

# BULLETIN MULTIPLES MYELOM

INFORMATIONEN FÜR BETROFFENE

-1- 2008



**Ruth Bähler**  
Präsidentin der MKgS

## Jahresversammlung der American Society of Hematology 8.-11.12.07 in Atlanta, USA **Bortezomib: Plattform für Behandlungskombinationen**

**Vor dem Aufkommen biologisch basierter Therapien war die Rezidivbehandlung nur von kurzem Erfolg begleitet und auf konventionelle Chemotherapien beschränkt. Die Hauptgründe: Resistenz sowie veränderte beziehungsweise aggressivere Tumorbiologie. Sowohl Therapien auf der Basis von Bortezomib wie auch Lenalidomid haben gezeigt, dass in diesen Fällen die Resistenz überwunden werden kann. Nicht nur die Tumorantwort wurde verbessert, auch die rezidivfreie Zeit und die Gesamtüberlebenszeit werden verlängert. Sie bilden heute zusammen mit Thalidomid sozusagen das Rückgrat der Therapie und werden in Studien in Kombination mit anderen**

**neuen Substanzen sowie zunehmend auch First-line intensiv erforscht.**

Behandlungskombinationen, die Bortezomib enthalten, haben heute beim rezidivierenden und behandlungsrefraktären Multiplen Myelom (MM) Priorität. Kombinationspartner sind Dexamethason, Thalidomid, Lenalidomid, zytostatische Standardtherapeutika sowie in klinischer Entwicklung befindliche Substanzen.

### **Bortezomib (Velcade®)**

Mit der APEX-Studie kam die Wende: Sie verglich Bortezomib mit hochdo-

Liebe Leserinnen, liebe Leser

Zu aller erst wünsche ich Ihnen allen ein gutes neues Jahr. Viel Glück und vor allem Gesundheit! Allen unseren Helfern, Förderern, Spendern, Sponsoren und Donatoren danke ich darüber hinaus für ihre stete Unterstützung.

Die Reaktionen auf das erste Bulletin waren sehr positiv. Ich danke allen, die mir per Email oder Telefon Feedback gegeben haben. Nur dank Ihren Reaktionen können wir ein auf Sie massgeschneidertes Bulletin herstellen. Herzlichen Dank! Der Schwerpunkt der heutigen Ausgabe ist dem „49th Annual Meeting“ der „American Society of Hematology“, besser bekannt unter dem Kürzel „ASH“ gewidmet. Der Kongress fand vom 8. bis 11. Dezember 2007 in Atlanta, Georgia, in den USA, statt. Leider konnte ich nicht selbst teilnehmen. Mit dem bekannten Medizinjournalisten Dr. med. Thomas Ferber, hatten wir aber einen kompetenten Korrespondenten vor Ort.

Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, danke ich für Ihr Interesse am Bulletin und wünsche Ihnen eine interessante Lektüre. Auf weitere Reaktionen von Ihnen freue ich mich.

Herzlich, Ihre  
Ruth Bähler



Dr. med.  
**Thomas Ferber**  
Medizinjournalist

sierterem Dexamethason bei 669 Patienten mit rezidivierendem/therapie-refraktärem MM. Der Einsatz von Bortezomib resultierte in einer mittleren Lebensverlängerung von sechs Monaten (29,8 vs. 23,7 Mt.). Mittlerweile stehen Kombinationsbehandlungen im Mittelpunkt des Interesses. Erst kürzlich wurden die Ergebnisse einer Vergleichsstudie von Bortezomib plus pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) versus Bortezomib alleine bekannt:

Die Zeit bis zur Progression wurde mit der Kombination signifikant verlängert (9,3 vs. 6,5 Mt.). Ein am ASH 07 präsentiertes Update hat die Ergebnisse und vor allem den Überlebensvorteil bestätigt: Patienten mit nur einer Vorbehandlung hatten dank der Kombination eine mittlere progressionsfreie Zeit von 11 Monaten, nach zwei Vorbehandlungen immer noch 9,2 Monate (6,6 bez. 6,2 unter Bortezomib-Monotherapie). Die Toxizität insbesondere Grad 3 und 4 (Thrombozytopenie und Neutropenie) liegt erwartungsgemäss in der Kombination höher.

Die Ergebnisse von Bortezomib + PLD führten zur FDA-Zulassung dieser Kombination beim rezidivierenden und behandlungsrefraktären Multiplen Myelom. Die Kombination wurde um Thalidomid erweitert.

