Kongressbericht vom ASH 2011 aus San Diego

Autoren: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, PD Dr. med. Kai Neben, Dr. med. Jens Hillengass, Dr. med. Dirk Hose, Dr. med. Marc Raab

Auf dem letztjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) vom 9. – 13. Dezember 2011 in San Diego wurden neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms erörtert und vielversprechende Daten aus Grundlagen- und klinischer Forschung vorgestellt. Das Spektrum reichte von aktuellen Studien, die neue Substanzen einbinden, hin zu Standarddiagnostik, molekularer Diagnostik und relevanten Bildgebungs-Daten bei Patienten mit monoklonalen Plasmazellerkrankungen. Im Folgenden sind die Informationen zusammengefasst, die beim aktuellen ASH-Meeting als besonders interessant zum Thema Multiples Myelom und monoklonale Plasmazellerkrankungen erachtet wurden.

Stammzelltransplantation

In den Vorträgen der „Education-Session“ zum Thema Multiples Myelom stand die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen im Mittelpunkt. Um die Voraussetzungen für die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen besonders günstig zu gestalten, wird in der Regel vor der Transplantation eine Behandlung zur Reduktion der Tumormasse durchgeführt. Im Vortrag von Frau Professor Donna Reece aus Toronto wurde ein Überblick über die Therapieprotokolle zur Reduktion der Myelomzellen unter Hochdosistherapie gegeben. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Kombinationstherapien auf der Basis von Bortezomib oder Lenalidomid sich international durchgesetzt haben. In Europa wird eine Dreierkombination, welche Bortezomib-haltig ist, überwiegend angewendet. In Nordamerika wird oft mit Lenalidomid-basierter Therapie begonnen. Es ist zu beachten, dass in Europa die Lenalidomid-basierte Induktionstherapie durch die Krankenkassen nicht gegenfinanziert wird. Zunehmend werden Therapien geprüft, die sich an die Hochdosistherapie anschließen und die durch die intensive Therapie erreichte Remission weiter verbessern. Diese Behandlungen werden Konsolidierungstherapien genannt. Durch die Konsolidierungstherapien kann eine molekulare Remission des Multiplen Myeloms erzielt werden. Italienische und französische Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die molekularen Remissionen mit einer besonders

langen krankheitsfreien Zeit korrelieren. In einem zweiten „Education-Vortrag“ wurde ausführlich die Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie des Multiplen Myeloms diskutiert. Die Behandlung mit Lenalidomid wird als besonders verträglich beschrieben. Die Nebenwirkungen des Lenalidomides während der Erhaltungstherapie sind als gering einzuschätzen. Daten zum Bortezomib zeigen, dass besonders Hochrisikopatienten von einer Erhaltungstherapie mit Bortezomib profitieren. Beide Behandlungsformen sind gegenwärtig durch die Krankenkassen nicht gegenfinanziert. Eine Alternative stellt das Thalidomid dar. Thalidomid kann in niedriger Dosierung (z.B 50mg pro Tag) ebenfalls das „Progression-free-survival“ bei guter Verträglichkeit verlängern. Patienten, welche weniger als 90%-Tumormassenreduktion nach Hochdosistherapie erreichen, können von dieser Thalidomid-Therapie profitieren. Auf Grund der gestiegenen Lebenserwartung der Patienten mit Multiplem Myelom werden auch zunehmend die Nebenwirkungen der Behandlung in den Mittelpunkt rücken. Eine besonders gravierende Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweittumoren. Diese können direkt durch die Krankheit mitinduziert sein. Eine zweite Möglichkeit ist, dass die Behandlung des Multiplen Myeloms die Rate der Zweittumoren erhöht. Insbesondere Beobachtungen zur Erhöhung der Zweittumoren während einer Langzeit-Lenalidomid-Behandlung wurden ausführlich diskutiert. Gegenwärtig schätzt man den Nutzen einer Langzeit-Lenalidomid-Behandlung wesentlich höher ein, als die Möglichkeit einen Zweittumor während dieser Erhaltungstherapie zu entwickeln.

