

Highlights bei CLL und multiplem Myelom

Neue Erstlinientherapien werden sich etablieren

Erneut standen beim wichtigsten amerikanischen und internationalen Hämatologiekongress die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das multiple Myelom (MM) im Zentrum: Die Entwicklung und Einführung neuer therapeutischer Substanzen hatte in den letzten Jahren die klinische Forschungstätigkeit beschleunigt; erste Früchte aus diesen Studien zeichnen sich ab.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)**FCR: neue Standardtherapie**

Noch vor einem Jahr wurde in dieser Zeitschrift über die erfolgreichen Resultate der CLL-8-Studie (DCLLSG) berichtet (1). Der erweiterte Follow-up dieser Studie, welche Fludarabin (Fludara®) und Cyclophosphamid (FC) gegenüber dem Rituximab-(MabThera®)-kombinierten Regime (RFC) vergleicht, ergibt nun – neben signifikant besseren Ansprechraten und verbessertem progressionsfreiem Überleben (PFS) – auch eine signifikante Differenz der Überlebensrate (2). Die unterschiedlichen Ansprechraten (95,1 vs. 88,4%) und Raten kompletter Remissionen (44,1 vs. 21,8%) führen zu einer bedeutenden Verlängerung des PFS von 19 Monaten (51,8 vs. 32,8 Monate). Dies hat inzwischen über eine mediane Beobachtungszeit von 37,7 Monaten zu einer verbesserten Überlebensrate von 5,1% geführt (84,1% für FCR, 79% für FC, $p = 0,01$) (Tabelle). Leider fallen die Resultate dieser «Meilensteinarbeit» nur positiv für CLL-Patienten im Binet-Stadium A und B aus (Hazard Ratio: Binet A: HR 0,19; Binet B: HR 0,45). Bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Binet C kann keine Überlebensverlängerung erzielt werden (HR 1,4). Diese fehlende Verbesserung des Überlebens bei Binet-C-Patienten wurde wahrscheinlich durch einen hohen Patientenanteil von 40% verursacht, bei welchem Dosisreduktionen vorgenommen wurden. FCR darf als neue Standardtherapie für nicht vorbehandelte, symptomatische CLL-Patienten, welche körperlich fit sind und keine zytogenetische Aberration De-

letion 17p- aufweisen, angesehen werden.

Fludarabin trotzdem besser als Chlorambucil!

Purinantagonisten sind heute wesentliche Bestandteile der CLL-Behandlung. Trotzdem konnte die Substanz Fludarabin im Direktvergleich zu Chlorambucil trotz verbesserter Ansprechrate und besserem progressionsfreiem Überleben keine Lebensverlängerung bewirken (3). Die Langzeitbeobachtung dieser Studie zeigt aber nun Erstaunliches: Obwohl die Überlebenskurven in den ersten 5 Beobachtungsjahren identisch abgefallen sind, trennen sich die beiden Arme zwischen dem 5. und 6. Follow-up-Jahr zugunsten von Fludarabin (Abbildung). In der letzten Follow-up-Analyse, zirka 10 Jahre nach der Erstpublikation, ergibt sich ein klarer Überlebensvorteil der mit Fludarabin behandelten Gruppe (Acht-Jahres-Überleben: Fludarabin 31%, Chlorambucil 19%, $p < 0,001$). Des Weiteren eröffnet die Langzeitbeobachtung Einblick in die Folgen der immunsupprimierenden Behandlung mit dem Purinanalogen. Im

Vergleich zu Chlorambucil ist die Inzidenz von soliden Tumoren, hämatologischen Sekundärneoplasien oder Richterschen Transformationen nicht erhöht.

Chlorambucil nicht «out»!

Chlorambucil galt für Jahrzehnte als Standardtherapeutikum der CLL und wird auch heute noch sehr oft als erste Therapie für ältere Patienten mit erhöhter Komorbidität angesehen. Erst neue Zytostatikakombinationen wie Fludarabin/Cyclophosphamid oder monoklonale Antikörper wie Rituximab und Alemtuzumab verdrängen das altbewährte Chlorambucil aus den Rängen. Obwohl die Ansprechraten auf eine Chlorambucilbehandlung mit zirka 65% und kompletten Remissionsraten bis 7% relativ tief liegen, eröffnen die Resultate der Phase-II-Studie mit der Kombinationsbehandlung Rituximab/Chlorambucil hoffnungsvolle Möglichkeiten einer effizienteren Behandlung des komorbiden älteren Patienten, welcher nicht fit für eine FCR-Behandlung ist. Diese Multizenterstudie zeigt an einem kleinen, nicht vorbehandelten Patientenkollektiv mit prognostisch eher ungünstiger Ausgangslage (52% Binet-Stadium C) sehr hohe Ansprechraten um 84%. Diese liegen 17% höher als im historischen Vergleich mit einer Chlorambucilkontrollgruppe aus der UK-LRF-CLL-4-Studie. Es zeigte sich keine unerwartete Rate von SAE (= serious adverse events). Diese vielversprechenden Daten werden Ansatzpunkt für eine zukünftige Phase-III-Studie sein.

