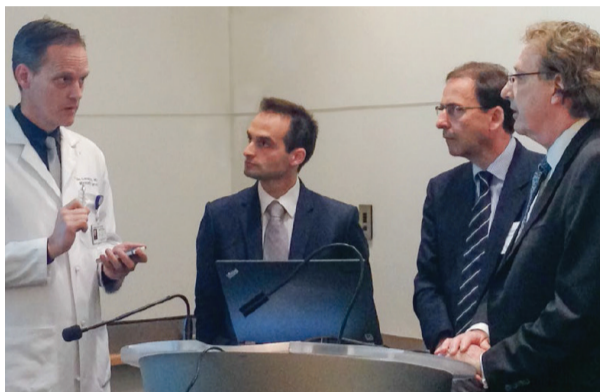




## MRD-Test: Haben wir die für uns notwendige Methode gefunden?



Nach mehr als 10 Jahren des Fortschritts bei der Myelom-Behandlung durch die Einführung von neuartigen Therapien müssen die Forscher nun herausfinden, wie man die nach den derzeitigen Therapien verbleibenden Myelomzellen beseitigen kann. Wir stehen heute kurz davor, einen Test zu entwickeln, der uns dabei helfen wird, einen eindeutigen Plan für die Beseitigung von Resterkrankungen auszuarbeiten.

Der neue hochempfindliche und extrem genaue Durchflusszytometrie-Test, der mit der Unterstützung der Black Swan Research Initiative® der IMF von spanischen Forschern entwickelt wurde, ist dieser Test. Er erweist sich bislang als der kostengünstigste, empfindlichste, am leichtesten zugängliche Test auf minimale Resterkrankung (MRD) und erhielt nahezu einhellige Unterstützung der Forscher auf einem vom 18.-19. Juli 2014 in New York City stattgefundenen Durchfluss-Workshop, der von der IMF im Zuckerman Research Center des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) als einem der Gastgeber ausgerichtet wurde.

seite 2

---

## Die Rolle der Salvage-Transplantationstherapie bei Myelom

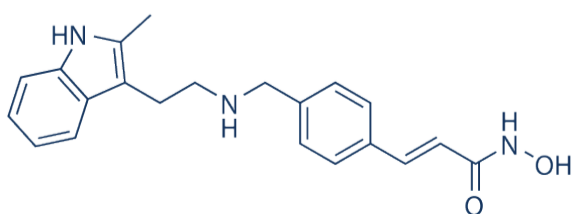


Dr. Sergio Giralt ist Chef des Adult Bone Marrow Transplantation Service und hat den Lehrstuhl Melvin Berlin Family Chair in Multiple Myeloma am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City inne. Er wird eine führende Rolle auf dem Internationalen Workshop von IMF/BMT CTN zur Salvage-Stammzellentransplantation bei multiplem Myelom einnehmen, der am 28. Oktober in Minneapolis, Minnesota, stattfinden wird. Die Teilnehmer umfassen Vertreter von vier wichtigen Organisationen: Dem Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN), der International Myeloma Foundation (IMF), der American Society of Blood and Marrow Transplant (ASBMT) und Be The Match.

seite 4

---

## Handhabung der Nebenwirkungen von Panobinostat



Dr. Shaji Kumar ist Professor für Medizin an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, deren Labor sich auf die Entwicklung neuer Medikamente für die Behandlung von Myelom und auf die Entschlüsselung der Geheimnisse der Biologie des Myeloms konzentriert. Er hat mehr als 275 medizinische Artikel veröffentlicht und arbeitet derzeit an der Aktualisierung der Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Dr. Kumar ist Hauptprüfer vieler Studien in der Frühphase mit neuen Anti-Myelom-Wirkstoffen, einschließlich Panobinostat, das demnächst zur Genehmigung durch die US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittel-Überwachungsbehörde (FDA) in Betracht gezogen wird.

seite 5

# MRD-Test: Haben wir die für uns notwendige Methode gefunden?

von Brian G.M. Durie, MD



(de gauche à droite) MM. Ola Landgren, Bruno Paiva, Alberto Orfao, Brian GM Durie

Nach mehr als 10 Jahren des Fortschritts bei der Myelom-Behandlung durch die Einführung von neuartigen Therapien müssen die Forscher nun herausfinden, wie man die nach den derzeitigen Therapien verbleibenden Myelomzellen beseitigen kann. Wir stehen heute kurz davor, einen Test zu entwickeln, der uns dabei helfen wird, einen eindeutigen Plan für die Beseitigung von Resterkrankungen auszuarbeiten.

Der neue hochempfindliche und extrem genaue Durchflusszytometrie-Test, der mit der Unterstützung der Black Swan Research Initiative® der IMF von spanischen Forschern entwickelt wurde, ist dieser Test. Er erweist sich bislang als der kostengünstigste, empfindlichste, am leichtesten zugängliche Test auf minimale Resterkrankung (MRD) und erhielt nahezu einhellige Unterstützung der Forscher auf einem vom 18.-19. Juli 2014 in New York City stattgefundenen Durchfluss-Workshop, der von der IMF im Zuckerman Research Center des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) als einem der Gastgeber ausgerichtet wurde.

