

31. Juli 2013

Aktueller Standard und neue Entwicklungen beim Multiplen Myelom

Patienten mit Multiplem Myelom (MM) haben von neuen Substanzen und der Stammzelltransplantation profitiert - sowohl ihr krankheitsfreies als auch Gesamtüberleben verlängerte sich in den letzten 10 Jahren kontinuierlich. Dennoch erleiden fast alle Patienten mit MM ein Rezidiv, so dass die Therapie dieser Knochenmarkserkrankung eine große Herausforderung bleibt. Zahlreiche neue Wirkstoffe und neue Strategien werden aktuell in klinischen Studien untersucht, mit dem Ziel, die Qualität der Remissionen noch weiter zu verbessern, damit eines Tages die Überlebenskurve von MM-Patienten ein Plateau bildet, als Ausdruck einer dauerhaften Krankheitskontrolle oder sogar Heilung. Der "4th Heidelberg Myeloma Workshop" bot eine Fülle von Information über aktuelle Forschungsergebnisse und Fortschritte in Diagnostik und Therapie des MM, die den Weg zu diesem Ziel ebnen könnten.

Die Biologie des MM wird heute besser verstanden als noch vor wenigen Jahren, wodurch sich neue therapeutische Angriffspunkte ergeben. So ist inzwischen bekannt, dass der Krankheitsverlauf beim MM nicht linear ist. Vielmehr verändert sich die "klonale Morphologie", im Verlauf der Krankheit verschwinden alte Klone und neue treten in Erscheinung. Das optimale Therapie-Timing bekommt somit einen noch höheren Stellenwert, und für jüngere MM-Patienten rücken Kombinationen mit neuen Medikamenten immer mehr in die Upfront-Therapie, erklärte Paul Richardson, Boston/USA.

Transplantation

Die Therapie-Strategie orientiert sich u.a. am Alter der Patienten. Jüngere Patienten (bis etwa 65/70 Jahre) werden - sobald eine Therapie indiziert ist - intensiver behandelt, mit einer Bortezomib-, Lenalidomid- oder Thalidomid-haltigen Initialtherapie gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT).

Weltweit intensiv untersucht wird die Tandem-Transplantation - die zweimalige Durchführung einer HDT mit autologer PBSCT im Abstand von wenigen Monaten oder eine autologe gefolgt von einer allogenen PBSCT. In der HD2-Studie der GMMG (German-Speaking Myeloma Multicenter Group), die kürzlich in Kyoto auf dem 14. Internationalen Myeloma Workshop präsentiert wurde, hatte sich zwischen einer Single- und einer Doppeltransplantation (2x autologe) kein Unterschied in der Überlebensrate ergeben, und nach diesen Daten ist die Doppeltransplantation nicht für alle Myelom-Patienten gerechtfertigt. Allerdings wandte Prof. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, ein, dass viele Patienten in dieser prospektiven Studie eine zweite Transplantation abgelehnt hätten und noch keine neuen Substanzen eingesetzt worden seien.

Durch die Kombination von autologer Stammzelltransplantation mit neuen zielgerichteten Substanzen können

tieferer molekulare Remissionen erzielt werden. Gemeinsame Studien der GMMG und der niederländischen Gruppe HOVON (HOVON50/GMMG-HD3 und HOVON 65/GMMG HD4) geben ein positives Signal für eine Tandem-Transplantation in Kombination mit neuen Substanzen. In der ersten Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder 3x VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) oder 3x AD plus Thalidomid (200-400 mg/d) als Induktionstherapie, gefolgt von CAD und Stammzellmobilisation. Es folgte eine HDT mit Melphalan (Mel. 200) und autologer PBSCT - entweder eine einzelne PBSCT oder Tandem-PBSCT mit einem Intervall von 3-6 Monaten. Patienten mit HLA-identischem Familienspender wurde eine nicht myeloablative allogene Transplantation nach HDT und autologer PBSCT empfohlen. Es folgte eine Erhaltungstherapie entweder mit Interferon- α oder Thalidomid. In der zweiten Studie bestand die Induktionstherapie entweder aus VAD oder PAD (Bortezomib, Adriamycin, Dexamethason) gefolgt von 1-2x HDT und autologer PBSCT mit anschließender Erhaltungstherapie mit Thalidomid oder Bortezomib. Hier kam es im PAD-Arm zu einem Gewinn an progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberlebenszeit.

