

Gezielte Therapie des multiplen Myeloms

Die Zeit für mehr Optimismus ist gekommen!

ATLANTA – „Sie können den Optimismus förmlich greifen!“ Mit dieser Aussage leitete Professor Dr. Michel Attal ein Satelliten-Symposium zum Thema „Multiples Myelom“ am Rande der 47. Jahrestagung der American Society of Hematology in Atlanta ein. Der bekannte Hämatologe aus Toulouse bezog sich dabei auf den derzeit stattfindenden Paradigmen-Wechsel in der Therapie. Dank der Entwicklung neuer, gezielt ins molekulare Tumorge-schehen eingreifender Wirkstoffe ist es erstmals möglich, ansehnliche Ansprechraten und Remissionen zu realisieren. Die Inkorporation dieser neuartigen Wirkstoffe in die Therapie des multiplen Myeloms eröffnet neue Perspektiven und wird konventionelle Standardtherapie-Regimes in der klinischen Praxis ablösen.

Seit Jahrzehnten suchen Hämatologen nach einer wirksamen Therapie gegen das Plasmazytom. Während die Therapieerfolge mit Standard-Chemotherapien begrenzt sind, wurden durch Einführung der Hochdosistherapie und Transplantation in den letzten Jahren grosse Fortschritte erzielt. Beim Therapieentscheid ist heute die wichtigste Frage, ob ein neu diagnostizierter Patient für Hochdosis-Chemotherapie und Knochenmarktransplantation geeignet ist oder nicht. Durch die Einführung neuer Wirkstoffe mit deutlich stärkerem Antitumor-Effekt haben sich die Optionen bei der Myelomtherapie enorm verbessert, sie bereichern das

Armamentarium und verändern das klinische Vorgehen.

In einer Vielzahl von Studien wird derzeit der optimale Einsatz dieser neuartigen Substanzen, allein und in Kombinationen, mit dem Ziel des verbesserten Therapieausgangs erprobt. Zahlreiche Hämatologen betrachten es als kritisch für den langfristigen Therapieerfolg, komplette Remissionen zu erzielen, um das Überleben zu verlängern, dies auch ohne Transplantation bei älteren Myelompatienten sowie bei rezidivierendem Myelom.

Die Erfolge mit der neuen Substanz Bortezomib (VELCADE®) bei Patienten mit rezidivierendem

Myelom wurde eindrücklich durch Professor Erwin Stadtmauer, Philadelphia, mit einem Update der APEX-Studie präsentiert: Im Direktvergleich mit Hochdosis-Dexamethason wurde durch Bortezomib bei Patienten mit multiplen Myelom mit Rezidiv (n=669) die Zeit zur Progression von 3,5 auf 6,2 Monate signifikant verlängert (Richardson et al., 2005). Das mediane Überleben unter Bortezomib lag bei 25,4 Monaten, mit einer Einjahresüberlebensrate von 80 %, verglichen mit 66 % unter Dexamethason. Auch komplette Remissionen sind mit Bortezomib bei rezidivierenden Myelompatienten möglich: Mit einer CR/nCR Rate von 16 % und einer CR/PR Rate von 43 % war Bortezomib der Standardtherapie massiv überlegen. Die Patienten profitierten bei einer qualitativ hochwertigen Response von einer längeren Ansprechdauer: diese lag bei Patienten mit CR/nCR bei 9,9 bzw 11,5 Monaten, bei Patienten mit PR bei 7,6 Monaten.

Besonders lohnt ein früher Einsatz von Bortezomib als Zweitlinientherapie, da dies in noch höhere Responderaten und einen Überlebensvorteil resultiert.

Bortezomib erreicht signifikant höhere Responderate als Thalidomid

Beim Therapieentscheid in der Myelombehandlung ist neben der Verträglichkeit vor allem die Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen entscheidend. In Abwesenheit direkter Vergleichsstudien zeigt jetzt eine Publikation am ASH-Kongress 2005 die Überlegenheit von Bortezomib gegenüber Thalidomid bei Patienten mit relapsierendem oder refraktärem Myelom. Basis des systematischen Reviews waren prospektive Studien mit Bortezomib oder Thalidomid mit jeweils mindestens 30 Patienten, bei denen die Wirksamkeit der Therapie nach EBMT-Kriterien oder SWOG-Kriterien bewertet wurden. Die Patientencharakteristika der Studien waren ausgeglichen.

