

Highlights bei CLL, CML und multiplem Myelom

Der Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2007 lockte mehr als 20 000 Teilnehmerinnen und Teilnehmer nach Atlanta. Aus der Fülle neuer Erkenntnisse wird hier eine kleine Auswahl wichtiger Ergebnisse zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), zur chronischen myeloischen Leukämie (CML) und zum multiplen Myelom zusammengefasst.

Neuester Lichtblick bei CLL

Mit dem monoklonalen Antikörper Ofatumumab erscheint eine neue vielversprechende Substanz für die CLL, wie am ASH-Meeting vorgestellte vorklinische und Phase-I/II-Studien darlegen: Ofatumumab ist bei der Bindung an den CD-20-Rezeptor besonders effektiv; dabei findet die Induktion der Apoptose sowie die komplementvermittelte Lyse und die zelluläre Zytotoxizität statt (1, 2). Die Bindung an CD-20 ist stärker und länger als bei anderen bisher bekannten CD-20-Antikörpern (3). Dies könnte eine verbesserte klinische Wirksamkeit zur Folge haben. Die neuen Daten mit Ofatumumab bei der CLL sind allerdings begrenzt: Es wurden bisher 33 Patienten behandelt; rund die Hälfte haben auf die Behandlung angesprochen (4).



Atlanta/Georgia, Downtown:
Austragungsort des
ASH-Jahrestreffens Ende 2007.
Dieses Jahr lockt San Francisco
in der Vorweihnachtszeit.

Spannende Behandlungsschritte bei CML

Imatinib

Die Langzeitwirksamkeit von Imatinib (Glivec®) bei Patienten mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML) wird im Rahmen von IRIS (= International Randomized Study of Interferon vs STI571) erfasst und laufend dokumentiert. Am ASH-Meeting wurden die Sechsjahresdaten vorgestellt, die ein Gesamtüberleben von 88% auswiesen. Berücksichtigt man lediglich die CML-bedingten Todesfälle, beträgt das Gesamtüberleben sogar 95% (progressionsfreies Überleben 93%, eventtfreies Überleben 83%) (5). Je länger die Behandlung dauert, desto geringer ist die Ereignisrate oder der Anteil der Patienten, die in eine akzelerierte oder Blastenphase geraten. Nach fünf Jahren sind bisher keine Patienten in die akzelerierte Phase oder

Blastenphase fortgeschritten. Hinweise gibt auch das komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR): Wer diesen Status erreicht, hat ein geringes Risiko für ein Ereignis. Imatinib (400 mg/Tag) gilt damit immer noch als Standardbehandlung bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase.

Dasatinib

Von allen derzeit verfügbaren Tyrosinkinasehemmern (TKI) der zweiten Generation hat Dasatinib (Sprycel®), in der Schweiz seit 2006 zugelassen, die höchste In-vitro-Affinität zum BCR-ABL-Protein. Ein Poster wies auf die Wichtigkeit der frühen Intervention bei einer Imatinibresistenz hin und hob dabei die Bedeutung der zytogenetischen Resistenz hervor, die anstelle der hämatologischen Resistenz als Beurteilungsgrundlage für einen rechtzeitigen Therapiewechsel herangezogen werden sollte (6).

Dasatinib wird derzeit im Rahmen einer Studie (n = 33) auch als Erstlinientherapie erprobt (7): Unter Dasatinib (2 Studienarme, 2 x 50 mg, 1 x 100 mg) werden das molekulare Ansprechen nach 12 Monaten (als primärer Endpunkt) sowie CCyR, Dauer der Antwort, progressionsfreie Zeit und Gesamtüberleben (als sekundäre Endpunkte) evaluiert. Die CCyR lag nach 3 Monaten bei den jeweils auswertbaren Patienten bei 79% und nach 6, 12 und 18 Monaten bei 88% sowie je 100% (6). Die Art der Dosierung ergab keine divergierenden Resultate. Die zytogenetische Antwort scheint sich schneller einzustellen als bei Imatinib. Die molekulare Antwort ist vergleichbar mit derjenigen unter hoch dosiertem Imatinib nach 18 Monaten.

