



[Aktualisierung der Black Swan Research Initiative](#)



Für die Black Swan Research Initiative® (BSRI®), dem innovativen Ansatz der International Myeloma Foundation (IMF - Internationale Myelom-Stiftung) zur Suche nach einem Heilmittel für das Myelom, hat eine aufregende Zeit begonnen. Die erste, mit dem offiziellen Start 2013 eingeleitete Projektphase, wurde sehr erfolgreich abgeschlossen. Nun beginnt die zweite Phase unserer Arbeit der Bestimmung von Behandlungen, die das Myelom heilen können.

seite 2

[Dr. Bruno Paiva wird mit dem Bart Barlogie Young Investigator-Preis ausgezeichnet](#)



Während der „Rising Stars“-Sitzung, die am Samstag, den 26. September im Rahmen des International Myeloma Workshop (IMW - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe) in Rom abgehalten wurde, dessen Vorsitz der IMW-Organisator Dr. Antonio Palumbo und ich selbst gemeinsam führten, wurde Dr. Bruno Paiva vom Universitätsklinikum Navarra in Pamplona, Spanien, mit dem neu geschaffenen Bart Barlogie Young Investigator-Preis (Bart-Barlogie-Preis für junge Forscher) ausgezeichnet. Mit diesem Preis wird ein Forscher geehrt, der zum Zeitpunkt des IMW jünger als 40 Jahre war und bezogen auf Publikationen, erhaltene Forschungsgelder, vorhergehende Preise oder Anerkennungen einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag geleistet hat. Bruno war bereits in sehr jungen Jahren bemerkenswert produktiv: er ist erst 31 Jahre alt, hat aber dennoch alle anderen, bis 40 Jahre alten Forscher ausgestochen!

seite 3

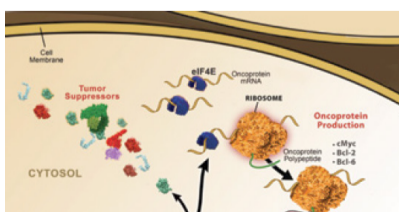
[Afroamerikaner und das Multiple Myelom](#)



Bei Afroamerikanern ist das Risiko der Diagnose eines Multiplen Myeloms im Vergleich zu Weißen mehr als doppelt so hoch. Auch deshalb macht sich die IMF für eine frühzeitige Diagnose stark, denn sie trägt entscheidend dazu bei, dieser Gruppe die Hilfe bieten zu können, die sie zur Bekämpfung der Krankheit benötigt.

seite 4

[Selinexor: Ein neuer Wirkmechanismus gegen Myelom](#)



Myeloma Today sprach mit Dr. Christine Chen über Selinexor, ein neues, oral verabreichtes Medikament, das sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung befindet. Dr. Chen, Hauptprüferin der STOMP-Studie, ist Assistenzprofessorin an der Universität Toronto in Kanada und der hämatologischen Fakultät am Princess Margaret Hospital.

seite 5

Aktualisierung der Black Swan Research Initiative

Von Brian G.M. Durie, MD
Vorsitzender der IMF



« Wenn der Patient ein Jahr, drei Jahre, fünf Jahre nach der Behandlung weiterhin MRD-negativ ist, deutet dies darauf hin, dass er sich auf dem Weg zur Heilung befindet. »

- Brian G.M. Durie, MD

Für die Black Swan Research Initiative® (BSRI®), dem innovativen Ansatz der International Myeloma Foundation (IMF - Internationale Myelom-Stiftung) zur Suche nach einem Heilmittel für das Myelom, hat eine aufregende Zeit begonnen. Die erste, mit dem offiziellen Start 2013 eingeleitete Projektphase, wurde sehr erfolgreich abgeschlossen. Nun beginnt die zweite Phase unserer Arbeit der Bestimmung von Behandlungen, die das Myelom heilen können.

Phase 1 der Black Swan Research Initiative: eine Zusammenfassung

Das Ziel von Phase 1 der BSRI war die Bestimmung der besten Methoden zur Erkennung und Überwachung von minimalen Resterkrankungen (MRD), was, wie wir meinen, entscheidend für die Heilung des Myeloms ist. In vergangenen Jahren wurde es durch drastische Fortschritte in der Myelom-Behandlung möglich, bei vielen Patienten bis auf eine winzige Menge abgestorbener Zellen alle Zellen zu zerstören. Zurückbleibende, aber verborgene Zellen verursachten einen Rückfall. Die Heilung des Patienten kann nur erreicht werden, wenn das gesamte Myelom ausgelöscht wird.

Das BSRI-Team hat erkannt, dass die existierenden Testmethoden zur Messung und Identifizierung dieser Zellen ungeeignet sind und das Erreichen einer Heilung behindern. Es musste uns möglich sein, auch geringste Myelom-Vorkommen zu messen, um die restliche Krankheit aufzuspüren und zu behandeln. Gelänge uns dies, könnten wir a) bestimmen, ob überhaupt Zellen verblieben sind (Befund MRD-negativ) oder b) welche Behandlung für die verbleibenden Zellen am wirksamsten wäre.