## Durchfluss-Workshop in New York

Auf dem Workshop waren 24 medizinische Zentren aus den gesamten Vereinigten Staaten sowie Vertreter des National Cancer Institute (NCI) und der amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittel-Überwachungsbehörde (FDA) vertreten. Unter den Teilnehmern befanden sich wichtige Myelom-Experten der Zentren sowie technisches Personal, die für den Betrieb der Durchflusszytometrie-Labors verantwortlich sind. Die anwesenden US-Myelomexperten waren die Doktoren Vincent Rajkumar, Shaji Kumar, Ola Landgren, Ken Anderson, Saad Usmani, Suzanne Lentzsch, Jonathan Kaufman, Phillip McCarthy und Andrzej Jakubowiak. Dieser Weiterbildungs-Workshop war so strukturiert, um die Teilnehmer über die Rolle des Testens auf MRD und derzeit verfügbare Testverfahren zu informieren. Der Schwerpunkt lag auf der neuen automatisierten, hochempfindlichen Durchflusszytometrie-Methode, die vom spanischen Team für eine standardisierte Erfassung von MRD bei Myelom entwickelt wurde.

Die Etablierung eines zuverlässigen MRD-Tests ist ein erster wichtiger Schritt für die Black Swan Research Initiative. Dieser Ansatz konzentriert sich auf die Verwendung der besten MRD-Tests, um Myelom auf den niedrigsten Werten als Grundlage für Therapieentscheidungen zum Erreichen einer Heilung nachzuverfolgen. Es war daher sehr spannend, die Top-Experten in der Durchflusszytometrie in einem Raum beisammen zu haben, um den Wert des neuen Durchflusstests für MRD zu beurteilen.

Während des Workshops fasste Dr. Bruno Paiva (Universität von Navarra, Pamplona, Spanien) die Bedeutung des MRD-Tests bei der Bewertung der Behandlungsergebnisse zusammen – so wie er es im März 2014 vor einem aus 70 weltweiten Experten bestehenden

Publikum auf dem Durchfluss-Workshop im spanischen Salamanca getan hatte. Nach dem Treffen in Spanien setzen die Fachleute der Durchflusszytometrie die neue Methode in Laboren in Deutschland bis Australien ein. Würde es in den USA ähnlich ablaufen?

Der nächste Präsentator auf dem Workshop in New York war Dr. Alberto Orfao (Universität von Salamanca, Salamanca, Spanien), der Entwickler des Durchfluss-MRD-Tests. Er erläuterte die Einzelheiten der neuen Durchflusszytometrie-Methode, an deren Entwicklung er und sein Team schon seit Jahren arbeiteten, einem Projekt, das die Unterstützung der IMF als ein Schlüsselement der Black Swan Research Initiative erhielt.

Wie Workshop-Moderator Dr. Brent Wood (University of Washington, Seattle, Washington) später fragen würde: „Was ist wichtiger für uns? Unsere eigene Sache zu verfolgen? Oder mit anderen zusammen zu kommen und einen Standard zu entwickeln, der gut für unsere Patienten ist?“ Die Meinung unter den Workshop-Teilnehmern war: „Ja, wir möchten standardisieren. Aber wie?“ Unter praktischen Fragen und Bedenken wurde Nachfolgendes geäußert:

- Müssen die Proben innerhalb von 24 Stunden bearbeitet werden?
- Wann ist die beste Zeit, um Proben für die Wirkungsbewertung zu nehmen?
- Wie finden wir die Zeit, um eine neue Methode in einem sehr beschäftigten Labor einzurichten?
- Was ist mit den Kosten?
- Wir haben Verträge für die alten Antikörper – was wäre mit den neuen Antikörpern?
- Was ist mit der neuen Software, die Analyse und Ergebnisse standardisiert?

Die Software für diesen innovativen Test ist ein sehr wichtiger Aspekt, da das Zytometer acht Farben verwendet und die Ergebnisse aus in acht Dimensionen angezeigten Clustern bestehen! Falls das unfassbar klingt, dann ist es wirklich so. Eine hochentwickelte Software ist erforderlich, um die Zellen genau zu sortieren oder „auszusperren“ und zu bestimmen, bei welchen Zellen es sich um Myelomzellen handelt und um welche nicht. Das ist die grundlegende Frage, die die neue Durchflussmethode beantworten kann: Sind noch Myelomzellen vorhanden oder nicht – und *SIND WIR WIRKLICH SICHER?*

Jeder der Teilnehmer des Durchfluss-Workshops war begierig darauf, über die Mittel zu verfügen, um diese Frage zu beantworten. Es blieb nur noch die Frage offen, ob die praktischen Aspekte der Laborumsetzung gelöst werden können oder nicht, um mit der Verwendung der neuen Durchflussmethode zu beginnen. Die Workshop-Teilnehmer baten das IMF-Team um Hilfe. Es gab eine sofortige Übereinstimmung, dass alle Anstrengungen unternommen werden, um Labore zu unterstützen, die zwar mit der neuen Methode beginnen möchten, sich dabei jedoch auch Herausforderungen gegenübersehen.

