

ASH 2013 in New Orleans: Ein Festival für das multiple Myelom

Prof. Dr. med. Heinz Ludwig

Die ASH Präsentationen zum Thema multiples Myelom widerspiegeln die deutlichen Fortschritte in der Grundlagenforschung und im ‚Management‘ der Erkrankung. Diesmal wurde sogar ein Beitrag durch die Vorstellung in der Plenar-Sitzung ausgezeichnet. Thierry Facon, Frankreich, präsentierte die **FIRST Studie, in der 1.623 ältere Patienten (medianes Alter: 73 Jahre) mit multiplem Myelom (MM) in 3 Gruppen** randomisiert wurden:

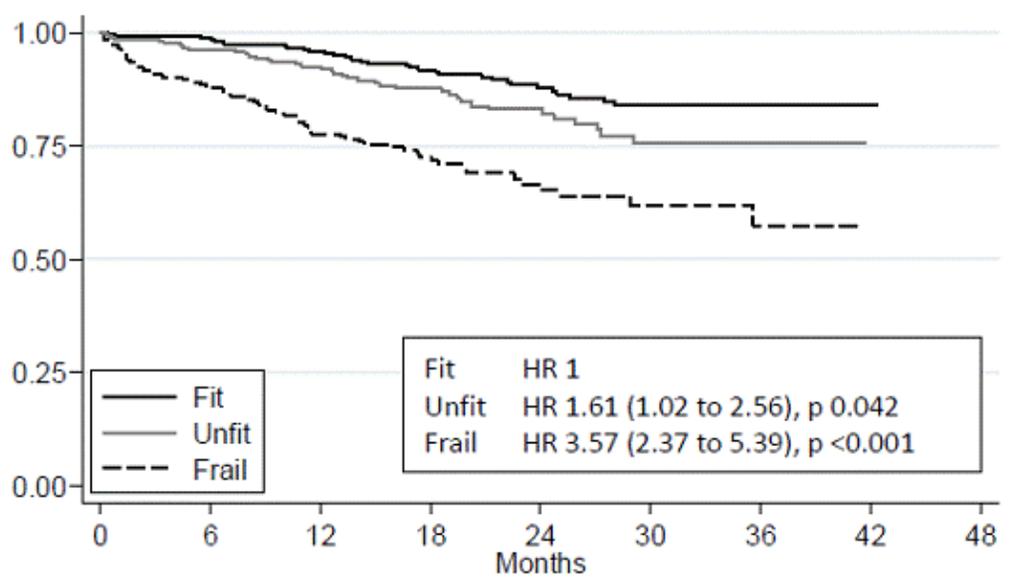
- Lenalidomid+Dexamethason bis zur Progression oder Intoleranz (Ldkont, = kontinuierliche Gabe),
- Lenalidomid+Dexamethason für 18 Zyklen (Ldx18, Behandlungsdauer: 72 Wochen), und
- Melphalan+Prednison+Thalidomid für 12 Zyklen (MPT, Behandlungsdauer: 72 Wochen).

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 37 Monaten fanden sich trendweise höhere Gesamtansprechraten mit den Ld Therapien im Vergleich zu MPT (Ldkont: 75.1%, Ldx18: 73.4%, MPT: 62.3%) und signifikant höhere Raten an \geq VGPR (= mindestens sehr gute partielle Remission) (43.5% vs. 42.7%, vs. 28.1%). Die kontinuierliche Behandlung mit Ld führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien-Überleben (25.5 vs. 20.7% vs. 21.2 Monate) sowie des Gesamt-Überlebens im Vergleich MPTx12 nicht aber im Vergleich zu Rd 18. Die Zeit bis zur Zweitlinientherapie war mit Ldkont signifikant länger als mit Ldx18 und mit MPT (39.1 vs. 28.5 vs. 26.7 Monate). Die kontinuierliche Therapie mit Ld war in allen Risikogruppen mit Ausnahme der Patienten mit hoch-Risiko Zytogenetik der MPT Therapie überlegen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist zu erwarten, dass die kontinuierliche Therapie mit Ld Eingang in das Repertoire der Standardtherapien bei älteren Patienten mit MM finden wird.

Die Turiner Arbeitsgruppe (Larocca et al.) führte bei 869 Patienten ein **geriatrisches Assessment**, mit Bewertung der kognitiven und physischen Leistungsfähigkeit, sowie eine Evaluierung eventueller Komorbidität, d.h. Bewertung von möglichen Begleiterkrankungen durch. Die Patienten wurden im Rahmen von Studien mit Lenalidomid-, Bortezomib- und

Carfilzomib-basierten Protokollen behandelt, das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Die Autoren haben einen aus 3 Parameter bestehenden (Alter, kognitive und physische Leistungsfähigkeit, Ko-Morbidität) Score entwickelt und dementsprechend die Patienten den Gruppen ‚Fit‘, ‚Nicht fit‘ und ‚Gebrechlich‘ zugeordnet. Die Auswertung der Überlebenszeit der drei Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied mit einer stark verkürzten Überlebenszeit bei den gebrechlichen Patienten (Abbildung 1).