Mit Unterstützung von BSRI konnte eine hochempfindliche Durchflusszytometrie-Methode durch Drs. Alberto Orfao, Bruno Paiva und den Teamleiter Prof. Jesús San Miguel entwickelt werden, die an den Universitäten Salamanca und Pamplona tätig sind. Der neue, hoch empfindliche Durchflusszytometrie-Test ist in der Lage, im Knochenmark einen Myelomzellen-Spiegel von einer in einer Million Zellen zu erkennen.

Eine extrem akkurate Methode zur Myelom-Messung

Die als Durchflusszytometrie der nächsten Generation (NGF - Next Generation Flow) bezeichnete neue Methode zeichnet sich mit ihrem Computer-Software-Paket, dessen Ausführung nur 12 Minuten dauert, durch ihre hohe Reproduzierbarkeit aus. Wir schätzen die Gesamtkosten für den Test auf weniger als 150 USD. Der NGF-Test kann in Zentren auf der ganzen Welt durchgeführt werden. Darüber hinaus lässt er sich sehr vorteilhaft mit einer Sequenzierung der nächsten Generation (NGS - Next-Generation Sequencing) genannten molekularen bzw. DNA-Sequenzierungstechnik vergleichen.

Obgleich auch NGS eine Empfindlichkeit von circa einer in einer Millionen Zellen aufweist, hatten laut unseren Analysen nur 88 Prozent der Patienten eine Knochenmarkprobe, die die Anwendung einer DNA-Sequenzierungstechnik zuließ. Dadurch wurden beträchtliche 12 Prozent der Patienten übergangen. Bei Patienten,

die über genug Material für die Durchführung des NGF- und des NGS-Tests verfügten, erbrachte die NGF-Methode im Vergleich zur Sequenzierungsmethode in einer etwas größeren Zahl von Fällen positive Ergebnisse. Die NGS-Methode wird pro Test circa 1.000 USD kosten.

Die Black Swan Research Initiative: Phase 2

Da das empfindlichste und akkurateste MRD-Messinstrument nun verfügbar ist, können die BSRI-Forscher Phase 2 einleiten. In den kommenden Monaten werden wir Durchflusszytometrie der nächsten Generation und weitere Arten von MRD-Tests zum Abgleich in sogenannten „Heilungs“-Studien einführen. Die CESAR-Studie startet soeben in Spanien; die ASCENT-Studie beginnt in einigen Monaten unter Leitung von Dr. Shaji Kumar der Mayo Clinic in mehreren Einrichtungen in den USA.

Mit diesen Studien wird bezweckt, für die Patienten eine dauerhafte MRD-Negativität zu erreichen. Wenn es uns nicht möglich ist, eine Resterkrankung in der Größenordnung von einer zu einer Million Zellen nachzuweisen, ist dies unserer Einschätzung nach ein ausgezeichneter Indikator für eine dauerhafte MRD-Negativität. Wenn der Patient ein Jahr, drei Jahre oder fünf Jahre nach Ende der Behandlung weiterhin MRD-negativ ist, würde dies darauf hinweisen, dass er potenziell geheilt ist.

In beide Studien werden Patienten mit einem smoldering Myelom mit hohem Risiko einbezogen. Wir glauben, dass dies jene Patienten sind, die bei einem frühzeitigen Behandlungsbeginn geheilt werden können. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn bedeutet, dass weniger Myelom und Mutationen oder zusätzliche oder fehlende Chromosomen vorliegen. Wir glauben, dass ein signifikanter Anteil dieser Patienten tatsächlich geheilt werden kann, wenn ein aggressiver Ansatz Teil der Initialtherapie ist.

Welchen Anteil sagen wir voraus? Wir meinen, dass in diesen Studien 30 bis 50 Prozent der Patienten mittels einer aggressiven Strategie geheilt werden können, die Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason, autologe Stammzellentransplantation und – in der ASCENT-Studie in den USA – die Einführung von Daratumumab kombiniert. Wir glauben, dass der monoklonale Anti-CD38-Antikörper jenes Extra bietet, das die Eradikation von vielen, möglicherweise sogar allen, Klonen ermöglicht.

MRD-positive Patienten

Nicht jeder Patient wird MRD-Negativität erreichen. Wie steht es um Patienten, die MRD-positiv bleiben? Die Untersuchung dieser Patienten bildet einen großen und sehr wichtigen Anteil der BSRI. Wir beginnen nun die detaillierten Untersuchungen von Patienten mit residualem Myelom und stellen uns die folgenden Fragen: Welcher Art sind die residualen Klone? Durch welche molekularen Eigenschaften zeichnen sie sich aus? Welche Immuneigenschaften besitzen sie? Welche Sensitivität weisen sie gegenüber Medikamenten auf?

Wir streben an, diese resistenten Zellen besser zu verstehen und die besten Behandlungsstrategien zur Eradikation der resistenten Erkrankung zu finden – sogar für Patienten, die relativ resistente Subklone aufweisen. Dies stellt eine enorme Chance dar, neue, in Entwicklung befindliche Medikamente einzuführen und neue Kombinationen und neue Therapien zu finden. Diese Studien beginnen 2016.