Tabelle:

Ansprechraten, Gesamt- und progressionsfreies Überleben der CLL-8-Studie

	FCR (n = 401)	FC (n = 389)	p
Ansprechrate (%)	95,1	88,4	
Komplette Remissionsrate (%)	44,1	21,8	< 0,01
Medianes PFS (Monate)	51,8	32,8	< 0,001
PFS 3 Jahre	64,9	44,7	
Gesamtüberleben 3 Jahre	87,2	82,5	0,012

FCCam-Regime:**Intensiver ist nicht immer besser!**

Alemtuzumab (Campath®, MabCampath®) hat als Einzelsubstanz oder in Kombinationen eine hohe Aktivität bei der CLL. Werden Purinantagonisten mit dem CD52-Antikörper Alemtuzumab kombiniert, steigt die Toxizitätsrate in Phase-II-Studien wegen immunsuppressionsbedingter Infekte deutlich an. Die Phase-III-Studie der französischen Studiengruppen (FCGCLL/MW, GOELAMS) vergleicht die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) mit der Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid, Campath (FCCam) bei einem jüngeren, medizinisch fitten Patientenkollektiv unter 65 Jahren ohne Deletion 17p (6). Trotz vergleichbarer Therapieintensität zeigen die Resultate keine Besserung der Remissionsrate im FCCam-Arm. Die Ansprechrate lag bei FCR bei 96% und bei FCCam bei 85%. Die Wahrscheinlichkeit für komplette Remission war im Trend im FCCam-Arm schlechter (78 vs. 58%, $p = 0,072$). Trotz antiinfektiöser Prophylaxe (Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Valaciclovir) musste die Studie frühzeitig wegen intolerabler Infekttoxizität abgebrochen werden. Alle 7 therapieassoziierten Todesfälle traten im FCCam-Arm auf (diffuse grosszellige B-Zellen-Lymphome, Mucormykose, Pseudomonas-Infekt, Herzversagen). Die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid mit Alemtuzumab kann wegen erhöhter Todesfallrate und grosszelliger Transformationen nicht zur Behandlung von CLL-Patienten empfohlen werden. Der Anti-CD52-Antikörper bleibt erste Therapiewahl für CLL-Patienten mit Del 17p- oder mutiertem p53-Gen.

Ausblicke

Bendamustin (Ribomustin®) zeichnet sich durch milde Nebenwirkungen aus und weist bei niedrig malignen Lymphomen eine hohe Therapieaktivität auf, insbesondere auch bei der CLL. Bendamustin ist Chlorambucil im Direktvergleich überlegen (7). Eine deutsche Phase-II-Multi-zenterstudie belegt die Effizienz und Sicherheit der Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) (8). BR führt beim unbehandelten CLL-Kollektiv zu einer sehr hohen Ansprech- (90,9%) und Komplettremissionsrate (32,7%). Die Infekt-, Neu-

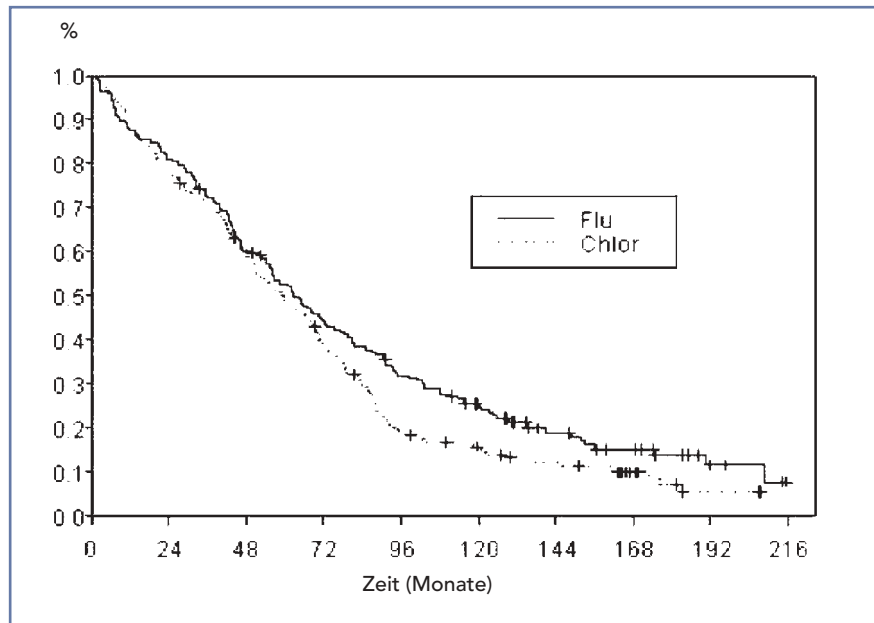


Abbildung: Fludarabin vs. Chlorambucil: Überleben der Patienten mit CLL (3).