Die Workshop-Teilnehmer verließen das Treffen gut informiert und hoch motiviert, um eine neue hochempfindliche Durchfluss-MRD-Methode zu implementieren. Alle waren sehr zuversichtlich, dass Patienten in den USA bald ein zuverlässiger MRD-Test zur Verfügung stehen wird.

## Aufregend neue Daten aus Frankreich

Eine aktuelle Studie zeigt, wie nützlich MRD-Tests mittels Durchflusszytometrie bei der Prognose ausgezeichneter Ergebnisse mit neuen hochaktiven Kombinationstherapien sind. Eine Phase-II-Studie der Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) diente als Pilot-Protokoll für die laufende Phase-II-Studie 2009 der IFM/des Dana-Farber Cancer Institute zur Bewertung einer Erstlinientherapie mit Lenalidomid (Revlimid®), Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason mit oder ohne autologe Stammzellentransplantation. Wie im

Journal of Clinical Oncology berichtet, erhielten 31 Patienten mit neu diagnostiziertem symptomatischem Myelom RVD gefolgt von autologer Stammzellentransplantation mit RVD-Konsolidierung und einem Jahr mit Revlimid-Erhaltungstherapie.

Die Ergebnisse mit diesem Prüfplan waren extrem gut. Ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser wurde bei 58 %, 70 % und 87 % der Patienten nach jeweils RVD-Induktion, autologer Stammzellentransplantation und RVD-Konsolidierung erreicht. Was besonders spannend war, ist, dass 68 % der Patienten einen MRD-negativen Status gemäß Messung mittels Durchflusszytometrie erreichten. MRD-negativ mittels Durchfluss ist als Einmaltest zum Zeitpunkt des maximalen Ansprechens eine äußerst hilfreiche Kategorie. Wird die MRD-Negativität durch nachfolgende Serientests bestätigt (d. h. nachhaltige MRD-Negativität) und durch weitere Tests unterstützt, wie bspw. ein negativer PET/ CT-Scan und normaler Hevylite®-Test, dann kann man MRD-Zero als eine neue Kategorie verwenden, die den möglichen Heilungsstatus anzeigt.

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren (39 Monaten) sind Patienten, die einen MRD-negativen Durchfluss-Status erreichten, immer noch in Remission. Das Gesamtüberleben beträgt bei mehr als 3 Jahren offensichtlich 100 %. Daher sind die Auswirkungen von Induktion, autologer Stammzellentransplantation, Konsolidierung und Erhaltung sehr beeindruckend, während wir auf die Ergebnisse der Phase-III-Vergleichsstudie warten, vor allem im Hinblick auf den MRD-negativen Status und den stabilen Remissionsstatus der Patienten.

Diese Ergebnisse bestätigen in deutlichem Maße das Grundprinzip der Black Swan Research Initiative. Die Überwachung mit empfindlichen MRD-Tests bei sehr niedriger Konzentration der Erkrankung kann sowohl außergewöhnlich gute Ergebnisse prognostizieren als auch die Grundlage für weitere Therapieentscheidungen bilden, um das vorangegangene erwähnte anhaltende tiefe Ansprechen zu unterstützen, was als Heilung gedeutet werden kann.

Es ist wichtig zu betonen, dass diese neuen Daten erheblich frühere Daten unterstützen. Der klinische Nutzen des Erzielens des MRD-negativen Status unter Verwendung der dokumentierten spanischen Durchfluss-Methodik ist seit mehr als 10 Jahren bekannt. Zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch das spanische Team in den Jahren 2008 und 2012 sowie eine Untersuchung durch das britische Team haben gezeigt, dass Patienten, die einen MRD-negativen Status gemäß Durchfluss erreichen, längere Remissionen und ein längeres Gesamtüberleben aufweisen. Bemerkenswert an den neuen Daten ist der nachhaltige Wert des tiefen Ansprechens in der IFM-Studie: Es gab nach mehr als 3 Jahren keine Rückfälle.

Somit scheint es mit der nun verfügbaren, noch empfindlicheren und standardisierten neuen Durchflussmethode und der Verwendung von immer wirksameren neuen Therapiekombinationen sehr wahrscheinlich zu sein, dass ungewöhnlich gute Ergebnisse zuverlässig vorhergesagt werden können und eine Patientenpopulation definiert werden kann, die potenziell mit einer umfangreichen Erstlinienbehandlung heilbar sein könnte. Diese neue IFM-Studie weist den Weg zur Einbeziehung von MRD-Tests durch die Durchflusszytometrie in maßgeschneiderte Ansätze, um die besten Ergebnisse mit einer Therapie über den Verlauf der Erkrankung zu erzielen.

