

Jahrestagung der American Society of Hematology vom 7. bis zum 11. Dezember 2007 in Atlanta USA (ASH 2007)

Ein Bericht von Dr. Rolf Pelzing, Schriftführer der Plasmozytom / Multiples Myelom Selbsthilfegruppe Nordrhein-Westfalen e.V.

An dieser wahrscheinlich weltweit bedeutendsten hämatologischen Fachtagung nahmen etwa 21000 Personen teil. Die überwiegende Mehrzahl waren Ärzte, Vertreter von Patientenorganisationen stellten nur eine kleine Minderheit dar. Das Programm umfasste etwa 4000 Beiträge (Vorträge und Poster), davon mehr als 300 direkt über das Multiple Myelom und etliche weitere über übergreifende Themen wie Stammzelltransplantationen oder Immuntherapie.

Neben Berichten über derzeit laufende oder abgeschlossene Studien nahmen Ansätze zu neuen Therapien einen breiten Raum ein, die weitgehend auf Zellsignalwege in der molekularen Mikroumgebung der Myelomzellen abzielen. Nach meinem Eindruck wird auf diesem Gebiet mit großem Aufwand geforscht. Begriffe wie z.B. Perifosin, Tanespimycin, Bevacizumab, Romidepsin, Milatuzumab, Plitidepsin (Aplidin), SAHA, HuLuc63, Dasatinib, Vorinostat und noch viele andere werden uns vielleicht in Zukunft bei neuen Therapien wieder begegnen. Als Patient und medizinischer Laie konnte ich deren derzeitige Bedeutung nicht oder nur schwer einordnen.

Der Bereich Multiples Myelom umfasste unter anderem drei Einführungsvorträge, deren Inhalt ich in Kurzform wiedergebe. Darüber hinaus habe ich aus den Kurzfassungen der Vorträge und Poster einige ausgewählt, die mir subjektiv für Myelompatienten als bedeutsam erschienen, und sie in noch kürzerer Form dargestellt. Alle Original-Kurzfassungen (Abstracts) können im Internet unter <http://www.hematology.org/meetings/2007/index.cfm> nach Anmeldung kostenlos eingesehen werden.

Der Bericht wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Fehler kann ich als medizinischer Laie aber nicht völlig ausschließen. Wiederholungen und gelegentlich leicht unterschiedliche Darstellungen und Bewertungen sind nicht zu vermeiden und aufgrund der ständig neu hinzukommenden Ergebnisse von Studien wohl auch zu erwarten

Strategien für risikoadaptierte Therapien beim Myelom

Rafael Fonseca, Mayo Clinic Scottsdale, USA

Die korrekte Identifizierung von Patienten mit Risiko eines frühen Todes ist entscheidend für die Wahl einer adäquaten Therapie. Ziel einer kürzlich

durchgeführten Untersuchung war die Identifizierung einer Gruppe von Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren oder weniger, was als Definition einer Hochrisikogruppe angesehen werden kann. In neuerer Zeit wird zur Klassifikation von Patienten das International Staging System (ISS) verwendet. Diesem wurden in neuerer Zeit genetische Marker hinzugefügt. Studien haben gezeigt, dass dadurch Untergruppen der Erkrankung mit ähnlichem Verlauf definiert werden können.

Auf oberster Ebene existieren zwei Untertypen: Hyperdiploides Myelom mit weniger IgH-Translokationen (H-MM) und nichthyperdiploides Myelom mit mehr IgH-Translokationen. (NH-Myelom). Das NH-Myelom kann weiter unterteilt werden durch die speziellen Chromosomentranslokationen, insbesondere $t(11;14)(q13;q32)$, $t(4;14)(p16;q23)$, und $t(14;16)(q32;q23)$. Insgesamt können dadurch 85% der Patienten eingeordnet werden. Dabei ist zu bemerken, dass die Risikostruktur jüngerer und älterer Patienten schwerpunktmäßig unterschiedlich ist. Jüngere Patienten gehören häufiger zur Hochrisikogruppe.

Es wurde gefunden, dass Patienten mit $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$ oder Deletion 17p13 zur Hochrisikogruppe gehören. Es sollte vor einer Behandlung festgestellt werden, ob der Patient zur Hochrisikogruppe gehört und ob er ein Kandidat für eine Stammzelltransplantation ist. Es hat sich gezeigt, dass die Methode des Gene Expression Profiling (GEP) Hochrisikopatienten identifizieren kann, für die neue Therapiekonzepte notwendig sind. An der Universität von Arkansas war man in der Lage, eine „Signatur“ der Hochrisikoerkrankung zu finden, die 70 Gene berücksichtigte, sich aber noch auf 17 Gene reduzieren ließ. Die Herausforderung besteht jetzt darin, diese Erkenntnisse in die klinische Praxis umzusetzen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Hochrisikopatienten, identifiziert nach GEP (oder auch FISH), kein dauerhaftes Ansprechen auf die Hochdosistherapie zeigen. Viele von ihnen haben innerhalb eines Jahres einen Rückfall. Für diese Patienten müssen andere Therapiestrategien gefunden werden. Insbesondere haben Studien gezeigt, dass für diese Patienten der frühe Einsatz von Bortezomib zu einem längeren Überleben führt. Für Patienten mit normalem Risiko ist die HDT weiterhin eine Therapie erster Wahl.