Abbildung 1. Überlebenskurven von älteren Patienten in Abhängigkeit von Ihrem Fitness-Score (Larocca et al., Blood 2013; 122: 687.)



Außerdem musste die Behandlung bei ‚Nicht-fitten‘ und gebrechlichen Patienten signifikant häufiger abgebrochen werden. Die prognostische Relevanz des ‚Fitness‘ Score übertraf jene der zytogenetischen Risikofaktoren.

Eine der wesentlichen Fragen in der Therapieplanung betrifft die **Wahl des bestgeeigneten Therapieprotokolls**. In den USA wird VRD (= Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) bei vielen Patienten als Initialtherapie eingesetzt, da man nach Ansicht mancher Therapeuten damit die bestmögliche Behandlung zur Verfügung hat, weil das Protokoll sowohl einen Proteasom-Inhibitor als auch ein IMiD beinhaltet. Allerdings ist VRD derzeit die teuerste Initialtherapie beim MM.

Kumar et al. (Mayo-Klinik, USA) haben in einer retrospektiven Analyse die Wirksamkeit von VRD (s.o.) mit VCD (= Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) bei 148 Patienten (63 VRD, 85 VCD, medianes Alter: 63 Jahre) verglichen. Nach vier Zyklen und einer medianen

Behandlungsdauer von 5 Monaten war kein Unterschied in der Effizienz zwischen beiden Protokollen (Ansprechrate, VRD: 84%, VCD: 89%, progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren: VRD: 67.8%, VCD: 69.9%, vergleichbares Gesamtüberleben) sowie in der Toxizität nachweisbar, sodass mit VCD ein gleich wirksames aber weit kostengünstigeres Protokoll zur Verfügung steht.

Bisher lagen bei **älteren Patienten** keine Vergleichsdaten **über die Wirksamkeit und Toxizität verschiedener Protokolle** vor. Die Turiner Arbeitsgruppe berichtete nun über zwei hier dargestellte Analysen. In einer Studie (Margarotto et al.) wurden ältere Patienten (median: 78 Jahre) in drei Therapiegruppen, nämlich VMP (= Bortezomib, Melphalan, Prednison), VCP (= Bortezomib, Cyclophosphamid, Prednison) oder VP (= Bortezomib, Prednison) randomisiert. Insgesamt sollten 9 Zyklen verabreicht und danach eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib (alle 2 Wochen) bis zum Progress oder bis zur Intoleranz angeschlossen werden. Die Dosisintensität wurde dem Alter angepasst. Die drei Protokolle führten zu vergleichbaren Ansprechraten (80%, bzw. 63% bzw. 67%), vergleichbarem progressionsfreiem Überleben (16, bzw. 16, bzw. 14 Monate) und vergleichbaren 1-Jahres-Überlebensraten (80%, bzw. 82%, bzw. 80%). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 30%, bzw. 20%, bzw. 22% beobachtet. Behandlungsabbrüche wurden bei 26%, bzw. 16%, bzw. 14% festgestellt, was darauf hinweist, dass VMP etwas häufiger Grad 3 und 4 Nebenwirkungen nach sich zieht, ohne bei den älteren Patienten zu besseren Überlebensdaten zu führen. Auch in dieser Studie wurde ein Geriatric Assessment durchgeführt und die Patienten drei Gruppen (‘Fit‘, ‘Unfit‘ und ‘gebrechlich‘) zugeordnet. Ansprechraten und Überlebensdaten korrelierten mit der Einstufung ebenso wie Toxizität und Therapieabbrüche, die bei den gebrechlichen Patienten am häufigsten zu verzeichnen waren.

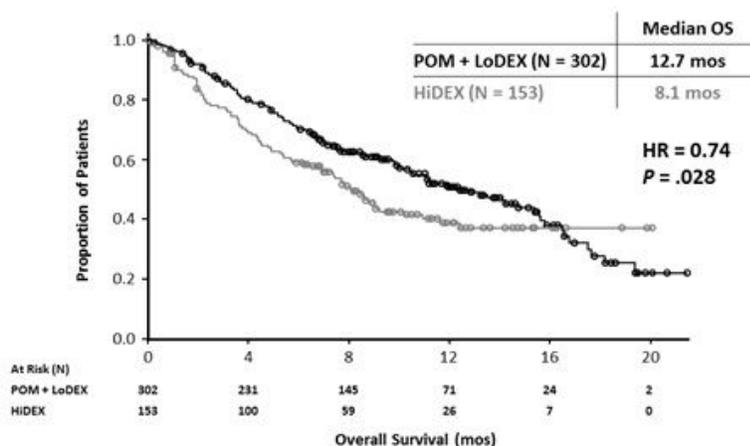
Eine ähnliche Vergleichsstudie wurde für Lenalidomid-basierte Protokolle vorgestellt (Palumbo et al., Italien). Dabei wurden jeweils 9 Zyklen MPR (= Melphalan, Prednison, Lenalidomid) mit CPR (= Cyclophosphamid, Prednison, Lenalidomid) bzw. mit RP (= Lenalidomid, Prednison) gefolgt von entweder Lenalidomid oder Lenalidomid+Prednison Erhaltungstherapie bei älteren Patienten (medianes Alter: 73 Jahre) verglichen. Die Ergebnisse zeigten ähnlich wie bei dem oben angeführten Vergleich von VMP, VCP und VP keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit (Ansprechrate: MPR/CPR: 75% vs. RP: 79%, 2-Jahres progressionsfreie Überlebensrate: 55% vs. 49%, 2-Jahres Überlebensrate: 84% vs. 80%). Allerdings war MPR mit stärkerer hämatologischer Toxizität als CPR verbunden (67% vs. 31%). Sekundäre primäre

Malignome wurden bei 5, bzw., 2, bzw. 1 Patienten in der MPR, CPR bzw., PR Gruppe beobachtet.