Patienten in kompletter Remission nach autologer PBSCT haben eine gute Prognose und ein längeres Gesamtüberleben als Patienten, die keine Komplettremission erzielen. In der MM5-Studie wird deshalb eine zweite PBSCT nur noch bei Patienten durchgeführt, die nach der ersten PBSCT keine komplette Remission erzielten. Bei der MM5-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und prospektive Phase-III-Studie der GMMG-Studiengruppe zur Erstlinientherapie des MM. In der Studie werden zwei Bortezomib-haltige Induktionstherapien vor HDT verglichen sowie eine Lenalidomid-haltige Erhaltungstherapie über 2 Jahre oder angepasst an den Remissionsstatus. In der MM5-Studie wurde laut Goldschmidt im Rahmen eines Amendments, aufgrund der zu erwartenden rückläufigen Toxizität, insbesondere der Polyneuropathie, auf Bortezomib subkutan umgestellt.

"Bei Patienten mit einer rezidivfreien Zeit von > 12-18 Monaten und einer günstigen Zytogenetik kann eine Rezidivtransplantation noch gute Ergebnisse liefern", versicherte Goldschmidt. Dabei kann das Überleben durch den Einsatz neuer Substanzen in der Erhaltungstherapie verbessert werden. Die Studie ReLApsE evaluiert den Stellenwert der frühen vs. späten HDT beim MM im ersten bis dritten Rezidiv prospektiv und randomisiert.

"Einen potenziellen kurativen Ansatz stellt die allogene Transplantation dar", bemerkte Prof. Nicolaus Kröger, Hamburg. Nach klinischer Komplettremission entwickeln allogene Transplantierte häufiger eine molekulare Remission als Patienten nach autologer Transplantation. Eine interessante Beobachtung sei auch, dass sich bei Patienten nach allogener Transplantation häufig erst nach mehr als 3 Jahren eine molekulare Remission entwickle. Das Erreichen einer molekularen Remission betrachtete Prof. Kröger als eine Voraussetzung für die Heilung des MM.

Ältere Patienten

Als eine heute sehr zentrale Frage bezeichnete Prof. Hermann Einsele, Würzburg, die der Altersgrenze der HDT. Bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren ist die hochdosierte Melphalan-Therapie (Mel. 200) mittlerweile zum Behandlungsstandard geworden. Bei den älteren Patienten ist jedoch zur Zeit noch nicht klar, ob eine solche Therapie mit autologer PBSCT vergleichbar gut vertragen wird. Daher wurde eine Phase-III-Studie (DSMM II MM 60-70) der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) zur Prüfung des Stellenwerts der Induktionstherapie vor Stammzellmobilisierung und reduzierter Tandem-Hochdosis-Melphalan-Therapie bei Patienten im Alter 60-70 Jahre mit MM durchgeführt. Eingeschlossen waren 549 Patienten, das mediane Follow-up betrug 5,3 Jahre. Die

Analysen wurden im September 2012 vorgestellt, danach war das mediane PFS bei den 67-70-Jährigen mit 22,4 Monaten sogar besser als das der 64-66-Jährigen (20,5 Monate) und der 60-63-Jährigen (19,4 Monate).

In einer weiteren Studie der DSMM (DSMM XIII) werden ältere Patienten zwischen 60 und 75 Jahren untersucht, die im Studienarm A1 Lenalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung erhalten, im Vergleich zu Arm A2 mit einer altersangepassten Tandem-Transplantation mit einer reduzierten Dosis Melphalan (Mel. 140) sowie Induktionstherapie mit Lenalidomid + niedrig dosiertem Dexamethason vor der Transplantation und einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Transplantation.

Das Protein Cereblon konnte inzwischen als ein intrazelluläres Target von Lenalidomid identifiziert werden, das laut Dr. Marc-Steffen Raab, Heidelberg, mit der Empfindlichkeit gegenüber IMiDs korreliert.

Mit den neuen Substanzen und deren Kombinationen wird sich die Rolle der Transplantation neu definieren müssen. Es gibt Hinweise aus einer Studie von Kumar et al., dass eine Transplantation zu einem späteren Zeitpunkt im Vergleich zur initialen HDT keinen Einfluss auf das Überleben hat.

Zur Primärtherapie älterer Patienten stammten wichtige Daten aus der Studie der GIMEMA-Studiengruppe (Palumbo et al., #200, ASH 2012) mit VMPT-VT, berichtete PD Dr. Martin Kropff, Münster. Verglichen wurden jeweils 9 Zyklen VMP mit VMPT-VT (Bortezomib, Melphalan, Prednison, Thalidomid, gefolgt von Erhaltungstherapie mit Bortezomib und Thalidomid bis zum Progress), bei 511 Patienten > 65 Jahre (medianes Alter 71). Nach einem medianen Follow-up von 54 Monaten war das progressionsfreie Überleben (PFS=primärer Endpunkt) im VMPT-VT-Arm mit 35,3 Monaten signifikant besser als im VMP-Arm (24,8 Monate; $p < 0,0001$). Das mediane Gesamtüberleben war im VMPT-VT-Arm noch nicht erreicht und betrug im VMP-Arm 60,6 Monate.

