

ASH-Meeting 2006: Optionen beim multiplen Myelom nehmen zu

Der weltgrößte Kongress der Hämatologen zeigte deutlich, dass in ihrem Fachgebiet sehr vieles in Bewegung ist und die Therapieansätze deutlich verbessert werden konnten. Besonders deutlich wurde diese Entwicklung beim multiplen Myelom. Nie zuvor befanden sich dazu so viele neue Medikamente in klinischer Erprobung. Ferner wurden neueste Ergebnisse mit den bereits eingeführten Substanzen in Orlando präsentiert.

BETTINA REICH

Das multiple Myelom ist das zweithäufigste hämatologische Malignom und wird jährlich bei etwa 40 000 Menschen in Europa neu diagnostiziert. Bei dieser prognostisch nach wie vor sehr ungünstig verlaufenden Erkrankung kommt es hauptsächlich zu einer Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, wodurch die normale Blutbildung gestört wird und vermehrt Immunglobuline gebildet werden. In der Vergangenheit galt das multiple Myelom nur als schwer behandelbar, wobei eine Hochdosis-Chemotherapie kombiniert mit autologer Stammzelltransplantation als Standard galt. Allerdings erweist sich diese Behandlung in den meisten Fällen als ungeeignet, da die Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters (medianes Alter bei Erstdiagnose: 71 Jahre) oder von Komorbiditäten für diese Option nicht infrage kommen. Diverse Polychemotherapie-Schemata haben in der Vergangenheit zu keiner Therapieverbesserung geführt. Einen deutlichen Umbruch leitete erst die Einführung neuer Substanzen wie *Bortezomib* und *Thalidomid* ein. Diese hoffnungsvolle Entwicklung zeigte sich beim letzten ASH-Meeting allein an der Anzahl der Präsentationen zum multiplen Myelom: Mit 610 Vorträgen sowie Postern wurde die geradezu sprunghaft angestiegene Wissensbreite gut dokumentiert.

Bei Neudiagnosen wird Standard VAD abgelöst

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom gilt heute bis zu einem Alter von zirka 65 Jahren die Induktionstherapie mit dem VAD-Schema (*Vincristin, Adriamycin, Dexamethason* =



Abbildung 1: Verschnaufpause beim ASH-Annual-Meeting im Dezember 2006 vor dem «Orange County Convention Center» in Orlando, Florida.

VAD) als Standard. Allerdings wird ein Therapieansprechen bei lediglich 60 bis 70% der Patienten erreicht; der Anteil kompletter Remissionen (CR) liegt bei < 10%. Daher wird in verschiedenen Studien unter Einbeziehung neuer Substanzen wie Bortezomib (Velcade®) versucht, diese Ergebnisse zu verbessern. In der laufenden Phase-III-Studie IFM 2005-01 vergleicht die Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Induktionstherapie mit vier Zyklen VAD versus vier Zyklen Vel/Dex (Bortezomib/Dexamethason), jeweils mit oder ohne anschließende Konsolidierung mit zwei Zyklen DCEP (*Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin*). In Orlando wurden die Daten der ersten 222 Studienteilnehmer mit abge-

schlossener Induktionstherapie präsentiert (Harusseau JL, et al. #56). Die Patienten waren im Median 55 Jahre alt, bei 54% war das β_2 -Mikroglobulin erhöht, und bei 45% war die prognostisch ungünstige Chromosom-13-Deletion nachgewiesen. Die beiden Therapien erwiesen sich hinsichtlich der Verträglichkeit als ähnlich tolerabel. Dagegen unterschieden sie sich in der Wirksamkeit stark voneinander: Durch Bortezomib in Kombination mit Dexamethason lassen sich, verglichen mit dem VAD-Schema, mehr komplette und nahezu komplette Remissionen bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom vor Hochdosistherapie erzielen. Das Therapieansprechen scheint unabhängig von einer Chromosom-13-Deletion sowie der

Foto: B. Reich

Höhe des β 2-Mikroglobulins zu sein. Eine zweite Hochdosistherapie kann häufiger vermieden werden (Tabelle).