Nilotinib

Nilotinib (Tasigna®), in der Schweiz seit 2007 zugelassen, zeichnet sich dadurch

aus, dass es eine wesentlich höhere Affinität zu BCR-ABL verglichen mit Imatinib besitzt. Nilotinib hemmt wirksam 32 der 33 imatinibresistenten BCR-ABL-Mutationen (8). Am ASH-Meeting wurden neue Studiendaten zu Nilotinib bei CML vorgestellt: So erzielte Nilotinib bei imatinibintoleranten oder -resistenten Patienten (die nicht oder nicht mehr von einer Imatinibbehandlung profitieren können) eine komplette hämatologische Antwort in 77% der Fälle. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es zu einer «major zytogenetischen Remission» (MCyR 57%, CCyR 41%) (9). Nach 18 Monaten lebten 91% der Patienten. Nilotinib wurde gut vertragen, nur wenige Patienten litten unter Grad-3/4-Toxizitäten. Die Nilotinibdosierung betrug zweimal pro Tag 400 mg. Diese Studiendaten waren teilweise ein Update der Daten, die am ASH-2006- und am ASCO-2007-Meeting zu Nilotinib gezeigt wurden. Bei 320 Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib lag die Rate der kompletten zytogenetischen Antwort nach einer mittleren Beobachtungsdauer von einem Jahr bei 40% (10). Das Ansprechen unter Nilotinib nach Dasatinibversagen bei imatinibresistenten oder -intoleranten Patienten wurde ebenfalls präsentiert (11). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Nilotinib eine beeindruckende Wirksamkeit bei diesen stark vorbehandelten Patienten zeigt; bei ihnen hatten bereits Therapien mit Imatinib und auch mit Dasatinib versagt.

Derzeit wird Nilotinib im Rahmen einer Studie in der Erstlinienbehandlung untersucht (12): Die ersten vielversprechenden Ergebnisse nach 3, 6 und 12 Monaten wurden vorgestellt. Nach 3 Monaten hatten 21 von 22 Patienten eine CCyR erreicht (95%); nach 6 und 12 Monaten zeigten alle zum jeweiligen Zeitpunkt auswertbaren Patienten eine CCyR von 100%.

Dies sind ermutigende Studienresultate unter der Behandlung mit TKI der zweiten Generation. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der einzelnen Studien nicht verglichen werden können, da jeweils andere Einschlusskriterien erforderlich waren und es keine Direktvergleiche gibt.

Mehrere Behandlungskombinationen beim multiplen Myelom

Bortezomib

Bortezomib (Velcade®) wie auch Lenalidomid bilden heute zusammen mit Thalidomid «das Rückgrat der Therapie» beim rezidivierenden multiplen Myelom (MM); Kombinationen mit anderen neuen Substanzen werden zurzeit in klinischen Studien untersucht.

Am ASH-Kongress wurden die Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit Bortezomib plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) versus Bortezomib alleine vorgestellt (13): Patienten mit nur einer Vorbehandlung hatten dank der Kombination eine mittlere progressionsfreie Zeit von 11 Monaten, nach zwei Vorbehandlungen lag diese immer noch bei 9,2 Monaten (6,6 bzw. 6,2 unter Bortezomib-Monotherapie).

Die beiden Phase-II-Studien SUMMIT (14) und CREST (15) untersuchten ein suboptimales Ansprechen auf Bortezomib (1,0 mg/m² oder 1,3 mg/m²) mit der Zugabe von Dexamethason. Ein gutes Viertel (unter Bortezomib allein) respektive die Hälfte (unter Zugabe von Dexamethason) der Patienten sprachen gesamthaft auf die Behandlung an. Ein am ASH-Meeting vor Monatsfrist vorgestelltes Update belegt eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 58% für die Dosis von 1,3 mg/m² (38% CR/PR) und 43% für die Dosis von 1,0 mg/m² (30% CR/PR). Nach fünf Jahren betragen die Überlebensraten 45 und 32%. Die höhere Dosierung kann bei schlecht tolerierten Nebenwirkungen auf die tiefere noch wirksame Dosis von 1,0 mg/m² reduziert werden (16).

