

Kongressbericht vom ASH 2009 aus New Orleans

Autoren: PD Dr. Kai Neben, Dr. med. Marc-S. Raab, Dr. med. Jens Hillengass

Dieses Jahr stand der Kongress ganz im Fokus des Multiplen Myeloms. Zeitweise fanden bis zu vier Veranstaltungen parallel statt, so dass es manchmal schwierig war, einen die richtige Wahl zu treffen. Insgesamt handelt es sich aber für Patienten mit einem Multiplen Myelom um eine erfreuliche Entwicklung, da sich zahlreiche viel versprechende neue Substanzen in der klinischen Entwicklung befinden.

Phase III Studien:

Als einer der „Best Abstracts“ wurde der Beitrag von Frau Mateos *et al.* (Abstract #3) ausgewählt. Im Rahmen der VISTA-Studie konnte bereits letztes Jahr die Überlegenheit einer Therapie mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP; „V“ steht für Velcade = Bortezomib) gegenüber Melphalan/Prednison (MP) gezeigt werden. Frau Mateos berichtete nun über eine Phase-III-Studie der spanischen Myelom-Gruppe, die der Frage nachging, mit welchen Kombinationspartnern Bortezomib die besten Ergebnisse erbringt: einem Alkylanz (Melphalan) oder einem Immunmodulator (Thalidomid). In der randomisierten Studie wurde das schon in der VISTA-Studie angewandte Therapieschema VMP (s.o.) mit der Kombination Bortezomib/Thalidomid/Prednison (VTP) verglichen. Eingeschlossen wurden 260 Patienten mit Multiplen Myelom. Bei Studieneinschluss mussten die Patienten älter als 65 Jahre sein und durften keine Vortherapien erhalten haben. Nach 6 Zyklen einer Therapie VMP bzw. VTP erfolgte eine zweite Randomisierung und es wurde bis zu 3 Jahre lang eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib/Prednison (VP) bzw. Bortezomib/Thalidomid (VT) begonnen. Das beste Ergebnis wurde erzielt, wenn die Patienten zunächst mit 6 Zyklen VMP gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VT behandelt wurden. Diese Patienten erzielten eine hohe Rate an kompletten Remissionen von 40%. Die Therapie stellte sich als gut verträglich heraus, die Rate an Polyneuropathien (Nervenschäden) vom Grad 3 und 4 war mit <10% tolerierbar, was darauf zurück geführt wurde, dass die Patienten im Gegensatz zur VISTA-Studie nur im 1. Zyklus VMP mit Bortezomib 2 x wöchentlich behandelt wurden (Zyklus 2-6: Bortezomib 1 x wöchentlich). Eine längere Nachbeobachtungszeit muss klären, ob das Gesamtüberleben durch eine Therapie mit 6 x MPV und anschließender Erhaltungstherapie mit VT signifikant gebessert wird bevor es als neuer Standard betrachtet werden kann.

Herr Palumbo aus Italien stellte die Ergebnisse einer zweiten großen Phase III Studie vor (MM 015 Studie mit 459 Patienten), in der der Stellenwert der Lenalidomid-haltigen Primärtherapie Melphalan/Prednison/Lenalidomid (MPR; „R“ steht für Revlimid = Lenalidomid) bei Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren untersucht wurde (Abstract #613). Es handelt sich um eine 3-armige Studie (MP mit Placebo-Erhaltungstherapie vs. MPR mit Placebo-Erhaltungstherapie vs. MPR mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie). Es stellte sich heraus, dass die MPR-Therapie gut und sicher durchzuführen ist. Als bester Behandlungsarm stellte sich MPR gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie heraus (progressionsfreies Überleben: 13 Monate, Rate an kompletten Remissionen: 13%, bezüglich des Gesamtüberlebens gibt es in den 3 Behandlungsarmen noch keine Unterschiede). Es bleibt zu hoffen, dass die Studie nach einem längeren Follow-up zu einer Zulassung von Lenalidomid in der Primärtherapie führen wird, um älteren Patienten neben MPT oder MPV eine weitere Therapieoption anbieten zu können.

Stammzelltransplantation

Herr San-Miguel hat in seinem Übersichtsvortrag auf die nach wie vor zentrale Bedeutung der Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation für jüngere Patienten hingewiesen. Allerdings wird heutzutage kontrovers diskutiert, ob eine solche Transplantation Bestandteil einer Primärtherapie sein muss oder ob durch eine spätere Transplantation im 1. Rezidiv möglicherweise genauso gute Ergebnisse zu erzielen sind. Herr Kumar aus der Mayo Klinik zeigte anhand einer retrospektiven Auswertung, dass nach einer Primärtherapie mit Lenalidomid kein Unterschied in Hinblick auf das Gesamtüberleben nach einer frühen (im Rahmen der Primärtherapie) im Vergleich zu einer späten (im 1. Rezidiv) nachzuweisen ist (Abstract #956).