Die Überlegenheit von neuen Kombinationen über das bisher als Standard-Induktionsregime geltende VAD wurde durch die Ergebnisse einer Studie mit *Thalidomid* und *Dexamethason* untermauert (France et al. #57). Die Anzahl der sehr guten beziehungsweise kompletten Remissionen wurden durch *Thalidomid*/Dexamethason im Vergleich zu VAD nahezu verdreifacht (24,7% vs. 7,3%).

Eine weitere Studie zur Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation demonstriert, dass die Kombination aus *liposomalem Doxorubicin* (*Caelyx*[®]) und *Bortezomib* ebenfalls hocheffektiv ist (Orlowski et al. #797). Bei 63 bisher unbehandelten Patienten wurde *Bortezomib* (1,3 mg/m³ Tag 1, 4, 8, 11) und *liposomales Doxorubicin* (30 mg/m³ Tag 4) in einem dreiwöchigen Zyklus gegeben. Nach maximal acht Zyklen zeigten 79% der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie (28% CR, 52% PR). Es kam durch diese Behandlung zu keiner Beeinträchtigung der Stammzellsammlung.

Neuer Immunmodulator besitzt hohes Potenzial

Als besonders vielversprechend erweist sich *Lenalidomid*, eine Weiterentwicklung des *Thalidomids*. Diese orale Substanz führt zu einer direkten Hemmung des Wachstums von Myelomzellen und zur Aktivierung des Immunsystems. Im Vergleich zu *Thalidomid* erweist sich *Lenalidomid* als der potentere Immunmodulator, was Ausdruck in einer stärkeren Inhibition des Tumor-Nekrose-Faktors TNF- α , einer gesteigerten T-Zell-Proliferation sowie einer vermehrten Stimulation der IL-2- und IFN- γ -Produktion findet. Vorteilhaft ist das günstige Nebenwirkungsspektrum ohne ausgeprägte Neuropathie und Obstipation. Die italienische Arbeitsgruppe um Palumbo (Palumbo A et al. #800) erläuterte Daten ihrer Studie mit *Lenalidomid*, *Prednison* und *Melphalan* bei älteren Patienten. Nach insgesamt neun Zyklen lag die Remissionsrate bei 100% (17% CR, 39% PR, 44% VGPR). Obwohl es sich bei dieser Studie nur um eine kleine Phase-I/II-Untersuchung handelt, zeigt dieses bisher nie erreichte Resultat nach Meinung der Autoren das ausser-

Tabelle:

Verträglichkeit und Effektivität in der IFM-2005-01-Studie

(Wirksamkeit und Verträglichkeit der Induktionstherapie von VAD versus Vel/Dex [Bortezomib/Dexamethason], jeweils mit oder ohne anschließende Konsolidierung)

	Bortezomib/ Dexamethason (n = 79)	VAD (n = 82)
CR + nCR (%)	20	9
CR (%)	9	4
CR + VGPR (%)	43	26
CR + PR (%)	82	67
78% der Patienten im Arm mit Bortezomib/Dexamethason benötigten keine 2. Hochdosistherapie.		
Unerwünschte Ereignisse (%)	74	64
Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 (%)	30	36
Venöse Thrombembolie (%)	2	4
Neurologische Toxizität Grad 3/4 (%)	4	0

CR = complete response (remission)
nCR = non complete response
VGPR = very good partial remission
PR = partial response
VAD = Vincristin, Adriamycin, Dexamethason

gewöhnliche Potenzial dieser Kombination.

Prof. Martha Lacy, Rochester, USA präsentierte die ersten Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 34 Patienten unter einer Primärtherapie mit *Lenalidomid*/Dexamethason (#798). Die Rate der kompletten und partiellen Remissionen lag bei 56%, wobei sie sogar 67% bei Patienten betrug, für die dieses Protokoll die definitive Primärtherapie und nicht nur die Induktion war. Langzeitbeobachtungen zeigen, dass nach zwei Jahren noch 74% der Patienten progressionsfrei waren. 91% aller Patienten erlebten diesen Zeitpunkt.