#### **Haben wir die für uns notwendige Methode gefunden?**

Auf dem im Juli abgehaltenen Workshop am MSKCC fragte ein Teilnehmer: „Kann man einen der im Durchfluss-MRD-Test verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe (Fluorochrome) ändern oder verbessern?“

Dr. Alberto Orfao antwortete: „Natürlich – möglicherweise ja!“ Aber diese Art von Verbesserungen könne endlos sein, fügte er hinzu. „Verfügen wir momentan über einen Test, der sehr gut funktioniert? Die Antwort lautet: JA“, sagte Dr. Orfao. „Er ist standardisiert, zuverlässig und auf der 10<sup>-5</sup>-Konzentration empfindlich genug. Mehr wird nicht benötigt. Es ist Zeit, mit den Verbesserungen aufzuhören und zur vollständigen Validierung in Patientenstudien



(de gauche à droite) MM Brian GM Durie, Bruno Paiva

überzugehen!“

Einige in der Myelom-Gemeinschaft argumentieren, dass wir einen DNA-Sequenzierungs- [molekularen] Test für MRD im Knochenmark benötigen. Der mögliche Hauptvorteil des molekularen Tests ist ihrer Meinung nach eine höhere Sensitivität im Vergleich zum Durchfluss. Allerdings ist die neue Durchflussmethode nun gleichermaßen empfindlich und liefert ausgezeichnete Vorhersagen für sehr gute Behandlungsergebnisse. Ich möchte hinzufügen, dass ein empfindlicherer Test zu einer übermäßig aggressiven, unnötigen Behandlung ermutigen könnte, was mehr Schaden als Nutzen verursachen würde!

Um sicher zu gehen, sind eingehende Vergleiche der molekularen und Durchflusstests unerlässlich. Nach sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden hat das Team der Black Swan Research Initiative Durchfluss-MRD als primäre MRD-Nachweismethode gewählt – als den Maßstab für den Vergleich mit anderen Methoden.

Ein wichtiger Vorteil der neuen Durchflussmethode ist, dass sie eine gespeicherte Computer-Datenbank aller möglichen Myelom-Klone oder Subklone für den sofortigen Vergleich und eine sofortige Klassifizierung verwendet. Alle Myelom-Klone oder Subklone können anhand der Durchflussmethode zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erkannt werden. Umgekehrt riskiert der Ansatz mit „DNA-dominantem Klon“ das Übersehen kleinerer Subklone, die später im Verlauf der Erkrankung die Kontrolle übernehmen. Werden restliche Subklone erkannt, können diese einer nach dem anderen mit der Durchflussmethode für detaillierte Studien charakterisiert und sortiert werden, einschließlich der vollständigen Sequenzierung der DNA. Die Anwendung der DNA-Technologie bei dieser kombinierten Durchfluss-/molekularen Mode ist einfach und sehr informativ.

Die neue Durchflussmethode ermöglicht eine sorgfältige Messung des Myeloms bei sehr niedrigen Konzentrationen der Erkrankung, um hervorragende Ergebnisse vorherzusagen und die Behandlung für einige Patienten zu verbessern und einen MRD-negativen Status zu erreichen.

Da der Durchflusstest standardisiert, weithin verfügbar und kostengünstig ist, besteht nicht länger die Notwendigkeit für ein weiteres Verfahren, wie das molekulare Verfahren, das eine Reihe von Nachteilen mit sich bringt. Eine Einschränkung der molekularen Methode ist, dass Knochenmark zum Zeitpunkt der Diagnose (oder eines erneuten Rückfalls) benötigt wird, um den „dominanten bzw. Hauptklon“ für eine zukünftige Überwachung zu bestimmen. Meiner Meinung nach hat das molekulare Verfahren weitere Nachteile. Es ist kostenintensiver – Schätzungen liegen zwischen 750 USD und

1.000 USD (im Vergleich zu 100 USD bis 150 USD für den neuen Durchflusstest) – und kann nicht an einer lokalen Einrichtung durchgeführt werden. Diejenigen, die für die Verwendung sowohl der molekularen Methode als auch des Durchflusstests argumentieren würden, sollten den praktischen Gesichtspunkt im Auge behalten, dass das „Aufspalten“ der Knochenmarksproben in zwei Teile für einen Durchflusstest und für einen molekularen Test nicht ideal ist. Für die besten Ergebnisse benötigt der Durchflusstest die maximale Anzahl an Myelomzellen aus dem „ersten Zug“ der Knochenmark-Aspirationsprobe, um die genauesten Ergebnisse zu liefern.

