

25. April 2016

Aufbruchstimmung: Therapieoptionen beim Multiplen Myelom

Als „extrem spannende Zeit“ titulierte Dr. Michael Böhler, Takeda, die gegenwärtige Forschungsaktivität zum Multiplen Myelom (MM) auf einer Veranstaltung auf dem Deutschen Krebskongress. In dieser „Ära“ konnten durch die ungeheure Datenflut aus genetischen Analysen von Myelomzellen neue Therapiekonzepte entwickelt werden.

Beim MM sind im Gegensatz zur Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) mehrere molekulare Signalwege beteiligt, die über Ausweichrouten zu Multi-Resistenzen der Medikamente führen. In der Regel sind daher 7-8 Substanzen notwendig, was natürlich mit verstärkten Nebenwirkungen einhergeht, so Böhler. Waren zwischen 1970 und 1990 kaum Fortschritte in der Therapie des MM zu verzeichnen, so hat die Verfügbarkeit effektiverer Wirkstoffe heute explosionsartig zugenommen. Ziel der Anstrengungen in der Myelomforschung ist es, langfristig die Erkrankung zu stabilisieren und die Remissionsphasen zu vertiefen und zu verlängern, um ein verbessertes Gesamtüberleben bei guter Lebensqualität zu erreichen, erläuterte Prof. Stefan Knop, Würzburg. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch immer kürzere krankheitsfreie Intervalle und das Auftreten von Rezidiven in immer kürzeren Abständen.

Heute steht ein großes Arsenal von wirksamen Medikamenten zur Verfügung: Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren wie Bortezomib, Ixazomib, Thalidomid und Lenalidomid, Melphalan, Rituximab u.a. „Es gibt bisher keinen Goldstandard, Patienten werden individuell auf Grundlage von Genexpressionsprofilen zur Bestimmung klonaler Heterogenitäten therapiert“, so Knop. Die Eliminierung fehlerhafter Proteine in den Proteasomen ist dabei eine der wirksamsten Therapiegrundlagen, die es derzeit gibt, bestätigte Knop. Eine Akkumulation von Leichtkettenproteinen bringt Myelomzellen zur Apoptose; damit wird durch die Proteasom-Inhibition eine Akkumulation von Leichtkettenproteinen in den Organen verhindert – ein „bahnbrechendes Wirkprinzip“, das aktuell in 5 Studien evaluiert wird. Therapieregime mit Ixazomib, einem oral zu verabreichenden Proteasom-Hemmer, zeigen vielversprechende Wirksamkeit, besonders in einer 3er-Kombination. In der dem Zulassungsantrag zugrunde liegenden Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 mit 722 Patienten wird eine Überlegenheit einer Therapie mit Ixazomib plus Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo plus Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM getestet. Eine primäre Analyse zeigt dabei eine effektive Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) ohne zusätzliche Nebenwirkungen. Die orale Applikation im wöchentlichen Rhythmus bewirkt zudem eine verbesserte Compliance der Patienten.

Dem ambitionierten Bestreben von Takeda, in Zukunft „Krebs (zu) heilen“, bescheinigte Knop durchaus Erfolgsaussichten auf dem Weg dorthin: „auch wenn das MM derzeit nicht heilbar ist, dank jüngster Fortschritte in der Behandlung wird das MM immer mehr eine chronisch gut zu

behandelnde Erkrankung sein“, so sein Resümee.

Pro und Contra Erhaltungstherapie

In der Diskussion zum Thema Erhaltungstherapie beim MM lieferten sich Prof. Christoph Rölling, Dresden, und Prof. Katja Weisel, Tübingen, ein interessantes Wort- und Argumentationsgefecht zu der Frage: Ist nach erfolgreicher erster Therapie von MM eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie sinnvoll?

Rölling verwies auf Studien, bei denen eine Erhaltungstherapie mit diversen Medikamenten eine Remission vertiefte und das progressionsfreie Überleben hochsignifikant verlängerte, oft sogar verdoppelte. Je geringer dabei die Plasmazelllast ist, desto längere progressionsfreie Intervalle sind zu verzeichnen, betonte Rölling. Da die Erkrankung MM in Schüben kommt und in immer kürzeren Intervallen, sollte jeder Mediziner Wert auf eine initiale Unterdrückung dieser Mechanismen legen und darauf achten, dass gerade die wichtige erste und längste krankheitsfreie Phase unterstützt wird. Man sollte dem Patienten eine so wirksame Therapie nicht vorenthalten; das war auch die fast einhellige, durch iPad-Abstimmung vor der Debatte ermittelte Meinung im Auditorium.

Die Argumentation von Weisel sprach gegen eine undifferenzierte Anwendung einer Erhaltungstherapie bei unterschiedlichen Patientenpopulationen mit MM. Solange keine eindeutigen Therapiekonzepte vorlägen, die sich auf eine verlässliche Diagnose einer minimalen Resterkrankung (MRD-Monitoring) stützen, sollte eine dauerhafte Therapie überdacht werden. Zudem schränkten die nicht unerheblichen Nebenwirkungen einer Dauertherapie die Patienten in ihrem Lebensalltag ein, was besonders jüngere, arbeitsfähige Patienten betrifft, die Therapien benötigen, die gut ins normale Lebenskonzept zu integrieren sind, erläuterte Weisel. Weiterhin stehen viele Medikamente für derartige Therapien wegen fehlender Zulassung noch nicht zur Verfügung, gab Weisel zu bedenken. Sie forderte Studien ein, die für Patienten mit Erhaltungstherapien ausgelegt sind, die sich mit Rezidivtherapien nach Erhaltung auseinandersetzen und die individuellen Unterschiede der Patienten stärker berücksichtigen. Lebensqualitätsanalysen seien in den meisten Studien kein Thema, bedauerte Weisel. Mit diesen Argumenten konnte Weisel das Auditorium schließlich überzeugen: eine Mehrzahl sprach sich in der finalen Abstimmung gegen eine unkritische Anwendung einer Erhaltungstherapie aus.

ghk

Quelle: Medienseminarvortrag „Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des multiplen Myeloms“, DKK, Berlin, 25.02.2016 und Satellitensymposium „Unmet need beim multiplen Myelom – was bringt die Zukunft“, DKK, Berlin, 26.02.2016; Veranstalter: Takeda