tropenie- und Thrombopenierate lag mit 5 bis 6% recht tief. Diese Resultate sind äusserst vielversprechend; gespannt warten wir auf die Resultate der laufenden CLL-10-Studie (DCLLSG), welche BR mit FCR vergleicht.

Rituximaberhaltungstherapien haben sich bei B-Zellen-NHL wie follikulärem NHL und Mantelzelllymphom etabliert. In welcher Situation eine Rituximaberhaltungstherapie bei CLL-Patienten sinnvoll sein könnte, erforscht eine italienische Studie (9). 54 Patienten erhielten nach einer Induktionstherapie mit Fludarabin und danach Rituximab eine Rituximab-Maintenance über ein Jahr. Patienten, welche hämatologisch eine komplette Remission mit MDR+ (B-CLL-Zellen im Knochenmark > 1%) erreichten, aber keine Erhaltungstherapie erhielten, hatten nach 4 Jahren eine höhere Progressionsrate als das konsolidierte Patientenkollektiv (91 vs. 25%; $p < 0,0001$). Das Thema der Rituximaberhaltungstherapie muss bei der CLL weiter beleuchtet werden.

Multiples Myelom

VMP oder VTP als Erstlinientherapie des älteren Myelompatienten?

Die Daten der VISTA-Studie zeigten, dass die Kombination VMP (Bortezomib/Velcade®, Melphalan, Prednison) der Kombination mit MP (Melphalan, Prednison) bei älteren Patienten mit unbehan-

deltem multiplem Myelom (MM) überlegen ist (10, 11). Ähnliche Daten gibt es für die Kombination MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) (12). Die aktuell präsentierte randomisierte Phase-III-Studie verglich VMP (Bortezomib, Melphalan, Prednison) gegenüber der thalidomidhaltigen Kombination VTP (Bortezomib, Thalidomid, Prednison) in der Induktionsbehandlung des älteren Patienten (Thalidomid 100 mg/Tag) (13). Nach 6 Zyklen wurde auf eine Erhaltungstherapie gewechselt; entweder auf Bortezomib/Low-dose-Thalidomid (VT) oder Bortezomib/Prednison (VP).

Die Raten an Partialremissionen (Paraproteinreduktion > 50%) lagen im VMP-Arm bei 81%, im VTP-Arm bei 79%. Komplett Remissionen wurden bei 22% versus 27% im VTP beobachtet. Das progressionsfreie Zwei-Jahres-Überleben ist im VMP-Arm bei 71% gegenüber 61% im VTP-Arm nicht signifikant unterschiedlich. Die VMP-Therapie ist hämatotoxischer mit höherer Neutropenierate (37 vs. 21%) und entsprechend vermehrten Infekten (7 vs. < 1%). Die Rate an therapiebedingten Polyneuropathien war nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend verursachen beide Behandlungsregime vergleichbare Ansprechraten und Remissionszeiten. Patienten mit zytogenetischem Hochrisiko (t[4;14], t[14;16], del [17p]) haben im Vergleich zu Standardrisikopatienten glei-

che Ansprechraten (27 vs. 26%) und eine vergleichbare TTP (74 vs. 72%). Beide Kombinationen überfahren die schlechte Prognose dieser älteren Patienten mit prognostisch ungünstigen zytogenetischen Abnormitäten.

Viererkombination als Ersttherapie beim älteren Patienten

Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) ist der Zweierkombination MP (Melphalan, Prednison) überlegen (VISTA-Studie, 10). In einer präsentierten Phase-III-Studie schneidet nun die Viererkombination aus Bortezomib, Melphalan, Prednison und Thalidomid (VMPT) bei älteren Myelompatienten (> 65 J.) im randomisierten Vergleich besser als VMP ab (PR 86 vs. 79%, VGPR 55 vs. 47%, CR 34 vs. 21%). Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreichten, hatten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) sowohl unter VMPT als auch unter VMP. Patienten mit prognostisch ungünstigen chromosomalen Veränderungen (del 13, t(4;14), t(14;16), del 17) hatten in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbares 2-Jahres-PFS, das sich gegenüber dem normalen MM-Kollektiv nicht unterschied. Bezüglich Toxizitäten verminderte die einmalige Bortezomib-Wochendosierung von 1 x 1,3 mg/m²/Woche die Rate an peripheren Polyneuropathien gegenüber der initialen Standarddosis von 2 x 1,3 mg/m²/Woche. Diese Studie belegt erstmals die höhere Effizienz einer Viererkombinationsbehandlung. Der hohen Polyneuropathierate, welche beim untersuchten Alterskollektiv auftritt, wurde mit der Dosisreduktion des Bortezomibs erfolgreich Rechnung getragen.