Erfolg neuer Kombinationen in der Rezidivtherapie

Lenalidomid/Dexamethason

In einem gross angelegten Phase-III-Studienprogramm wurde *Lenalidomid* beim rezidivierenden oder refraktären multiplen Myelom überprüft. Diese randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien mit insgesamt 704 Patienten – die amerikanische MM-009-Studie (n = 353) sowie die internationale MM-010-Studie (n = 351) – setzten bei stark vorthera-pierten Patienten 25 mg/Tag *Lenalidomid* (Tag 1 bis 21, alle 28 Tage) plus 40 mg/Tag *Dexamethason* (Tag 1 bis 4, 9 bis 12, 17 bis 20, alle 28 Tage) im Vergleich zu *Dexamethason* allein ein. Die vorgestellten Lang-

zeitdaten (Weber D. et al. #3547) zeigen nach einem medianen Follow-up von 17,1 Monaten (MM-009) und 16,5 Monaten (MM-010) hinsichtlich des primären Endpunktes und der Zeit bis zur Progression (TTP) eine signifikante Überlegenheit der *Lenalidomid*/Dexamethason- gegenüber der alleinigen *Dexamethason*-Therapie (11,1 vs. 4,7 Monate bzw. 11,3 vs. 4,7 Monate, beide p < 0,001). Für das Gesamtansprechen konnte eine ebensolche Signifikanz nachgewiesen werden (MM-009: 61% vs. 20,5%; MM-10: 59,1% vs. 24%, beide p < 0,001). In der MM-009-Studie verlängerte sich das Gesamtüberleben unter *Lenalidomid*/Dexamethason (*Len/Dex*) um 9,4 auf 29,6 Monate (p = 0,013), während solches in der MM-010-Studie noch nicht erreicht wurde. Nahezu die doppelte Anzahl aller Patienten, die zumindest ein partielles Ansprechen gezeigt hatten, befinden sich unter der Kombinationstherapie noch immer in der Remission (56,5% vs. 28,9%, p < 0,001).

Des Weiteren belegte eine Subgruppenanalyse (unter Zuhilfenahme der gepoolten Daten beider Studien) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, dass es zu keinen signifikanten Unterschieden für die Parameter RR, TTP und OS bei Patienten mit einer Kreatininclearance > 50 ml/min versus < 50 ml/min kam. Eine weitere Analyse belegt, dass diese Kombination auch bei älteren Patienten (> 65 Jahre) eingesetzt werden kann (Chan-