Lenalidomid

Auch bezüglich der Therapiekombinationen von Bortezomib und Thalidomid sowie Lenalidomid und Bortezomib, bei denen jeweils Dexamethason ergänzt wurden, sind die am ASH-Meeting vorgestellten Studienergebnisse vielversprechend: Bei der ersten Kombination lag das rezidivfreie Überleben bei 9 Monaten und das Gesamtüberleben bei 22 Monaten (17). Vergleichbare Resultate wurden auch bei der zweiten Behandlungskombination erzielt (18).

Lenalidomid ist ein immunmodulieren-

der Abkömmling von Thalidomid mit einer höheren In-vitro-Potenz und Aktivität in MM-Zelllinien. Präklinische Studien legen nahe, dass Lenalidomid MM-Zellen für Bortezomib und Dexamethason sensibilisiert und damit die entsprechende Kombinationstherapie eine bessere klinische Antwort hervorruft. Eine am Meeting vorgestellte Studie ergab eine Gesamtantwort von 73% (55% CR/nCR/PR). Die klinische Wirksamkeit von Lenalidomid plus hoch dosiertem Dexamethason versus hoch dosiertes Dexamethason allein wurde in zwei Vergleichsstudien (MM-009, USA, 19; MM-010, Europa, 20) dokumentiert. Vorteilhaft könnte sich auch eine verringerte Steroiddosis erweisen: Eine Subgruppenanalyse der beiden Zulassungsstudien wertete die Daten der Patienten mit reduzierter Steroiddosis aus (21). Die Patienten hatten ein signifikant höheres Gesamtansprechen als die Vergleichsgruppe (70 vs. 51%, CR: 24 vs. 13%, nCR: 37 vs. 20%). Die progressionsfreie Zeit und das progressionsfreie Überleben lagen im Mittel bei 14 Monaten (übrige 5,6 Mt.). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,5 Monaten (Standardtherapie 25,6 Mt.).

Vel-Dex vor der autologen Stammzelltransplantation

Bortezomib wurde in Kombinationen mit Doxorubicin und Dexamethason (Vel-Dex) Erfolg versprechend zur Zytoreduktion vor der autologen Stammzelltransplantation eingesetzt. In der am ASH-Kongress gezeigten Studie wurde dieses sogenannte PAD-Schema noch um Melphalan (Alkeran®) 100 mg/m² erweitert und historisch mit anderen Kombinationen verglichen (22).

Das Gesamtüberleben unter Vel-Dex/Melphalan liegt nach zwei Jahren bei 91%, die ereignisfreie Überlebenszeit erreichten ebenfalls 91% der Betroffenen (CR/nCR 60%). Zum Vergleich: Bei einer Kombination von Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) plus Melphalan 100 mg/m² liegen die Werte bei 91% und 64% (CR/nCR 25%). Grad-3/4-Nebenwirkungen (DVT, Infektionen, periphere Neuropathie, hämatologische, frühe Todesfälle) traten unter VAD plus Melphalan aber weniger häufig auf als unter einer Bortezomibkombination.

Eine weitere Studie verglich Vel-Dex mit VAD im Rahmen der Induktionstherapie (23): Vel-Dex erreichte nach der Induktion eine Antwort von 21,3% (CR/nCR), VAD 8,3%. Das gute Abschneiden von Vel-Dex war unabhängig von der Höhe des Beta2-Mikroglobulins oder davon, ob eine Deletion bei Chromosom 13 vorlag. Nach der Stammzellentransplantation lag die Antwort (CR/nCR) bei Vel-Dex bei 40,8% (ITT bei 35,0%) und bei VAD bei 28,8% (ITT bei 23,6%). Die Autoren schliessen, dass die Kombination Vel-Dex als Standard bei der Induktionsbehandlung angesehen werden sollte. Andere Kombinationen sollten mit diesem Standard verglichen werden.

