

## Multiples Myelom

## Grosse Fortschritte in der Erforschung neuer Therapien

Eindeutig zeigte sich beim diesjährigen internationalen Myelom-Workshop die enorme Zunahme an wissenschaftlichen Daten: In den letzten 7 Jahren haben sich dank Verfügbarkeit neuer Substanzen wie Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid die Überlebensraten der Patienten erheblich verbessert. Die wichtigsten neuen Resultate aus verschiedenen Therapiephasen sind im Folgenden zusammengefasst.

In sehr kurzer Zeit haben die Resultate wissenschaftlicher Studien zum Management des multiplen Myeloms sehr stark zugenommen, sodass es selbst Interessierten schwerfällt, den Überblick zu behalten. Diskussionen zu einzelnen Studien sind in diesem Artikel festgehalten.

### Therapie für Transplantationskandidaten

Die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die sich für eine Transplantation eignen, kann in vier Phasen eingeteilt werden:

- ▲ Induktionstherapie
- ▲ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- ▲ Konsolidierungstherapie
- ▲ Erhaltungstherapie.

Prof. Michele Cavo, Italien, präsentierte ein Review der verfügbaren Studiendaten und gab persönliche Empfehlungen: In der Induktionsphase werden bortezomib-basierte Dreierkombinationen – Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD), Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) oder Bortezomib/Lenalidomid, Dexamethason (VRD) – sehr wahrscheinlich zum neuen Standard werden, wobei Bortezomib bei Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Voraussetzungen vorteilhaft ist.

Melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) wird weiter die Option in der Hochdosistherapie bleiben. In der Konsolidierungstherapie haben verschiedene Studiengruppen erfolgreich Lenalidomid, Bortezomib und VTD untersucht (1–3). Das klinische Ansprechen, welches mit der molekularen Response einhergeht, war dabei markant verbessert (4).

### Studien in der Erhaltungstherapie

Bezüglich der Erhaltungstherapie haben zwei wichtige Studien die Gabe von Lenalidomid, aber auch Bortezomib verglichen mit Thalidomid untersucht (5–7). Die Studiengruppe HOVON-GMMG fand, dass die Erhaltungstherapie mit Bortezomib zu einem Überlebensvorteil gegenüber der mit Thalidomid nach unterschiedlichen Induktionstherapien (PAD: Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason versus VAD) führt. Auch das in Paris präsentierte Update der CALGB-100104-Studie mit einem medianen Follow-up von 28 Monaten ergab einen signifikanten Überlebens-

vorteil unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie (8) (vgl. *Abbildung*). Allerdings zeigten die Studien von Attal et al. und McCarthy et al. einen leichten Anstieg der Inzidenz sekundärer Tumoren (hämatologische und solide Tumoren) unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie verglichen mit Placebo.

In der Round-Table-Diskussion im Anschluss folgerten die Experten, dass es zu früh für eine definitive Bewertung dieser Beobachtungen sei. Zudem ist laut ihrer Einschätzung ein längeres Follow-up erforderlich, bevor definitive Guidelines entwickelt werden können, die den Nutzen der Erhaltungstherapie bezüglich Überleben und Risiko eines Zweitumors berücksichtigen.

Zu beachten ist, dass Bortezomib in der Schweiz derzeit nicht für die Induktionstherapie zugelassen ist. Auch ist keine dieser diskutierten Substanzen für die Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie zugelassen.