In diesem Sinne beginnt für das Black Swan-Forscherteam eine aufregende Zeit. Die ständig steigende Zahl neuer Mitglieder umfasst Forscher aus der ganzen Welt, die mit Laborforschung und geplanten klinischen Versuchen zu dieser Initiative beitragen. Weitere spannende Einzelheiten zu diesem Thema erfahren Sie in den kommenden Monaten.

Ressourcen der Black Swan Research Initiative

Website

bsri.myeloma.org

Videos

• Neueste BSRI-Daten im Rahmen des Los Angeles Patienten- und Familienseminars (Patient & Family Seminar)

August 2015: <http://tinyurl.com/BSRIupdate>

• Ask Dr. Durie (Fragen Sie Dr. Durie)

August 2015: <http://tinyurl.com/AskDrDurie>

Die Black Swan Research Initiative

Phase 1

- Standardisierung von MRD-Erkennungsmethoden
- Die Durchflusszytometrie der nächsten Generation (NGF - Next-Generation Flow) erkennt eine Myelom-Zelle unter einer Million Zellen
- Die Durchflusszytometrie wurde anhand Hunderter Knochen- und Blutproben zur Feineinstellung dieser Methode evaluiert
- NGF hat sich als akkurater als die Sequenzierung der nächsten Generation (NGS - Next Generation Sequencing) erwiesen

Phase 2

- „Heilungs“-Studien werden für einzelne Patienten hoffentlich zu einer dauerhaften MRD-Negativität führen
- Die CESAR-Studien in Spanien und die ASCENT-Studien in den USA laufen an
- Ein aggressiver Ansatz: neuartige Wirkstoffe in Kombination mit autologer Stammzellentransplantation
- 30 bis 50 % der Patienten sind möglicherweise heilbar
- Start von Studien mit MRD-positiven Patienten steht bevor
- Neue Medikamentenkombinationen zur Elimination resistenter Myelom-Klon-Zellen

Dr. Bruno Paiva wird mit dem Bart Barlogie Young Investigator-Preis ausgezeichnet

Von Brian G.M. Durie, MD
Vorsitzender der IMF

Während der „Rising Stars“-Sitzung, die am Samstag, den 26. September im Rahmen des International Myeloma Workshop (IMW - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe) in Rom abgehalten wurde, dessen Vorsitz der IMW-Organisator Dr. Antonio Palumbo und ich selbst gemeinsam führten, wurde Dr. Bruno Paiva vom Universitätsklinikum Navarra in Pamplona, Spanien, mit dem neu geschaffenen Bart Barlogie Young Investigator-Preis (Bart-Barlogie-Preis für junge Forscher) ausgezeichnet. Mit diesem Preis wird ein Forscher geehrt, der zum Zeitpunkt des IMW jünger als 40 Jahre war und bezogen auf Publikationen, erhaltene Forschungsgelder, vorhergehende Preise oder Anerkennungen einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag geleistet hat. Bruno war bereits in sehr jungen Jahren bemerkenswert produktiv: er ist erst 31 Jahre alt, hat aber dennoch alle anderen, bis 40 Jahre alten Forscher ausgestochen!

Brunos primärer Forschungsbereich ist die Untersuchung der minimalen Resterkrankung (MRD). Darüber hinaus ist er der Leiter der klinischen Prüfung von Durchflusszytometrie der nächsten Generation (NGF - Next-Generation Flow) und Sequenzierung als Teil der Black Swan Research Initiative® der IMF. Dieser Preis würdigt Bruno somit ganz persönlich und hebt die Bedeutung des MRD-Ansatzes bei der Erforschung einer Heilung von der Myelom-Erkrankung hervor.

Bruno war in den vergangenen Jahren ein herausragender Redner bei den Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH – Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie) und stellte entscheidende Daten zu zahlreichen Aspekten der MRD vor. Eine dieser Studien hatte die Beschaffenheit der residualen Subklone nach der primären Induktionstherapie zum Schwerpunkt. In einer anderen wurden die Ergebnisse von NGF mit Sequenzierung der nächsten

Generation (NGS) zur Bestimmung der besten Antwort bei MRD-Negativität verglichen.

In seiner sehr eleganten und bescheidenen Dankesrede verwies Bruno auf die Beiträge anderer Teammitglieder und natürlich seines Mentors, Dr. Jesús San Miguel. Dr. San Miguel hatte Bruno als leitenden Prüfarzt

mitgebracht, als er von der Universität Salamanca, Spanien, nach Pamplona ging. Zusammen sind die beiden ein unbezwingbares Duo!

Wir gratulieren Bruno und wünschen ihm für die kommenden Jahre viel Erfolg – der hinsichtlich seiner Beiträge zur Myelom-Gemeinschaft ohne Zweifel außerordentlich sein wird. Mit seiner herausragenden Persönlichkeit ist Bruno die Verkörperung der „Rising Stars“, die wir zum Abschluss des IMW-Kongresses in Rom ausgezeichnet haben.