Toxizität und Einfachheit der Verabreichung sind ebenfalls Faktoren, die bei der Therapie zu berücksichtigen sind. So hat sich z.B. niedrig dosiertes Dexamethason gegenüber der Standarddosis als überlegen gezeigt, nicht zuletzt wegen der verringerten Mortalität durch Infektionen und einer geringeren Anzahl von Thrombosen. Es gibt jetzt Bemühungen, Dexamethason ganz aus Wirkstoffkombinationen (insbesondere neuerer Wirkstoffe) herauszunehmen.

Wenn man davon ausgeht, dass die Qualität des Ansprechens bei der Induktionstherapie eine wichtige Rolle spielt, kommt den Wirkstoffen Lenalidomid und Bortezomib eine immer wichtigere Rolle zu, denn es hat sich gezeigt, dass mit Thalidomid und Dexamethason allein eine vollständige Remission nur selten zu erreichen ist. Die Erfahrung zeigt, dass der Einsatz dieser Mittel schon zu Beginn der Therapie ihre Wirksamkeit bei späterer Verwendung nicht beeinträchtigt.

Die allogene Transplantation wird weiterhin getestet. Wegen der Komplexität dieser Therapie sollte sie auf Hochrisikopatienten beschränkt bleiben. Die französische Gruppe IFM hat die nichtmyeloablative allogene Stammzelltransplantation bei Hochrisikopatienten gegen die zweifache autologe Stammzelltransplantation getestet, dabei aber keinen Vorteil für die allogene Strategie gefunden.

Die Rolle der Erhaltungstherapie wird intensiv untersucht. Die Daten aus Studien geben noch keine eindeutigen Ergebnisse. Eine Studie der IFM zeigte, dass die Erhaltung mit Thalidomid zu einem verlängerten Gesamtüberleben führte, insbesondere bei Patienten ohne Chromosom-13-Deletion und bei Patienten mit weniger als einer sehr guten partiellen Remission nach Hochdosistherapie. Die Rolle der neuen Wirkstoffe wie Lenalidomid und Bortezomib als Erhaltungstherapie bei Hochrisikopatienten wird derzeit untersucht.

Bei älteren Patienten haben sich zwei Behandlungsoptionen herauskristallisiert: MP in Kombination mit einem immunmodulatorischen Wirkstoff und MP in Kombination mit Bortezomib. Beide sind der Kombination MP überlegen. In einer Studie der IFM wurde die Überlegenheit von MP plus Thalidomid gegenüber MP allein und einer Hochdosistherapie gezeigt, so dass diese Kombination der Standard für ältere Patienten geworden ist. Eine weitere Studie in den USA wird zukünftig die Kombination MP plus Thalidomid mit der Kombination MP plus Lenalidomid vergleichen (ECOG-Studie E1A06). In der VISTA-Studie wurde bereits die Überlegenheit von MP plus Bortezomib gegenüber MP gezeigt, so dass dann vermutlich ein Vergleich der beiden „Gewinner“ stattfinden wird. Es könnte sich nach den bisherigen Erfahrungen zeigen, dass für Hochrisikopatienten MP plus Bortezomib der Standard wird, während für Patienten mit normalem Risiko MP plus einer der Immunmodulatorischen Wirkstoffe zum Einsatz kommt. Es scheint so zu sein, dass Bortezomib unabhängig von Chromosom-13-Deletionen wirksam ist.

Ansätze zur Erstlinienbehandlung und Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Michel Attal, Hopital Purpan, Toulouse, Frankreich

Die Studie IFM 90 hat gezeigt, dass die Hochdosistherapie signifikant die rate vollständiger Remission, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben von neudiagnostizierten Patienten bis zum Alter von 65 Jahren verbessert hat. Das Erreichen einer zumindest sehr guten partiellen Remission korrelierte signifikant mit einem längeren Überleben. Das zeigt, dass das erste Ziel der Induktions- und Konsolidationstherapie sein sollte, eine vollständige Remission zu erreichen.

In der Studie IFM 94 wurden einfache und zweifache autologe Stammzelltransplantation verglichen. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die keine sehr gute partielle Remission nach der ersten Transplantation erreicht hatten, von der zweiten profitierten, während Patienten mit einer sehr guten partiellen Remission nach der ersten Transplantation keinen signifikanten Vorteil von der zweiten mehr hatten. Die Ergebnisse anderer Studien zu diesem Thema sind jedoch nicht einheitlich.

Der Erfolg einer Hochdosistherapie kann je nach Patient unterschiedlich sein. Hierfür sind insbesondere genetische Faktoren verantwortlich. Untersuchungen haben gezeigt, dass bestimmte chromosomale Abnormitäten mit einer schlechten Prognose verbunden sind, unter anderem del(13); t(4;14), del (17p) und t(14;16). Die Studie IFM 99 hat explizit für del(113), t(4;14) und del (17p) ein kürzeres Überleben nachgewiesen. Statistisch signifikant war auch, dass Patienten mit niedrigem β 2M (<4 mg/L) und ohne die Abnormitäten t(4;14) und del(17p) eine bessere Prognose haben.

Die Einführung der neuen Wirkstoffe in die Behandlung zur Verbesserung des Ansprechens liegt nahe. Für die Induktionstherapie wurden unter anderem die Kombinationen Thalidomid plus Dexamethason und Bortezomib plus Dexamethason untersucht. Beide erwiesen sich als dem konventionellen VAD-Schema überlegen, so dass dieses nicht mehr als Standard angesehen werden kann. Darüber hinaus ließ sich ein Synergieeffekt zwischen Bortezomib und Melphalan nachweisen, so dass gemäß einer Studie die Kombination Bortezomib mit Melphalan die Remissionsraten der Hochdosistherapie deutlich verbessert ohne die Toxizität zu erhöhen. Da das Erreichen einer sehr guten partiellen Remission ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben nach der Hochdosistherapie ist, könnte diese Kombination das Gesamtüberleben verbessern.

