

Multiples Myelom: ASH 2010 Update

Beim diesjährigen ASH Meeting wurden die Ergebnisse mehrerer wichtigen Studien zum ersten Mal vorgestellt oder aktualisiert, sodass hier nur eine Selektion von klinisch besonders interessanten Themen vorgestellt werden kann.

Therapiestrategien bei ‚jüngeren‘ Patienten

Velcade-Thalidomid-Dexamethason (VTD)

Die Kombination aus Bortezomib (Velcade®) – Thalidomid – Dexamethason (VTD) zeigte im Vergleich zu einer Kombination aus Thalidomid und Dexamethason (TD) beeindruckende Überlegenheit. Ansprechraten und progressionsfreies Überleben waren deutlich besser. Die höheren Ansprechraten waren bereits nach 3 Zyklen vor der autologen Transplantation als auch nach der Doppeltransplantation nachweisbar. Außerdem zeigten Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Faktoren gleich gute Ergebnisse wie Patienten mit günstigeren prognostischen Faktoren. Das Gesamtüberleben lässt aber derzeit keinen Unterschied im Vergleich zu TD erkennen.

Abbildung 1. Responseraten mit VTD und TD bei Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren

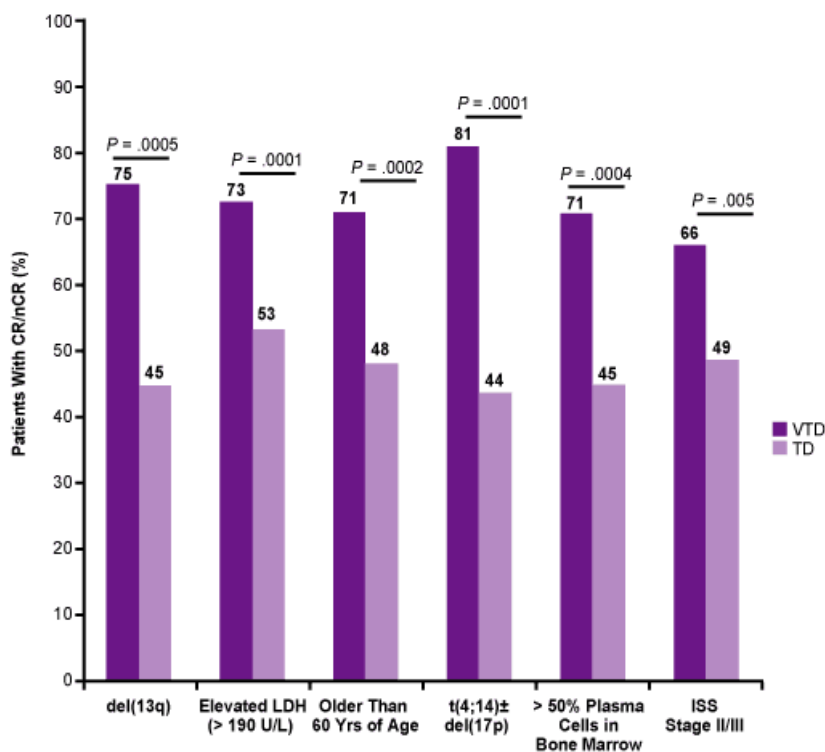


Tabelle 1. Ansprechraten bei Patienten im Therapieverlauf VTD vs. TD

CR/nCR Rate, %	VTD (n = 236)	TD (n = 238)	P Value
Treatment stage			
▪ Induction	31	11	< .0001
▪ First ASCT	52	31	< .0001
▪ Second ASCT	55	41	.0024
▪ Consolidation	62	45	.0002

- VTD treatment significantly associated with upgrade of response following consolidation
 - Absolute CR upgrade, VTD vs TD: 10.81% vs 5.85%

Konsolidierung mit Velcade®-Dexamethason-Thalidomid (VDT)

Wichtig für die Therapieplanung beim individuellen Patienten sind auch die Ergebnisse der Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen VDT. Damit konnte nicht nur die Rate an kompletten Remissionen deutlich erhöht, sondern auch der Prozentsatz von Patienten, die eine sogenannte molekulare Remission erreichen, deutlich gesteigert werden.

Velcade®-Adriamycin-Dexamethason (PAD) gefolgt von Velcade®-Erhaltungstherapie vs. Vincristin-Adriamycin-Dexamethason (VAD) gefolgt von Thalidomid-Erhaltungstherapie

Auch in dieser Studie erwies sich das Velcade®-basierte Therapieprotokoll dem früheren standardmäßigen VAD Regime gefolgt von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie überlegen. Die neue Therapie war in den Zielparametern Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, und Gesamtüberleben dem herkömmlichen Therapiekonzept inklusive Erhaltungstherapie mit Thalidomid überlegen. Die Erhaltungstherapie war für insgesamt 2 Jahre geplant. Bortezomib wurde in dieser Phase alle 2 Wochen verabreicht und relativ gut toleriert. Die vorgesehene 2-jährige Therapie wurde aber nur von 29% der Patienten komplett absolviert. Bemerkenswert ist auch hier wieder die Überlegenheit von Bortezomib bei Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Faktoren.