VISTA-Studie

Die VISTA-Studie hat vor einigen Jahren zur Zulassung von Bortezomib (Velcade) in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms geführt. Innerhalb dieser Studie wurden Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation in Frage kamen, entweder mit Melphalan plus Prednison (MP) alleine oder in Kombination mit Velcade (MPV) behandelt. Auf dem ASH 2011 wurden nun die Langzeitergebnisse dieser Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren vorgestellt. Der bereits initial berichtete Überlebensvorteil der Velcade-haltigen Kombination gegenüber dem alleinigen MP-Schema konnte bestätigt werden (aktuelle Analyse: Überlebensvorteil von 13 Monaten für Patienten im VMP-Arm). Eine wichtige Information ist, dass Patienten im Rezidiv nach der MPV-Therapie genauso gut auf eine Rezidivtherapie ansprechen wie Patienten, die mit dem MP-

Schema allein behandelt wurden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Velcade zu keiner erhöhten Rate an Zweittumoren führt (relatives Risiko ca. 1,5 % pro Jahr in beiden Therapiearmen). Somit ist die MPV-Therapie weiterhin als ein Standard in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms anzusehen für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.

MM-015 Studie

Innerhalb dieser Studie wurde der Effekt von Lenalidomid (Revlimid) in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms untersucht. Es wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation geeignet waren. Es handelt sich um eine dreiarmige Studie, in der die Patienten entweder mit Melphalan plus Prednison alleine (MP), in Kombination mit Revlimid (RMP) oder mit RMP und einer zusätzlichen Erhaltungstherapie mit Revlimid (RMP-R) behandelt wurden. Während die Patienten im MP- (13 Monate) und RMP-Arm (14 Monate) ein nahezu identisches progressions-freies Überleben (PFS) zeigten, war das PFS im RMP-R mit 31 Monaten den anderen beiden Therapiearmen signifikant überlegen. Ausserdem deutete sich ein Überlebensvorteil für Patienten an, die im RMP-R Arm behandelt wurden. Hervorzuheben ist allerdings, dass in den beiden Revlimid-haltigen Therapiearmen eine erhöhte Rate an Zeittumoren beobachtet wurde (in dem RMP-R-, RMP- und MP-Arm jeweils 12, 10 und 4 Patienten mit Zweittumoren, was einem relativen Risiko von ca. 3% pro Jahr für Patienten in den beiden Revlimid-Armen entspricht, an einem Zweittumor zu erkranken). Diese Studie unterstreicht die Bedeutung einer Erhaltungstherapie auch für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. Da mit Revlimid in Tablettenform behandelt wird, ist diese Therapie besonders Patienten-freundlich. Die beim ASH 2011 vorgestellten Daten werden möglicherweise dazu führen, Revlimid in der Primärtherapie bald zuzulassen. Gegenwärtig werden in Europa die Kosten einer Revlimid-Therapie nur in der Rezidivtherapie von den Kostenträgern übernommen. Wegen der erhöhten Rate an Zweittumoren ist zu hinterfragen, ob eine gleichzeitige Kombination von Revlimid mit dem MP-Schema von Vorteil ist oder ob die beiden Therapien nicht besser nacheinander appliziert werden sollten.