Die Rolle der Erhaltungstherapie bleibt ein Gegenstand der Untersuchung. Chemotherapien zur Erhaltung haben keinen Vorteil gezeigt. Interferon ergibt eine geringe Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, aber keinen oder nur einen geringen Vorteil beim Gesamtüberleben. Thalidomid dagegen verbessert die Ansprechrate, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben und sollte in diesem Zusammenhang empfohlen werden. Der Überlebensvorteil mit Thalidomid wurde allerdings nicht beobachtet bei Patienten, die nach der Stammzelltransplantation schon in einer sehr guten partiellen Remission waren. Das legt nahe, dass es sich hierbei nicht um einen Erhaltungseffekt handelt sondern um eine weitere Reduzierung der Tumormasse, also einen Konsolidierungseffekt. Deshalb sollte Thalidomid nach Erreichen einer sehr guten partiellen Remission abgesetzt werden, um seine Wirksamkeit bei einem Rückfall zu erhalten. Darüber hinaus führen auch periphere Neuropathien häufig zur Notwendigkeit des Absetzens. Deshalb könnte Lenalidomid in diesem Zusammenhang eine Alternative sein. Verschiedene Gruppen untersuchen derzeit die Behandlung mit Lenalidomid als Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie.

Bei älteren Patienten ist die Hochdosistherapie nicht der Standard der Wahl. Studien haben gezeigt, dass die Kombination MPT momentan die besten Ergebnisse bezüglich ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben zeigt. Möglicherweise werden neue Wirkstoffe hier noch Verbesserungen erbringen.

Die volle allogene Stammzelltransplantation kann derzeit nur bis zu einem Alter von 50 bis 55 Jahren empfohlen werden, und nur im Rahmen von klinischen Studien. Eine weniger toxische Abart ist die allogene Transplantation mit intensitätsreduzierter Konditionierung. Eine retrospektive Studie innerhalb der EBMT-Gruppe hat gezeigt,

dass diese Behandlung ermutigende Ergebnisse bei erstdiagnostizierten Patienten zeigt, dass aber mehrfach vorbehandelte Patienten davon nicht profitieren, da die Erkrankung nicht stabilisiert werden kann.

Gegenwärtig wird in zwei Studien die intensitätsreduzierte allogene Transplantation nach einer oder zwei autologen Transplantationen untersucht. Erste Ergebnisse sind zumindest so ermutigend, dass sie weitere Untersuchungen in diese Richtung gerechtfertigt erscheinen lassen. Insgesamt ist die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation – auch intensitätsreduziert – für die Behandlung noch unklar, diese sollte nur in Studien angewendet werden.

Fortschritte bei der Behandlung des Rezidivs und des refraktären Multiplen Myeloms

Paul Richardson, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA

Relapsiertes und refraktäres Myelom stellen ein besonderes und ungelöstes Problem dar. In der Zeit vor der Entwicklung neuer biologisch basierter Therapien resultierte ein Rückfall nach einer Therapie jeweils in immer kürzeren Ansprechzeiträumen, was sowohl durch Resistenz gegen Wirkstoffe als auch durch Änderungen in der Biologie der Erkrankung in dem Patienten selbst, bedingt durch eine zunehmende Aggressivität der Tumorzellen, verursacht wurde.

Die Entwicklung neuer Therapien, die auf die Biologie der Erkrankung und die Mikroumgebung der Erkrankung abzielen, hat die Aussichten für Patienten mit relapsiertem bzw. refraktärem Myelom signifikant verbessert. Bortezomib, der erste Proteasominhibitor, und die immunmodulatorischen Wirkstoffe Thalidomid und Revlimid stellen jetzt das „Rückgrat“ zur Behandlung in diesem Umfeld dar.

Die internationale Phase-III-Studie APEX verglich Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason bei 669 Patienten. Die Studie wurde gestoppt, als eine Interimanalyse die Überlegenheit von Bortezomib hinsichtlich Ansprechrate, Zeit bis zum Krankheitsprogress und Überleben zeigte.

Seitdem sind etliche Kombinationen von Wirkstoffen mit Bortezomib eingehend untersucht worden. Eine große Phase-III-Studie zeigte die Überlegenheit von Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) gegenüber Bortezomib allein. Bortezomib und PLD wurden erfolgreich auch mit Thalidomid kombiniert. In den Phase-II-Studien SUMMIT und CREST wurde Dexamethason dem Bortezomib bei suboptimalem Ansprechen hinzugefügt, desgleichen den Kombinationen Bortezomib und Thalidomid (VTd) und Lenalidomid und Bortezomib (RVd). Andere Kombinationen sind Bortezomib, Dexamethason und Cyclophosphamid bzw. Bortezomib und niedrigdosiertes Melphalan oder Bortezomib mit dem Hitzeschockprotein-Inhibitor Tanespimycin. Alle zeigen vielversprechende Wirksamkeiten bei unterschiedlichen Toxizitäten.