Velcade®-Dexamethason-Revlimid® (VDR) vs. Velcade®-Dexamethason-Revlimid®-Cyclophosphamid (VDR-C) vs. Velcade®-Dexamethason-Cyclophosphamid (VDC) vs. Velcade®-Dexamethason-Cyclophosphamid modifiziert (VDC modifiziert)

Der Vergleich von 4 verschiedenen Velcade®-Dexamethason-basierten Therapieprotokollen ergab eine klare Botschaft. Durch die Kombination von VD mit Revlimid® oder mit Cyclophosphamid können Ansprechraten von 100% erreicht werden. Eine Hinzuziehung eines 4. Medikaments führt nur zu erhöhter Toxizität, aber zu keinem weiteren klinischen Nutzen.

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

Drei Studien haben die beachtliche Wirkung einer Erhaltungstherapie mit Revlimid® aufgezeigt. Zwei Studien wurden bei jüngeren Patienten nach autologer Transplantation durchgeführt, wobei bei einer Untersuchung nach der Transplantation noch eine sogenannte Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen Revlimid®-Dexamethason vor Beginn der Erhaltungstherapie verabreicht wurde. In beiden Studien wurde das Risiko für eine Krankheitsprogression um etwa 60% reduziert. Dieser Vorteil wurde bei allen Risikogruppen beobachtet. Außerdem wurde die Revlimid®-Erhaltungstherapie bemerkenswert gut toleriert. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde allerdings bisher nicht beobachtet.

Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach autologer Transplantation

In 2 Studien konnte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Thalidomid-Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation gezeigt werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ließ sich allerdings nicht nachweisen. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik wiesen allerdings keinen Nutzen und jene mit einer Del 17p sogar eine Verkürzung der Überlebenszeit auf.

Therapiestrategien bei älteren Patienten

Melphalan-Prednison-Thalidomid-Velcade® (MPTV) gefolgt von Velcade®-Thalidomid (VT) Erhaltungstherapie mit Melphalan-Prednison-Velcade® (MPV)

Die Präsentation aktualisierter Ergebnisse der schon früher präsentierten Studien bestätigte die schon bekannten Trends. Melphalan-Prednison-Thalidomid-Velcade® (MPTV) gefolgt von Velcade®-Thalidomid (VT)-Erhaltungstherapie mit Melphalan-Prednison-Velcade® (MPV) zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies Überleben. Ein signifikanter Unterschied der Überlebensrate nach 3 Jahren wurde allerdings nicht beobachtet (85% vs. 80%). Die Kombinationstherapie war mit einer deutlich höheren Toxizität vergesellschaftet, wobei die Häufigkeit schwerer Polyneuropathien durch die Änderung des Therapieregimes mit Verlängerung der Therapieintervalle für Velcade® auf einmal (statt zweimal) wöchentlich wesentlich reduziert werden konnte. Obwohl die überwiegende Anzahl an Remissionen in den ersten Therapiemonaten zu beobachten war, wurde auch nach Abschluss der Induktionsbehandlung (9 Zyklen) eine Verbesserung der Ansprechraten beobachtet. Patienten über 75 Jahre, sowie Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Faktoren zeigten keinen Vorteil unter dem kombinierten Therapieprotokoll.

