

Plasmazellmyelom (multiples Myelom)

Grosse Behandlungsfortschritte – Trend zeigt Richtung risikoadaptierte Therapie

Das ASH-Meeting 2008 war auch ein riesiges Treffen der Myelomexperten, bei dem spannende Studienresultate vorgestellt wurden. Man ist sich einig: Die Behandlungsmöglichkeiten der Myelompatienten haben sich wesentlich verbessert, viele Fragen zum Stellenwert der neuen Medikamente im Algorithmus sind aber noch offen. Der Trend zeigt in Richtung risikoadaptierte Therapie.

Therapie mit recht guter Verträglichkeit und hat sich anstelle von VAD vielerorts als Standard etabliert. Die Ansprechrate ist insgesamt recht gut, komplette Remissionen (CR) sind allerdings selten. Da eine CR vermutlich ein Surrogate Marker für längeres Überleben ist, muss die tiefe CR-Rate als Nachteil der Thalidomid/

Neue Erkenntnisse über die Biologie der Myelomzelle, Phase-I-Studien mit innovativen Medikamenten und natürlich die Resultate der grossen Phase-III-Studien zogen die Teilnehmenden des amerikanischen Hämatologiejahrestreffens in San Francisco in Scharen von der wärmenden kalifornischen Sonne in die verdunkelten Tagungsräume.

Induktionstherapie für transplantierbare Patienten

Die neuen Medikamente Bortezomib (Velcade®) und Lenalidomid (Revlimid®) haben ihre Wirkung beim fortgeschrittenen Myelom eindrücklich bewiesen. Phase-II-Studien bei unbehandelten Patienten deuteten auf ein deutlich besseres Ansprechen im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien. Nun liegen Phase-III-Studien vor, welche diesen Eindruck bestätigen.

Drei markante Studien

J.L. Harrousseau präsentierte die Resultate der IFM-Studie 2005/01. Über 400 unbehandelte Patienten erhielten entweder VAD (= Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) oder Bortezomib/Dexamethason (Dex), gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Das Ansprechen war mit 82% (vs. 65%) in der Bortezomib/Dex-Gruppe signifikant besser. Dieser Unterschied blieb auch nach der Gabe der Hochdosistherapie bestehen und führte zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben in der Bortezomib/Dex-Gruppe (PFS: nicht erreicht



A taste of San Francisco: Tagungsort zum 50. Geburtstag der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie

vs. 28 Monate). Bei Patienten mit einem hohen ISS-Wert (= international staging system) oder einer ungünstigen zytogenetischen Konstellation war das Ansprechen unter Bortezomib/Dex nicht schlechter als in der Standardrisikogruppe. J.L. Harrousseau erklärte aufgrund dieser Daten Bortezomib/Dex zur neuen Standardinduktionstherapie. Bortezomib ist allerdings in Europa erst in Kombination mit Melphalan/Prednison zugelassen, dass heisst transplantierbare Patienten können damit nicht behandelt werden.

M. Cavo zeigte die Daten einer italienischen Studie, welche Bortezomib/Thalidomid/Dex mit Thalidomid/Dex verglich. Thalidomid/Dex ist eine einfache orale

Dex-Therapie betrachtet werden. Durch den Einbezug von Bortezomib verbesserte sich die Rate an CR von 6 auf 21% nach der Induktionstherapie, und von 20 auf 41% nach der Hochdosistherapie. Auch in dieser Studie zeigte sich die Überlegenheit der Bortezomib-haltigen Therapie bei Patienten mit ungünstigem Karyotyp in gleichem Ausmass wie bei Standardrisikopatienten. Es scheint also, dass die neuen Medikamente in der Induktionstherapie das schlechte Ansprechen der Patienten mit ungünstigen Chromosomenanomalien überwinden können. S. Kumar untersuchte in einer Phase-I/II-Studie, ob eine Induktionstherapie mit einer Kombination der wirksamsten Me-

dikamente die Resultate weiter verbessern kann. Die Patienten erhielten bis zu acht Zyklen einer Therapie mit Lenalidomid (Revlimid®), Dex, Cyclophosphamid und Bortezomib, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib für maximal vier weitere Zyklen. Dieses Regime war erstaunlich gut verträglich und zeigte eine Ansprechrate von 100%, davon 36% komplette Remissionen. Ob es auch für das Gesamtüberleben «weise» ist, all diese Medikamente zusammen in der Initialtherapie einzusetzen, kann mit dieser kleinen Studie mit kurzer Beobachtungszeit nicht beurteilt werden. Die Entscheidung wird für den behandelnden Arzt dadurch erleichtert, dass Bortezomib und Lenalidomid für diese Indikation noch nicht zugelassen sind.