In einer zweiten, erst im vergangenen Mai begonnenen Studie zur Induktionsbehandlung bei neu diagnostiziertem MM wurde eine Kombination von Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason versus Thalidomid plus Dexamethason verglichen (24). Die Dreierkombination erzielte in 38% eine CR/nCR versus 7% in der Zweierkombination. Auch die Zahlen nach der ersten Transplantation weisen für die Dreierkombination bessere Werte aus als für die Doppelkombination.

Neue Substanzen bald First Line?

Auch Patienten, die nicht für eine Transplantation infrage kommen, vermögen gemäss einer weiteren Präsentation von einer bortezomibbasierten Kombination (mit Melphalan und Prednison) zu profitieren. Die Dreierkombination wirkt besser als Melphalan/Prednison allein (25). Cyclophosphamid und Thalidomid können – je in Sequenz mit Bortezomib und Dexamethason – Erfolg versprechend kombiniert werden (Gesamtantwort > 90%, CR/nCR 42%) und sind gut verträglich (85% haben alle sechs Zyklen absolviert) (26). Die Autoren sehen in dieser Behandlungssequenz einen wichtigen Schritt in Richtung First-Line-Therapie. In die gleiche Richtung drängt auch Lenalidomid: In der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wurde die

Wirksamkeit von Lenalidomid in Kombination mit hoch oder niedrig dosiertem Dexamethason im First-Line-Einsatz untersucht (27). Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben unter der Kombination von Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason war signifikant höher als unter hoch dosierter Kombination (96% vs. 87%, nach 24 Monaten 87 vs. 75%).

Eine Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) verglich – ebenfalls First Line – die Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit hoch dosiertem Dexamethason gegenüber einer hoch dosierten Monotherapie mit Dexamethason (28). In Bezug auf das progressionsfreie Überleben war die Kombination nach einem Jahr der alleinigen Steroid-Hochdosistherapie signifikant überlegen (77 vs. 55%). Die Gesamtansprechrate lag bei 85% versus 51%. 22% der Patienten erreichten eine komplette Remission. Kaum Unterschiede gab es beim Ein-Jahres-Gesamtüberleben (93 vs. 91%). ▲

Thomas Ferber

Alle Abstracts vom ASH können eingesehen werden unter: <http://www.abstracts2view.com/hem07/>

Referenzen:

1. Ronald P, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2352.
2. Ronald P, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2345.
3. Saskia A.G.M. et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2346.
4. Coiffier B, et al. *A phase I-II study. Blood First Edition Paper, prepublished online November 14, 2007; DOI 10.1182/blood-2007-09-111781.*
5. Hochhaus A, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 25.
6. Kantarjian HM, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 1036.
7. Cortes J, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 30.
8. Weisberg E, et al. *Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell.* 2005; 7: 129-141.

9. Kantarjian HM, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 735.
10. Rosti G, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 7007.
11. Francis J, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 1029.
12. Cortes J, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 29.
13. Blade J, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 410.
14. Richardson PG, et al. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. N Engl J Med.* 2003; 348: 2609-2617.
15. Jagannath S, et al. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol.* 2004; 127: 165-172.
16. Jagannath S, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2717.
17. Zangari M, et al. *Velcade (V)-thalidomide (T)-dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM). Blood.* 2005; 106: 717a.
18. Richardson P, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2714.
19. Weber DM, et al. *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol.* 2006; 24: 427s.
20. Dimopoulos MA, et al. *Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM) Blood* 2005; 106: 6a.
21. San Miguel JF, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 2712.
22. Palumbo A, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 448.
23. Harousseau JL, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 450.
24. Cavo M, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 73.
25. San Miguel JF, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 76.
26. Jagannath S, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 188.
27. Rajkumar SF, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 74.
28. Zonder JA, et al. *Blood* 2007; 110 (11), 49th Annual Meeting ASH: Abstract 77.

Der Autor wurde von Janssen-Cilag, Novartis und GSK unterstützt.