Bei der „Rising Stars“-Sitzung wurden vier weitere, exzellente junge Forscher ausgezeichnet, die Zusammenfassungen ihrer Forschung vorstellten. Prof. Palumbo hob die Bedeutung dieses Programms hervor, da er neue Ideen vorstellt und dazu beiträgt, dass das Myelom und seine Behandlungsansätze immer besser verstanden werden. Ich bin mir sicher, dass wir in der Zukunft noch mehr davon profitieren werden.



Dr. Brian Durie mit Dr. Bruno Paiva, Gewinner des Bart Barlogie Young Investigator-Preises

Afroamerikaner und das Multiple Myelom

Bei Afroamerikanern ist das Risiko der Diagnose eines Multiplen Myeloms im Vergleich zu Weißen mehr als doppelt so hoch. Auch deshalb macht sich die IMF für eine frühzeitige Diagnose stark, denn sie trägt entscheidend dazu bei, dieser Gruppe die Hilfe bieten zu können, die sie zur Bekämpfung der Krankheit benötigt.

Das Jahrestreffen der National Medical Association (NMA - Nationale Ärztevereinigung) im vergangenen August in Detroit, Michigan, bot die ideale Umgebung, um auf diesem Gebiet Fortschritte zu erzielen. Das Hauptziel der NMA, die mehr als 30.000 afroamerikanische Ärzte und deren Patienten in den USA vertritt, ist die Beseitigung von Benachteiligungen im Gesundheitssystem. Jüngere Studien haben ergeben, dass bei Afroamerikanern nicht nur eine andere Myelom-Inzidenz festzustellen ist, sondern auch Ungleichheiten bei der Behandlung und den Ergebnissen bestehen.

Jüngere Afroamerikaner entwickeln laut Dr. Vincent Rajkumar, Professor für Medizin an der Mayo Clinic und Mitglied des Aufsichtsgremiums der International Myeloma Foundation (IMF - Internationale Myelom-Stiftung), ein Myelom drei- bis viermal häufiger als Weiße. Die Myelom-Präsentation von Dr. Rajkumar beim 113. Jahrestreffen der NMA war Teil der bereichsüberspannenden Sitzung „Disparities and Opportunities in Cancer Care:

The Role of Non-Oncologists“ (Ungleichheiten und Chancen bei der Krebsbehandlung: Die Rolle von Nicht-Onkologen). Das Publikum der gut besuchten Sitzung bestand zu einem großen Teil aus Allgemeinärzten und Internisten – „Hausärzte... die sich des höheren Risikos bewusst sein müssen.“

Wie Dr. Rajkumar erklärte, wird angenommen, dass das höhere MGUS-Risiko von Afroamerikanern einer der Gründe für ihr höheres Myelom-Risiko sein könnte. Er bezog sich auf eine 2014 in Leukemia veröffentlichte Studie, laut derer bei Afroamerikanern im Vergleich zur weißen Bevölkerung eine signifikant höhere Prävalenz von MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) festzustellen ist.

Gleichzeitig zeigen Studien aber auch, dass Afroamerikaner trotz des höheren Risikos besser auf die Behandlungen ansprechen können als Weiße.

„Wenn man sich die Chromosomenbefunde von Afroamerikanern ansieht, stellt man fest, dass bei ihnen eine geringe Zahl von Hochrisikofaktoren vorliegt“, so Dr. Brian Durie, Vorsitzender der IMF. Dies stützte auch Dr. Rajkumar mit Bezug auf eine Studie aus diesem Jahr, die ergeben hat, dass afroamerikanische Patienten im Vergleich zu Weißen eine geringere Häufigkeit von IgH-Translokationen aufweisen



Das Ziel der National Medical Association (NMA - Nationale Ärztevereinigung), die im August ihr jährliches Treffen in Detroit, MI, abhielt, ist die Beseitigung von medizinischen Ungleichbehandlungen.

(40 % gegen 52 %). Die Studie, in der Proben aus Myelom-Versuchen der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) verwendet wurden, „lässt vermuten, dass bei Afroamerikanern eher das Multiple Myelom mit gutem oder Standard-Risiko und seltener das Hochrisiko-Myelom anzutreffen ist“, bemerkte Dr. Rajkumar.

Afroamerikaner mit Multiplem Myelom sprechen auf einige Behandlungsarten besser an. In der ECOG-Studie mit Lenalidomid wurde bei Afroamerikanern ein fast zweifach besseres Überleben festgestellt, als bei Weißen – „und das ist etwas, das in dieser Publikation versteckt ist“, so Dr. Rajkumar.