Nach der Analyse von Prince et al. erreichte Bortezomib nach SWOG-Kriterien eine Responderate von 53 %, und 36 % nach EBMT-Kriterien. Im Gegenzug blieb die Responderate von Thalidomid mit 32 % (SWOG) bzw 22 % (EBMT) deutlich hinter diesen Remissionszahlen zurück. Auch im Einjahresüberleben war Bortezomib mit 81 % gegenüber 67% bei Thalidomid deutlich überlegen.

Quelle: Prince M. et al.: Efficacy of single-agent bortezomib versus thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review. Abstract #5160, Blood, Volume 106, issue 11, November 16, 2005

Der Zusammenhang zwischen der Qualität der Remission und dem dauerhaften Therapieerfolg ist insbesondere bei der Front-Line-Therapie ein wichtiges Thema. „Die Integration neuer aktiver Substanzen und deren Optimierung in Induktion-Regimes hat das Potenzial, die Anzahl und die Qualität der Remissionen und somit den Therapieausgang zu verbessern“, betonte Professor Dr. Sundar Jagannath, New York, in Atlanta. Der Hämatologe aus New York veranschaulichte den Stellenwert von Bortezomib als Front-Line-Agens in der Therapie des multiplen Myeloms.

In Kombination mit Dexamethason erzielte Bortezomib komplette Remissionen in der Grössenordnung von 20 % (Jagannath, 2005; Harousseau, 2005). Als Zusatz zu Standard-Kombinationen wurden mit Bortezomib eine Therapieantwort (Response Rate) bei 92 bis 95 % der Behandelten sowie komplette Remissionen in 30 % der Fälle dokumentiert (Cavenagh, 2005; Mateos, 2005).

Aufgrund der synergistischen Wirkung von Bortezomib und konventionellen Chemotherapien ist es, laut Prof. Jagannath, „erstmalig möglich geworden, hohe komplette Remissionsraten zu induzieren, ohne auf eine Hochdosis-Therapie zurückzugreifen.“

Wie Professor Dr. Gilles Salles aus Lyon erklärte, wird die Integration von Bortezomib in andere Antilymphom-Standardtherapien gegenwärtig geprüft. Präliminäre Daten lassen auf relativ gute Responderaten schliessen. Unter der Kombination von Bortezomib mit DA-EPOCH sprachen, laut Prof. Salles, 25 % der therapieresistenten

Patienten (n=28) mit diffusum B-Zell-Lymphom positiv an; die kombinierte Verabreichung von Bortezomib und Rituximab generierte bei 38 % der Patienten (n=34) mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom eine positive Therapieantwort. „Bortezomib“, so der Referent, „kombiniert mit anderen Antilymphom-Therapien, eröffnet neue Möglichkeiten für die Behandlung von Lymphom-Patienten.“

Bortezomib bei Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom repräsentiert 6 % aller Non-Hodgkin-Lymphome und geht mit der schlechtesten Prognose einher. Zwar konnte mit Hilfe der Chemoimmuntherapie die Remissionsrate gesteigert werden; die mittlere Überlebenszeit ist dennoch mit drei bis vier Jahren kurz. Nach Angaben von Professor Dr. Andre Goy, Hackensack/New Jersey, erweist sich Bortezomib auch hier als viel versprechend. Der Referent verwies auf erste Analysen einer Phase-II-Studie (PINNACLE). Hier wurden 155 Patienten mit nach vorausgegangener Chemotherapie rezidivierendem oder refraktärem MCL mit Bortezomib behandelt. Die Responderate erreichte beachtliche 42 %.

VELCADE® (Bortezomib) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem/refraktärem multiplen Myelom nach mindestens zwei vorhergehenden Therapien.

Therapieziele müssen neu überdacht werden

Komplette Remission auch bei älteren MM-Patienten anstreben

ATLANTA – „Wir müssen unsere Therapieziele reformieren“, forderte Professor Dr. Robert M. Rifkin in Atlanta. Auch bei älteren Myelom-Patienten sollten komplette Remissionen angestrebt werden. Die alleinige palliative Behandlung bei diesem Patientenkollektiv ist nicht mehr zeitgemäss.

