



BO BJÖRKSTRAND OM ANDRA GENERATIONENS PROTEASOMHÄMMARE

”Nytt trappsteg inom

”Den andra generationens proteasomhämmare kommer sannolikt att innebära viktiga förbättringar för många myelompatienter”, säger docent Bo Björkstrand, sektionschef för plasmacellsjukdomar och allogen stamcellstransplantation vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge där det byggs för fullt just nu.



Behandlingsmöjligheterna vid blodcancersjukdomen myelom fortsätter att utvecklas. Introduktionen av andra generationens proteasomhämmare väntas förbättra överlevnad och livskvalitet för många patienter. – Nu tar vi ett nytt viktigt trappsteg i behandlingen vid myelom! säger docent Bo Björkstrand, överläkare och sektionschef vid Hematologiskt centrum på Karolinska Universitetssjukhuset.

Med omkring 600 nya fall per år är myelom den näst vanligaste blodcancersjukdomen i vårt land, efter lymfom. I takt med ökade behandlingsmöjligheter och ökad överlevnad, blir det allt fler människor som lever med myelom under många år. En kartläggning i Stockholms läns landsting visade att antalet personer med myelom hade ökat med nästan 50 procent på de tio åren mellan 2003 och 2013. I hela landet var det 2013 drygt 3 000 personer som levde med diagnosen.

Ändå har myelom länge varit en relativt okänd sjukdom, framhåller Bo Björkstrand, som även är ordförande i Svenska Myelomgruppen inom Svensk Förening för Hematologi.

– Fotbollsspelaren Klas Ingesson, som tyvärr gick bort i myelom i fjol, gjorde en viktig insats genom att berätta om sin sjukdom och göra den mer känd. Det kan betyda mycket för de tusentals människor som lever med myelom, säger han.

myelombehandling”

”ENORM UTVECKLING”

När Bo Björkstrand började som underläkare vid Motala lasarett 1982, blev han ansvarig för hematologivården eftersom han var intresserad av området och ”ingen annan ville”. Patienter med hematologiska maligniteter som krävde mer komplicerad behandling remitterades till de större sjukhusen, men myelompatienter togs om hand vid de mindre. Behandlingsvalet var okomplicerat eftersom det vid den tiden i princip bara fanns en enda behandling att tillgå vid myelom. Standardbehandlingen hade varit densamma sedan början av 1970-talet – cytotstatikumet melfalan (Alkeran) i kombination med prednisolon.

– När den behandlingen inte hjälpte längre, fanns inget annat att sätta in. Det har skett en enorm utveckling sedan dess, säger Bo Björkstrand.

År 1986 lämnade han Motala för hematologen vid Hudinge sjukhus, där han även började forska. Hans huvudområde inom den akademiska forskningen är stamcellstransplantation vid myelom, en behandlingsform som etablerades i slutet av 1980-talet och då innebar ett viktigt framsteg. Autolog stamcellstransplantation i kombination med högdosbehandling med melfalan är fortfarande första linjens behandling för den dryga tredjedel av patienterna som bedöms kunna tolerera behandlingen utan för stora risker. Det handlar främst om yngre patienter, upp till 65-70 år. Stamcellstransplantation är en mycket effektiv behandling och det är vanligt att patienten i årtal blir helt symtomfri.

– Det finns stamcellstransplanterade myelompatienter som inte fått tillbaka några sjukdomstecken på 25 år, berättar Bo Björkstrand.

NYA LÄKEMEDEL

I majoriteten av fallen är dock högdosbehandling och stamcellstransplantation inte lämpligt. De flesta patienter är därför helt beroende av att det finns effektiva läkemedel.

– I dag är läget betydligt ljusare än tidigare. Vi har ett flertal behandlingsmöjligheter att välja mellan och kan ofta hålla sjukdomen under kontroll under lång tid. Och nya, mycket lovande läkemedel kommer inom kort, säger Bo Björkstrand.

– Men det har tagit många år att komma hit!

Efter introduktionen av melfalan+prednisolon dröjde det närmare tre decennier till nästa viktiga utvecklingssteg inom myelombehandlingen. Det var upptäckten att talidomid – under produktnamnet Neurosedyn känd för sina fosterskadande effekter – har tumörcellhämmande verkan vid myelom. Talidomid (Thalidomide Celgene), och sedermera även dess två efterföljare inom samma läkemedelsgrupp, används sedan början av 2000-talet mot myelom.

År 2004 utökades behandlingsmöjligheterna med ännu en ny läkemedelsklass som bidragit till att öka överlevnaden vid myelom – proteasomhämmarna. Dessa dödar cancerceller genom att blockera proteasomerna, som är cellens proteinnedbrytande organ.

– Ett drygt decennium senare kommer nu andra generationens proteasomhämmare, som sannolikt kommer att medföra viktiga förbättringar för många myelompatienter, säger Bo Björkstrand.