Thalidomid zeigt einen hohen klinischen Nutzen, wenn es mit anderen Wirkstoffen kombiniert wird. So ist Thalidomid in Kombination mit Dexamethason eine der häufigsten Erstlinientherapien in den USA geworden. Die Kombination zeigt eine signifikante Wirkung beim Wiederauftreten der Erkrankung. Wie beim Bortezomib sind

auch Thalidomid und Dexamethason mit Cyclophosphamid und mit PLD kombiniert worden. Ein bedeutendes Sicherheitsrisiko beim Thalidomid besteht im Auftreten von Tiefe-Venen-Thrombosen, welches erheblich steigt, wenn Thalidomid mit Kortikosteroiden kombiniert wird, allerdings nicht bei Kombination mit Bortezomib.

Die höhere Wirksamkeit von Lenalidomid plus hochdosiertem Dexamethason gegenüber Dexamethason allein wurde kürzlich in zwei Phase-III-Studien gezeigt. Lenalidomid kann auch dann wirksam sein, wenn bereits Resistenz gegenüber Thalidomid besteht. Die Kombination bringt ein hohes Risiko für Tiefe-Venen-Thrombosen mit sich, insbesondere bei Patienten, die vorher mit Thalidomid behandelt wurden. Eine wirksame Thromboseprophylaxe ist daher lebenswichtig.

Bortezomib und Lenalidomid haben sich als sicher und effektiv auch bei älteren Patienten mit relapsiertem bzw. refraktärem Myelom erwiesen. Beide Wirkstoffe können auch sicher und effektiv bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden und haben nachweislich bereits zur Rückbildung von Nierenfunktionsstörungen geführt. Beide sind uneingeschränkt wirksam bei Deletion des Chromosoms 13. Bortezomib ist außerdem ohne Einschränkung effektiv bei den ansonsten schlechten Prognosefaktoren erhöhtes β_2 M und niedriges Serumalbumin. Es wirkt auch bei Patienten mit fortgeschrittener Knochenerkrankung, mit Plasmozytomen und extramedullärem Myelom.

Die Pathophysiologie des Myeloms wird inzwischen in vielen Einzelheiten auf molekularem Niveau verstanden. Dadurch kann gezielt in Zellsignalwege eingegriffen werden. Eine neue Generation von Proteasominhibitoren mit vermutlich größerer Wirksamkeit und weniger Toxizität befindet sich in klinischen Studien. Die Anzahl neuer Wirkstoffe steigt in dem Maße rapide an, in dem neue molekulare Ziele entdeckt werden. Zum Beispiel könnten monoklonale Antikörper eine vielversprechende adjuvante Therapierolle spielen, wobei Kombinationstherapien besonders attraktiv erscheinen. Die Teilnahme an klinischen Studien ist daher im Umfeld des relapsierten bzw. refraktären Myeloms ein wichtiger Baustein zu einer adäquaten Behandlung.

Zusammenfassend stellt die Behandlung des relapsierten/refraktären Myeloms eine besondere Herausforderung dar, da die Patienten gewöhnlich älter und resistenter gegen Therapien sind, mehr Ko-Morbiditäten und eine symptomatischere Erkrankung aufweisen. Durch die neuen Wirkstoffe und insbesondere durch Kombinationen mit ihnen hat sich das Potential zum Erreichen eines Ansprechens deutlich erhöht, auch wenn die Wirkstoffe bereits vorher eingesetzt wurden. Neuere Studien zeigen, dass dadurch auch ein Vorteil bezüglich der Dauer bis zum Krankheitsfortschritt und für das Gesamtüberleben erreicht werden kann. Das wachsende Verständnis für die multiplen Zellsignalwege, das Genexpressionsprofiling und für Vorgänge in der Mikroumgebung bei Resistenz hat unseren Fortschritt bereits erheblich geprägt.

Ausgewählte Kurzfassungen

Bortezomib(Velcade)-Thalidomid-Dexamethason (VTD) im Vergleich zu Thalidomid-Dexamethason (TD) als Vorbereitung für die autologe Stammzelltransplantation bei neudiagnostiziertem Multiplen Myelom

Cavo et al., Abstract 73

Im Mai 2006 initiierte das italienische Myelomnetzwerk GIMEMA diese Phase-III-Studie. Eine vorläufige Analyse zeigt, dass VTD ein hochwirksames und gut verträgliches Induktionsregime ist, das zu signifikant höherer vollständiger oder nahezu vollständiger Remission führt im Vergleich zu TD.

Eine randomisierte Phase-III-Studie von Lenalidomid plus hochdosiertem Dexamethason (RD) im Vergleich zu Lenalidomid plus niedrigdosiertem Dexamethason (Rd) bei neudiagnostizierten Myelompatienten (E4A03): Eine Studie koordiniert von der Eastern Cooperative Oncology Group

Rajkumar et al., Abstract 74

Lenalidomid plus niedrigdosiertes Dexamethason ist verbunden mit höherem Gesamtüberleben als bei Lenalidomid plus hochdosiertes Dexamethason. Dieses Ergebnis hat wahrscheinlich insgesamt Auswirkungen auf die Verwendung hochdosierten Dexamethasons bei neudiagnostiziertem Myelom.

Melphalan-Prednison-Thalidomid (MTD) zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil bei älteren Patienten mit Myelom ab 75 Jahre verglichen mit Melphalan-Prednison (MP) in einer randomisierten, doppelblinden Studie, IFM 01/10

Hulin et al., Abstract 75

Die MPT-Kombination ist zur Standardbehandlung für neudiagnostizierte Myelompatienten im Alter von 65 bis 75 Jahren geworden. Die Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit von MPT über MP bei älteren Patienten mit Multiplem Myelom, wobei die Toxizität auch in dieser Gruppe ab 75 Jahre akzeptabel war.