GMMG-HD4 Studie

Innerhalb dieser Therapie-Optimierungsstudie wurden von 2005 bis 2008 insgesamt 399 Patienten in Deutschland eingeschlossen (siehe Abb. 1). Jüngere Patienten bis zu einem Alter von 65 Jahren erhielten entweder eine Bortezomib (Velcade)-haltige Therapie vor und nach autologer Blutstammzell-Transplantation (3 x PAD Induktionstherapie → zweifache autologe Blutstammzell-Transplantation → Erhaltungstherapie mit Bortezomib), oder eine Standardtherapie ohne Bortezomib (3 x VAD Induktionstherapie → zweifache autologe Blutstammzell-Transplantation → Erhaltungstherapie mit Thalidomid). Im Rahmen der Studie wurde unter anderem untersucht, ob genetische Veränderungen in den Tumorzellen einen Einfluss auf das Therapieergebnis haben (es wurde eine sogenannte Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) durchgeführt). Es zeigte sich, dass Patienten im Bortezomib-haltigen Therapiearm gegenüber Patienten im Standardarm ein verbessertes Progressions-freies- und Gesamtüberleben für alle untersuchten genetischen Veränderungen aufwiesen (es wurden insgesamt 12 verschiedene genetische Veränderungen untersucht). Insbesondere profitieren Patienten mit den beiden Hochrisiko-Veränderungen t(4;14) und del(17p) von der Bortezomib-haltigen Therapie (25% aller Patienten). Während von den Patienten mit einer del(17p) nach 3 Jahren im Standardarm nur 17% am Leben waren, so waren es im Bortezomib-haltigen Arm 69%. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit einer der beiden Hochrisiko-Veränderungen t(4;14) oder del(17p) eine Bortezomib-haltige Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation bekommen sollten. Dieser Beitrag der GMMG-Studiengruppe wurde wegen seiner weitreichenden Bedeutung mit in die „ASH-Highlight-Session“ aufgenommen.

Neue Substanzen

Trotz großer Erfolge der letzten 10 Jahre bei der Verbesserung der Behandlungsoptionen für Patienten mit Multiplem Myelom wird die Erkrankung bei der weitaus überwiegenden Zahl aller Patienten früher oder später wieder aktiv. Daher liegt auch weiterhin ein besonderer Fokus der Forschung auf der Suche nach neuen Substanzen im Kampf gegen diese bösartige Erkrankung. Erfreulicherweise wurde auch dieses Jahr wieder über Ergebnisse einer ganzen Reihe klinischer Studien mit diesen neuen Medikamenten auf dem ASH-Kongress berichtet (siehe Abb. 2).

Der neue Immunmodulator Pomalidomid (Weiterentwicklung von Thalidomid und Lenalidomid) bestätigte seine Aktivität auch bei Lenalidomid-resistenten Patienten in mehreren Studien. Immerhin etwa jeder dritte dieser Patienten erreichte mindestens eine partielle Remission durch die Einnahme von Pomalidomid und Dexamethason. Interessant in diesem Zusammenhang war die Bedeutung der Kombination mit Dexamethason, da in einer Studie ein Teil der Patienten nur mit Pomalidomid behandelt wurde - mit deutlich schlechteren Ergebnissen.

Die zweite große Gruppe an Substanzen stellt die neue Generation von Proteasomeninhibitoren dar. Carfilzomib ist in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten und zeigt beeindruckende Ergebnisse bei sowohl rezidivierten als auch neu diagnostizierten Patienten, insbesondere in Kombination mit Revlimid. Der neue, als Tablette verabreichbare Proteasomeninhibitor MLN9708 zeigt ebenfalls erste vielversprechende Ergebnisse, unter anderem auch in Kombination mit Lenalidomid. Erfreulicherweise scheinen bisher alle neuen Proteasomeninhibitoren allenfalls geringgradige Nervenschädigungen (Neuropathien) zu verursachen, eine Nebenwirkung, die die Therapie mit Bortezomib bei einigen Patienten erheblich einschränkt.

In einer großen randomisierten Studie wurde der HDAC-Inhibitor Vorinostat in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason alleine getestet. Finale Ergebnisse liegen nun vor und und fielen in der Gruppe der Patienten mit einem bis drei Rezidiven nicht ganz so erfreulich aus, wie erhofft. Es ist eine Verbesserung der Ansprechraten unter Hinzunahme von Vorinastat zu verzeichnen, jedoch führte das nur zu einer relativ geringen Verlängerung der krankheitsfreien Zeit. In der Gruppe der Bortezomib-resistenten Patienten, die in einer separaten, nicht-randomisierten Studie untersucht wurden, zeigte sich jedoch eine beeindruckende Rate an teilweise langfristiger Krankheitsstabilisierung. Vorinostat ist daher zumindest für diese Patientengruppe eine beachtenswerte Substanz.