Eine weitere Behandlung, die bei Afroamerikanern gut anzuschlagen scheint, ist die Stammzellentransplantation. Aber auch hier kommen die Rassenunterschiede zum Tragen: obgleich die Inzidenzrate von Myelom bei Afroamerikanern ungefähr doppelt so hoch ist, wie bei Weißen, ist es für Afroamerikaner 50 % weniger wahrscheinlich, eine Knochenmarkstransplantation zu erhalten. Dies wurde durch eine in der Fachzeitschrift Cancer veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2010 durch Forscher der medizinischen Hochschule Wisconsin in Milwaukee und der medizinischen Hochschule Georgia in Augusta erhärtet. Wie die Forscher herausfanden, haben Afroamerikaner und Weiße identische Überlebensraten nach einer autologen Stammzellentransplantation, was bedeutet, dass die Anwendung der Therapie direkte Folgen für die afroamerikanische Population der Myelom-Patienten haben würde.

„Gleichbehandlung bewirkt gleiche Ergebnisse“, sagt Parameswaran Hari, MD, Assistenzprofessor für Medizin an der medizinischen Hochschule Wisconsin, Mitglied der IMF International Myeloma Working Group (IMWG - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe) und Co-Autor der Studie von 2010.

„Das ist ein sehr wichtiges Anliegen“, erklärt Dr. Durie. „Für die Myelom-Gemeinschaft ist es ungemein wichtig, hart an der Aufklärung der Patienten-Gemeinschaften, Ärzte-Gemeinschaften und Experten zu arbeiten, damit diese informiert sind und den Afroamerikanern die bestmögliche Behandlung zuteilkommen lassen können.“

Bei der NMA-Jahresversammlung stellte Dr. Rajkumar ein Hintergrundgespräch der Erkrankung, eine Übersicht von Studien, die ihr Auftreten bei afroamerikanischen Patienten beleuchten, unterschiedliche Behandlungsansätze, die Myelom-Überlebensstatistik des Jahres 2015 und einige neue sich abzeichnende Medikamente vor.

Dennoch glaubt Dr. Rajkumar, dass medizinische Kongresse diesen Themen zwar ein ausgezeichnetes Forum bieten, „die eigentliche Aufklärungsarbeit aber auf lokaler Ebene erfolgen muss.“ In diesem Zusammenhang schlägt er unter anderem vor, über afroamerikanische Kirchen, soziale Medien und Publikationen tätig zu werden. „Und wir müssen versuchen, die afroamerikanischen Ärzte stärker in das akademische Geschehen einzubeziehen.“

Dem stimmt auch Dr. Durie zu. Er sagt: „Es wird ein umfassendes Programm benötigt, um zu verstehen, warum afroamerikanische Myelom-Patienten häufig unterversorgt werden, und um neue Strategien einzuleiten, die sowohl die Frühdiagnose als auch die Optimierung der Behandlungsprotokolle verbessern.“

Drs. Durie und Rajkumar sprachen bei einer speziellen Podiumsdiskussion im Rahmen des IMF-Gipfels der International Myeloma Working Group (IMWG - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe) in Wien diesen Juni über mögliche neue Strategien. Die Gruppe tritt im Dezember zum Jahrestreffen 2015 der American Society of Hematology (Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie) in Orlando, Florida, über das MT in der Winterausgabe berichten wird, erneut zusammen.

Selinexor: Ein neuer Wirkmechanismus gegen Myelom



Myeloma Today sprach mit Dr. Christine Chen über Selinexor, ein neues, oral verabreichtes Medikament, das sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung befindet. Dr. Chen, Hauptprüferin der STOMP-Studie, ist Assistenzprofessorin an der Universität Toronto in Kanada und der hämatologischen Fakultät am Princess Margaret Hospital.

Myeloma Today: Bitte beschreiben Sie den einzigartigen Wirkmechanismus von Selinexor.

Dr. Christine Chen: Selinexor ist ein einzigartiger Hemmer eines XPO1 genannten Proteins. XPO1 transportiert Proteine vom Inneren des Zellkerns einer Krebszelle, in dem sich die DNA des Genoms befindet, in das umliegende Zytoplasma, wo einige dieser wichtigen Tumorsuppressor-Proteine neutralisiert werden und nicht richtig funktionieren können. Durch die von Selinexor bewirkte XPO1-Hemmung bleiben die Tumorsuppressor-Proteine im Zellkern, können dort auf die DNA einwirken, das Wachstum und das Überleben der Krebszelle hemmen und dadurch den Zelltod auslösen. Im Gegensatz zu Krebszellen besitzen normale Zellen eine normale DNA und ein normales Genom, darum hat die Hemmung der Tumorsuppressor-Proteine im Zellkern bei ihnen keine nennenswerte Wirkung.

Erzählen Sie uns von den Daten, die Sie bei der ASH 2014 über Selinexor vorgestellt haben.

