

Neue Perspektiven in der Behandlung des multiplen Myeloms

Das multiple Myelom ist eine unheilbare Blutkrebserkrankung, die durchschnittlich nach 5 Jahren zum Tod führt. Mit Einführung des neuen Medikaments Velcade® (Bortezomib) können nun auch noch solche Patienten wirksam behandelt werden, bei denen die bisherigen Standardtherapien versagt haben. Prof. Jesús San Miguel, Hämatonkologe am Universitätsklinikum Salamanca, Spanien, äußerte sich in einem Gespräch über den neuen Therapieansatz der Proteasom-Inhibition mit Bortezomib, aktuelle Studiendaten sowie zukünftige Perspektiven der Substanz in der klinischen Forschung.

Kürzlich wurde mit der Zulassung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib in den USA und Europa ein ganz neuer Behandlungsweg für Patienten mit multiplm Myelom eröffnet. Für welche Gruppe von Patienten ist dies Ihrer Meinung nach das richtige Medikament?

Bortezomib hat bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits in mehreren Zyklen mit Chemotherapie behandelt worden sind, eine klare Wirksamkeit gezeigt. Die Studien Summit und APEX wurden konzipiert, um dies zu überprüfen. Erstere umfasste Patienten, die im Mittel bereits 6 Vortherapien wie z.B. konventionelle Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie, Stammzelltransplantation oder Thalidomid erhalten hatten. Ungefähr 35% dieser stark vorbehandelten Patienten sprachen auf Bortezomib an. Die APEX-Studie hat dann die Wirksamkeit von Bortezomib gegenüber hochdosiertem Dexamethason bei mehr als 600 rezidivierten Patienten nach ein bis zu drei Vortherapien verglichen. Sie ist die größte randomisierte Studie, die dazu bisher durchgeführt worden ist. Da der Bortezomib-Arm einen signifikanten Vorteil gegenüber Dexamethason bezüglich der Ansprechrate sowie der Zeit bis zur Progression gezeigt hat, ist sie vorzeitig beendet worden.

Insgesamt wurden bisher mehr als 1000 Patienten in gut kontrollierten klinischen Studien mit Bortezomib behandelt; hier zeigte sich eine signifikante Wirksamkeit bei Patienten, die keine andere Therapieoption mehr hatten.

Können Sie sich vorstellen, dass Bortezomib weiteres Potenzial besitzt?

Ja, das ist offensichtlich. Jeder, der sieht, dass ein Medikament in der Monotherapie eine Ansprechrate

von 35% bei stark vorbehandelten Patienten bewirkt, überlegt: Warum dieses Medikament nicht mit anderen konventionellen Medikamenten oder Thalidomid kombinieren? Mehrere Pilotstudien haben bereits gezeigt, dass die Kombination mit konventionellen Chemotherapeutika als auch mit Thalidomid die Wirksamkeit von Bortezomib im Vergleich zur Monotherapie steigert und die Ansprechrate beinahe verdoppelt.

Eine zweiter Ansatz könnte sein, Bortezomib neu diagnostizierten Patienten mit multiplem Myelom zu verabreichen. Verschiedene Forschergruppen untersuchen derzeit die alleinige Gabe von Bortezomib oder Bortezomib in Kombination mit anderen Medikamenten, vor oder nach einer Transplantation. Die spanische Gruppe führt gegenwärtig eine Untersuchung durch, in der Bortezomib mit dem sogenannten Goldstandard bei älteren Patienten, Melphalan/Prednisolon, verglichen wird. Dies ist in der Tat derzeit noch die Standardbehandlung für ältere Patienten. Was wir bei neu diagnostizierten, älteren Patienten nun sehen wollen, ist, ob die Zugabe von Bortezomib zu Melphalan/Prednisolon diese Wirksamkeit ändern wird oder nicht. Wir hoffen, dass wir hier ebenfalls positive Ergebnisse erhalten werden.

Gibt es eine Substanz, mit der die Kombination vielversprechender ist als mit anderen?

