

18. Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA)

13. bis 16. Juni 2013 in Stockholm

Die Mortalität ist bei vielen hämatologischen Malignomen in den letzten Jahrzehnten immer weiter gesunken. Wo früher kaum Therapiemöglichkeiten bestanden, werden heute die optimalen Kombinationen und Sequenzen vieler verschiedener Therapieoptionen diskutiert. Ein Fokus des diesjährigen EHA-Kongresses in Stockholm lag dabei auch auf der Versorgung der wachsenden Zahl älterer und alter hämatologischer Patienten.

Heilungschancen beim multiplen Myelom

„Man sollte nicht mehr sagen, dass ein multiples Myelom unheilbar ist“, betonte Bart Barlogie, Little Rock, in Stockholm [1]. Bei vielen als heilbar geltenden Krebserkrankungen träten schließlich auch späte Rezidive auf, ohne dass deshalb die Heilbarkeit infrage gestellt werde. Derzeitige Daten deuten darauf hin, dass die Inzidenz von Rezidiven nach 10–15 Jahren ein Plateau erreicht, einige Patienten also rezidivfrei bleiben. „Die Studiengruppen verfolgen die Patienten aber gar nicht so lange“, klagte Barlogie. Solche Langzeitdaten gebe es nur für einzelne Zentren wie dem seinen in Arkansas. Auch bei Hochrisikopatienten ist mit einer sequenziellen Therapie ein langes progressionsfreies Überleben möglich, wie er anhand eigener Daten demonstrierte.

In Hochrisikopopulationen lasse sich rasch der Effekt einer Therapie auf pro-

gressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben rasch abschätzen. Bei niedrigem Risiko schlug er dazu die Beurteilung des „Microenvironments“ in der Knochenmarkbiopsie vor, das beim multiplen Myelom häufig eine erhöhte Angiogenese, eine unterdrückte Immunantwort mit einer entsprechenden Veränderung der exprimierten Zytokine und eine erhöhte Knochenresorption aufweist.

Eine frühe Normalisierung in der Komplettremission könne als ein früher Surrogatparameter einer Heilung dienen. Allerdings brauche das Knochenmark nach molekularer Remission einige Zeit, bis sich auch das Microenvironment normalisiert habe, so Barlogie. Die Gensequenzierung an Knochenmarkbiopsiematerial könnte zudem zukünftig die Einschätzung von Prognose und Sensitivität bzw. Resistenzen erleichtern.

Alter alleine reicht nicht

Das Alter selbst sollte nicht dazu führen, Patienten mit multiplen Myelom von einer wirksamen Therapie auszuschließen, betonte Antonio Palumbo, Turin [1]. So sei das maximale Transplantationsalter sicher bei einigen Patienten höher als 65 Jahre anzusiedeln. Barlogie empfahl dazu den Blick auf die Langlebigkeit und Gesundheit in der Familie des Betroffenen als Hinweis auf biologisches Alter und Lebenserwartung. Palumbo wies auch auf den umgekehrten Trugschluss hin: Junge Patienten mit schweren Komorbiditäten dürften nicht nur wegen ihres kalendarischen Alters übertherapiert werden. „Das Alter genügt einfach nicht zur Definition der Intensität einer Behandlung“.

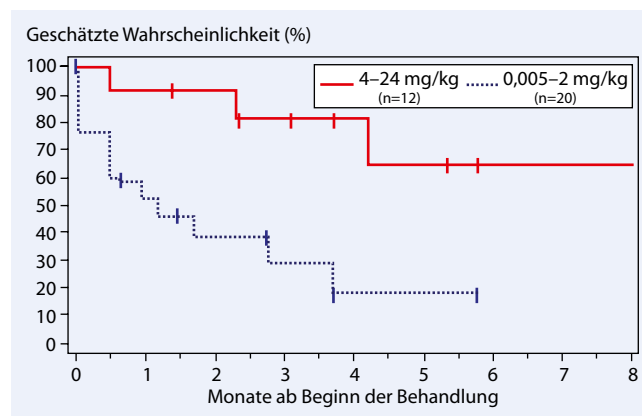


Abb. 1 ◀ Daratumumab erzielte in einer Phase-I/II-Studie als Monosubstanz bei refraktärem multiplen Myelom noch einmal hohe Ansprechraten. (Nach [3])

Infobox ECIP-Empfehlungen für einen rationalen Einsatz von Carbapenemen als Erstlinienbehandlung bei febriler Neutropenie

Carbapenem primär nur bei

- bekannter Kolonisierung oder früherer Infektion mit
 - ESBL-produzierenden Enterobakterien,
 - gramnegativen Bakterien, die gegen Schmalband-Betalaktamase-Antibiotika resistent sind,
- schwerkranken Patienten, z. B. mit septischem Schock, Pneumonie
- Zentren mit einer hohen Prävalenz von ESBL-produzierenden Keimen bei Beginn einer febrilen Neutropeni [7, 10].

Neue Chancen durch neue Substanzen?