CC: Bei der ASH 2014 haben wir Daten von 29 Patienten mit schwer behandelbarem Myelom vorgestellt, die bereits zahlreiche andere Therapien erhalten hatten und auf ihre letzte Behandlung nicht ansprechen. Sie wurden mit oralen Gaben von Selinexor in unterschiedlichen Dosierungen von 3 bis 80 mg/m² behandelt, das ein- bis dreimal wöchentlich verabreicht wurde. Das Ziel dieser Phase-I-Studie war es, zum einen die Sicherheit und die Nebenwirkungen des Medikaments, zum anderen dessen Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe mit fortgeschrittenem Myelom zu beurteilen. Von den 29 Patienten, die an der Studie teilnahmen, sprachen 7 Patienten (24 %) zumindest geringfügig darauf an und bei weiteren 16 Patienten (55 %) erfolgte eine in manchen Fällen mehrere Monate anhaltende Stabilisierung der Krankheit. Bei der Zugabe von Dexamethason nahm das Ansprechen mit einer Gesamtansprechrate von 60 % (6 von 10 Patienten sprachen teilweise oder stärker an) und einem klinischen Nutzen von 89 % (8 von 9 Patienten sprachen zumindest geringfügig an) stark zu. Bei einem Patienten erfolgte eine komplette Remission. Besonders bei Patienten mit einer Leichtkettenerkrankung konnten wir ein sehr drastisches Ansprechen mit einem raschen Sinken des Leichtketten-Serumspiegels bereits nach einer Gabe beobachten.

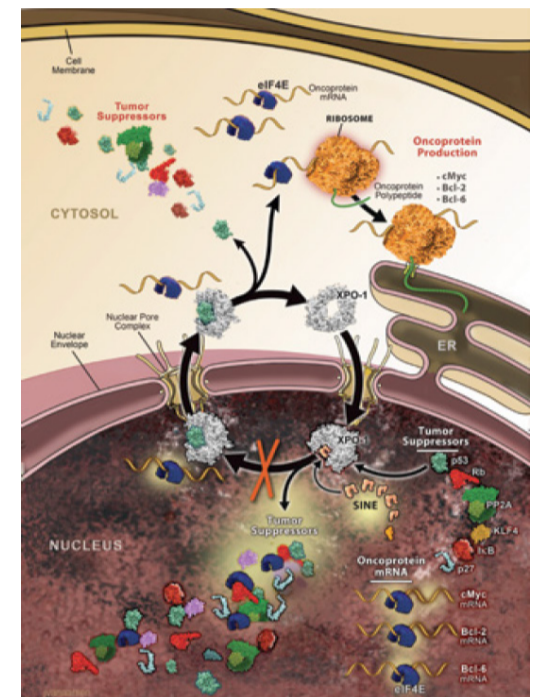
Häufig auftretende Nebenwirkungen stehen bei Selinexor mit dem Magen-Darm-System in Verbindung (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme). Diese Symptome können in der Regel mit üblichen Antiemetika behandelt werden und nehmen nach den ersten Behandlungsmonaten potenziell ab. Einige Patienten hatten auch mit Müdigkeit zu kämpfen. Bei circa 20 % der Patienten kann die Zahl der Blutplättchen sinken, wobei Hämatome und Blutungen aber nur selten vorkommen. Während der Therapie kann eine Transfusion von Blutplättchen erforderlich sein. Die Zugabe von Dexamethason scheint die Magen-Darm-Nebenwirkungen und die Müdigkeit zu lindern.

Hat diese Forschung den Weg für eine FDA-Zulassung hinsichtlich eines noch ungedeckten medizinischen Bedarfs geebnet?

CC: Die aufregenden ersten Ergebnisse der Phase-I-Studie haben die Einleitung mehrerer Nachfolgestudien bewirkt.

Die STORM-Studie (Selinexor Treatment of Refractory Myeloma) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie von Selinexor in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid, Carfilzomib (Kyprolis®), und Pomalidomid nicht angesprochen haben. In dieser Studie wird die Sicherheit und Wirksamkeit einer unveränderlichen Dosis Selinexor (80 mg) zusammen mit einer niedrigen Dosis Dexamethason (20 mg) bewertet. Jedes Präparat wird zweimal wöchentlich oral verabreicht. In die STORM-Studie werden derzeit Patienten in den USA und Kanada aufgenommen.

Die STOMP-Studie (Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients) ist eine multizentrische Studie zur Bewertung von Selinexor in Kombination mit Pomalidomid (Pomalyst®), Bortezomib (Velcade®) oder Lenalidomid (Revlimid®). In diesen Kombinationen wird Selinexor einmal oder zweimal wöchentlich in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht, um die Toxizität jeder Kombination zu bewerten und das optimale Dosierungsschema zu erarbeiten. Diese Studie beginnt an Standorten in Kanada und den USA im Verlauf des Jahres.



Karyopharm, das Selinexor entdeckt hat und es entwickelt, geht davon aus, dass erste Daten aus der STORM-Studie bereits Mitte 2016 verfügbar sein werden und könnte mit den zuständigen Behörden Gespräche bezüglich der nächsten Schritte der klinischen Entwicklung und potenzieller Zulassungsmöglichkeiten aufnehmen. Weitere Informationen über die STORM-Studie erhalten Sie beim IMF InfoLine-Team unter der Telefonnummer +1 818-487-7455 oder per E-Mail unter info@myeloma.org.