Überlegenheit von Lenalidomid (Len) plus hochdosiertes Dexamethason (HD) im Vergleich zu HD allein zur Behandlung des neudiagnostizierten Multiplem Myeloms: Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie SWOG S0232

Zonder et al., Abstract 75

Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass Len+HD bei neudiagnostiziertem Myelom noch aktiver wirkt als bei relapsiertem Myelom, für das es zugelassen ist. Len+HD ist überlegen in Bezug auf die Gesamtansprechrate und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu HD allein.

Monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz: Geschätzte Häufigkeit des Auftretens und Dauer vor der Erkennung

Kyle et al., Abstract 246

MGUS ist gekennzeichnet u.a. durch eine Konzentration monoklonalen Proteins im Serum von $<3\text{g/dL}$ und einen Anteil von Plasmazellen im Knochenmark von $<10\%$. Welcher Prozentsatz von Patienten in der Bevölkerung wird nicht erkannt, und was ist die wahrscheinliche Dauer der MGUS bis zur Entdeckung? Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Patienten, bei denen die MGUS im Alter von 70 Jahren entdeckt wurde, zu 30% diese schon im Alter von 50 Jahren aufwiesen, und 55% im Alter von 60 Jahren. Die mediane Dauer vor der Diagnose beträgt 11 Jahre.

Phase-I-Antitumoraktivität des Proteasominhibitors Carfilzomib (PR-171) bei hämatologischen Erkrankungen.

Alsina et al., Abstract 411

Carfilzomib (CFZ) ist ein neuer Proteasominhibitor und Bortezomib ähnlich. Die Studie zeigt die Wirksamkeit von CFZ. Die behandelten Patienten waren teilweise für über ein Jahr in Therapie. Die Antitumorwirkung bei stark vorbehandelten Myelompatienten zeigt, dass keine Kreuzresistenz besteht. Phase-II-Studien bei relapsiertem bzw. refraktärem Myelom werden folgen.

Verlängertes Gesamtüberleben mit Lenalidomid plus Dexamethason im Vergleich zu Dexamethason allein bei Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Myelom

Weber et al., Abstract 412

In zwei prospektiven, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien (MM-009, MM-010) zeigte Lenalidomid plus Dexamethason eine signifikant höhere Ansprechrate, Rate kompletter Remission und längere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu Dexamethason allein. Die Auswertung der Daten ergibt, dass auch das Gesamtüberleben durch Lenalidomid plus Dexamethason deutlich verlängert wird.

Eine prospektive Studie des t(4;14)-Myeloms.

Karlin et al., Abstract 414

Die Translokation t(4;14)(p16;q32), die bei 15% der Myelompatienten gefunden wird, ist mit einer kürzeren Dauer bis zum Krankheitsfortschritt verbunden, auch wenn das anfängliche Ansprechen auf eine Therapie gut ist. In dieser Myelomuntergruppe sind

Rückfälle resistent gegen konventionelle und intensive Chemotherapie, was zu einer schlechten Prognose führt. Trotz neuer Wirkstoffe bleibt das Gesamtüberleben beim t(4;14)-Myelom kürzer als bei anderen Typen. Es scheint jedoch so zu sein, dass zumindest beim ersten Rückfall Bortezomib effektiver wirkt als Thalidomid.

Finale Analyse einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich von Zoledronat im Vergleich zu lediglich Beobachtung bei Patienten mit asymptomatischen Myelom

Musto et al., Abstract 534

Es gibt In-vitro-Hinweise, dass Bisphosphonate eine Antimyelomwirkung aufweisen. In der Tat ist der Einsatz von Bisphosphonaten mit einem längeren Überleben bei bestimmten Patientengruppen assoziiert worden. Daten zeigen, dass der monatliche Einsatz von Zoledronat für ein Jahr bei Patienten mit asymptomatischem Myelom im frühen Stadium ohne Risiko ist, die Entwicklung skelettbezogener Ereignisse z.B. Frakturen) bei Progression verringert, aber nicht die Dauer bis zur Transformation in ein „offenes“ Myelom verlängert.

Prognostischer Wert des Serum-Free-Light-Chain-Verhältnisses bei Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom

Snozsek et al., Abstract 659

Das Serum-Free-Light-Chain-(FLC)-Verhältnis ist Ergebnis eines leicht erhältlichen Labortests, das unabhängige prognostische Bedeutung bei der MGUS hat. Es zeigt sich, dass das FLC-Verhältnis auch ein wichtiger prognostischer Faktor für das Multiple Myelom ist. Es ist in das International Staging System (ISS) integriert und hat den größten prognostischen Wert für Patienten des Stadiums 2.

Eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie über Melphalan 200 mg/m² (MEL200) gegenüber Melphalan 100 mg/m² (MEL100) bei neudiagnostizierten Myelompatienten

Palumbo et al., Abstract 727

Bisher wurde MEL100 klinisch nicht verglichen mit MEL200. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass MEL200 zu einer signifikant höheren Rate sehr guten Ansprechens führt. Das überträgt sich in ein längeres ereignisfreies Überleben, nicht aber in ein längeres Gesamtüberleben.