Aus der Gruppe der therapeutischen Antikörper zeigt Elotuzumab, ein Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CS1, in einer Phase II Studie derzeit die vielversprechendsten Ergebnisse mit außerordentlich hohen Ansprechraten bei rezidivierten Patienten in Kombination mit

Lenalidomid/Dexamthason. Hier sind nun randomisierte Phase III-Studien sowohl für neu-diagnostizierte als auch für Patienten im Rezidiv eröffnet. Weitere Studien mit diesem Antikörper in Kombination mit anderen Immunmodulatoren sind bereits in Planung. Weitere Antikörper gegen unterschiedliche Zielmoleküle befinden sich in klinischer Entwicklung.

Man kann zusammenfassend festhalten, dass insbesondere von der neuen Generation der Proteasomeninhibitoren und Immunmodulatoren sowie der therapeutischen Antikörper in absehbarer Zukunft ein weiterer Fortschritt in der Therapie des Multiplen Myeloms zu erwarten sein wird. Zusätzlich zu den bereits genannten Substanzen ist eine Vielzahl an Kombinationspartnern zu Bortezomib und Lenalidomid in früher klinischer Entwicklung, die allerdings alle ihren effektiven Nutzen in großen Studien noch unter Beweis stellen müssen. Die Herausforderung der Zukunft wird es sein, die optimale Kombination mehrerer Substanzen zielgerichtet auf bestimmte Patientengruppen abzustimmen, um somit den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.

Standarddiagnostik und Bildgebung bei monoklonalen Plasmazellerkrankungen

Die Routinediagnostik bei Patienten mit monoklonaler Plasmazellerkrankung beinhaltet in der Zwischenzeit eine komplexe Vielfalt an laborchemischen, pathologischen und bildgebenden Untersuchungen. Eine Arbeitsgruppe aus Philadelphia wertete aus, welche diagnostischen Verfahren und Tests bei 55 Patienten durchgeführt worden waren, die sich in ihrem Zentrum zur Hochdosischemotherapie vorgestellt hatten. Es stellte sich heraus, dass die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks mittels FISH und die Messung der monoklonalen Leichtketten im Urin und im Serum am häufigsten nicht bei den Patienten durchgeführt worden waren. Dabei nahm die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum im Beobachtungsszeitraum zu, während die Leichtketten im Urin weniger häufig bestimmt wurden.

Eine andere Studie untersuchte die prognostische Wertigkeit des Schwer-Leichtkettentests (Heavy Chain/ Light-Chain Assay, HLC) im Serum. Dieser misst die Bindungsstellen der leichten und schweren Ketten der Immunglobuline. Patienten bei denen eine Remission mittels der Messung des HLC dokumentiert werden konnte, hatten ein niedrigeres Risiko für ein Therapieversagen und ein besseres progressionsfreies Überleben. Für eine

Normalisierung des bereits etablierten freien Leichtkettentests (FLC) zeigte sich in der aktuellen Studie keine prognostische Signifikanz.

Eine weitere Studie befasste sich mit der prognostischen Bedeutung des FLC bei Patienten mit smoldering Multiplem Myelom. Ein Testergebnis der Ratio der freien Leichtketten von > 100 oder < 0,01 identifizierte eine Patientengruppe von denen 76% innerhalb von 2 Jahren Symptome eines therapiepflichtigen Myeloms entwickelten. Die Autoren gehen davon aus, dass die Gruppe der Patienten mit smoldering Myelom daher neu definiert werden muss.
Eine Vergleichsstudie von konventionellem Röntgen-Skelettstatus mit der sogenannten EOS-Bildgebung, welche mittels einer radiologischen Bildgebung in 2 Ebenen in einem Untersuchungsgang den gesamten Körper mit niedriger Strahlendosis untersuchen kann, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsmethoden bei der Detektion von myelom-assoziierten Knochenveränderungen. Ungenügende Sensitivität zeigte die EOS-Bildgebung lediglich bei Patienten mit einem Body Mass Index von > 30. Der hauptsächliche Vorteil der neuen Methode bezieht sich auf den Patienten-Komfort, da keine Umlagerung während der Untersuchung notwendig ist.