Neuester medizinischer Stand

Neue Erkenntnisse untermauern die vermutete Verbindung zwischen der Exposition gegenüber giftigen Chemikalien und MGUS und Myelom

Erstmals konnten direkte Bestimmungen des in Agent Orange enthaltenen bekannten Humankarzinogens 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) im Serum mit der Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang gebracht werden, MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) und Myelom zu entwickeln. In einer am 3. September in der Fachzeitschrift *JAMA Oncology* veröffentlichten Studie untersuchten Dr. Ola Landgren und Kollegen aufbewahrte Blutproben von Veteranen des Vietnamkriegs, die an der Operation Ranch Hand beteiligt und dadurch einer erheblichen TCDD-Exposition ausgesetzt waren. Im Vergleich mit entsprechenden Kontrollen wurde bei einem höheren TCDD-Spiegel ein mehr als doppelt so hohes MGUS-Risiko festgestellt. Die MGUS-Gesamtprävalenz betrug bei Veteranen der Operation Ranch Hand MGUS 7,1 % gegen 3,1 % bei Veteranen der Vergleichsgruppe.

Eine Verbindung zwischen dem Auftreten von MGUS und einem Blutspiegel der Chemikalie TCDD herzustellen, die dafür bekannt ist, bei Menschen Krebs zu verursachen, ist aus mehreren Gründen wichtig. Erstens liegt darin ein erster Antwortansatz auf die Frage „Was verursacht MGUS und/oder Myelom?“ Es wird prinzipiell bewiesen, dass eine krebserzeugende Chemikalie beteiligt sein kann. In einem Leitartikel, der den Artikel in *JAMA* begleitete, untersucht Dr. Nikhil Munshi mögliche Mechanismen einer chemischen Verletzung, etwa den Verlust von p53, der einen Hochrisikofaktor des Myeloms darstellt. Eine entsprechende Veranlagung des Patienten aufgrund einer gestörten Immunantwort erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass diese giftigen Chemikalien aktiviert werden.

Neue diagnostische Leitlinien der International Myeloma Working Group (IMWG - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe)

Die IMF kündigte die Veröffentlichung neu überarbeiteter Leitlinien für das International Staging System (R-ISS) an, das zur Beurteilung des Fortschreitens des Myeloms bei neuen Patienten und der Bestimmung der geeigneten Behandlung herangezogen wird. Diese Aktualisierung ist das Ergebnis einer gemeinsamen Arbeit der International Myeloma Working Group (IMWG - Internationale Myelom-Arbeitsgruppe) unter Beteiligung von 32 IMWG Myelom-Forschern aus der ganzen Welt, darunter Dr. Brian Durie; die Arbeiten leitete Dr. Antonio Palumbo, Chef der Myelom-Einheit in der onkologischen Abteilung der Hämatologie-Abteilung der Universität Turin in Italien. Die überarbeitete Ausgabe wurde im Peer-geprüften *Journal of Clinical Oncology*, der offiziellen Fachzeitschrift der American Society of Clinical Oncology (ASCO - Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie), veröffentlicht.

Daratumumab zeigt eine Wirksamkeitsrate von 36 % bei der Behandlung von relapsiertem und refraktärem Myelom

Einer im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Studie ist zu entnehmen, dass der monoklonale Antikörper Daratumumab günstige Behandlungsergebnisse in Phase I und Phase-II-Studien bei Patienten mit relapsiertem und refraktärem Myelom ergeben hat. Laut dieser Studie und einer von den Daratumumab-Herstellern Genmab und Janssen Biotech herausgegebenen Pressemitteilung geht aus den Daten eine Ansprechrate von 36 % bei der in Phase II der Studie behandelten Gruppe hervor; des Weiteren konnte bei 65 % dieser Patienten in den 12 Monaten nach Beginn der Behandlung keine Krankheitsprogression festgestellt werden.

Erweitertes Zugangsprogramm für Elotuzumab

Ein erweitertes Zugangsprogramm (EAP - Expanded Access Program) für Elotuzumab mit Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason ist nun Patienten mit relapsiertem und refraktärem Myelom zugänglich. Elotuzumab ist der erste monoklonale Antikörper, der zur Behandlung des Multiplem Myeloms entwickelt wurde. Klinische Studien haben ergeben, dass Elotuzumab in Verbindung mit dem Immunmodulator Revlimid und dem Steroid Dexamethason besser wirkt, als bei alleiniger Verabreichung. Weiterführende Informationen über das erweiterte Elotuzumab-Zugangsprogramm erhalten Sie im IMF-Informationsblatt zur klinischen Studie auf der IMF-Website unter elotuzumab.myeloma.org.

Start der klinischen STORM-Studien von Selinexor

Selinexor ist ein oral verabreichter Selektiver Hemmer des Exports von Material aus dem Zellkern (SINE™ - Selective Inhibitor of Nuclear Export), der zur Therapie des Multiplem Myeloms eingesetzt wird. Selinexor hemmt den Transport von Tumorsuppressor-Proteinen aus dem Zellkern, wo diese gefährliche Veränderungen der DNA erkennen und den Zelltod der Krebszelle auslösen. Mehr als 900 Patienten wurden mit Selinexor in Phase-I- und Phase-II-Studien behandelt und in einer noch laufenden Phase-I-Studie zeigte sich ein positives Ansprechen bei der Verabreichung von Selinexor in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason. Weiterführende Informationen über die STORM-Studien mit Selinexor erhalten Sie bei der IMF InfoLine unter der Nummer +1 818-487-7455 oder per E-Mail an InfoLine@myeloma.org.

