-Inhibitoren, welche – im Gegensatz zu Velcade – noch weitere Elemente des Proteasoms blockieren, und somit möglicherweise noch wirksamer sind (Substanzen mit den Namen PR171 und NP10052).

Schliesslich haben auch die Erkenntnisse über die genetischen Grundlagen des MM dazu geführt, dass bestimmte Zielstrukturen als Angriffspunkte für neue Medikamente erkannt wurden. Diese Substanzen stehen aber erst am Anfang der Entwicklung. Für deren Einsatz wird auch die genaue Charakterisierung von Patientengruppen, welche von einer solchen, sehr gezielten, Behandlung profitieren können, von grosser Bedeutung sein.



Univ. Prof. Dr. Johannes Drach
Medizinische Universität Wien
Univ. Klinik für Innere Medizin I/Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
johannes.drach@meduniwien.ac.at