Die Arbeitsgruppe um Frau Dr. Zamagni aus Bologna stellte eine Studie vor, die bereits beim letzten ASH-Meeting 2010 auf großes Interesse gestoßen war. Es wurde nachgewiesen, dass fokale Läsionen in der PET-CT von prognostischer Bedeutung für Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom sind. Persistieren solche Läsionen auch nach der Therapie, so geht dies mit einer schlechteren Prognose einher. Neue Daten der aktuellen Präsentation zeigten eine Korrelation von bildgebendem und serologischem Ansprechen.

Die Myelom-Forschungsgruppe des National Cancer Institutes der USA unter der Leitung von Prof. Ola Landgren untersuchte jeweils 10 Patienten mit MGUS, smoldering Myelom und symptomatischem Myelom mit verschiedenen molekularen und Standard-Bildgebungsmethoden. Darunter konventioneller Röntgen-Skelettstatus, PET, CT, sowie konventionelle und funktionelle MRT. Es zeigte sich dass die neuen Verfahren eine beträchtliche Anzahl an Veränderungen im Zusammenhang mit der Erkrankung zeigten, auch wenn die konventionelle Röntgenuntersuchung negativ war. Es wurden auch einzelne Veränderungen in der asymptomatischen Gruppe gefunden. Die Autoren schließen daraus,

dass die neuen Verfahren neue Informationen über Faktoren der Erkrankung liefern und schlagen vor, dass untersucht werden sollte ob, diese für die Voraussage eines Übergangs in die symptomatische Erkrankung verwendet werden können. Darüber hinaus sollte die Bedeutung dieser Verfahren zur Messung einer Resterkrankung nach Erreichen einer serologisch gemessenen Remission evaluiert werden.

Die Myelom-Forscher Gruppe aus Little Rock, Arkansas um Prof. Barlogie untersuchte die prognostische Signifikanz von fokalen Läsionen in MRT und PET im Vergleich zu anderen bekannten Faktoren wie Laborparametern und den Ergebnissen von zytogenetischen und genexpressionsanalytischen Faktoren bei Patienten mit MGUS und asymptomatischem Multiplem Myelom. Die Bildgebungsparameter zeigten einen Einfluss auf die Zeit zum Progress der Erkrankung sowie auf die Zeit bis zur Therapiepflichtigkeit. In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Anzahl an MRT-Läsionen bei Erstdiagnose, das Vorhandensein von zytogenetischen Aberrationen sowie ein ungünstiger Genexpressionsscore mit dem höchsten Risiko für den Progress der Erkrankung einhergehen.

Dieselbe nordamerikanische Arbeitsgruppe untersuchte darüber hinaus die prognostische Bedeutung der beiden genannten Verfahren bei Patienten, die im Rahmen der Total Therapy 2 und 3 Therapieprotokolle behandelt wurden. Auch hier zeigte sich eine ungünstigere Prognose, bei einer hohen Anzahl fokaler Läsionen in PET oder MRT. Interessanterweise ging die Auflösung fokaler Läsionen im PET vor der Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation mit einer besseren Prognose einher. Diese Beobachtung unterstützt die klinische Erfahrung, dass die Hochdosistherapie besser wirkt, wenn nur noch eine geringere residuelle Tumormasse besteht.