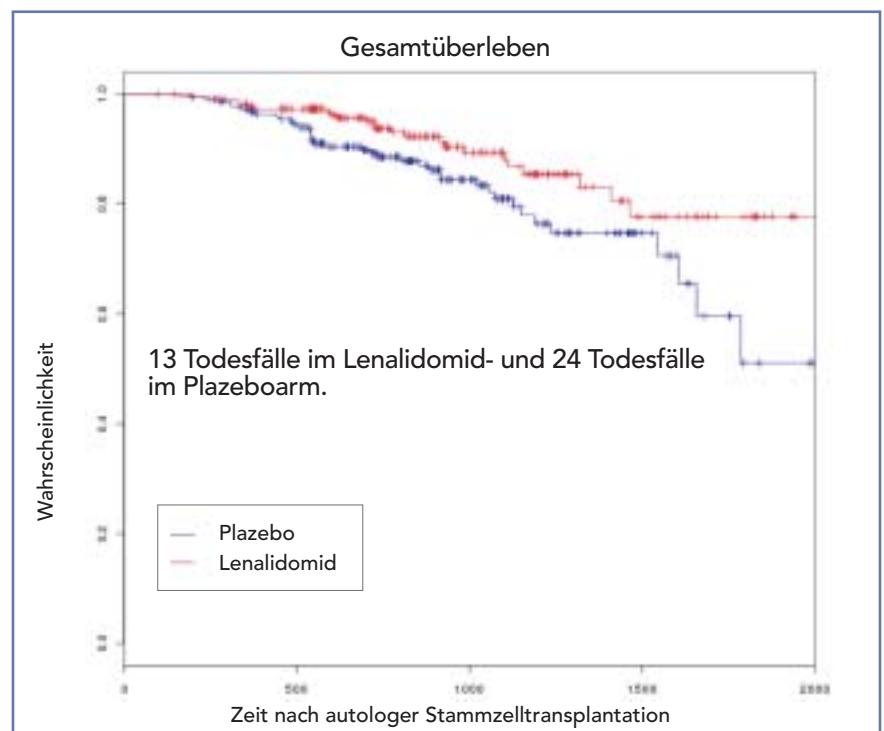


Abbildung: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie in der CALGB-100104-Studie (medianes Follow-up von 18 Monaten,  $p = 0,05$ ) (8)

### Therapie bei älteren für die Transplantation ungeeigneten Patienten

Sofern für ältere Patienten, die für eine Transplantation ungeeignet sind, eine orale Behandlung erforderlich ist, bleibt die Gabe von Melphalan/Prednison/Thalidomid eine Option.

Die VMP-Kombination (Bortezomib/Melphalan/Prednison), untersucht in der VISTA-Studie, ist bei dieser Indikation ebenfalls möglich (9). Bortezomib ist in der Schweiz für diese Indikation zugelassen. Zudem erscheint diese Behandlung besser verträglich, sofern nach dem ersten Zyklus (2 x wöchentlich Bortezomib) auf die einmal wöchentliche Gabe ab dem zweiten Zyklus umgestellt wird (10).

Sehr interessant beim Pariser Myelom-Workshop war die Beobachtung, wie sich unter den Experten dies- und jenseits des Atlantiks die Präferenzen hinsichtlich der Therapieintensität unterschieden. Beispielsweise bevorzugte Prof. Antonio Palumbo, Italien, eindeutig die Intensivtherapie ab Diagnosestellung mit den effektivsten Substanzen. Seiner Meinung nach soll das Ziel sein, die «best-quality remission» und das längste therapiefreie Intervall zu erreichen. Dagegen befürwortet Prof. Vincent Rajkumar, USA, eine «patientenfreundlichere» Strategie. Als Erstlinientherapie empfahl er die Kombination aus Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason, mit welcher ein gutes Ansprechen und gute Verträglichkeit erreicht werden.

### Intravenöses Bisphosphonat verlängert Überleben

In Erinnerung dessen, dass jeder Myelompatient mit einem Bisphosphonat behandelt wird, waren die Ergebnisse der britischen MRC-Myeloma-IX-Studie, vorgestellt durch Prof. Gareth Morgan, UK, besonders interessant. In dieser Studie wurden 1960 Myelompatienten chemotherapeutisch mit altersadaptierten verschiedenen Intensitäten behandelt. Zusätzlich erhielten sie entweder Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 3 bis 4 Wochen) oder Clodronat (1600 mg täglich, oral) (11). Die Bisphosphonattherapie wurde bis zur Myelomprogression fortgesetzt. Die Patienten unter Zoledronat zeigten ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben mit einem Unterschied von

5,5 Monaten zu Patienten unter Clodronat ( $p = 0,0118$ ). Zusätzlich gab es signifikant weniger skelettbezogene Ereignisse (SRE) unter Zoledronsäure.