In Studien wird eine Reihe von neuen Substanzen zur Therapie des multiplen Myeloms geprüft. In einer Phase-I/II-Studie zeigte die Kombination einer Induktionstherapie mit dem Proteasom-inhibitor der zweiten Generation Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason eine vergleichbare Effektivität wie Standardregime [2], so Palumbo.

Neben weiteren neuen Proteasom-inhibitoren (Ixasomib, Oprozomib) werden auch monoklonale Antikörper wie Elotuzumab oder Daratumumab untersucht. Nach vorläufigen Daten einer Phase-I/II-Studie zum Einsatz des humanen CD38-Antikörpers Daratumumab bei fortgeschrittenem multiplem Myelom kann die Monotherapie in dieser Situation – je nach Dosierung – noch bei bis zu zwei Drittel der Patienten ein Ansprechen erzielen, wie Henk Lokhorst aus Utrecht berichtete (Abb. 1, [3]). Schwere Nebenwirkungen traten in der Studie in Einzelfällen in Form von Anämie, Thrombozytopenie, Bronchospasmus, Zytokin-freisetzung und Aspartat-Aminotransferase(AST)-Erhöhung auf.

Näher an der Zulassung zur Therapie des rezidierten Myeloms steht Pomalidomid. Das Arzneimittelkomitee CHMP der EMA votierte für die Zulassung in Europa; in den USA ist sie bereits erfolgt. Eine Phase-III-Studie mit 455 Patienten belegte nach Darstellung von Jesus

San-Miguel aus Salamanca einen Überlebensvorteil von Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason gegenüber Hochdosisdexamethason bei für Lenalidomid und Bortezomib refraktärer Erkrankung [4]. Der Unterschied war sowohl für das progressionsfreie (4,0 vs. 1,9 Monate; p=0,001) als auch das Gesamtüberleben (12,7 vs. 8,1 Monate; p=0,028) signifikant zugunsten der Kombination mit der niedrigen Dexamethason-dosierung. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Neutropenien (48% vs. 16%), Anämien (33% vs. 37%) und Infektionen (30% vs. 24%). In beiden Armen brach etwa jeder 10. Patient die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (9% vs. 10%).

Weniger toxische Induktion vor Stammzelltransplantation bei MDS

Ob eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) mit hohem Risiko in Frage kommt, hängt von vielen Aspekten wie dem Alter, den Komorbiditäten, dem Krankheitsstadium und der Verfügbarkeit eines Spenders ab, konstatierte Uwe Platzbecker, Dresden, in einer Debatte [5]. Eine weniger toxische Induktion als die bisher verwendete Chemotherapie vor der allogenen HSCT könnte die transplantations-assoziierte Morbidität und damit auch den Zugang von älteren Patienten zu dieser Therapieoption verbessern, ist Mohammad Mohty aus Paris überzeugt. Er vertrat den bevorzugten Einsatz von hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin. In einer französischen Studie hatte diese Therapie in der Induktion eine ähnlich gute Zytoreduktion bewirkt wie die Standardchemotherapie [6]. Möglicherweise könne eine Erhaltungstherapie mit Azacitidin den Therapieerfolg weiter festigen, so Mohdy. Er schlug bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders in der Familie einen Algorithmus vor, der v. a. für junge gesunde Patienten mit niedriger Blastenzahl und ohne Komorbiditäten weiterhin die Standardchemotherapie als alleinige Induktionstherapie vorsieht. Bei allen anderen präferiert er die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen

oder eine Chemotherapie mit reduzierter Intensität.

Resistenzen breiten sich aus

Immer mehr Resistenzen und keine neuen Antibiotika – diese Entwicklung ist auch für hämatologisch-onkologische Patienten eine Gefahr. Wie Murat Akova, Ankara, berichtete, scheinen sich die Erregerspektren dabei zu verändern [7]. So wies eine vergleichende Untersuchung der Jahre 1991 bis 1996 und 2006 bis 2010 auf einen Trend zu weniger grampositiven und mehr gramnegativen Infektionen der Blutbahn hin. Dabei zeigte sich eine Erhöhung der Intensiv- und Beatmungspflichtigkeit sowie der Mortalität innerhalb von 48 h bei solchen Infektionen [8]. In zwei Zentren fanden sich in den Jahren 2006 und 2007 bei 29% der Patienten mit Neutropenie Extended-spectrum-beta-lactamase(ESBL)-bildende *Escherichia coli* mit einem hohen Anteil an CRX-M-Stämmen (Cefotaxim-resistent, Typ München), bei denen nur noch Carbapeneme wirksam sind. Eine besondere Gefahr sieht Akova daher in der auch in Europa zunehmenden Zahl von Carbapenemasen produzierenden Enterobakterien [9]. In seiner eigenen Klinik fand Akova zwischen 2009 und 2012 im Durchschnitt 10,8% der Patienten durch solche Spezies kolonisiert und immerhin 1% mit entsprechenden Infektionen, an denen etwa ein Drittel der betroffenen Patienten auch verstarb.