Überlegenheit der doppelten über die einfache autologe Stammzelltransplantation bei neudiagnostiziertem Myelom und prognostische Bedeutung des kompletten Ansprechens: Finale Analyse der Studie „Bologna 96“

Cavo et al., Abstract 730

Bei dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden einfache und doppelte autologe Stammzelltransplantationen bei jüngeren Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom verglichen. Ein Nutzen der doppelten Transplantation hinsichtlich eines verlängerten ereignisfreien Überlebens (EFS) war besonders evident bei Patienten, die durch die erste Transplantation keine komplette (CR) oder nahezu komplette Remission (nCR) erreicht hatten. Dagegen hatten Patienten mit nCR und CR nach der ersten Transplantation keinen Vorteil von der zweiten. Wegen seines Potentials, ein langandauerndes EFS und Gesamtüberleben (OS) zu induzieren, bleibt die doppelte Stammzelltransplantation die Standardbehandlung für jüngere Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom. Das Erreichen einer CR ist ein Ersatzmarker für ein verlängertes EFS und OS, und stellt ein wichtiges Ziel neuer Behandlungsstrategien dar, bei denen eine Hochdosistherapie mit Wirkstoffen kombiniert wird, die auf die Mikroumgebung des Knochenmarks abzielen.

Ein multizentrischer Vergleich von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) gefolgt von allogener Stammzelltransplantation reduzierter Intensität mit doppelter autologer Stammzelltransplantation

Chang-Ki Min, Abstract 940

Die doppelte ASCT verbessert signifikant das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur einfachen ASCT. Ein anderer Ansatz ist die allogene Transplantation mit reduzierter Intensität (RISCT) nach vorheriger ASCT. In einer retrospektiven Analyse zeigt sich, dass die ASCT gefolgt von einer RISCT der Tandem-ASCT nicht überlegen ist, weder im Hinblick auf das EFS noch auf das OS.

Retrospektiver Vergleich von Transplantationsergebnissen bei Myelompatienten im Hinblick auf eine Induktionstherapie mit Thalidomid/Dexamethason mit oder ohne Bortezomib (TD oder VTD)

Giralt et al., Abstract 948

Thalidomid/Dexamethason (TD) ist zu einer der am meisten verwendeten Induktionstherapien geworden für Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen. Bortezomib wurde hinzugefügt, um die Tumorlast vor der Hochdosistherapie weiter zu reduzieren. Ergebnis: Sowohl VTD als auch TD sind mit hohen Ansprechraten assoziiert. In dieser retrospektiven Studie wurde kein Überlebensvorteil für VTD gegenüber TD festgestellt, obwohl VTD zu einer höheren Rate kompletter und nahezu kompletter Remission führt.

Der Status kompletter Remission vor autologer Stammzelltransplantation (ASCT) ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei Myelompatienten

Kim et al., Abstract 955

Der Erkrankungsstatus von Patienten unter 65 Jahren nach der Induktionstherapie wurde im Hinblick auf seinen prognostischen Wert evaluiert. Es zeigt sich, dass Patienten mit kompletter Remission vor der ASCT ein besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten mit partieller Remission vor der ASCT. Das weist auf die Notwendigkeit intensiverer Induktionstherapieregimes unter Einschluss neuer Wirkstoffe hin, um einen maximalen Ansprechstatus vor der ASCT zu erreichen.

Bestimmung des Ausmaßes der Erkrankung mit MRT des Knochenmarks (BM-MRI) bei Myelompatienten.

Ailawadhi et al., Abstract 1483

Die Ermittlung der Tumorlast wird gewöhnlich über das Erkrankungsstadium, das Vorhandensein von Knochenläsionen und über das β 2M durchgeführt. In dieser Studie wurde festgestellt, dass diese Parameter mit dem Ausmaß der Knochenmarkerkrankung korrelieren, wie sie auch durch das BM-MRI festgestellt wird. Daraus folgt, dass das BM-MRI routinemäßig für die Bestimmung des Erkrankungsstadiums und für das Monitoring des Therapieansprechens verwendet werden kann.

Dexamethason-Dosierungsanpassungen scheinen die Wirksamkeit und die Verträglichkeit zu verbessern bei Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom, die mit Lenalidomid/Dexamethason (Len/Dex) behandelt werden (MM0009/010-Subanalyse)

San Miguel et al., Abstract 2712

Die Verwendung von niedrigdosiertem Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason plus Lenalidomid bei Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom. Zwei Phase-III-Studien mit Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom zeigten, dass Len/Dex signifikant bessere Werte für die Gesamtansprechrates, vollständige Remission, das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Krankheitsfortschritt aufwiesen als Dex allein. Der Effekt von Dex-Dosisreduzierungen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit beim relapsierten/refraktären Myelom wurde untersucht. Es zeigte sich, dass Dex-Dosisreduzierungen die Wirksamkeit von Len/Dex erhöhten ohne die Verträglichkeit zu reduzieren.

Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (Rev/Vel/Dex) bei Patienten mit relapsiertem oder refraktärem Myelom: Vorläufige Ergebnisse einer Phase-II-Studie

Richardson et al., Abstract 2714

Bortezomib und Lenalidomid plus Dexamethason sind in den USA zur Behandlung des relapsierten Myeloms bei mindestens einer Vorbehandlung zugelassen. Präklinische Studien zeigen, dass Revlimid die Myelomzellen für Velcade und Dexamethason sensibilisiert, was nahelegt, dass die Kombination aus allen (RVD) die klinische Wirksamkeit erhöht. Ergebnis: RVD ist sehr aktiv bei Patienten mit relapsiertem und/oder refraktärem Myelom, einschließlich solcher, die vorher mit Revlimid, Velcade, Thalidomid oder einer autologen Stammzelltransplantation behandelt worden waren. Bei einigen Patienten waren Dosisreduzierungen erforderlich, und das Protokoll wurde auf 20 mg Dex verändert. Darüber hinaus wurde die Kombination gut vertragen bei niedrigen Raten von Tiefe-Venen-Thrombosen.