Auch wenn es wichtig ist, die Durchfluss- und die molekulare Methode in Studien zu vergleichen, scheint es wahrscheinlich, dass der Durchflusstest der einzige Test ist, den wir brauchen! In Zukunft kann es „Feinabstimmungen“ mit einem zusätzlichen Hevylite-Verhältnistest als quantitativen Ersatz für die Immunfixation (IFE) und Ganzkörper-PET/CT geben, um die Myelomerkrankung außerhalb des Knochenmarks direkt auszuwerten.

Bleiben Sie also dran, während sich die Black Swan Research Initiative schnell vorwärts bewegt, um eine Kontrolle und Heilung der chronischen Erkrankung zu erreichen!

## Die Rolle der Salvage-Transplantationstherapie bei Myelom

*Myeloma Today* im Gespräch mit Sergio Giralt, MD

*Dr. Sergio Giralt ist Chef des Adult Bone Marrow Transplantation Service und hat den Lehrstuhl Melvin Berlin Family Chair in Multiple Myeloma am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City inne. Er wird eine führende Rolle auf dem Internationalen Workshop von IMF/BMT CTN zur Salvage-Stammzellentransplantation bei multiplem Myelom einnehmen, der am 28. Oktober in Minneapolis, Minnesota, stattfinden wird. Die Teilnehmer umfassen Vertreter von vier wichtigen Organisationen: Dem Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN), der International Myeloma Foundation (IMF), der American Society of Blood and Marrow Transplant (ASBMT) und Be The Match.*



### Was können Sie uns über die Ziele des kommenden IMF/BMT CTN-Workshops sagen?

Es gab mehrere retrospektive Studien (Autoren blicken auf ihre eigenen Daten zurück), die darauf hindeuten, dass autologe Zellen verwendende Salvage-Transplantationen eine entscheidende Rolle beim Herbeiführen einer langanhaltenden Remission bei Menschen spielen, die nach der ersten Remission einen Rückfall erleiden.

Das demnächst in Minneapolis stattfindende Treffen bringt sowohl nationale als auch internationale Forscher zusammen, die die Rolle von Salvage-Transplantation bei Myelom nicht nur mit autologer Stammzellentransplantation sondern auch mit allogener Transplantation untersuchen. Unser Ziel ist es, einen Konsens über die Rolle der Salvage-Transplantation bei Myelom zu erreichen und die daraus resultierenden Konsens-Richtlinien zu veröffentlichen.

Auf dem Workshop werden wir retrospektive Studien zu den zweiten autologen Stammzellentransplantationen sowie zu den zweiten allogenen Transplantationen überprüfen und sowohl das amerikanische als auch das europäische Gebiet der autologen und allogenen Salvage-Transplantationen genauer betrachten. Außerdem werden wir laufende und vorgeschlagene klinische Studien besprechen. Gemeinsam mit den kooperativen Gruppen und dem Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network arbeiten wir bereits an der Planung und Entwicklung einer nationalen Prospektivstudie zur autologen Stammzellentransplantation für Myelom-Patienten.

Das Erreichen eines Konsens unter den Myelom-Experten wird zum Teil dazu beitragen, Kostenträger wie Medicare und Medicaid darüber zu informieren, wann diese Verfahren als zulässig angesehen werden und als Vorsorgeleistung abgedeckt werden sollten.

### Welche Rolle spielt die Salvage-Transplantationstherapie bei Myelom?

Salvage-Therapie ist die Behandlung zur Induktion einer Remission

bei Patienten, die auf die Erstbehandlung nicht ansprechen oder einen Rückfall erlitten haben. Die zwei Seiten der Medaille sind: Auf der einen Seite möchten wir mehrere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zur Verfügung stellen, wenn sie mehrfach einen Rückfall erleiden. Auf der anderen Seite versuchen wir, bei dieser Krankheit so selten wie möglich Therapien initiieren zu müssen, und wir würden gerne über eine Therapie verfügen, die eine lange Remission bietet.

Es war in vielen Teilen der USA üblich, ausreichend Stammzellen für 2 Transplantationen zu sammeln, und da allgemein bekannt ist, dass es, wenn man eine Remission mit einer Dauer von 2 bis 3 Jahren nach der ersten Transplantation erreicht, sinnvoll ist, diese Strategie erneut zu versuchen, um eine ähnlich lange Remission zu erreichen, glauben wir, dass die Anzahl der durchgeführten Salvage-Transplantationen erhöht werden sollte.

Es gibt mittlerweile viele weitere aktive Behandlungen für das Myelom, und wir verfügen über viele Studien, die sich mit der Frage „Was ist die optimale Behandlung für Patienten, die nach der Primärtherapie einen Rückfall erlitten haben?“ befassen. Ich denke, wir müssen uns die gleiche Frage über die hochdosierte Melphalan-Konsolidierung stellen. „Wenn es im Voraus einen Nutzen für hochdosiertes Melphalan gibt, kann es dann auch einen Nutzen bei der hochdosierten Konsolidierungstherapie bei einem Rückfall geben?“ Diese Frage muss noch näher untersucht werden.