Den första på marknaden av andra generationens proteasomhämmare blir carfilzomib (Kyprolis) som nyligen godkändes av EU-kommissionen för behandling av patienter med recidiverande myelom som gått igenom minst en tidigare behandlingsregim.

Den fas III-studie som ligger till grund för godkännandet är ASPIRE, en kontrollerad, randomiserad studie där 792 patienter som återfallit i sin myelomsjukdom upp till tre gånger lottades till behandling med antingen carfilzomib, lenalidomid och dexametason eller enbart lenalidomid och dexametason (en sedan tidigare etablerad behandling). Resultatet visade att tillägg av carfilzomib förlängde den progressionsfria överlevnaden med 8,7 månader, till 26,3 månader i median mot 17,6 månader.

Carfilzomib har i fas III-studien ENDEAVOR även jämförts med första generationens proteasomhämmare, bortezomib. Resultatet visade på en påtagligt förlängd progressionsfri överlevnad och de patienter som behandlats med carfilzomib kunde leva nästan dubbelt så länge som de i bortezomib-gruppen (18, 7 månader jämfört med 9,4 månader i median). Båda läkemedlen ges som injektioner.

– Carfilzomib binder kraftigare till proteasomen och är därigenom mer effektivt, säger Bo Björkstrand.

Första generationens proteasomhämmare ger ibland neuropati som en fruktad biverkning. Myelompatienter kan drabbas av neuropati som en följd av sjukdomen och det är därför ett extra allvarligt bekymmer när behandlingen har sådana biverkningar. Symtomen är bland annat domningar i fötter och underben och ibland nervsmärta.

– Carfilzomib har inte visats ha nervskador som biverkning i samma höga utsträckning som första generationens proteasomhämmare och det är en stor fördel, säger Bo Björkstrand.

Hur användningen av carfilzomib kommer att utvecklas efter godkännandet återstår att se när läkemedlet kommer ut i den kliniska vardagen, men Bo Björkstrand bedömer att det har goda förutsättningar att så småningom även kunna ta plats som första linjens behandling.

Introduktionen av carfilzomib får sällskap av flera andra behandlingsnyheter. En annan av andra generationens proteasomhämmare är ixazomib, vars tillverkare i juli 2015 ansökte om läkemedelsgodkännande hos FDA i USA. En praktisk fördel med detta läkemedel är att det ges i tablettform. Tidigare i år godkändes också tilläggsbehandling med pan-DAC-hämmaren panobinostat (Farydak) för patienter som fått flera återfall i myelom. Och kanske redan nästa år väntas godkännande för den första monoklonala antikroppen för myelombehandling.

HETEROGEN SJUKDOM

Tack vare allt fler effektiva behandlingar ökar den genomsnittliga överlevnaden för personer med myelom år för år och ligger nu på 4,5 – 5 år.

– Men variationen är fortfarande jättestor. Vissa patienter lever i decennier med sin sjukdom och andra kortare. Myelom är en mycket heterogen sjukdom, förklarar Bo Björkstrand.

Ett problem som blivit större nu när myelompatienter lever längre är att sjukdomen med tiden kan förändras till en mer



“Carfilzomib har inte visats ha nervskador som biverkan i lika stor utsträckning som första generationens proteasomhämmare och det är en stor fördel”, säger Bo Björkstrand.

aggressiv typ. Vid sådan aggressiv myelomsjukdom är bland annat svårbehandlade, snabbväxande hudtumörer vanliga.

– Att hitta en behandling som kan bromsa den sjukdomsutvecklingen vore en viktig förbättring!

Sjukdomens heterogenitet gör att Bo Björkstrand tror att det kommer att dröja innan det finns en botande myelombehandling.

– Man ska aldrig säga aldrig. Men vi väntar fortfarande på läkemedel som är mer skraddarsyddade för olika typer av myelom – behandlingar som man vet är särskilt bra vid en viss kromosomförändring. Först när vi får sådana läkemedel tror jag det är möjligt att utveckla botande behandlingar.

HELENE WALLSKÅR
FOTO: HÅKAN FLANK



OM MYELOM

Myelom uppkommer i det lymfatiska B-cellssystemet genom att malignt omvandlade plasmaceller börjar infiltrera benmärgen.

De flesta som insjuknar är över 65 år, men sjukdomen förekommer sporadiskt ned i 30-årsåldern och något oftare hos män än hos kvinnor.

I tidigt skede märks sällan några symtom. Senare under förloppet är det vanligaste symtomet skelettsmärter. Andra vanliga symtom är frakturer, trötthet, feber och ökad infektionskänslighet. Nedbrytning av skelettet kan leda till hyperkalcemi som bland annat visar sig i uttorkning, avmagring och förvirring. Vissa patienter drabbas av amyloidos med patologisk inlagring av protein, vilket ger bland annat känselstörningar och mag-tarmproblem.