Therapie für ältere Patienten

Mehr als ein halbes Jahrhundert lang war die Kombination Melphalan (Alkeran®) mit Prednison die Standardtherapie für nicht transplantierbare Myelompatienten. Dann konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Thalidomid zur Standardkombination die Resultate signifikant verbessert. Im Herbst 2008 erschienen im «New England Journal of Medicine» die Resultate der VISTA-Studie. Mehr als 600 unbehandelte Patienten erhielten entweder Melphalan/Prednison oder die gleiche Therapie kombiniert mit Bortezomib. Im Bortezomib-Arm war die Zeit bis zur Progression mit 24 versus 16 Monaten signifikant höher. Erstaunlicherweise wurde durch Bortezomib sogar das Gesamtüberleben verlängert, obschon die Patienten nach Progression im Melphalan/Prednison-Arm auch Bortezomib erhalten konnten. Nach drei Jahren hatten 72% der mit Bortezomib behandelten Patienten überlebt, im Kontrollarm waren es nur 59%.

Neue Resultate der VISTA-Studie

J. San Miguel zeigte am ASH-Meeting weitere interessante Daten der VISTA-Studie, in der nun das therapiefreie Intervall untersucht wurde. Im Therapiearm mit Bortezomib war dieses mit 16 Monaten doppelt so lang wie im Kontrollarm. Das therapiefreie Intervall ist zwar aufgrund subjektiver Kriterien für die Wiederaufnahme der Behandlung nicht ganz

klar zu definieren, es stellt aber für die Lebensqualität der Betroffenen einen wichtigen Parameter dar, der in Behandlungsstudien vermehrt analysiert werden sollte.

Die VISTA-Studie lieferte auch Daten über die prognostische Aussage des Remissionsstatus auf das weitere Überleben. Das Erreichen einer kompletten Remission ging bei einem Patienten mit hohem ISS (= international staging system) mit einem signifikant längeren therapiefreien Intervall und einer verlängerten Zeit bis zur Progression einher. Das Gesamtüberleben war aber bei Patienten mit kompletter Remission nicht signifikant besser als bei partieller Remission. Offenbar sind die Salvagetherapien entsprechend erfolgreich. Bei der Interpretation der Daten aus der VISTA-Studie muss bedacht werden, dass die Therapie mehr als ein Jahr lang durchgezogen wurde. Eine derart lange Behandlung ist sicher nicht allen älteren Patienten zuzumuten.

Allogene Stammzelltransplantation

Grosses Interesse fanden die Langzeitergebnisse der IFM-Studien 99/03 und 99/04. Unbehandelte Myelompatienten mit hohem Risiko erhielten vier Zyklen VAD, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und autologem Stammzellsupport. War ein kompatibler Familienspender vorhanden, folgte nach der ersten Hochdosistherapie eine allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung. Wer keinen Stammzellspender in der Familie hatte, erhielt eine zweite Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Nach einer Beobachtungszeit von fast fünf Jahren gab es keinen Vorteil für die Allogentransplantierten, es zeigte sich sogar ein Trend für ein schlechteres Überleben. Eine früher publizierte italienische Studie hatte aber einen Vorteil für die Strategie «autolog gefolgt von allogenen» gegenüber «zweimal autolog» ergeben. Diese unterschiedlichen Resultate könnten durch differente Risikoprofile der Studienpatienten oder auch durch unterschiedliche Medikamentenkombinationen erklärt werden. So könnte die Verwendung von Antilymphozytenglobulin als GvHD-Prophylaxe (= Graft versus

Host Disease) den willkommenen «graft-versus-myeloma»-Effekt beeinträchtigen. Aufgrund der heutigen Datenlage kann eine allogene Stammzelltransplantation beim Myelom auch bei jüngeren Patienten nur im Rahmen von Studien empfohlen werden.