Auch diese Ergebnisse sind unter Einbezug beherrschbarer Nebenwirkungen und unabhängig von einer Vorbehandlung mit Bortezomib viel versprechend:

Das progressionsfreie Überleben lag bei 10,9 Monaten und das Gesamtüberleben bei 15,7 Monaten. SUMMIT (6) und CREST, beides Phase 2 Studien untersuchten suboptimales Ansprechen auf Bortezomib (1,0 mg/m<sup>2</sup> oder 1,3 mg/m<sup>2</sup>) mit der Zugabe von Dexamethason. Ein gutes Viertel (Bortezomib alleine) bis die Hälfte (Zugabe von Dexamethason) der Patienten sprachen gesamthaft auf die Behandlung an. Ein am ASH-Meeting vor Monatsfrist vorgestelltes Update belegt eine Dreijahresüberlebensrate von 58 Prozent für die Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> und 43 Prozent für die Dosis von

1,0 mg/m<sup>2</sup>. Nach fünf Jahren betragen die Überlebensraten 45 und 32 Prozent. Die höhere Dosierung ist weniger gut verträglich und kann in solchen Fällen auf die tiefere noch wirksame von 1,0 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden.

Auch in Therapiekombinationen von Bortezomib und Thalidomid sowie Lenalidomid und Bortezomib, die jeweils um Dexamethason ergänzt wurden, waren die Ergebnisse viel versprechend:

Bei der ersten Kombination lag das rezidivfreie Überleben bei 9 Monaten und das Gesamtüberleben bei 22 Monaten. Vergleichbare Resultate wurden auch bei der zweiten Behandlungskombination erzielt:

Präklinische Studien legen nahe, dass Lenalidomid MM-Zellen für Bortezomib und Dexamethason sensibilisiert und damit die entsprechende Kombinationstherapie eine bessere klinische Antwort hervorruft. Eine am ASH vorgestellte Studie ergab eine Gesamtantwort von 73 Prozent (55% CR/nCR/PR\*).

Bortezomib und Dexamethason wurden auch mit Cyclophosphamid kombiniert:

Die Gesamtantwort lag bei 82 Prozent (12% CR/nCR) und das rezidivfreie Überleben bei 12 Monaten. Dosislimitierende Grad <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Toxizitäten beinhalteten Thrombozytopenie, Infektionen, periphere Neuropathie, Herpes Zoster, Müdigkeit, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Diarrhoe. Prednison anstelle von Dexamethason führt zu einer Gesamtantwort von 45 Prozent (15% CR/nCR). Die Kombination von Bortezomib mit Melphalan ergab eine Gesamtantwort von 47 Prozent (15% CR/nCR) sowie ein progressionsfreies Überleben von 8 Monaten. Wurden Thalidomid und Prednison hinzugegeben dann nahm die Gesamtantwort wohl auf 67 Prozent zu (17% CR/nCR), aber auch die Toxizität wurde erhöht. Anstelle von Prednison wurde in einer identischen Kombination Dexamethason gegeben. Die Gesamtantwort lag bei vergleichbaren 66 Prozent, hingegen waren die CR/nCR Ergebnisse mit 37 Prozent deutlich besser (Grad <sup>3</sup>/<sub>4</sub> To-

xizität: Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie).

### Lenalidomid (Revlimid®)

Um die Toxizität von Thalidomid zu reduzieren und die Wirkung zu steigern, wurden Analoga synthetisiert. Lenalidomid ist ein immunmodulierender Abkömmling von Thalidomid mit einer höheren in vitro Potenz und Aktivität in MM-Zelllinien. Die klinische Wirksamkeit von Lenalidomid plus hochdosiertem Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason alleine wurde in zwei Vergleichsstudien dokumentiert:

In der US-Studie lag die Gesamtantwort bei 59 Prozent (13% CR/nCR). Die progressionsfreie Zeit lag bei 11,1 Monaten und die mittlere Überlebenszeit bei 29,6 Monaten. In der Europäischen Studie lag die Gesamtantwort ebenfalls bei 59 Prozent (17% CR). Die progressionsfreie Zeit lag vergleichbar bei 11,3 Monaten. In beiden Studien wurden in Bezug auf Grad 3 Toxizitäten Suppressionen aller zellulären Blutbildformen inklusive Thrombozytopenie und tiefe Venenthrombosen (DVT) beobachtet. DVT werden hauptsächlich mit höheren Dosierungen von Dexamethason beobachtet sowie nach Vorbehandlung mit Thalidomid oder gleichzeitigem Einsatz von Erythropoietin. Die Thromboseprophylaxe ist daher wichtig. Vorteilhaft könnte sich auch eine tiefere Steroiddosis erweisen, denn am ASH 07 wurde nun eine Subgruppenanalyse der beiden Zulassungsstudien vorgestellt. Ausgewertet wurden Patienten mit reduzierter Steroiddosis: Solche Patienten hatten ein signifikant höheres Gesamtansprechen als die Vergleichsgruppe (70 vs. 51%). Die progressionsfreie Zeit und das progressionsfreie Überleben lagen im Mittel bei 14 Monaten (übrige 5,6 Mt.). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,5 Monaten (Standardtherapie 25,6 Mt.).