Die Arbeitsgruppe aus Athen um Prof. Moulopoulos und Prof. Dimopoulos untersuchte den Zusammenhang des Infiltrationsmusters im MRT mit zytogenetischen Veränderungen der Myelomzellen im Knochenmark bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom. Auffälligkeiten im MRT korrelierten mit Parametern einer fortgeschrittenen Erkrankung und ein fokaler Befall ging mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Nierenschädigung einher. Wenn Patienten lediglich mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden, zeigten Patienten mit diffusem Befallsmuster eine schlechtere Prognose. Wurden jedoch

neue Medikamente verwendet zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit verschiedenen Mustern im MRT. Der diffuse Befall war mit zytogenetischen Hochrisiko-Aberrationen korreliert und zeigte insgesamt einen ungünstigen prognostischen Einfluss.

Die niederländische Gruppe um Sonja Zweegman untersuchte die Wertigkeit der 18-Fluor-PET für die Messung der Osteoblastenaktivität bei Patienten, die mit Bortezomib therapiert wurden. Es zeigte sich, dass dieses Verfahren sehr gut mit der bisher verwendeten „Mineral Apposition Rate“ korreliert und diese eventuell in der Zukunft ablösen könnte.

Unsere eigene Heidelberger Arbeitsgruppe untersuchte die Bedeutung der fokalen Läsionen im MRT bei symptomatischen Myelompatienten initial und nach Hochdosischemotherapie. Es zeigte sich eine stärkere prognostische Bedeutung für die Anzahl der Läsionen nach Stammzelltransplantation. Wir gehen daher davon aus, dass residuelle Myelomherde nach Therapie eine große Bedeutung haben und dass diese möglicherweise die Quelle für ein Rezidiv der Erkrankung sind.

Zusammenfassend zeigte sich beim diesjährigen ASH-Meeting mehr noch als im vergangenen Jahr ein noch weiter zunehmendes Interesse an der Bildgebung bei Patienten mit monoklonalen Plasmazellerkrankungen. Mehrere große Arbeitsgruppen haben sich in der Zwischenzeit dieses Themas angenommen, wodurch sehr interessante und vor allem auch für den klinischen Alltag äußert relevante Daten gewonnen werden konnten.

Molekulare Diagnostik

Die molekulare Diagnostik beim Multiplen Myelom erweitert die Basisdiagnostik (konventionell und bildgebend) und ermöglicht 1) eine Risikostratifikation und Erfassung therapeutischer Zielstrukturen sowie 2) eine hoch-sensitive Aussage über das Therapieansprechen (Remissionsbeurteilung).

1) Die Risikostratifikation erfolgt dabei durch eine Charakterisierung des Myelomzell-Klons. Hintergrund ist, dass es sich beim Multiplen Myelom – vom klinischen Erscheinungsbild eine relativ einheitliche Entität – auf molekularer Ebene um eine vielschichtige Erkrankung handelt. Subgruppen des Multiplen Myeloms können einerseits therapieabhängig unterschiedliche Prognose haben, andererseits können innerhalb von Subgruppen Zielstrukturen für eine individualisierte Therapie exprimiert werden. Prognostische Informationen können mittels eines Metascores zusammengefasst werden. Voraussetzung ist die hochreine Darstellung der Myelomzellpopulation aus Knochenmarkaspiraten:

i) Veränderungen des Erbmaterials Desoxyribonukleinsäure (DNS) in Myelomzellen werden mittels Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) erfasst. Prognostisch relevant sind hier insbesondere das Vorliegen einer Translokation t(4;14), ein Verlust des kurzen Armes von Chromosom 17 (del17p), sowie Zugewinne des langen Armes von Chromosom 1 (1q-Zugewinn). Die prognostische Relevanz dieser genetischen Veränderungen ist zum Teil von der realisierten Therapie abhängig und scheint z.T. durch Bortezomib- beinhaltende Induktions- und Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation aufgehoben zu werden (Abstract 332). Eine iFISH-Analyse ist bei geeigneter Logistik und Untersuchungstechnik - auch im Rahmen von Multicenter-Studien wie der GMMG-HD4-Studie - bei über 90% der Patienten möglich und sollte für jeden symptomatischen Myelompatienten mit der Option einer intensiven Therapie durchgeführt werden. Sie wird von den Krankenkassen übernommen. Erstmals wurde auch eine prognostische Relevanz chromosomaler Aberrationen bei asymptomatischen Patienten im Sinne einer Progression in ein therapiepflichtiges Myelom, gezeigt (Abstract 3955).