Neue Medikamente

Carfilzomib ist ein neuer, irreversibler Proteasomeninhibitor. Er kann an Zelllinien und am Xenograftmodell eine Bortezomib-Resistenz überwinden. Nach median acht Monate dauernder Therapie zeigte sich eine gewisse Hämatotoxizität, aber keine kumulative Toxizität und insbesondere keine Neurotoxizität. Auch Bortezomib-refraktäre Patienten sprachen zum Teil an.

Pomalidomid ist eine neue immunmodulierende Substanz, verwandt mit Thalidomid und Lenalidomid. In einem Kollektiv stark vorbehandelter Patienten wurde mit Pomalidomid eine Ansprechrate von 58% erreicht, darunter auch bei Lenalidomid-resistenten Patienten.

Vorinostat (Zolinza®) ist ein Histon-Deacetylase-Hemmer, der in den USA beim T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen ist. Durch eine Inhibition der Histon-Deacetylase wird die DNA auf den Histonen entfaltet, was zu einer aktivierten Transkription und damit zu antiproliferativen Signalen führt. Vorinostat scheint die Wirkung der Proteasomenhemmung durch Bortezomib zu verstärken. In einer kleinen Serie mehrfach vorbehandelter Patienten zeigte die Kombination Vorinostat/Bortezomib ein Ansprechen in 59% der Fälle und dies auch wenn die Patienten zuvor Bortezomib-resistent waren.

Diese Medikamente sind heute noch nicht im Handel, in einigen Zentren jedoch über Studien verfügbar. Sie könnten für diejenigen Patienten eine wichtige Rolle spielen, bei denen sich Resistenzen auf die heute verfügbaren Therapien entwickeln und könnten somit künftige Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

Fazit und Bewertung

In den letzten Jahren hat sich in der Therapie der Myelome extrem viel bewegt. Standardtherapien wie VAD oder hoch dosiertes Dexamethason können in der

Induktion nicht mehr empfohlen werden. Bei transplantierbaren Patienten kann Thalidomid/Dex empfohlen werden. Bei jüngeren Patienten oder bei prognostisch ungünstigen Karyotypen kommt auch Bortezomib/Dex oder Bortezomib/Thalidomid/Dex als Ersttherapie infrage. Für Bortezomib muss aber eine Kostengutsprache eingeholt werden. Bei älteren Patienten sind die kürzlich zugelassenen Kombinationen Melphalan/Prednison/Bortezomib oder Melphalan/Prednison/Thalidomid die Therapien der Wahl. Das Erreichen einer kompletten Remission in der Erstlinientherapie sollte ein Therapieziel sein. Ob damit auch ein längeres Überleben erreicht wird, ist noch offen.

Mit den neuen Medikamenten in der Induktionstherapie werden häufiger komplette Remissionen erreicht als mit bisherigen Standardtherapien. Ob in diesen Fällen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sinnvoll ist, bleibt fraglich. Auf jeden Fall sollen früh Stammzellen für eine Hochdosistherapie bei Progression gesammelt werden. Allogene Stammzelltransplantationen sollten nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Das Myelom ist eine sehr heterogene Krankheit; je nach Risikoprofil liegt die durchschnittliche Lebenserwartung zwischen 1,5 und über 7 Jahren. Das Risikoprofil beruht hauptsächlich auf dem Karyotyp. Dies bedeutet, dass bei Diagnose unbedingt eine zytogenetische

Untersuchung im Knochenmark durchgeführt werden muss. Heterogene Krankheiten verlangen wohl nach einer risikoadaptierten Therapie. Entsprechende Konzepte, wie sie zum Beispiel an der Mayo-Clinic angewendet werden, dürften sich bald weltweit durchsetzen. ▲



*Dr. med. Urs Hess
Leitender Arzt
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
E-Mail: urs.hess@kssg.ch*

Interessenkonflikte: keine