## **Bortezomib und Lenalidomid bald First-line?**

Schliesslich noch ein Wort zur First-Line Behandlung, in die nun auch Bortezomib und Lenalidomid vorzudringen scheinen:

So wurde Bortezomib bereits im Rahmen von Kombinationen mit Doxorubicin und Dexamethason (Vel-Dex) Erfolg versprechend zur Zytoreduktion vorgängig der autologen Stammzellentransplantation eingesetzt. In der am ASH 07 gezeigten Studie wurde dieses so genannte PAD-Schema noch um Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> erweitert und historisch mit anderen Kombinationen verglichen. Das Gesamtüberleben liegt nach zwei Jahren bei 91 Prozent, die ereignisfreie Überlebenszeit erreichten ebenfalls 91 Prozent. Zum Vergleich:

Bei einer Kombination von Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) plus Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> liegen die Werte bei 91 und 64 Prozent. Grad <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Nebenwirkungen (DVT, Infektionen, Periphere Neuropathie, hämatologische, frühe Todesfälle) traten unter letzter Kombination weniger häufig auf als unter einer solchen mit Bortezomib. Eine weitere Studie verglich Vel-Dex mit VAD im Rahmen der Induktionstherapie:

Vel-Dex erreichte nach der Induktion eine Antwort von 21,3 Prozent (CR/nCR), VAD 8,3 Prozent. Das gute Abschneiden von Vel-Dex war unabhängig von der Höhe des Beta2-Mikroglobulins oder ob eine Deletion beim Chromosom 13 vorlag. Nach der Stammzellentransplantation lag die Antwort (CR/nCR) bei Vel-Dex bei 40,8 Prozent und bei VAD bei 28,8 Prozent. Die Autoren schliessen, dass die Kombination Vel-Dex als Standard bei der Induktionsbehandlung angesehen werden sollte, gegen den andere Kombinationen verglichen werden sollten.

In einer zweiten, erst im vergangenen Mai begonnenen Studie zur Induktionsbehandlung bei neu diagnostiziertem MM wurde eine Kombination von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason versus Thalidomid plus Dexa-

methason verglichen. Nach dem die Gruppe von Cavo seinerzeit schon die Überlegenheit der Zweierkombination versus VAD gezeigt hatten folgt nun die Demonstration der Überlegenheit der Dreierkombination: Diese erzielte 38 Prozent CR/nCR versus 7 Prozent in der Zweierkombination. Auch die Zahlen nach der ersten Transplantation weisen für die Dreierkombination bessere Werte aus als für die Doppelkombination.

Auch Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, vermögen gemäss einer Präsentation am ASH 07 von einer Bortezomib basierten Kombination (mit Melphalan und Prednison) profitieren. Die Dreierkombination wirkt besser als Melphalan/Prednison alleine.

Cyclophosphamid und Thalidomid können je in Sequenz mit Bortezomib und Dexamethason Erfolg versprechend (Gesamtantwort >90%) und gut verträglich (85% haben alle sechs Zyklen absolviert) kombiniert werden, wie am ASH 07 mitgeteilt wurde. Die Autoren sehen in dieser Behandlungssequenz einen wichtigen Schritt vorwärts in der First-line Therapie.

In die gleiche Richtung drängt auch Lenalidomid:

In der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wurde die Wirksamkeit von Lenalidomid in Kombination mit hoch- oder niedrig-dosiertem Dexamethason im First-line Einsatz untersucht. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben unter der Kombination von Lenalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason war signifikant höher als unter hoch dosierter Kombination (96% vs. 87%, nach 24 Monaten 87 vs. 75%).

Eine Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) verglich – ebenfalls First-line - die Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit hochdosiertem Dexamethason gegenüber einer hoch dosierten Monotherapie mit Dexamethason. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben war die Kombination nach einem Jahr der alleinigen Steroid-Hochdosistherapie signifikant

überlegen (77 vs. 55%). Die Gesamtansprechrate lag bei 85% vs. 51%. 22 Prozent der Patienten erreichten eine komplette Remission. Kaum Unterschiede gab es beim 1-Jahres-Gesamtüberleben (93 vs. 91%).

## **Fazit**

Bortezomib hat eine signifikante Antimyelomwirksamkeit als Einzelsubstanz bei rezidivierenden/therapierefraktären Formen bewiesen. In Kombination mit anderen Therapeutika entstehen Chemosensibilität und Synergie. Alles zusammen bildet die Basis für den möglichen Einsatz von Bortezomib-basierten Regimes für die Upfront Behandlung bei jüngeren und älteren neu diagnostizierten Patienten mit MM. Und schliesslich scheint Bortezomib keinen negativen Einfluss auf die nachfolgende Gewinnung von Stammzellen zu haben. Auch mit Lenalidomid wurden viel versprechende Resultate erzielt. Für dieses wie für Bortezomib dürfte es nur eine Frage der Zeit sein, bis sie in der Schweiz die Zulassung auch für weitere Behandlungsindikationen erhalten werden.

\* Abkürzungen:

CR = complete response

nCR = near complete response

PR = partial response

DVT = tiefe Venenthrombosen

## DGHO Gemeinsame Jahrestagung 2007 der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel.



### Die MKgS war mit dabei!

Vom 5. – 9. Oktober letzten Jahres trafen sich HämatologInnen und OnkologInnen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz im Kongresszentrum in Basel.

Neben dem Tagungsprogramm für Ärztinnen und Ärzte fand dieses Jahr auch eine Pflergetagung und – für uns besonders interessant – am 6. Oktober ein Patiententag statt. Die Myelom Kontaktgruppe Schweiz, MKgS war mit einem Stand vor Ort und konnte bei dieser Gelegenheit auch die neuen Werbebanner vorstellen, die bei den Besuchern auf grossen Anklang sties-

Folgende Themen wurden in den sehr interessanten Referaten aufgenommen:

Leben mit Krebs –  
Beziehung und Sexualität  
PD Dr. Ernst Hermann

Spiritualität und Religiosität  
Pfarrer Urs Friedli

Komplementärmedizin  
Dr. med. Jutta Hübner

Dazwischen wurden den Besucherinnen und Besuchern verschiedene Workshops angeboten. Über das Multiple Myelom referierte Dr. med. Jörg Halter, Oberarzt am Universitätsspital Basel-Stadt. Leider blieb kaum Zeit um den ReferentInnen Fragen zu stellen, das war sehr schade.

Besonders zu erwähnen ist, dass diesmal keine Patienten-, sondern eine Angehörigen-Plattform – unter der Leitung von Frau Mirja Huber Kopp – stattgefunden hat. Das Thema „Leben mit der Krankheit – leben mit den Kranken“ wurde sehr eindrücklich aufgearbeitet und die Offenheit der An-

gehörigen und Freunden war beeindruckend. Dies bestätigt, dass Freunde und Familien der Kranken ebenso betroffen sind wie diese selbst.



Die Abschlussdarbietung der Jazzband Urs Aeby and his Loamvally Stompers hat guten Anklang gefunden und sogar vereinzelt zum Tanzen animiert.



### Die MKgS am Patientenforum der Krebsliga Schweiz.

Am 10. November 2007 fand im Lichthof der Universität Zürich-Irchel ein Patientenforum der Krebsliga Schweiz zum Thema „Von Krebs betroffen? Ihre Bedürfnisse ins Zentrum gerückt!“ statt. Die MKgS war auch an diesem Anlass mit einem Stand vertreten und konnte vielen interessierten Betroffenen und Angehörigen Auskunft geben.

### Myelom Kontaktgruppe Schweiz

Ansprechpartner der regionalen Selbsthilfegruppen

**Basel**  
Ruth Bähler  
Grenzweg 5  
4144 Arlesheim  
Tel.: 061 701 57 19

**Bern**  
Heidi Blunier  
Kistlerstrasse 12  
3065 Bolligen  
Tel.: 031 921 54 15

**Graubünden**  
Hansruedi Boller  
Aegerta 49F  
7215 Fanas  
Tel.: 079 407 56 23

**St. Gallen**  
Rudolf Gamp  
Geerackerweg 24  
8408 Winterthur  
Tel.: 052 222 41 48

**Zentralschweiz  
Luzern**  
Helene Sigris  
Allmendstrasse 16  
6062 Wilen  
Tel.: 041 666 29 92

**Zürich**  
Heini Zingg  
Löwenstrasse 15  
8400 Winterthur  
Tel.: 052 222 47 31



## MKgS

Myelom Kontaktgruppe Schweiz

**Ruth Bähler**  
Präsidentin

Grenzweg 5  
4144 Arlesheim  
Tel. 061 701 57 19

e-mail: r.u.baehler@bluewin.ch  
www.multiples-myelom.ch

**Spendenkonto: 90-754194-6**

## IMPRESSUM

Unterstützt durch einen Unrestricted Educational Grant der Janssen-Cilag AG und Novartis Pharma Schweiz AG.