Das multiple Myelom (MM) ist eine Plasmazell-Neoplasie des älteren Menschen. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei 71 Jahren. Obwohl die klinischen und die Laborbefunde bei älteren MM-Patienten die gleichen sind wie bei Jüngeren, ist die Überlebensdauer bei Älteren signifikant kürzer. Zu den mit einer schlechteren Prognose einhergehenden Variablen zählen schwere Anämie, ausgeprägte Plasmazytose des Knochenmarks und erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Serumspiegel.

„Wir benötigen eine bessere First-Line-Therapie für diese Pati-

enten“, forderte Prof. Rifkin. Das Therapieziel muss auf komplette Remissionen und die Verhütung weiterer Endorganschäden ausgerichtet sein. Gleichzeitig soll das Überleben verlängert, die Lebensqualität verbessert werden.

Der Goldstandard der Behandlung von MM-Patienten, die keine Knochenmarktransplantation erhalten, ist die Kombination von Melphalan und Prednison. Wird Bortezomib in dieses initiale Regime integriert, sind Remissions-Raten von 85 % möglich, wie eine aktuelle Studie zeigt (Mateos, 2005). 28 % der Behandelten erreichten eine komplette Remission. „Das ist das Beste, was wir je in dieser älteren Population gesehen haben“, betonte der Referent. Mehr als zwei Drittel der Behandelten zeigte bereits nach dem ersten Zyklus die erhoffte Reaktion, wie Prof. Rifkin erklärte.

Verantwortlich für die beträchtliche Morbidität von älteren Myelom-Patienten ist die tumorin-

duzierte Osteolyse. Die Knochenbildung ist bei MM gehemmt. Besonders im Hinblick auf diese Situation erweist sich der neue Proteasom-Inhibitor mit pleiotropem Wirkungsmechanismus als vorteilhaft. „Bortezomib ist der erste Wirkstoff, der aktuell die Osteoblasten stimuliert“, erklärte Professor Dr. Michel Attal, Toulouse.

Quellen:
47th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 9. bis 13. Dezember 2005, Atlanta.
Satelliten-Symposium „The Promise of Proteasome Inhibition: Future Directions in Multiple Myeloma and Lymphoma“, Sponsor: Millennium Pharmaceuticals.
Satelliten-Symposium „Improving Therapeutic Outcomes in Multiple Myeloma“, Sponsor: Multiple Myeloma Research Foundation.

Abkürzungen:
DA-EPOCH: Dose Adjusted Etoposid, Prednison, Oncovin [Vincristin], Cyclophosphamid und Hydroxydaunorubicin

Referenz:
Richardson P.G. et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005; 352: 2487–2498

Zusammensetzung: Bortezomib. Durchstichflaschen à 3,5 mg. Indikation: Rezidivierendes/refraktäres multiples Myelom nach mindestens zwei vorhergehenden Therapien. **Dosierung:** 1,3 mg/m² KOF 2x wöchentlich über 2 Wochen (Tage 1, 4, 8, 11; mindest. 72 Stunden zwischen 2 Dosen) gefolgt von einer 10-tägigen Therapiepause. Als Bolusinjektion (3–5 Sek.) über einen peripheren o. zentralen i.v. Katheter, gefolgt von einer Spülung mit 0,9 % NaCl. Dosisreduktion und/oder Therapieunterbruch bei peripherer Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder Grad 2–4, nicht-hämatolog. Tox. Grad 3 oder hämatolog. Tox. Grad 4. Anwendung nur von Ärzten mit Erfahrung in zytostatischer Chemotherapie. Behandlung bis zu 8 Zyklen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Bortezomib, Bor o. Mannitol, Schwere Leberinsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Regelmässige Kontrolle des Gesamtblutbilds und der Laborparameter. Korrektur von Elektrolytstörungen. VM bei Patienten mit vorbestehender schwerer peripherer Neuropathie, eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Synkopen/orthostatischer Hypotonie, Risiko für Krampfanfälle, Risikopatienten für Tumor-Lyse-Syndrom. **Interaktionen:** Engmaschige Überwachung bei Kombination mit potenten CYP3A4-Hemmern, CYP2C19-Hemmern oder CYP3A4-Induktoren. Vorsicht bei Kombination mit CYP3A4 oder CYP2C19-Substraten und mit oralen Antidiabetika. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Anorexie, periphere Neuropathie, Kopfschmerz, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Ausschlag, Müdigkeit, Fieber, Pneumonie, Dehydratation. **Liste A.** Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Janssen-Cilag AG
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.