Herr Goldschmidt aus Heidelberg stellte die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse vor, in der die Bedeutung des Remissionsstatus unmittelbar vor der 1. Stammzelltransplantation bzw. 150 Tage nach der 1. Stammzelltransplantation in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben untersucht wurde (Abstract #3400). In die Untersuchung gingen 994 Patienten ein, die zwischen Juni 1992 und Februar 2009 in Heidelberg autolog transplantiert worden waren. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug das progressionsfreie Überleben 2,2 Jahre und das Gesamtüberleben 5,7 Jahre (von der Transplantation aus gerechnet). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Remission nach der 1. Stammzelltransplantation ein um 35% besseres Gesamtüberleben haben. Eine besonders gute Prognose haben die Patienten, bei denen die komplette Remission mindestens 3 Jahre erhalten bleibt. Patienten, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach Transplantation ein Rezidiv aus kompletter Remission entwickeln, haben eine besonders schlechte Prognose. Die Prognose dieser Patienten ist schlechter als die von den Patienten, die nie eine komplette Remission erreichen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Anschlusskonzepte wie eine Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie erforderlich sind, um die Prognose von Patienten nach Stammzelltransplantation weiter zu verbessern.

Herr Attal stellte die Ergebnisse der französischen IFM 2005-02 Studie vor, in der der Stellenwert einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation geprüft wurde (Abstract #529). Die Patienten erhielten nach der Stammzelltransplantation zunächst 2 Zyklen einer normal dosierten Lenalidomid-Therapie (25 mg täglich für 21 Tage, anschließend 7 Tage Pause) im Rahmen einer Konsolidierungstherapie. Anschließend wurde Lenalidomid in einer niedrigeren Dosis von 10-15 mg täglich als Erhaltungstherapie bis zum Progress verabreicht. Durch die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie konnten 15% aller Patienten ihren nach der Stammzelltransplantation erreichten Remissionsstatus verbessern. Dies wird sich langfristig möglicherweise in einem verbesserten Gesamtüberleben niederschlagen.

Zytogenetik:

Herr Avet Loiseau aus Frankreich untersuchte innerhalb der IFM 2005-01 Studie den Stellenwert einer Bortezomib-haltigen Induktionstherapie in Abhängigkeit von zytogenetischen Aberrationen (Veränderungen), die mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) untersucht wurden (Abstract #957). Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Patienten mit einer Translokation t(4;14) oder Deletion 17p eine schlechtere Prognose haben, wenn sie mit konventioneller Chemotherapie und Hochdosis-Chemotherapie behandelt werden. Im Rahmen der französischen Studie erhielt die eine Hälfte der Patienten eine Induktionstherapie mit VAD (Vincristin/Adriamycin/Dexamethason), während die andere Hälfte mit 4 Zyklen Bortezomib und Dexamethason behandelt wurde. Anschließend erhielten alle Patienten unabhängig von der Vortherapie 2 Zyklen einer Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation. Es stellte sich heraus, dass Bortezomib zu einem Teil in der Lage ist, die Prognose von Patienten mit einer t(4;14) zu verbessern, nicht aber die Prognose für Patienten mit einer Deletion 17p. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den ersten Ergebnissen der VISTA-Studie, in der das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben unabhängig von zytogenetischen Hochrisikoaberrationen war. Es wurde daher diskutiert, ob Patienten mit einer Translokation t(4;14) bzw. Deletion 17p mit mehr als nur 4 Zyklen Bortezomib-haltiger Primärtherapie behandelt werden sollten.

Herr Avet-Loiseau stellte stellvertretend für die International Myeloma Working Group (IMWG) noch eine weitere Studie vor, in der es um die prognostische Bedeutung von chromosomalen Aberrationen in Abhängigkeit vom ISS-Score (ISS = International Staging System: Stadieneinteilung in Abhängigkeit von Beta2-Mikroglobulin und Albumin) ging (Abstract #732). Es wurde ein großes Patientenkollektiv von 9857 Patienten untersucht. Die Daten stammen aus 17 internationalen Zentren. Die Ergebnisse zeigen, dass man das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben sehr gut prognostizieren kann, wenn der ISS-Score mit den beiden zytogenetischen Hochrisikoaberrationen Translokation t(4;14) und Deletion 17p kombiniert wird. Momentan wird an einer Risikoklassifikation gearbeitet, die sich aus diesen Variablen zusammensetzt und in Zukunft eine Verbesserung gegenüber dem alleinigen ISS-Score bedeuten könnte.