ii) Mittels Genexpressionsanalyse (GEP) unter Verwendung von DNS-Microarrays wird das Messenger-Ribonukleinsäure- (mRNS-) Expressionsprofil quasi aller im menschlichen Genom vorhandenen Gene ermittelt. Es können die Proliferationsrate der Myelomzellen, hochsignifikante GEP-basierte Risikoscores (UAMS (University of Arkansas for Medical Sciences) - 70 Gen-Score, IFM (French Francophone Myeloma Intergroup) -15-Gen-Score) sowie einzelne prognostisch und ggf. therapeutisch relevante Gene (z.B. Aurora-Kinase) erfasst werden und damit eine sehr präzise Risikostratifikation erfolgen. Eine Genexpressionsanalyse ist bei geeigneter Logistik und Untersuchungstechnik - auch im Rahmen von Multicenter-Studien wie der GMMG-MM5-Studie bei 85% der Patienten möglich. Mittels geeigneter Analysemethoden ("Genexpressions-Report, GEP-R") kann eine Genexpressionsanalyse nunmehr auch im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt werden (Abstract 3940). Die GEP wird in den Vereinigten Staaten von Amerika bereits von einigen Krankenkassen übernommen. Erstmals wurde auch eine prognostische Relevanz der Genexpressionsanlayse bei asymptomatischen Patienten im Sinne einer Progression in ein therapiepflichtiges Myelom gezeigt (Abstract 3955).

iii) Die Vielzahl der prognostischen Faktoren lassen sich in einen einzigen prognostischen Score zusammenfassen

iv) Eine weitverbreitete Klasse kleiner, nicht Protein-codierender RNAs (Ribonukleinsäuren) zeigt ebenfalls eine prognostische Bedeutung bezüglich ereignisfreiem und Gesamtüberleben

v) Die Sequenzierung des Gesamtgenoms bzw. der Protein codierenden Teile des Genoms zeigt gegenwärtig keine prognostische Relevanz

2) Die Tiefe der durch eine Therapie erzielten Remission steht in engem Zusammenhang mit dem ereignisfreien und Gesamtüberleben. Gleichzeitig stellt das Erreichen einer molekularen kompletten Remission die Voraussetzung für eine Heilung des Multiplen Myeloms dar. Diese weitergehende Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt innerhalb klinischer Studien wie der GMMG-MM5 Studie in einem abgestuften Vorgehen.

Abbildung 1: GMMG-HD4 /HOVON-65 Studie: zwischen 2005 und 2008 wurden insgesamt 399 Patienten in Deutschland in die Studie eingeschlossen