Dies ist immer noch ein Gebiet, das weiter erforscht werden muss. Durch einige Pilotstudien wissen wir jedoch bereits, dass die Kombination von Bortezomib mit Dexamethason, wirksam ist. Ebenso klar wirksam ist die Kombination mit liposomalem Doxorubicin, Melphalan und Thalidomid.

Was ist mit den Nebenwirkungen unter Bortezomib?

Die Nebenwirkungen von Bortezomib sind handhabbar. Sie betreffen hauptsächlich den Magen-Darm-Trakt mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö; aber dies sind milde gastrointestinale Nebenwirkungen.

Es gibt zwei weitere, häufig diskutierte Toxizitäten, die anders verlaufen als wir es bisher kannten. Eine davon ist die Neuropathie, die wir bereits bei vielen anderen Medikamenten beobachtet haben, wie z.B. bei Vinca-Alkaloiden als auch bei Thalidomid. Aber die unter Bortezomib auftretende Neuropathie unterscheidet sich davon. Es handelt sich um eine schmerzhafteste Neuropathie, hauptsächlich in den Beinen, die hier aber wieder verschwindet, wenn man die Dosis reduziert oder die Behandlung beendet. Auch die Thrombozytopenie verläuft anders als bei anderen Therapien. Die Thrombozytopenie, die wir bei der Chemotherapie sehen, beruhte hauptsächlich auf einer Schädigung der Stammzellen-Vorläufer (Megakaryozyten), die die Thrombozyten produzieren. Mit Bortezomib werden die Megakaryozyten nicht beschädigt, sondern es wird die Freisetzung der Blutplättchen aus den Megakaryozyten blockiert. Sobald man jedoch die Behandlung mit Bortezomib für eine Woche unterbricht – und gewöhnlich setzt man nach vier Dosen mit der Behandlung für eine Woche aus – so verschwindet diese Blockierung. Die Blutplättchen können sich also vor dem nächsten Zyklus erholen.

Denken Sie, dass Bortezomib auch potentiell für die Behandlung anderer Krebsarten in Frage kommt?

Sicherlich. Es gibt bereits sehr intensive Untersuchungen zu anderen Erkrankungen, insbesondere zum Non-Hodgkin-Lymphom. Wie sich gezeigt hat, könnte Bortezomib hier vielleicht bei einigen Untertypen wie dem Marginalzonen-Lymphom, dem Mantelzell-Lymphom und bei soliden Tumoren wie Lungenkrebs von besonderem Nutzen sein. Das Ansprechen wird sicherlich nicht so hoch sein wie beim multiplen

Myelom, aber man sollte auch hier über eine Kombinationstherapie nachdenken. Dazu gibt es laufende Untersuchungen; auch im Transplantationsumfeld könnte Bortezomib von Nutzen sein.

Welche andere Indikation wird Ihrer Meinung nach als nächstes eine Zulassung erhalten?

Wir arbeiten derzeit daran, eine Erst-Linien-Zulassung beim multiplen Myelom für Bortezomib zu erhalten. Neu diagnostizierte Patienten sollten von Bortezomib so früh wie möglich profitieren, ebenso sollte Bortezomib für einige Untergruppen des Non-Hodgkin-Lymphoms erhältlich sein.

Stichwort Patiententypus: Gibt es hier ein Merkmal, von dem Sie sagen würden, es beschreibt den typischen Patienten mit multiplen Myelom, für den Bortezomib geeignet ist? Ist der Einsatz des Wirkstoffs eher für ältere Patienten oder für jüngere Patienten sinnvoll?

Bortezomib kann sowohl bei älteren und als auch jungen Patienten wirksam sein. Es kommt außerdem bei Patienten mit Nierenversagen in Frage; das Spektrum ist hier komplett offen.

Herzlichen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte Dr. Irene Haas

Quelle: Educational Symposium „Innovations in Cancer: Advances in Therapy with Proteasome Inhibition and Supportive Care“, Valencia, Spanien, 16.-18. September 2004.