Neue Substanzen:

Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib wurden lange Zeit als „Neue Substanzen“ bezeichnet, mittlerweile sind sie jedoch bereits zugelassen. Weiterhin werden sie zunehmend als etablierter Partner für Kombinationen mit den tatsächlich NEUEN Wirkstoffen eingesetzt, die nun aus den Laboratorien in die klinische Prüfung drängen. Unter diesen, letztgenannten Substanzen fielen dieses Jahr insbesondere Ergebnisse zu Carfilzomib, Pomalidomid, Temsirolimus und Elotuzumab auf.

Carfilzomib, ein neuer Proteasomen-Inhibitor der 2. Generation, hatte bereits als Einzelsubstanz und in Kombination mit Dexamethason eine bemerkenswerte Wirkung gezeigt. Nun berichtete Ruben Niesvitzky von einer Studie des Multiple Myeloma Research Consortiums (MMRC), die eine Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason untersuchte (Abstract #304). Diese Phase-I-Studie sollte zunächst die beste verträgliche Dosierung herausfinden und erste Eindrücke über Ansprechraten bei Patienten mit 1-3 vorherigen unterscheidlichen Therapien geben. Anhand der ersten 26 auswertbaren Patientenverläufe zeigte sich, dass selbst die volle Dosierung von Lenalidomid (25mg an 21 von 28 Tagen) zusammen mit 20 mg/m² Carfilzomib noch keine unakzeptablen Nebenwirkungen verursachte. Entsprechend werden derzeit noch höhere Dosierungen von Carfilzomib untersucht. Erfreulicherweise konnte jedoch bereits mit der bisherigen Behandlungsform eine eindruckliche Ansprechrate erzielt werden (mindestens PR (PR = partielle Remission): 55%). Im Gegensatz zu Bortezomib scheint dieser Proteasomen-Inhibitor keine Nervenschädigungen zu verursachen. Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse ist nun eine große Phase-III-Studie mit dieser Wirkstoffkombination geplant, die auch in Deutschland durchgeführt werden wird.

Pomalidomid, eine sog. immunmodulatorische Substanz (wie z.B. Thalidomid und Lenalidomid), hat bereits seine Wirksamkeit in Kombination mit Dexamethason bei rezidivierten Patienten bewiesen (Lacy M. et al, JCO 2009). Aktuell präsentierte die Gruppe der Mayo Clinic eine neue Studie (Abstract #429), die ausschließlich Patienten enthielt, die zuvor auf Lenalidomid nicht mehr angesprochen hatten. Trotz dieser anspruchsvollen Vorbedingungen konnte in 79% der Patienten zumindest eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes erzielt werden, in 26% aller Patienten sogar eine partielle Remission. Die Nebenwirkungen waren überwiegend ähnlich zu Lenalidomid mit Knochenmarksuppression und einem geringen Anteil an Nervenschäden.

Temsirolimus ist ein Substanz aus der Gruppe der sog. mTOR-Inhibitoren, die in letzter Zeit insbesondere bei bestimmten Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms für gute Behandlungsergebnisse sorgen. Die klinische Untersuchung bei Patienten mit Multiplen Myelom, unter Leitung der Mitarbeiter des Dana-Farber Cancer Institutes in Boston, umfasst derzeit 19 Patienten mit ausgeprägter Vortherapie von durchschnittlich 4 Therapien. In dieser stark vorbehandelten Patientengruppe konnte ein zumindest leichter Rückgang der Krankheitsaktivität bei 15 (79%) Studienteilnehmern und eine PR bei knapp der Hälfte (49%) aller Patienten erzielt werden. Bzgl. der Nebenwirkungen stand die hämatologische Toxizität im Vordergrund mit Blutarmut und Leukopenie sowie Thrombozytopenie.