VTD – Neue Induktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation

Die Zweierkombinationen Thalidomid/Dexamethason (TD) und Bortezomib/Dexamethason (VD) sind Standardinduktionsbehandlungen vor autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten (< 65 J.) mit multiplem Mye-

lom. Zwei randomisierte Phase-III-Studien (15, 16) untersuchen neu die Induktionstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in unterschiedlichen Bortezomibdosierungen (VTD, vTD) im Vergleich zu VD oder TD.

Die italienische Studie (15) belegt, dass die Induktionstherapie mit 3 Zyklen VTD über die Transplantation hinweg zu besseren Ansprechraten (CR 88 vs. 44%) und zu signifikant besserem progressionsfreiem Überleben führt. Dies konnte auch bei Patienten mit zytogenetisch hohem Risiko erreicht werden.

In der französischen Studie (16) wurde zwischen zwei unterschiedlichen Bortezomibdosierungen randomisiert (vTD 1,0 mg vs. VTD 1,3 mg). Die tiefere Dosierung (vTD) ist der höheren Dosierung bezüglich Ansprechens überlegen und verursacht zudem erheblich weniger Neurotoxizitäten. Die Gesamtanalyse beider Studien lassen die Kombinationstherapie mit VTD als neue Standardinduktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation erscheinen, wobei der tiefer dosierten Bortezomibkombination (1 mg/m²/Tag) den Vorzug zu geben ist (vTD).

Ausblick

Weitere wichtige Myelomstudien sind im Gange, und gespannt warten wir auf deren Resultate, insbesondere auf den ersten randomisierten Vergleich, welcher den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation in der Ära von neuen Medikamenten wie Bortezomib und Lenalidomid (Revlimid®) untersucht (17). ▲



Dr. med. Urs Breitenstein
swiss tumor institute
OnkoZentrum Zürich
Hirslanden Klinik im Park
Seestrasse 259
8038 Zürich
E-Mail: urs.breitenstein@ozh.ch

Interessenkonflikte: keine

Merkpunkte

Neue Therapieregime

CLL:

▲ FCR (= Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) stellt die Standard-Erstlinientherapie bei Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) im Binet-Stadium A und B ohne Komorbiditätsfaktoren dar. Das Regime führt zu einem signifikant besseren Überleben.

Multiples Myelom:

▲ VMP und VTP sind Erstlinientherapien für ältere Patienten mit multiplem Myelom.

▲ VTD ist die neue Induktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation bei jüngeren Myelompatienten.

VMP = Bortezomib, Melphalan, Prednison
VTP = Bortezomib, Thalidomid, Prednison
VTD = Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason

Referenzen:

bezieht sich auf die Abstractnummer in Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 beziehungsweise 2009.

Chronische myeloische Leukämie (CLL):

1. Hallek M. et al.: Blood 2008; #325.
2. Hallek M. et al.: Blood 2009; #535.
3. Rai KR. et al.: NEJM 2000; 343: 1750–57.
4. Rai KR. et al.: Blood 2009; #536.
5. Hillmen P. et al.: Blood 2009; #3428.
6. Leprete S. et al.: Blood 2009; #538.
7. Knauf WU. et al.: Blood 2009; #2367.
8. Fischer F. et al.: Blood 2009; #205.
9. Del Poeta G. et al.: Blood 2009; #2364 (Poster).

Multiples Myelom (MM):

10. San Miguel JF. et al.: NEJM 2008; 359: 906–17.
11. San Miguel JF. et al.: Blood 2008 112: #650.
12. Hulin C. et al.: ASCO Annual Meeting Proceedings 2007 #8001.
13. Mateos MV. et al.: Blood 2009; #3 (Plenary Session).
14. Palumbo A. et al.: Blood 2009; #128 (oral).
15. Cavo M. et al.: Blood 2009; #351 (oral).
16. Harousseau JK. et al.: Blood 2009; #354.
17. Palumbo A. et al.: Blood 2009; #350 (oral).