Rationale Therapie bei febriler Neutropenie

Der Hauptrisikofaktor für eine Resistenz bei hämatologischen Erkrankungen ist der vorherige Einsatz von Antibiotika; die wesentliche Vorbeugung ist und bleibt die rationale Antibiotikatherapie, betonte Akova. Die European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) empfiehlt bei febriler Neutropenie die Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation und einer bereits früher aufgetretenen Kolonisation und Infektion des Patienten [10]. Eine empirische Therapie kann sich demzufolge zunächst gegen den an dem behandelnden Zentrum häufigsten Erreger richten, soweit nicht eine Kolonisierung oder Infektion mit einem resistenten Er-

reger bei dem betreffenden Patienten bekannt ist. Je nach klinischem Verlauf und Ergebnissen der Mikrobiologie kann die Therapie dann nach 24–72 h modifiziert, d. h. ggf. eskaliert oder deeskaliert werden.

Carbapenem als Erstlinienbehandlung sollten definierten Situationen vorbehalten bleiben (s. **Infobox**). Die Dauer der Therapie ist heute eher kürzer als früher, ergänzte Akova: Die Empfehlung sieht eine Dauer von mindestens 7 Tagen, davon 4 fieberfrei, vor. Sie sollte solange erfolgen, bis die Infektion mikrobiologisch eradiziert wurde und alle klinischen Zeichen verschwunden sind [10].

Korrespondenzadresse

F. Klein

Amalienstraße 15, Rückgeb., 80333 München
klein.friederike@mnet-online.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Klein erhielt eine Unterstützung zu den Reisekosten zum 18. EHA durch Celgene.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lunch Debate, „Curing or caring for patients with multiple myeloma“. 18. Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA), 14. Juni 2013 in Stockholm
2. Jakubowiak AJ et al (2011) Final results of a front-line phase 1/2 study of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone (CRd) in multiple myeloma (MM). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 118:Abstract 631
3. Lokhorst H et al (2013) Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody study in advanced multiple myeloma – an open-label, dose-escalation followed by open-label extension in a single-arm phase I/II study. EHA 2013, Stockholm, 14.6.2013, Abstract S576
4. San Miguel J et al (2013) Efficacy, safety, and qol in MM-003, a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) + low-dose dexamethasone (LODEX) vs high-dose dexamethasone (HIDEX) in RRMM. EHA 2013, Stockholm, 14.6.2013, Abstract S1151
5. Lunch Debate, „Curing or caring for patients with multiple myeloma“. 18. Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA), 15. Juni 2013 in Stockholm
6. Damaj G et al (2012) Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. J Clin Oncol 30(36):4533–4540
7. Symposium „Infectious challenges in hematology“. 18. Kongress der Europäischen Hämatologischen Gesellschaft (EHA), 15. Juni 2013 in Stockholm
8. Gudiol C et al (2013) Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect 19(5):474–479
9. Canton R et al (2012) Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 18(5):413–431
10. ECIP-Empfehlungen 2011, heruntergeladen am 30. Juni 2013 von <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL4%202011%20Bacterial%20resistance%20in%20Hematology.pdf>

Schutz vor Krebs durch Membranlipide

Ein Forscherteam der Friedrich-Schiller-Universität Jena hat einen bisher unbekanntenen Regulationsmechanismus für die Proteinkinase B entdeckt. Demnach wird das Enzym durch Arachidonsäure, einem Speicherlipid der Zellmembran, direkt in seiner Aktivität beeinflusst.

Das Lipid hemmt die Wirkung der Proteinkinase B und unterdrückt damit das Zellwachstum, einen Prozess, der durch das Enzym reguliert wird. Auch in Tumorzellen, die sich unkontrolliert vermehren, ist die Proteinkinase B maßgeblich am Wachstum beteiligt.

Für ihre Untersuchungen haben die Wissenschaftler die Lipidzusammensetzung durch Kombination chromatographischer und massenspektrometrischer Verfahren in Zellkulturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Zellzyklus analysiert. Weitergehende Studien sollen nun den Einfluss unterschiedlicher Arzneistoffe auf den neu entdeckten Regulationsmechanismus erforschen. Es gibt bereits Wirkstoffe, wie Acetylsalicylsäure, die in den Arachidonsäure-Stoffwechsel eingreifen und bei kontinuierlicher Einnahme nachweislich vor Krebs schützen. Diese wachstumshemmende Wirkung könnte nicht ausschließlich auf eine verringerte Bildung von entzündungsfördernden Arachidonsäure-Molekülen zurückzuführen sein, sondern auf einen erhöhten Gehalt des Lipids in der Zellmembran.

Literatur:

Koeberle A, Shindou H, Koeberle SC (2013) Arachidonoyl-phosphatidylcholine oscillates during the cell cycle and counteracts proliferation by suppressing AKT membrane binding. Proc Natl Acad Sci USA 110:2546-2551

Quelle: Friedrich-Schiller-Universität Jena, www.uni-jena.de