Die Wirksamkeit und Toxizität des RAD-Regimes (Revlimid/Adriamycin/Dexamethason) beim relapsierten/refraktären Myelom. – Eine Phase I/II-Studie der „Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Knop et al., Abstract 2716

Lenalidomid hat eine hohe Wirksamkeit beim relapsierten/refraktären Myelom, mit oder ohne Dexamethason. Die Zugabe von Adriamycin könnte die Antimyelomaktivität weiter erhöhen. Es zeigt sich, dass RAD mit 25 mg Lenalidomid an 21 von 28 Tagen potentiellen Nutzen als neues Kombinationsregime für stark vorbehandelte Patienten hat. Die Wirksamkeit der Kombination ist erheblich, da eine vollständige oder nahezu vollständige Remission von 83% beobachtet wurde. Darüber hinaus wurde ein gutes Ansprechen auch bei Patienten mit zytogenetischen Abnormalitäten des Hochrisikotyps festgestellt.

Aktualisierte Überlebensanalysen nach längerer Nachverfolgung der multizentrischen Phase-II-Studie über Bortezomib beim relapsierten/refraktären Myelom

Jagannath et al., Abstract 2717

Der ursprüngliche Bericht über die Phase-II-CREST-Studie zeigte eine erhebliche Aktivität von Bortezomib (Velcade) bei zwei verschiedenen Dosierungsniveaus. Hier wird eine aktualisierte Analyse des Gesamtüberlebens nach längerer Nachbeobachtung (Median >5 Jahre) vorgestellt. Ergebnis: Velcade+Dexamethason war bei beiden Dosierungsniveaus von 1,0 und 1,3 mg/m² mit bemerkenswertem OS assoziiert, insbesondere bei Patienten, die mit der zugelassenen Dosis von 1,3 mg/m² behandelt wurden. Der Unterschied im

Gesamtüberleben zwischen den Gruppen zeigt, dass die die höhere Dosis wirksamer ist.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) in Kombination mit Bortezomib (B) könnte einen Behandlungsnutzen haben für Patienten mit Hochrisiko-Myelom, die innerhalb von 12 Monaten nach Stammzelltransplantation (ASCT) einen Rückfall erleiden.

Kumar et al., Abstract 2730

Patienten mit Multiplem Myelom, die innerhalb von 12 Monaten nach einer ASCT einen Rückfall erleiden, haben eine schlechte Prognose. Die vorliegende Analyse der MMY3001-Studie untermauert die Beobachtungen an der Mayo-Klinik, dass Patienten mit einem Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach ASCT ein kürzeres Überleben aufweisen. Für Hochrisiko-Patienten könnte PLD+B einen Behandlungsnutzen haben.

Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, bei zusätzlichem Nierenversagen

Roussou et al., Abstract 2739

Nierenversagen ist eine häufige Erscheinung beim Multiplen Myelom. Bisher gibt es nur wenige Daten bezüglich der Reversibilität des Nierenversagens. Ergebnis: Die Toxizität und Wirksamkeit von Bortezomib-basierten Behandlungsregimes ist bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Darüberhinaus sind diese Regimes bei den meisten Patienten verbunden mit einer schnellen Verbesserung der Nierenfunktion und mit einer Rückbildung des Nierenversagens bei einem Drittel von ihnen.

Langzeit-Nachbeobachtung von Myelompatienten mit Osteonekrose des Kiefers

Badros et al., Abstract 3519

Risikofaktoren für Osteonekrose des Kiefers (ONJ) sind u.a. Zahnextraktionen, die Verwendung von Bisphosphonaten, höheres Alter und längeres Überleben. Patienten mit ONJ haben auch ein höheres Risiko bezüglich skelettbezogener Ereignisse (z.B. Frakturen). Ergebnis: Die Myelom-Rückfallrate war höher bei Patienten, bei denen andauernde oder nichtheilende ONJ auftrat, verglichen mit Patienten mit nur einer ONJ-Episode. Patienten, bei denen die ONJ nur nach dentalen Eingriffen auftrat, hatten seltener ein Wiederauftreten oder eine Nichtheilung, und wenn, dann meistens durch Bisphosphonate bei einem Rückfall. Bisphosphonate sollten abgesetzt werden bis die ONJ-Läsionen verheilt sind. Die Entscheidung, Bisphosphonate wieder einzusetzen, sollte individuell getroffen werden und hängt auch vom Risiko skelettbezogener Ereignisse ab.

Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason als Erstlinientherapie bei Myelompatienten, die Kandidaten für eine Hochdosistherapie sind.

Corso et al. Abstract 3595

Eine multizentrische Phase-II-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Bortezomib mit hochdosiertem Dexamethason (Vel-Dex) als Induktionstherapie zu untersuchen bei Myelompatienten, die Kandidaten für eine Hochdosistherapie waren. Die Studie zeigt, dass Vel-Dex als Erstlinientherapie eine hohe Ansprechrate aufweist bei vorhersehbarer und behandelbarer Toxizität. Bei allen Patienten wurden erfolgreich Stammzellen gesammelt. Vel-Dex scheint eine effektive und sichere Vor-Transplantationsbehandlung für jüngere Patienten zu sein.