Eine neue Studie untersucht die Wirkung von Carfilzomib, Pomalidomid und Dexamethason bei rezidiviertem und/oder refraktärem Myelom

Die Ergebnisse der ersten klinischen Studie zur Untersuchung der Wirkung von Carfilzomib (Kyprolis®), Pomalidomid (Pomalyst®) und Dexamethason (CPD) bei Multiplem Myelom wurden in der Fachzeitschrift *BLOOD* veröffentlicht. Der IMF-Vorsitzende Dr. Brian Durie, Co-Autor der Studie, bezeichnet die Ergebnisse von Phase I-II als „bemerkenswert gut“. Laut Dr. Durie bewirkt die gut vertragene Therapie Remissionen, die circa ein Jahr anhalten, sowie ein allgemeines Überleben von nahezu zwei Jahren bei Patienten, die mit einer doppelt refraktären Krankheit weder auf Lenalidomid (Revlimid®) noch auf Bortezomib (Velcade®) ansprechen und dadurch ein sehr ungünstiges Risikoprofil aufweisen.

Dr. Durie weiter: „Während wir weiter nach neuen Wirkstoffen zur Erfüllung des ‘offenen Bedarfs’ der Rettungstherapie suchen und wenn nichts anderes angeschlagen hat, ist die CPD-Therapie eine attraktive, verfügbare Option, die solchen Patienten angeboten werden kann.“

Wie er sagte, können für die Zukunft CPD-Kombinationen unter Einbindung monoklonaler Antikörper oder anderer Immuntherapien potenzielle Ansätze sein, die noch längere Remissionen und längeres Überleben ermöglichen, und fügte hinzu, dass diese, „wenn sie im Kontext einer behandlungsresistenten minimalen Resterkrankung und nicht erst zum Zeitpunkt eines echten Rückfalls eingesetzt werden, noch bessere Ergebnisse möglich machen, was eines der Ziele der Black Swan Research Initiative® ist“.

Klinische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit einer einmal wöchentlich erfolgenden Verabreichung von Kyprolis

Onyx/Amgen führt die randomisierte Phase III ARROW-Studie durch, um Patienten und Ärzten ein potenziell einfacher zu

befolgendes Dosierungsschema für Kyprolis (Carfilzomib) mit einer einmal wöchentlich erfolgenden Verabreichung anbieten zu können. Kyprolis wird gegenwärtig noch zweimal wöchentlich per intravenöser Infusion verabreicht. Nach willkürlicher Auswahl wird den Patienten Kyprolis entweder ein- oder zweimal wöchentlich zusammen mit Dexamethason verabreicht. Die ARROW-Studie ist für Patienten mit relapsiertem und refraktärem Myelom ausgelegt, die zuvor mit Velcade® und einem der folgenden Immunmodulatoren behandelt wurden: Thalomid®, Revlimid® oder Pomalyst®. Weiterführende Informationen erhalten Sie in unserem Informationsblatt zur klinischen ARROW-Studie unter tinyurl.com/ARROWtrial oder telefonisch bei unserer IMF-InfoLine unter der Nummer +1-818-487-7455.

Die neueste IMF-Publikation: *Understanding the Immune System in Myeloma (Das Immunsystem bei Myelom verstehen)*

Die neueste Ausgabe der von der IMF herausgegebene Reihe Understanding (Verstehen), die die Leser über Therapien und unterstützende Behandlungsmaßnahmen beim Multiplen Myelom

aufklärt, trägt den Titel Understanding the Immune System in Myeloma (Das Immunsystem bei Myelom verstehen).

Wie in diesem Heft erklärt wird, sind die Abläufe des Immunsystems äußerst komplex. Es besteht aus eine Vielzahl von Mechanismen, die zusammenwirken, um den menschlichen Körper zu verteidigen und vor Gefahren, die wie Bakterien, Viren und Giften von außen oder, wie Krebs, von innen kommen, zu schützen.

Das Immunsystem kann mit dem Uhrwerk einer komplizierten Schweizer Uhr verglichen werden, in dem winzigste Teile nahtlos ineinandergreifen. Eine geringfügige Veränderung oder Störung eines einzigen dieser kleinen Teile wird auch alle anderen Bestandteile des Uhrwerks beeinträchtigen. Das Myelom unterdrückt die Antwort des Immunsystems auf drohende Gefahren und macht es unfähig, den Körper wirksam zu schützen.

Zur Bestellung einer Ausgabe dieser Broschüre erreichen Sie die IMF unter der Nummer +1 818-487-7455 oder per E-Mail an theIMF@myeloma.org.

Sollten sich Patienten mit multiplem Myelom gegen Grippe impfen lassen?



Der Herbstbeginn signalisiert auch den Beginn der Grippezeit. 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 Antigen, 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, wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.