Erhaltungstherapie

Nach den bisher zur Verfügung stehenden Daten hat eine Erhaltungstherapie mit den neuen Substanzen das Potenzial, nach autologer PBSCT das PFS und auch das Gesamtüberleben zu verbessern. Auch bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, kann eine Erhaltungstherapie das PFS verbessern. Als den derzeit besten Kandidaten für eine Erhaltungstherapie beim MM bezeichnete Prof. Philippe Moreau, Nantes/Frankreich, die immunmodulierende Substanz Lenalidomid.

Drei große Studien (1-3) zeigten übereinstimmend, dass Lenalidomid das PFS sowohl nach HDT als auch nach konventioneller Behandlung verbessert. Die Nebenwirkungen während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie waren gering, jedoch war die Inzidenz sekundärer Malignome erhöht.

Neue Substanzen

Inzwischen stehen mit Pomalidomid und Carfilzomib potente, neue Medikamente kurz vor der Zulassung in Europa. Richardson hob die hohe Aktivität von Carfilzomib hervor, die sich bei stark vorbehandelten Patienten im Rezidiv gezeigt hat. Für Pomalidomid hat das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) vor kurzem ein positives Gutachten abgegeben. Dies gilt für die Behandlung des rezidivierten und refraktären MM mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten, die mindestens 2 vorangegangene Therapien einschließlich Lenalidomid und Bortezomib erhalten und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben.

Es befinden sich noch eine Vielzahl weiterer Proteasominhibitoren in der klinischen Entwicklung (z.B. Ixazomib,

Oprozomib, Marizomib). Außerdem werden auch HDAC-Inhibitoren (Panobinostat, Vorinostat, ACY-1215) derzeit geprüft.

Antikörperbasierte Therapie

Eine noch sehr neue Strategie ist die Antikörper-basierte Therapie des MM, über die Prof. Sundar Jagannath, New York/USA, berichtete. Der gegen das von Myelomzellen hoch exprimierte CS1 gerichtete humanisierte IgG1-Antikörper Elotuzumab bewirkte bei vorbehandelten Patienten eine hohe Ansprechrate in einer Phase-II-Studie von Richardson et al. (ASCO 2011, #8014). Auf dem ASCO 2013 wurden weitere aktuelle Resultate einer Phase I/II-Studie von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vorgestellt (#8542). Die Ansprechrate auf die Kombination betrug 84%, das mediane PFS betrug 20,8 Monate unter der 10 mg/kg Dosis und 18,6 Monate unter der höheren Dosis von 20 mg/kg. Nebenwirkungen der Kombinationstherapie sind vorrangig hämatologischer Art. Es werden jetzt 2 multizentrische Phase-III-Studien durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Zugabe von Elotuzumab zu Lenalidomid und low-dose Dexamethason das PFS verlängern kann.

Als sehr vielversprechend bezeichnete Jagannath auch den Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, der sich in Kombination mit Lenalidomid und Bortezomib als effektiv erwiesen hat. Weitere Antikörper befinden sich in der klinischen Entwicklung, z.B. gegen IL-6 (Siltuximab), BAFF (Tabalumab), DKK1 (BHQ880), Lorvotuzumab, Tocilizumab.

Myelom-bedingte Nierenerkrankungen

Eine Niereninsuffizienz ist eine häufige Myelom-assoziierte Komplikation. Die Ursachen sind vielfältig. PD Dr. Katja Weisel, Tübingen, verwies darauf, dass meist die überschießende Produktion der Leichtketten im Knochenmark von MM-Patienten dafür verantwortlich seien. Zusammen mit dem Tamm-Horsfall-Protein - ein Glykoprotein in Tubuli und Sammelrohr der Niere - kommt es zur Ausfällung der Leichtketten. Dies kann zu einem raschen Verlust der Nierenfunktion führen. Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid sind hoch aktiv und sicher bei niereninsuffizienten MM-Patienten, betonte Weisel. Entscheidend für eine Wiederherstellung der Nierenfunktion ist ein rascher Therapiebeginn und ein Ansprechen auf die Behandlung, welches bei allen 3 Substanzen der Fall ist. Liegt allerdings bereits eine schwere Nierenfunktionseinschränkung vor, so wird ein Bortezomib-haltiges Regime empfohlen. Vielversprechend für diese Patientengruppe seien auch die neuen Substanzen Carfilzomib und Pomalidomid. Weisel verwies darauf, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion keinen Ausschluss von einer HDT bedeute. Ein wichtiges Ziel sei der konsequente Einschluss von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in laufende Studien. In den meisten klinischen Studien würden zur Zeit noch Patienten mit Niereninsuffizienz ausgeschlossen oder in zu geringem Maße berücksichtigt.