Mit Elotuzumab, einem humanisierten Antikörper gegen CS-1, stellt sich nun auch eine immuntherapeutische Substanz der Evaluation beim Multiplen Myelom. Dieser

Antikörper ist gegen das Oberflächenmolekül CS-1 gerichtet, das auf Myelomzellen in großer Menge vorhanden ist und in anderen Gewebetypen kaum oder überhaupt nicht zu finden ist. Ähnlich dem bei B-Zellerkrankungen sehr erfolgreichen Rituximab wird es wöchentlich als Infusion verabreicht. Herr Lonial aus Atlanta berichtete über die ersten Ergebnisse von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in einer Phase-I-Studie mit Patienten nach durchschnittlich 3 vorangegangenen Therapielinien (Abstract #432). Diese Kombination konnte in dieser Patientengruppe mit intensiv vorbehandelter Erkrankung eine äußerst beeindruckende Rate an (mindestens) partiellen Remissionen von über 80% erreichen. Die Nebenwirkungen über die gesamte Behandlung hinweg erscheinen überwiegend durch Lenalidomid bedingt, während akute Komplikation während der Infusion des Antikörpers Elotuzumab durch vorbeugende Gabe von Begleitmedikamenten beherrschbar erschienen. Aufbauend auf diese vielversprechenden Daten ist nun eine Phase-II-Studie kurz vor der Eröffnung, die auch an wenigen Zentren in Deutschland aktiv sein wird.

Molekulares Monitoring

Seit Einführung von Bortezomib und Lenalidomid in die primäre Therapie des Multiplen Myeloms ist das Konzept der Konsolidierung nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wieder in den Mittelpunkt gerückt. Eine Konsolidierungstherapie ist eine Kombination von Substanzen die als weiterer Schritt nach Abschluss der Hochdosistherapie angeschlossen wird. Das Ziel ist, die durch die vorangegangenen Therapieschritte erzielte Remission, weiter zu vertiefen, wenn möglich jenseits der bisherigen kompletten Remission. Dies wird dann als stringente oder auch molekulare Remission bezeichnet, abhängig vom Verfahren der Bestimmung. Einen solchen Ansatz hat auch die Gruppe um Herrn Ladetto aus Turin gewählt (Abstract #960), um mit einem PCR-basierten (PCR = Polymerase-Kettenreaktion) Verfahren die Grenze der Nachweisbarkeit von übrig gebliebenen Myelomzellen im Knochenmark weiter zu verfeinern. Hierdurch konnte er zeigen, dass 4 Zyklen Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason nach mindestens sehr guter partieller Remission durch eine vorherige Hochdosistherapie und autologe Transplantation bei 6 von 39 Patienten eine molekulare Remission ermöglichten. Weiterhin erwies sich bereits ein Rückgang des Anteils von Myelomzellen im Knochenmark auf sehr niedrige, jedoch noch nachweisbare Werte als ein aussagekräftiger prognostischer Parameter für ein langes therapiefreies Intervall. Im Gegensatz hierzu bekamen Patienten trotz eines sehr guten Ansprechens auf die Therapie häufig ein frühes Rezidiv, wenn auf molekularer Ebene kein ausreichend tiefes Ansprechen zu verzeichnen war. Insgesamt stellen diese sensitiven (und aufwändigen) Methoden einen wertvollen Ansatz zur Beurteilung der Strategie einer Konsolidierung nach Hochdosistherapie dar. Ein ähnlicher Ansatz wird auch in der neuen multizentrischen Studie der GMMG-Studiengruppe unter Leitung von Herrn Goldschmidt verfolgt und untersucht.

Bildgebung

Das Thema Bildgebung beim Multiplen Myelom im weiteren Sinne wurde beim zurückliegenden Kongress nur in wenigen Beiträgen behandelt.

Die Studie einer griechischen Arbeitsgruppe untersuchte die prognostische Bedeutung der Verteilung von Myelomzellen im Knochenmark nachgewiesen durch Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie = MRT) bei 82 Patienten mit therapiepflichtigem Multiplem Myelom. Darüber hinaus wurde die Korrelation mit klinischen Parametern, Markern des Knochenstoffwechsels und der Blutgefäßneubildung (Angiogenese) im Serum und Befunden der Knochenmark-Histologie berechnet. Es zeigten sich erhöhte Marker der Angiogenese insbesondere bei Myelompatienten, bei denen sich ein diffuser Befall des Knochenmarks im MRT zeigte. Patienten mit Auffälligkeiten im MRT zeigten erhöhte Marker des Knochenabbaus. Diffuse und gemischte Infiltrationsmuster waren mit einer höheren Plasmazellinfiltration des Knochenmarks und einem erhöhten ISS-Stadium vergesellschaftet. Von prognostischer Bedeutung waren bei der aktuellen Studie nur die MRT-Muster und der ISS-Score. Patienten mit unauffälligem MRT-Befund zeigten die längsten Überlebenszeiten. Die Autoren betonten in ihrer Arbeit die hohe prognostische Bedeutung der MRT bei Patienten mit Multiplem Myelom.