Lenalidomid überwindet die schlechte Prognose durch del13q und t(4;14), aber nicht die von del17p13: Ergebnisse der kanadischen MM016-Studie

Bahlis et al., Abstract 3597

Die Ergebnisse konventioneller Myelomtherapien sind sehr heterogen und werden weitgehend von genetischen Aberrationen beeinflusst. Unter diesen definieren t(4;14), del17p13 und in geringerem Maße del13q eine Hochrisikogruppe von Patienten. Die Behandlung mit Lenalidomid plus Dexamethason (Len-Dex) ist effektiv unabhängig von der schlechten Prognose durch t(4;14), hohes β 2M und del13q bei Patienten mit relapsiertem und refraktärem Myelom. Patienten mit del17p13 haben dagegen trotz schnellen anfänglichen Ansprechens auf Len-Dex eine schlechtere Prognose. Für diese Patientengruppe sind weitere Studien erforderlich.

Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom, die mit Lenalidomid/Dexamethason (Len/Dex) behandelt werden und eine komplette oder nahezu komplette Remission erreichen, weisen ein längeres Gesamtüberleben und eine längere Dauer bis zum Krankheitsfortschritt auf als Patienten, die nur ein partielles Ansprechen erreichen

Harousseau et al., Abstract 3598

Es gibt eine andauernde Debatte darüber, was bei Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom als akzeptables Ansprechen angesehen werden kann. Zwei Phase-III-Studien (MM-009 und MM-010) ergaben für Len/Dex signifikant besseres Gesamtansprechen, vollständiges Ansprechen, Gesamtüberleben (OS) und eine längere Dauer bis zum Krankheitsfortschritt (TTP) im Vergleich zu Dex allein bei Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom. Patienten mit vollständiger Remission erreichten längeres OS und TTP als Patienten mit partieller Remission.

Zoledronsäure verbessert deutlich die Knochendichte bei Patienten mit MGUS und Knochensubstanzverlust

Berenson et al., Abstract 3606

MGUS tritt bei 5% aller Personen über 70 Jahre auf. Diese Patienten leiden auch unter höheren Raten von Knochensubstanzverlust. Die Studie legt nahe, dass Zoledronsäure, wenn sie mit 4 mg alle 6 Monate verabreicht wird, bei Patienten mit Knochenschwund signifikant die Knochendichte erhöht, und dass das eine sichere und effektive Behandlung ist, um die Entwicklung von Frakturen in dieser Hochrisikogruppe zu verhindern.

Verringertes Auftreten von Osteonekrose des Kiefers (ONJ) bei Myelompatienten, die nach Präventivmaßnahmen mit Zoledronsäure behandelt wurden

Dimopoulos et al., Abstract 3609

ONJ kann während der Behandlung mit Bisphosphonaten auftreten, wobei die Verwendung von Zoledronsäure und eine längere Behandlungsdauer die Auftretensrate erhöhen. Es wird gezeigt, dass durch die Beurteilung des Zahnstatus durch Experten, die Vermeidung von kieferchirurgischen Eingriffen und verbesserte Mundhygiene eine fünffache Verringerung des Auftretens von ONJ während der Behandlung mit Zoledronsäure erreicht werden konnte.

Schnelle Kontrolle eines vorher unbehandelten Myeloms mit Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason (BLD)

Wang et al., Abstract 3611

Sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid sind wirksam gegen relapsiertes/refraktäres und neudiagnostiziertes Myelom. Die Kombination der drei Wirkstoffe Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason induzierte Remissionen bei 87% der Patienten. Ein oder zwei Zyklen von BLD ergaben ein schnelles Ansprechen bei Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom. Wegen der kurzen Einwirkungsdauer war die Toxizität gering. Die kurzzeitige Einwirkung von Wirkstoffen, die als Erstbehandlung gegeben werden, ist vorteilhaft für die Erhaltung der Sensitivität der Erkrankung auf diese Stoffe bei einem Rückfall.

Einfluss einer vorherigen Lenalidomid-Behandlung auf die Mobilisierung peripherer Stammzellen bei unbehandelten Myelompatienten

Mazumder et al., Abstract 3612

Immunmodulatorische Wirkstoffe werden zunehmend als Induktionstherapie vor der Sammlung von Stammzellen eingesetzt. Es zeigt sich, dass Patienten, die mit einer

Lenalidomid-Induktionstherapie behandelt wurden, nach Mobilisierung mit einem Wachstumsfaktor eine geringere Stammzellenausbeute erzielen. Diese niedrigere Ausbeute könnte klinisch wichtig werden, wenn man versucht, Stammzellen von älteren Patienten, Patienten nach Bestrahlung oder Patienten mit einer hohen Plasmazelleninfiltrationsrate zu sammeln. Unsere Gruppe verwendet Cyclophosphamid für die Mobilisierung bei Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt wurden.

Antibiotische Prophylaxe vor kieferchirurgischen Eingriffen kann die Auftretensrate von Osteonekrose des Kiefers verringern.

Montefusco et al., Abstract 3613

Osteonekrose des Kiefers (ONJ) ist eine häufige Komplikation bei Myelompatienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden. Die Pathogenese ist unklar, größere Risikofaktoren sind die Dauer der Bisphosphonatbehandlung und kieferchirurgische Eingriffe. Alter, Geschlecht, Transplantation und der Einsatz von Thalidomid haben dagegen nach Untersuchungen keinen Einfluss. Wir vermuten, dass ein Trauma des Alveolarknochens, der durch Bisphosphonate modifiziert wird, ein Eindringen von Bakterien verursacht mit der Folge von Infektion, Entzündung und Nekrose. Deshalb empfehlen wir eine antibiotische Prophylaxe als einfache und billige Maßnahme vor jedem kieferchirurgischen und dentalen Eingriff.