Tumor und Knochen

Der krankheitsbedingte gestörte Knochenstoffwechsel bei MM-Patienten bringt klinische Probleme mit sich. In erster Linie sind dies Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und die Gefahr von Hyperkalzämie. Bisphosphonate können skelettale Komplikationen verhindern, Zoledronat bezeichnete Prof. Gareth Morgan, Sutton/UK, als höchst wirksam, der Vorteil sei bereits innerhalb der ersten 4 Monate der Therapie zu sehen. Er riet, früh mit der Bisphosphonat-Therapie zu beginnen und kontinuierlich zu behandeln. Es würde keine Rationale dafür geben, die Therapie nach 2 Jahren zu beenden.

Prof. Franz Jakob, Würzburg, wies auch auf den knochenschonenden Effekt von Bortezomib hin. Dieser Proteasom-Inhibitor reguliert den gestörten Knochenstoffwechsel, indem er Osteoklasten hemmt und Differenzierung und Aktivität der knochenbauenden Osteoblasten steigert. Der RANKL-Antikörper Denosumab erweitert das therapeutische Spektrum der osteoprotektiven Substanzen. Einen Vorteil von Denosumab sieht Jakob in der guten Steuerbarkeit dieser Substanz. Neue therapeutische Strategien, die Knochenregeneration beim MM wiederherzustellen, werden derzeit klinisch geprüft, darunter Hemmstoffe des wnt-Signalwegs wie DKK1 und Sclerostin sowie Inhibitoren des BMP-Signalwegs wie Activin. Wie bei den Bisphosphonaten wird auch bei diesen Hemmstoffen neben der supportiven Wirkung ein direkter Anti-Tumor-Effekt diskutiert.

Anspruch und Realität

Die Richtlinien zur Diagnostik und Therapie des MM sind u.a. von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und dem Netzwerk der Comprehensive Cancer Center in Deutschland erarbeitet worden. Wie diese in der Praxis angekommen sind, ergab eine Therapieumfrage in Deutschland (TherapieMonitor, Goldschmidt und Kellermann 2011), die Goldschmidt vorstellte. Danach wird das ISS mittlerweile bei 75% der Patienten zur Prognosebestimmung genutzt. Inzwischen nutzen auch etwa 50% die CRAB-Kriterien für die Therapieentscheidung. Eine zytogenetische Untersuchung wird bei etwa zwei Drittel der Patienten durchgeführt. Eine Stammzelltransplantation erhält nur etwa die Hälfte der Patienten, die als Kandidaten (definiert über das Alter) dafür in Frage kommen würden. Zur Beurteilung des Ansprechens nach autologer Stammzelltransplantation werden unterschiedliche Kriterien verwendet. In der Primärtherapie haben Kombinationen mit Bortezomib einen Anteil von 66%. Erfreulicherweise wird der von der DGHO empfohlene Therapieplan in der Primärtherapie mehrheitlich eingehalten. Eine Erhaltungstherapie wird derzeit nur bei 7% der Patienten durchgeführt, bei der Hälfte mit Thalidomid, bei etwa 30% mit Lenalidomid (in Studien). Entgegen den Empfehlungen in den Leitlinien erhält ein Drittel der in der Erstdiagnose asymptomatischen Patienten eine Chemotherapie zur Tumormassereduktion. "In der Rezidivtherapie ist Lenalidomid erfreulicherweise sehr gut angekommen", so Goldschmidt. Patienten im Rezidiv nach Primärtherapie mit Bortezomib und einer Remissionsdauer > 6 Monate erhalten in 43% noch einmal Bortezomib im Rezidiv, 47% erhalten Lenalidomid.

Ausblick

Beim MM werden zunehmend kleinere Patientensubgruppen identifiziert, für die man nach Einschätzung von Raab in einigen Jahren spezielle Therapien anbieten können wird, wobei die Antikörper zunehmend an Bedeutung gewinnen werden. Dadurch werden auch die personalisierte Therapie beim MM eine immer wichtigere Rolle einnehmen und neben den bekannten Prognosefaktoren des International Staging Systems (ISS) und der Zytogenetik vermehrt individuelle biologische Unterschiede, Mutationen oder veränderte Signalkaskaden zum Tragen kommen.

as

4th Heidelberg Myeloma Workshop, 26.-27. April 2013, Heidelberg

Literaturhinweise:

- (1) Attal M, et al. N Engl J Med. 2012, 366(19): 1782-91.
- (2) Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2012, 366(19):1759-69.
- (3) McCarthy PL, et al. N Engl J Med. 2012, 366(19):1770-81.