Hervorzuheben ist, dass alle Patienten in dieser Studie Bisphosphonate erhielten, unabhängig davon, ob eine Osteolyse festgestellt worden war. Allerdings traten signifikant häufiger Kiefernekrosen unter Zoledronsäure auf. Deswegen sollte eine Zahnuntersuchung vor Therapiebeginn stattfinden und eine gute Mundhygiene während der Nachsorge unter Bisphosphonattherapie gesichert sein.

### Neue IMiD und Proteasom-inhibitoren

Einige neue Substanzen werden derzeit in der Behandlung bei rezidiertem multiplem Myelom untersucht. Darunter befinden sich der Proteasom-inhibitor der zweiten Generation Carfilzomib und das IMiD Pomalidomid.

Martha Lacy, USA, fasste die Ergebnisse der randomisierten Phase-II-Studie IFM 2009-02 (12) zusammen: Es wurden zwei Dosisregime Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason bei 83 Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom untersucht, welche auf Bortezomib- und Lenalidomidgaben refraktär reagiert hatten. Die Gesamtansprechraten dieser intensiv vorbehandelten Patienten betragen 30 respektive 47%.

Schliesslich präsentierte Prof. Andrzej Jakubowiak Ergebnisse einer Phase-I-Studie mit der Kombination Carfilzomib und Lenalidomid sowie niedrig dosiertem Dexamethason in der Erstlinientherapie (13). Wie erwartet war die Behandlung hoch wirksam und gut verträglich. Insbesondere fanden sich niedrige Neutropenie- und Neuropathieraten.

In Anbetracht der Resultate der am Workshop vorgestellten Studien und der laufenden klinischen Forschung kann weiterhin mit grossem Fortschritt in der Behandlung des multiplen Myeloms gerechnet werden. ▲

**Dr. med. Christian Taverna**  
Leitender Arzt Onkologie  
Kantonsspital Münsterlingen  
8596 Münsterlingen  
E-Mail: christian.taverna@stgag.ch

**Dr. med. Thomas Matthes**  
Service d'hématologie  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
E-Mail: thomas.matthes@hcuge.ch

Erstpublikation in englischer Sprache: Schweizer Krebsbulletin 2011; 3: 263–264.

Mit freundlicher Genehmigung der Autoren und der Redaktion.

Übersetzung auf Deutsch: Bärbel Hirrlé

Quellen:

- Mellqvist UH et al.: Improved progression free survival with bortezomib consolidation after high dose melphalan; results of a randomized phase III trial. *Haematologica* 2011; 96: 0–11.
- Attal M et al.: Lenalidomide After Autologous Transplantation for Myeloma: First Analysis of a Prospective, Randomized Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). *Blood* 2009; 114: 529.
- Cavo M et al.: Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone compared with Thalidomide/Dexamethasone as induction and consolidation therapy before and after double autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase 3 study. *Blood* 2010; 116: 42.
- Terragna C et al.: Molecular Remission After Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone as Consolidation Therapy Following Double Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Qualitative and Quantitative Analysis. *Blood* 2010; 116: 861.
- Attal M et al.: Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for Myeloma: final analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 2010; 116: 10.
- McCarthy PL et al.: Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010; 116: 37.
- Sonneveld P et al.: HOVON-65/ GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) vs VAS followed by high-dose Melphalan (HDM) and maintenance with Bortezomib or Thalidomide in patients with newly diagnosed multiple Myeloma. *Blood* 2010; 116: 40.
- McCarthy PL et al.: Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma: CALGB ECOG BMT-CTN 100104. *Haematologica* 2011; 96: Abstract.
- San Miguel J et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–17.
- Mateos MV et al.: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 934–41.
- Morgan GJ et al.: First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989–99.
- Leleu X et al.: Phase 2 Study of 2 Modalities of Pomalidomid (CC4047) Plus Low-Dose Dexamethasone as Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *IFM 2009-02. Blood* 2010; 116: 859.
- Jakubowiak AJ et al.: CRD combination treatment with carfilzomib, lenalidomide and low dose dexamethason is highly active in newly diagnosed multiple myeloma: phase I/II MMRC study. *Haematologica* 2011; 96: P-253.