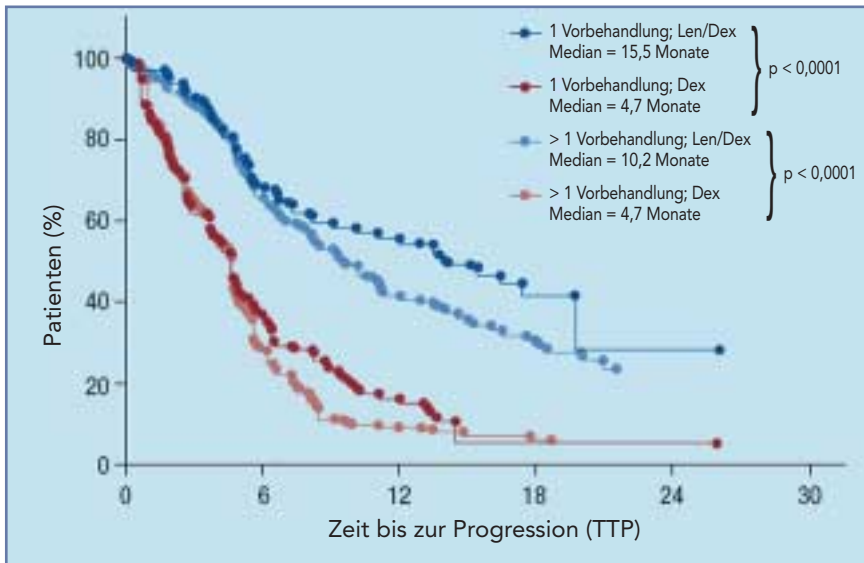


Abbildung 2: Second-Line-Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Dexamethason (Stadtmauer E. et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 3552): Signifikante Überlegenheit des Len/Dex-Armes hinsichtlich der Zeit bis zur Progression (TTP) im ersten Rezidiv.

Khan A. et al. #3551). Für die Zeit bis zur Progression (TTP) zeigte sich sogar ein Trend für eine Verlängerung bei den älteren Patienten durch Len/Dex im Vergleich zu den jüngeren Patienten (60 vs. 47 Wochen). Besonders ausgeprägt scheint der Therapieerfolg bei allen Patienten zu sein, wenn Len/Dex als Second-Line-Therapie gegeben wird (Stadtmauer E. et al. #3552). Unabhängig von der Art und Anzahl der Vortherapien waren Gesamtansprechen, TTP sowie das Gesamtüberleben signifikant überlegen; wobei der Vorteil in der Gruppe der Patienten mit nur einem Rezidiv signifikant am deutlichsten war (RR: 65 vs. 58%, TTP: 71 vs. 41 Wochen) (vgl. *Abbildung 2*).

Bortezomib/Dexamethason

Eine Studie mit Bortezomib unterstreicht, dass mit dieser Substanz in der Langzeittherapie ebenfalls ein sehr gutes Ansprechen erzielt wird (Jagannath S. et al. #796). Der Proteasominhibitor erreichte in der Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen von 88% gegenüber 49% mit Bortezomib allein in der Erstlinientherapie. Das Gesamtansprechen inklusive minimalem Ansprechen lag bei 98%. Ohne anschließende Transplantation lag das Gesamtüberleben bei 81%, mit Transplantation bei 91%. Häufigste Toxizitäten waren Neuropathie, Fatigue, Obstipation, Übelkeit, Neutropenie. Thromboembolische Komplikationen wurden nicht beob-

achtet. Prof. Sundar Jagannath, Los Angeles, USA betonte: «Dies sind Resultate, die bis vor wenigen Jahren als nicht vorstellbar gegolten haben.»

Prof. Paul Richardson vom Dana Farber Forschungszentrum in Boston berichtete über den kombinierten Einsatz von Bortezomib und Lenalidomid bei vorbehandelten Patienten, wobei 60% der Patienten mit Bortezomib und 89% mit Thalidomid vorbehandelt waren. Die Gesamt-Response rate lag bei 58%, die Dauer der Remissionen bei acht Monaten. Damit wurden die Erwartungen übertroffen, weshalb weitere Untersuchungen folgen. Auch hier konnte durch die Zugabe von Dexamethason die Wirksamkeit gesteigert werden. Interessanterweise konnte bei immerhin 38% der Patienten, die zuvor auf Lenalidomid sowie bei 14%, die auf Bortezomib resistent waren, mit der Kombinationstherapie noch eine Remission erreicht werden.

Therapieverbesserungen bei MDS

Neben dem multiplen Myelom sowie den verschiedenen Leukämieformen standen beim ASH-Meeting auch die myelodysplastischen Syndrome (MDS) im Fokus. Diese bilden eine heterogene Gruppe erworbener Knochenmarkerkrankungen, die durch Maturations- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen, ineffektive Blutzellproduktion und häufigen