### Wie verhält es sich mit der allogenen Transplantation?

Bei der Spender-Umgebung wissen wir, dass die allogene Transplantation einen Bruchteil der Patienten heilen kann – auch diejenigen mit rezidiviertem Myelom. Viele von uns glauben, dass dies der einzig kurative Ansatz für Patienten ist, die an einer rezidivierten Erkrankung leiden. Ich glaube, dass es zulässig ist, die Rolle der allogenen Transplantation bei der Voraus-Einstellung der Patienten mit einem Hochrisiko-Myelom sowie bei der rezidivierten Einstellung zu unter-

suchen, insbesondere im Zusammenhang mit den neuen möglichen Erhaltungsstrategien. Dies wird auch ein Schwerpunkt der Diskussion in Minneapolis sein.

### **Können Sie etwas über den Status der mit adoptiver Immuntherapie gekoppelten Transplantation sagen?**

Auf lokaler Ebene ist Dr. Guenther Koehne vom Memorial Sloan Kettering-Durchflusszytometrie-Labor Vorreiter für eine neue Art der Stammzellentransplantation mit CD34-selektierten allogenen Stammzellen gefolgt von zellulären Therapien. Anfänglich waren dies einfache Infusionen mit Spenderlymphozyten, aber die letzte Version seines Prüfplans verwendet Spenderlymphozyten, die verzerrt wurden, um in erster Linie auf das WT-1-Antigen zu reagieren, das auf der Oberfläche der Myelomzellen exprimiert wird. Dabei handelt es sich um eine Form der gezielten Immuntherapie gegen Myelom.

### **Gibt es abschließende Kommentare, die Sie gerne mit unseren Lesern teilen möchten?**

Obwohl wir routinemäßig sagen, dass Myelom mit modernen Therapien unheilbar ist, müssen wir erkennen, dass für einen Bruchteil der Patienten die Kombination aus Induktionstherapie, autologer Transplantation und Erhaltungstherapie eine 10- bis 15-jährige Remission ohne Rezidiv noch vor dem Aufkommen der immunmodulierenden

Arzneistoffe (wie Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid) und Proteasom-inhibitoren (wie Bortezomib und Carfilzomib) bot. Dieser Bruchteil der Patienten war sehr klein – vielleicht nur ein Drittel der Patienten, die eine komplette Remission nach der Behandlung erreichten.

Seit vielen Jahren wissen wir, dass die komplette Remission, also die Unfähigkeit, Anzeichen oder Symptome einer Erkrankung mittels der Standardtechniken zu finden, ein Surrogatmarker für eine langfristige Krankheitskontrolle war. Mit modernen Behandlungsmöglichkeiten gibt es nun eine beträchtliche Erhöhung der Anzahl von Patienten, die eine komplette Remission erreichen, und ein Drittel der Patienten, die eine komplette Remission erreichen, behalten diese für 10 oder mehr Jahre bei. Unsere Erwartung ist es, dass sich die Anzahl der Patienten deutlich erhöht, die viele Jahre leben werden, ohne sich mit ihrer Erkrankung befassen zu müssen. Dies sind sehr aufregende Zeiten.

*Anmerkung des Redakteurs: Bitte halten Sie nach den zukünftigen Ausgaben von Myeloma Today Ausschau, besuchen Sie die IMF-Website [myeloma.org](http://myeloma.org) und abonnieren Sie den E-Newsletter Myeloma Minute zu weiteren Informationen über den Internationalen Workshop von IMF/ BMT CTN zur Salvage-Stammzellentransplantation bei multiplem Myelom und zu den Konsens-Richtlinien.*

---

## **Handhabung der Nebenwirkungen von Panobinostat**

*Myeloma Today im Gespräch mit Shaji Kumar, MD*



*Dr. Shaji Kumar ist Professor für Medizin an der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, deren Labor sich auf die Entwicklung neuer Medikamente für die Behandlung von Myelom und auf die Entschlüsselung der Geheimnisse der Biologie des Myeloms konzentriert. Er hat mehr als 275 medizinische Artikel veröffentlicht und arbeitet derzeit an der Aktualisierung der Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Dr. Kumar ist Hauptprüfer vieler Studien in der Frühphase mit neuen Anti-Myelom-Wirkstoffen, einschließlich Panobinostat, das demnächst zur Genehmigung durch die US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittel-Überwachungsbehörde (FDA) in Betracht gezogen wird.*

### **Bitte geben Sie uns einige Hintergrundinformationen zur Entwicklung von Panobinostat.**

Histon-Deacetylasen (HDACs) sind seit vielen Jahren ein Untersuchungsgegenstand. Wir wussten aus der präklinischen Forschung, dass mehrere Histon-Deacetylase-Inhibitoren sehr gut mit Proteasom-inhibitoren funktionierten. Vor zwei Jahren veröffentlichte klinische Studien mit einem anderen Histon-Deacetylase-Inhibitor, Vorinostat, verliefen enttäuschend. Das progressionsfreie Überleben verbesserte sich nur leicht, und das Gesamtüberleben verbesserte sich gar nicht. Panobinostat ist jedoch eine andere Histon-Deacetylase von Vorinostat.