Diese Ergebnisse sind für die klinische Praxis relevant, da bei älteren Patienten eine Therapiekombination aus einer neuen Substanz+Prednison gleich gute Therapieresultate wie eine Trippelkombinationen mit Alkylantien (= Wirkstoffe der klassischen Chemotherapie) erbringt, aber besser toleriert wird. Bei jüngeren alten Patienten sollte allerdings auf die Kombination mit einem Alkylans nicht ohne entsprechende Datenlage verzichtet werden.

Beim diesjährigen ASH Meeting wurde auch die **finale Auswertung der MM03 Studie** (Dimopoulos et al., Griechenland) vorgestellt, die Pomalidomid+niedrig dosiertes Dexamethason (Pom-ldDex) mit hoch dosiertem Dexamethason (hdDex) bei mehrfach vorbehandelten (median: 5 Therapielinien), vorwiegend Lenalidomid- und Bortezomib-resistenten (73%) Patienten verglichen hat. **Pom-ldDex war in allen Zielparameter der hdDex Behandlung überlegen** (Ansprechrate: 33% vs. 10%, progressionsfreies Überleben 4.0 vs. 1.9 Monate, Gesamtüberleben 12.7 vs. 8.1 Monate) Diese Ergebnisse waren unabhängig von der zytogenetischen Risikogruppe und vom Patientenalter und wurden erzielt, obwohl 50% der Patienten im hdDex Arm nach Therapieversagen auf Pom-ldDex wechseln konnten. Die wesentlichsten Grad 3/4 Nebenwirkungen betrafen Neutropenie (48% vs. 16%) und Infektionen (30% vs. 24%), während thromboembolische Komplikationen (1% vs. 0) und Neuropathie (1% vs. 1%) selten beobachtet wurden. In der Pom-ldDex Gruppe beendeten 9% und im hdDex Arm 10% die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Pom-ldDex empfiehlt sich somit für die Behandlung umfangreich vorbehandelter, selbst Bortezomib- und/oder Lenalidomid-resistenter Patienten.

Abbildung 2. Pomalidomid-Dexamethason führt zu signifikant längerem Überleben im Vergleich zu einer hochdosierten Dexamethason Therapie (Dimopoulos et al., ASH 2013).



Bemerkenswert sind auch die **Studienergebnisse (Phase II Studien)**, die mit **Carfilzomib-Kombinationen** bei neu diagnostizierten sowie bei vorbehandelten Patienten erzielt wurden. Als Kombinationspartner wurden IMiDs (Thalidomid), Alkylantien (Cyclophosphamid, Melphalan) und Clarythromycin untersucht. Aus Platzgründen soll hier exemplarisch die Studie des European Myeloma Networks (Sonneveld, Niederlande) mit folgendem Behandlungsprotokoll angeführt werden. Vier Zyklen Carfilzomib (Dosisescalation von Carfilzomib von 20mg bis auf 54mg/kg) in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (Cfz-Thal-Dex) gefolgt von ASCT (= autologe Stammzelltransplantation) gefolgt von 4 Zyklen Cfz-Thal-Dex Konsolidierungstherapie. Bereits nach Beendigung der Induktionstherapie wurde eine Ansprechrate von 96% insgesamt, davon eine CR/nCR (=komplette Remission/ beinahe komplette Remission) Rate von 19% erreicht. Nach Ende des Behandlungsplans wurde bei allen Patienten zumindest ein partielles Ansprechen und bei 49% eine CR/sCR (= komplette Remission, stringente komplette Remission) erzielt. Diese Ergebnisse waren unabhängig vom Krankheitsstadium oder Zytogenetik.

Key Messages:

- Kontinuierliche Therapie mit Lenalidomid+niedrig dosiertem Dexamethason bis zum Progress oder zu Unverträglichkeit verlängert des Progressionsfreie- und Gesamtüberleben im Vergleich zu MPT
- Geriatric Assessement Score zeigt größere prognostische Relevanz als Zytogenetik bei älteren Patienten
- Carfilzomib-Kombinationstherapien ermöglichen hohe Ansprechraten inklusive kompletter Remissionen bei guter Toleranz
- Mehrere neue Medikamente mit Wirksamkeit als Monosubstanz befinden sich bereits in klinischer Testung
- Pomalidomid+niedrig dosiertes Dexamethason verlängert Überlebenszeit im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason bei mehrfach vorbehandelten Patienten