Übergang in akute myeloische Leukämien gekennzeichnet sind. Neuere epidemiologische Studien sprechen dafür, dass MDS relativ häufige hämatopoetische Neoplasien sind: Weltweit leiden rund 250 000 Menschen momentan an MDS, mit steigender Tendenz. Die Lebenserwartung der Patienten kann bei aggressiven Formen weniger als ein Jahr betragen. Da viele Patienten eine schwere Anämie als Folge einer Vermehrung unreifer Blasten entwickeln, die die normalen Zellen der Blutbildung verdrängen, sind häufige Erythrozytentransfusionen notwendig. Diese schränken allerdings nicht nur die Lebensqualität weiter ein, sondern bergen vor allem das Risiko einer Eisenüberladung. Eine Studie von Cazzola et al. belegt (*NEJM* 2005; 352: 536–8), dass transfusionsabhängige Patienten mit MDS eine signifikant geringere Lebenserwartung haben ($p = 0,005$) als Patienten ohne Transfusionen.

Überlebensvorteil durch Gabe von Erythropoetin?

Bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-MDS bietet sich die Gabe von Erythropoetin sowie G-CSF an. In einer retrospektiven Analyse wurde das Überleben solchermaßen behandelter Patienten ($n = 121$) mit einer unbehandelten italienischen Kontrollgruppe ($n = 268$, Pavia) verglichen (Jädersten M. et al. #521). In der Erythropoetin/G-CSF-Gruppe erreichten 39% der Patienten ein Ansprechen, was im Median 23 Monate anhielt. In der multivariaten Analyse war die Erythropoetin/G-CSF-Behandlung mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert. Am stärksten war dieser Effekt für die Patienten zu beobachten, die auf Erythropoetin/G-CSF ansprachen. Dieser bessere Überlebensvorteil wurde von einer französischen Studiengruppe ebenfalls berichtet (Park S. #522). Die Gabe von Erythropoetin (*Neorecormon*[®], $\geq 30\,000$ UI/Woche für mindestens 12 Wochen) oder *Darbepoetin* (*Aranesp*[®], 300 μ g/Woche) +/- G-CSF führte im direkten Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe zu einem signifikant besseren Überleben als auch geringerem Progressionsrisiko. Da dieser Einfluss auf das Überleben zum ersten Mal berichtet wurde, sollte der Effekt noch in weiteren Studien abgeklärt werden.

48. Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH), Orlando/Florida,
9. bis 12. Dezember 2006

Kausaler Ansatz

Bisher konnte fast nur symptomorientiert in den Krankheitsverlauf eingegriffen werden. Nun steht mit dem immunmodulatorischen Derivat Lenalidomid endlich ein kausaler Ansatz zur Verfügung. Diese antiangiogenetische Substanz konnte in Studien die Blastenbildung so effektiv unterdrücken, dass sich die Blutbildung erholen konnte und die Patienten deutlich seltener Bluttransfusionen benötigen. List et al. präsentierten die Vier-Jahres-Ergebnisse von zwei internationalen Multi-

zenter-Phase-II-Studien an über 150 Patienten (#251): Bei 74% der Patienten kam es durch 10 mg Lenalidomid zu einem Anstieg des Hb-Wertes, wobei bei 68% der Betroffenen eine Transfusionsunabhängigkeit erzielt werden konnte. Das Ansprechen auf die Therapie hielt median 2,2 Jahre an. Dabei erwies es sich als nicht von klinischem Belang, ob nur eine Deletion des 5q-Chromosoms del(5q) allein vorlag oder ob Zusatzaberrationen vorkamen. Das Ansprechen korrelierte in allen Fällen mit einer zytogenetischen Remis-

sion. 72% der Patienten erreichten ein zytogenetisches Ansprechen (CR + PR), 44% eine komplette zytogenetische Remission (CR). Als besonders bedeutsam wertete Prof. Alan List, Tampa, USA, dass ein Erfolg in allen Subtypen von del(5q) und sogar beim komplexen Karyotyp erzielt wurde. Er sagte abschliessend: «Wir können unseren MDS-Patienten jetzt bessere Therapieoptionen bieten und erreichen eine lang anhaltende Transfusionsfreiheit.» ▲

Bettina Reich