Da die Patienten länger und länger leben und refraktär auf bestehende Arzneimittelgruppen wie Proteasom-inhibitoren, immunmodulierende Arzneistoffe (IMiDs®) und alkylierende Wirkstoffe ansprechen, ist es entscheidend, dass wir Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen untersuchen. Die Entwicklung von Panobinostat eröffnet eine neue Klasse von Medikamenten – die Histon-Deacetylase-Inhibitoren oder HDACS – für die Behandlung von Myelom.

### **Worin sehen Sie die Rolle von Panobinostat in der Behandlung**

### **von Myelom?**

In einer frühen Studie, in der Panobinostat mit Bortezomib (Velcade®) kombiniert wurde, zeigten mehrere Patienten sehr gute Ergebnisse, obwohl sie zuvor refraktär auf Bortezomib ansprachen. Diese Studie wurde im The Lancet veröffentlicht und bot einige Hinweise darauf, dass Panobinostat in der Lage ist, einige der Bortezomib-refraktären Patienten wieder empfindlich auf Bortezomib zu machen.

Aktuelle Daten der klinischen Studie zeigen, dass Panobinostat und Bortezomib das progressionsfreie Überleben gegenüber der alleinigen Einnahme von Bortezomib allein um etwa vier Monate verbessert. Es liegen nicht genügend Daten vor, um den Nutzen für das Gesamtüberleben zu bewerten, aber egal, ob das Gesamtüberleben davon profitiert oder nicht, Panobinostat kann dennoch eine Rolle spielen, um Patienten zu helfen. Es verbessert die Antwort auf Bortezomib und zeigt eine Wirkung gegen Myelom. Für stark vorbehandelte Patienten, wie Patienten in klinischen Studien, und vor allem diejenigen, die doppelt refraktär auf beide bestehende, zugelassene Arzneimittelklassen (immunmodulierende Arzneistoffe und Proteasom-inhibitoren) ansprechen, bietet Pano-

binostat eine zusätzliche Option.

Wir müssen uns die Frage stellen: „Wo platzieren wir diesen Wirkstoff unter allen unseren anderen Medikamenten, einschließlich der hinzukommenden monoklonalen Antikörper?“ Panobinostat könnte für einen Patienten verwendet werden, der mit Bortezomib behandelt wird, aber nicht gut darauf anspricht, um das Ansprechen zu verstärken, oder es könnte in einer Situation verwendet werden, bei der zuvor jemand auf Bortezomib ansprach und dann refraktär wurde. Panobinostat kann auch für Patienten in Betracht gezogen werden, die nicht länger auf immunmodulierende Arzneistoffe ansprechen. Seine Verwendung muss in den Kontext von Nebenwirkungen platziert werden, die bei einem Patient auftraten, sowie von Arzneimitteln, auf die der Patient refraktär ist.

#### **Welches sind die häufigsten Nebenwirkungen von Panobinostat?**

Es gibt drei hauptsächliche Nebenwirkungen von Panobinostat: Eine verminderte Anzahl an Blutplättchen oder Thrombozytopenie, die zwei Drittel der Patienten betrifft, Durchfall, die etwa ein Viertel der Patienten betrifft, und Müdigkeit, die ebenfalls etwa ein Viertel der Patienten betrifft. Müdigkeit wirkt sich vor allem auf die Lebensqualität der Patienten aus.

#### **Wie werden diese Nebenwirkungen am besten gehandhabt?**

Panobinostat ist ein oraler Wirkstoff, der in verschiedenen Dosen verabreicht wird. Wir wissen noch nicht – falls die Zulassung durch die FDA erfolgt – was die zugelassene Dosis und die verschiedenen Dosierungsmöglichkeiten der Tablette oder Kapsel sein werden. In den frühen Studien, an denen ich beteiligt war, wurde Panobinostat dreimal pro Woche verabreicht, daher ist es möglich, dass es auch weniger häufig verabreicht werden kann. Wir wissen, dass Müdigkeit in den klinischen Studien gut auf eine Dosisreduktion ansprach. Aber bis wir wissen, wie hoch die zugelassene Dosis und das zugelassene Dosierungsschema sein werden, kann ich keine Besonderheiten zur Dosisreduktion bieten.