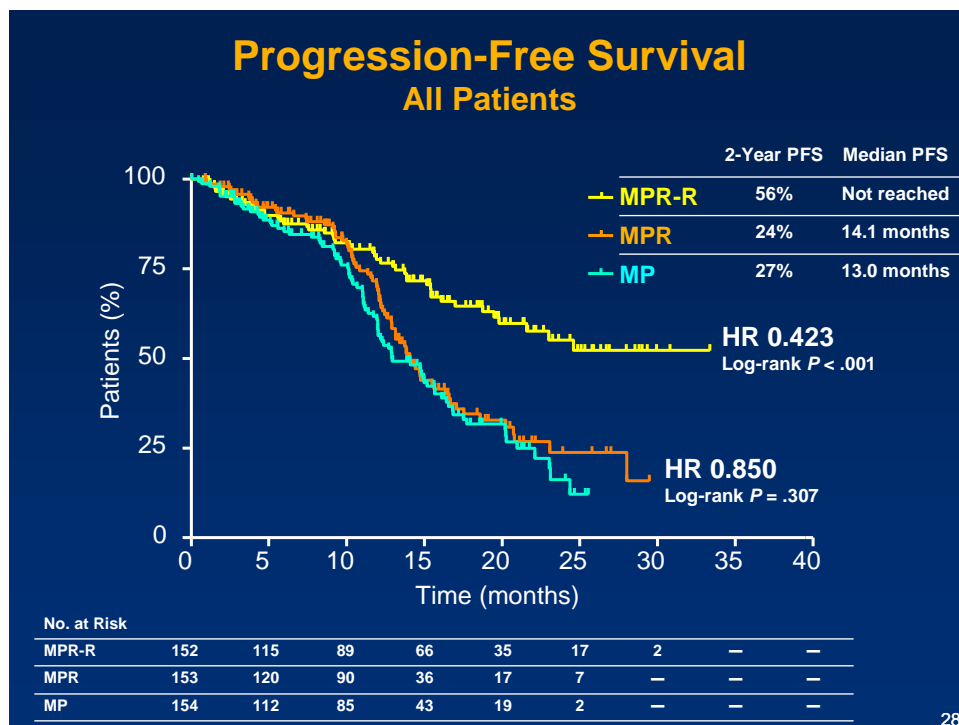
Bortezomib-Dexamethason (VD) vs. Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) vs. Bortezomib-Melphalan-Prednison (VMP)

Der Vergleich der drei genannten Behandlungsprotokolle bei älteren Patienten ergab keine relevanten Unterschiede. In der Induktionsphase wurden 8 Therapiezyklen und in der Erhaltungsphase 6 Zyklen Bortezomib verabreicht. Die Ansprechraten waren in allen 3 Gruppen vergleichbar (VD: 68%, VTD: 71%, VMP: 71%) ebenso das progressionsfreie Überleben. Allerdings wurden in der VTD Gruppe trendweise mehr Toxizitäten, insbesondere häufiger eine PNP beobachtet.

Melphalan-Prednison-Revlimid® (MPR) – gefolgt von Revlimid®-Erhaltungstherapie vs. Melphalan-Prednison-Revlimid® (MPR) vs. Melphalan-Prednison (MP)

MPR-R führte zu einer höheren Ansprechraten im Vergleich zu MP. Außerdem wurden die Therapieerfolge in kürzerer Zeit als mit MP erzielt. Beeindruckend war die Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 57% unter MPR-R Behandlung. Nach Progression war die Therapiedauer in allen 3 Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde gut toleriert, allerdings wurden in der Gruppe mit Erhaltungstherapie häufiger sekundäre Neoplasien beobachtet.

Abbildung 2. Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit MPR Induktionstherapie gefolgt von Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu MPR und MP Induktionsbehandlung



Intravenöse im Vergleich zur subkutanen Verabreichung von Bortezomib

Bortezomib wird üblicherweise intravenös durch eine langsame Injektion oder Kurzinfusion verabreicht. Nach intravenöser Injektion von Velcade kommt es zu etwa 10-mal höheren Plasmaspiegeln im Gegensatz zu subkutaner Verabreichung. Der Vergleich beider Applikationsformen zeigte gleiche Ansprechraten, die Nebenwirkungen fielen allerdings unter subkutaner Gabe deutlich geringer aus. Dies betraf insbesondere schwere Polyneuropathien, die nur halb so häufig wie unter intravenöser Verabreichung beobachtet wurden.

Neue Substanzen für die Myelomtherapie

Zahlreiche neue Substanzen befinden sich für die Therapie des multiplen Myeloms in klinischer Entwicklung. Zu den am umfangreichsten untersuchten Substanzen zählen Carfilzomib, Pomalidomid und der monoklonale Antikörper Elotuzumab. Mit Carfilzomib, einem irreversiblen Proteasominhibitor, der keine oder nur wenig Neuropathien und Neutropenien verursacht, wurden Ansprechraten von 54% bei Bortezomib-naiven, teilweise multipel vorbehandelten Patienten erzielt, während bei nicht vorbehandelten Patienten mit Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason eine Ansprechraten von 100% berichtet wurde.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason zeigte bei Bortezomib und Lenalidomid-resistenten Patienten eine bemerkenswerte Ansprechraten von 49%, schwere Neuropathien wurden nicht beobachtet.

Elotuzumab, ein monoklonaler Antikörper mit Spezifität gegen ein auf Myelomzellen vorhandenes Antigen (CS1), ist in der Monotherapie wenig wirksam, führte aber in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei umfangreich vorbehandelten Patienten zu einer beachtlichen Ansprechraten von 85%.

Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig