

## ASH 2009

Der folgende Text ist eine Zusammenfassung von mündlichen Kommentaren von Ärzten zum ASH-Kongress 2009 in New Orleans. Die Originalvideos finden Sie auf der Website der International Myeloma Foundation unter <http://myeloma.org/IndexPage.action?tabId=22&menuId=218&indexPageId=213&parentMenuItemId=218&categoryId=449>

Dr. Jean-Luc Harousseau (Nantes, Frankreich)

Vor fünf Jahren gab es noch die Diskussion, ob man das Myelom sofort mit einer Hochdosistherapie behandeln soll, um möglichst schnell eine vollständige Remission zu erreichen, oder ob man erst eine sanftere Behandlungsstrategie verfolgt, und Behandlungsoptionen für den Rückfall aufbewahrt, um so das Myelom in eine chronische Erkrankung zu verwandeln. Mit der Einführung der neuen Wirkstoffe in die Erstlinienbehandlung ist das Ziel dasselbe geblieben. Mit oder ohne Hochdosistherapie – aber mit den neuen Wirkstoffen – will man eine vollständige Remission erreichen und diese möglichst lange aufrecht erhalten. Wir wissen jetzt, dass Kombinationstherapien besser sind als einzelne Wirkstoffe allein. Selbst bei einer weniger intensiven Behandlung würde niemand mehr einen Patienten mit einem einzelnen Wirkstoff therapieren. Wir setzen jetzt zwei, drei oder sogar vier Wirkstoffe gleichzeitig ein, um die bestmögliche komplette Remissionsrate zu erreichen. Wir können jetzt nicht nur eine immunofixationsnegative komplette Remission erreichen, sondern eventuell sogar eine molekulare vollständige Remission. Es geht eben darum, die bestmögliche Remission zu erreichen. Es gibt Ärzte, die eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation für die beste Behandlung halten – und ich persönlich denke auch, dass die Hochdosistherapie plus Stammzelltransplantation für die Patienten eine sinnvolle Behandlung ist, aber in Kombination mit den neuen Wirkstoffen. Die Frage ist aber noch offen, ob die einzelnen Therapieschritte sequentiell oder gleichzeitig erfolgen sollten. Wir wollen die bestmöglichen Ergebnisse erzielen und so lange wie möglich aufrecht erhalten. Aber es bleibt die Frage, welche Behandlung wir bei einem Rückfall einsetzen. Wenn man schon Dreier- oder Vierer-Kombinationen mit neuen Wirkstoffen – eventuell mit einer Hochdosistherapie – verwendet hat, was haben wir dann noch bei einem Rückfall zur Verfügung? Aber wir sind sehr optimistisch, denn wir haben bereits noch neuere Wirkstoffe, falls die bisher als „neue Wirkstoffe“ bezeichneten Medikamente nicht mehr wirken. Wir haben Carfilzomib und andere Proteasominhibitoren in der Pipeline. Wir haben auch Pomalidomid aus der Klasse der immunmodulatorischen Wirkstoffe zur Verfügung. Es gibt eine große Anzahl neuer Medikamente, mit denen wir unsere Ergebnisse verbessern können, so wie bisher mit Bortezomib und Lenalidomid. Und man kann die sequentielle Abfolge oder den Einsatz in Kombinationen nicht wirklich voneinander trennen. Offensichtlich setzen wir ja beides ein, und wollen die bestmögliche und längste Remission erreichen. Deshalb gibt es auch keine Konkurrenz zwischen den Forschungsgruppen, sondern nur ein gemeinsames Ziel, nämlich das Überleben der Patienten mit Multiplem Myelom zu verbessern.

Gegenwärtig gibt es für Patienten, die eine Hochdosistherapie erhalten, zwei Möglichkeiten – entweder gleich zu Anfang der Behandlung oder erst beim Rückfall. Der einzige Weg herauszufinden,

welches im Zeitalter der neuen Wirkstoffe die richtige Strategie ist, ist eine randomisierte Studie, in der der Einsatz der neuen Wirkstoffe (ohne Hochdosistherapie) mit einer Hochdosistherapie plus neue Wirkstoffe verglichen wird. Wir (in Frankreich) planen eine solche Studie zusammen mit dem Dana Farber Cancer Institute in Boston für 2010. Solange in dieser Frage noch keine objektiven Ergebnisse vorliegen, glaube ich – wie viele Kollegen in Europa auch –, dass die Hochdosistherapie am Anfang eingesetzt werden sollte. Meine Standardbehandlung für einen jüngeren Patienten besteht derzeit aus vier Kursen von Bortezomib-Dexamethason (VD) oder auch Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und einer autologen Stammzelltransplantation, und schließlich einer Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie mit Revlimid. Bei älteren Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten: mit Alkylanzien – also Melphalan-Prednison-Thalidomid (MPT) oder Melphalan-Prednison-Bortezomib (MPV) – oder Lenalidomid mit (eventuell niedrig dosiertem) Dexamethason. Die Frage der Erhaltungstherapie wurde untersucht, und wir glauben, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie auch zu einem längeren Überleben führt. In Zukunft werden wir sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten eine Induktionstherapie haben – mit oder ohne Alkylanzien – und eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

Dr. S. Vincent Rajkumar (Rochester, USA)

Es gab viele wichtige Präsentationen bei diesem ASH-Treffen. Eine spanische Studie verglich Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP) mit Bortezomib-Thalidomid-Prednison (VTP) bei älteren Patienten mit neudiagnostizierten Myelom. Darüber hinaus wurden die Patienten ein zweites Mal randomisiert für eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib-Thalidomid oder Bortezomib-Prednison. Das wichtigste Ergebnis dieser Präsentation war, dass VMP und eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib-Thalidomid in Bezug auf ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben am wirksamsten sind. Es scheint so zu sein, dass eine Erhaltungstherapie wichtig ist. Es zeigt sich auch, dass wöchentlich verabreichtes Bortezomib im Hinblick auf Neuropathien wesentlich günstiger ist als der übliche Tag-1-4-8-11-Ablauf. Die Rate an Neuropathien war bei wöchentlichem Bortezomib sehr niedrig. Diese Studie zeigt, dass man die Neuropathienrate erheblich senken kann ohne die Wirksamkeit zu verlieren. Das stellt eine deutliche Verbesserung bei der Behandlung von Myelompatienten dar.

Eine italienische Studie verglich Melphalan-Prednison (MP) mit Melphalan-Prednison-Lenalidomid (MPR) und mit MPR gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Die Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Dieser Arm wies ein deutlich verbessertes ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu den anderen beiden Armen auf. Das zeigt, dass die Erhaltungstherapie und die Dauer der Behandlung bei Myelompatienten genauer untersucht werden müssen. Diese Aspekte sind sehr bedeutsam für ein langes Überleben. Lenalidomid ist ein Wirkstoff, der über lange Zeit als Erhaltungstherapie verabreicht werden kann.

Von Bedeutung sind auch die Untersuchungen hinsichtlich des Wirkstoffes Pomalidomid. An der Mayo-Klinik laufen Untersuchungen über die Wirksamkeit von Pomalidomid plus Dexamethason bei Patienten, bei denen Lenalidomid nicht mehr wirkt. Die Ansprechrate beträgt 30 %, und man kann erwarten, dass Pomalidomid bald für die Behandlung von Myelompatienten verfügbar sein wird.

Sehr interessant ist eine spanische Studie zum „Smoldering“ Myelom. Die Patienten des einen Arms erhielten Lenalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason, die des anderen Arms standen nur unter Beobachtung. Das wichtigste Ergebnis ist, dass das ereignisfreie Überleben in dem Arm mit

Lenalidomid und Dexamethason deutlich länger ist. Die Studie hatte nur 46 Patienten in jedem Arm, deshalb sind weitere Studien zu diesem Thema erforderlich.

Die Frage wurde diskutiert, ob eine Hochdosistherapie im Verlauf der Behandlung am Anfang oder erst später erfolgen sollte. Es scheint so zu sein, dass im Zeitalter der neuen Wirkstoffe beide Strategien ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben aufweisen.

#### Dr. Paul Richardson (Boston, USA)

Eine wichtige Frage ist, wie wir unsere Medikamente am besten einsetzen – entweder in Kombination oder nacheinander. Die Dreier-Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ist besonders wirksam und gut verträglich. Auch die Vierer-Kombination aus Cyclophosphamid, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zeigt gute Ergebnisse, hat aber andere Toxizitäten. Eine weitere untersuchte Vierer-Kombination besteht aus liposomalem Doxorubicin, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Auch hier ist die Qualität des Ansprechens sehr hoch, aber man muss die Toxizitäten beachten – obwohl es hieß, dass die Kombination gut verträglich sei. Insbesondere für ältere Patienten ist aber eine Vierer-Kombination eventuell nicht geeignet. Generell kann man sagen, dass es Wirkstoffe gibt, die man gut in Kombinationen einsetzen kann, und die auch gut verträglich sind. Das gilt insbesondere für die Dreier-Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Andererseits kann es bei jüngeren Patienten besser sein, eine Vierer-Kombination einzusetzen. Bei Patienten in schlechtem gesundheitlichem Zustand ist eine sequentielle Abfolge der Wirkstoffe eventuell die bessere Lösung. Aber man muss genau unterscheiden, was bei diesen Patienten Begleiterkrankungen sind, und was Symptome des Myeloms selbst sind. In letzterem Fall kann der Einsatz einer Kombination aus Wirkstoffen doch die bessere Lösung sein, um eine höhere Qualität des Ansprechens zu erreichen, was langfristig für den Patienten einen günstigeren Verlauf bedeutet.

#### Dr. Brian Durie (Los Angeles, USA)

Zum ersten Mal gibt es eine Studie über eine frühe Behandlung beim sogenannten „Smoldering“ Myelom für Hochrisiko-Patienten. Erste Ergebnisse dieser spanischen Studie mit einem Arm mit Revlimid und Dexamethason und einem Arm mit einem Placebo zeigen einen Nutzen für die Behandlung mit Revlimid und Dexamethason. Ein Vorteil der Studie liegt auch darin, dass man bei diesen Patienten die Entwicklung der Erkrankung über nunmehr zwei Jahren genauer verfolgen und dokumentieren konnte als bisher. Die Patienten mit Revlimid hatten einen deutlich günstigeren Krankheitsverlauf, u.a. im Hinblick auf Knochenschädigungen. Die Studie dient dazu festzustellen, ob eine frühe Behandlung wirksam ist, und wie sich die Biologie der Erkrankung mit der Zeit entwickelt.

Ein wichtiger Aspekt ist die Frage der Behandlungsdauer beim Multiplen Myelom. Hierzu gibt es eine italienische Studie (Dr. Palumbo, Turin) mit drei Armen mit je 150 Patienten, in der Melphalan-Prednison (MP) und Melphalan-Prednison-Revlimid (MPR) über 9 Monate und im dritten Arm MPR bei fortlaufender Behandlung ohne vorgegebenes Ende verglichen werden. Die ersten Ergebnisse zeigen einen Vorteil für den dritten Arm, bei dem das Revlimid über 9 Monate hinaus verabreicht wird. Diese Untersuchung zeigt deutlich den Nutzen einer Weiterbehandlung über 9 Monate hinaus mit dem Ziel einer fortlaufenden aktiven Kontrolle des Myeloms. Das bringt allgemein die Frage der Behandlungsdauer in den Vordergrund. Wir gehen weg von dem alten Muster einer viermonatigen Behandlung gefolgt von einer Hochdosistherapie hin zum dem Ziel eines maximalen Nutzens durch die Behandlung, der aber möglicherweise erst nach vielen Monaten erreicht wird. Und es wird deutlich, dass die ideale Behandlungsdauer eventuell bei 12 oder 18 Monaten oder mehr liegt. Dies

wird in Folgestudien untersucht, die die Wirksamkeit von 12 bis 18 Monaten Behandlungsdauer mit einer kontinuierlich fortlaufenden Behandlung ohne vorgegebenes Ende vergleichen werden.

Dr. Morie Gertz (Rochester, USA)

Wir haben auf dem Kongress gehört, dass eine Behandlung mit dem Wirkstoff Pomalidomid wirksam sein kann, wenn vorher kein Ansprechen auf andere Medikamente – u.a. Bortezomib und Lenalidomid – mehr vorhanden sind. Wir haben auch neue Ergebnisse zum Wirkstoff Carfilzomib gehört. Carfilzomib – ein Proteasominhibitor wie Bortezomib – erzeugt keine Nervenschädigungen und kann ebenfalls noch zu einem Ansprechen führen, wenn andere Behandlungen nicht mehr wirksam sind. Es gab mehrere Sitzungen zum Thema, wie man die Stammzellsammlung verbessern und die Hochdosistherapie sicherer machen kann. Es wurden neue Kombinationen von Wirkstoffen untersucht, unter anderem eine Kombination aus Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason, die zu einer sehr hohen Ansprechrate führt. Es wurde über eine Studie namens „Evolution“ mit drei Armen berichtet, bei der alle bekannten Wirkstoffe zur Behandlung des Myeloms eingesetzt wurden, und deren Ansprechrate nahezu 100 % betrug.

Es gab neue Daten zur Behandlung mit Melphalan, Prednison und Lenalidomid (MPR) bei älteren Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen. Diese Behandlung führt zu einer hohen Ansprechrate und hat sehr wenige Nebenwirkungen. Wir haben neue Ergebnisse gehört zur Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason – auch diese führt zu hohen Ansprechraten mit einem hohen Anteil an vollständigen Remissionen. Für die Zukunft kann man für alle Myelompatienten ein längeres Überleben und eine höhere Lebensqualität erwarten.