Bei Patienten mit peripherer Neuropathie (PN) wissen wir, dass dies in Beziehung zu Bortezomib steht. Diesen Patienten sollte Bortezomib durch subkutane Verabreichung (durch Injektion oder Impfung) einmal statt zweimal wöchentlich gegeben werden. Thrombozytopenie wird sowohl durch Panobinostat als auch Bortezomib verursacht. Der beste Ansatz ist es, die Dosis eines jeden Arzneimittels in abwechselnder Weise zu reduzieren, um herauszufinden, welches Arzneimittel für das Problem am ehesten verantwortlich ist. Wurde das verantwortliche Arzneimittel gefunden, sollte die Dosis reduziert werden. Bei Durchfall können sowohl Lomotil (ein verschreibungspflichtiges Medikament zur

Behandlung von Durchfall) als auch Imodium (ein nicht verschreibungspflichtiges Medikament zur Behandlung von Durchfall) hilfreich sein. Eine Dosisreduktion bei jeweils einem Medikament – entweder Panobinostat oder Bortezomib – sollte nur dann erfolgen, wenn diese gegen Durchfall wirkenden Medikamente nicht ansprechen. Übelkeit sollte auch erst mit Medikamenten gehandhabt werden. Eine Dosisreduktion sollte nur dann vorgenommen werden, wenn die Übelkeit nicht durch Medikamente behandelt werden kann. In den klinischen Studien wurde eine Dosisreduktion von Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason nach Bedarf durchgeführt.

#### **Was ist Ihre persönliche Erfahrung bei der Handhabung der Nebenwirkungen von Panobinostat bei den von Ihnen behandelten Patienten?**

Bei der Kombination von Panobinostat mit anderen Medikamenten habe ich gelernt, dass die Handhabung der Nebenwirkungen für jeden Patienten individuell angepasst werden muss.

#### **Wie lautet Ihre zukünftige Vision für Panobinostat?**

Panobinostat ist ein weiterer potentieller Wirkstoff in unserem Arsenal, eine neue Medikamentenklasse, die wir mit Bortezomib ausprobieren können. Wenn es funktioniert, verschafft es einem Patienten Zeit, bis er oder sie mit der nächsten verfügbaren Therapie fortfahren muss. Histon-Deacetylasen werden bei der Behandlung eine Rolle spielen. Vielleicht können wir die Untergruppe der Patienten erkennen, die auf sie besser als andere ansprechen. Vielleicht können wir sie ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität selektiv einsetzen.

Derzeit gibt es laufende Studien in Frühphasen, die Panobinostat mit anderen Proteasom-inhibitoren als Bortezomib kombinieren. Diese Studien werden uns dabei helfen, die Frage zu beantworten: „Muss Panobinostat mit Bortezomib kombiniert werden, um bei Myelom wirksam zu sein?“

#### **Wie sieht Ihr Blickwinkel auf die Aussichten für die Myelom-Behandlung im Allgemeinen aus?**

Das Gebiet ist sowohl vielversprechend als auch spannend. Viele neue Arten von Medikamentenklassen werden in den nächsten zwei bis drei Jahren zugelassen und den immunmodulierenden Arzneistoffen, Proteasom-inhibitoren und Histon-Deacetylase-Inhibitoren hinzugefügt. Im Verlauf des kommenden Jahrzehnts wird es zu einer dramatischen Verschiebung bei der Behandlung kommen: Ich erwarte, dass uns für die Behandlung von Myelom sechs bis zehn Medikamentenklassen zur Verfügung stehen werden. ■

## **Sollten sich Patienten mit multiplem Myelom gegen Grippe impfen lassen?**



Der Herbstbeginn signalisiert auch den Beginn der Grippesaison. Daher ist es Zeit, sich gegen die Grippe impfen zu lassen. Der Grippe-Impfstoff ist für Myelom-Patienten sicher, und die IMF empfiehlt allen Myelom-Patienten, sich jährlich gegen Grippe impfen zu lassen. Das Center for Disease Control (CDC) der US-amerikanischen National Institutes of Health empfiehlt allen Patienten mit einer Stammzellentransplantation, sich sechs Monate nach der Transplantation einer Grippeimpfung zu unterziehen. Der „hochdosierte Grippeimpfstoff“ ist nur zur Verwendung bei Menschen über 65 Jahre zugelassen. Er wurde mit dem Wissen entwickelt, dass die menschliche Immunabwehr mit dem Alter schwächer wird, so dass ältere Menschen einem höheren Risiko einer schweren Erkrankung durch eine Grippe ausgesetzt sind. Der hochdosierte Impfstoff enthält die vierfache Menge an Antigenen, die in einer regulären Grippeimpfung enthalten sind, um so eine stärkere Immunantwort in dieser anfälligen Bevölkerungsgruppe zu erzielen. Jedoch ist das Potential für Nebenwirkungen dieser höher dosierten Impfung größer als bei der niedriger dosierten Impfung. Sollten sich Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter bereits einer Grippeimpfung ohne Komplikationen unterzogen haben, so ist es für sie wahrscheinlich sicher, die hochdosierte Impfung zu erhalten. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die noch nie eine Gripeschutzimpfung erhalten haben, sollte jedoch die reguläre Dosis des Impfstoffs verabreicht werden. Wie immer empfehlen wir, dass Sie Ihre individuelle Situation mit Ihrem Arzt besprechen.

**Bitte senden Sie eine Anfrage an [subscriptions@myeloma.org](mailto:subscriptions@myeloma.org), wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.**