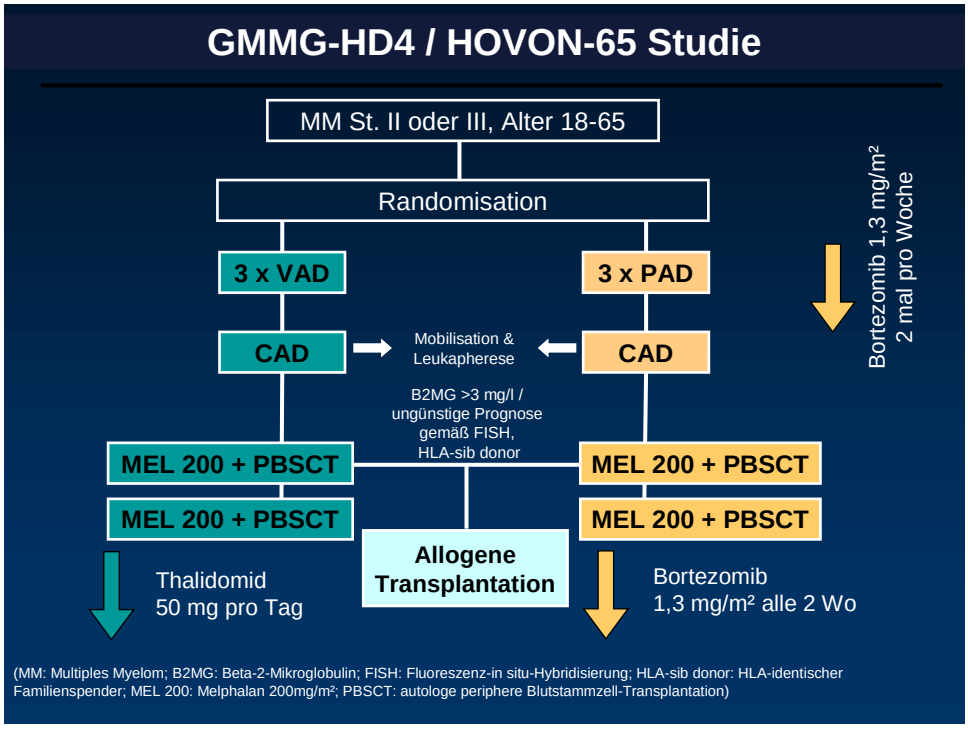
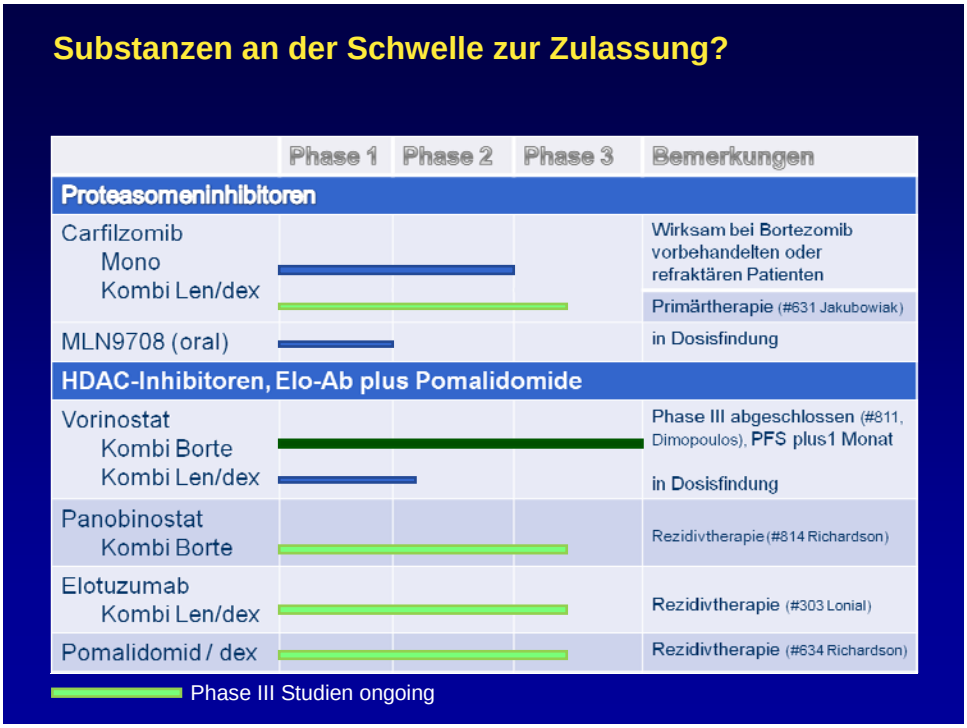
Abbildung 2: Fortschritte in der klinischen Entwicklung von neuen Substanzen